МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

РАЧИНСЬКА ІВАННА ВАСИЛІВНА

УДК 616.36–003.826–06:616.24–002]–036–08::[616.98:578.834

ДИСЕРТАЦІЯ

ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ. ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ

222 – Медицина

22– Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник:
Хухліна Оксана Святославівна,
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2026

АНОТАЦІЯ

Рачинська Іванна Василівна «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою. Оптимізація лікування». − Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2026.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2026.

Дисертація присвячена вивченню особливостей коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, з оцінкою морфо–функціонального стану печінки, ендотелію, чинників гемостазу у взаємозв'язку з показниками оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, порушеннями ліпідного й вуглеводного обміну, плазмового протеолізу, фібринолізу, ступеня стеатозу та фіброзування печінки. Це дозволило вирішити актуальне науково–практичне завдання внутрішньої медицини – підвищити ефективність лікування із застосуванням етилметилгідроксипіридину сукцинату та комплексу похідних амінокислот і глутатіону.

Метою дослідження було підвищити ефективність лікування неалкогольного стеатогепатиту та негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою з урахуванням встановлених особливостей їх коморбідного перебігу.

Дослідження виконано з дотриманням положень ICH GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (04.04.1997), Гельсінської декларації ВМА (1964–2013), рекомендацій CIOMS та Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. Проведено відкрите когортне проспективне дослідження за участю 160 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні та амбулаторному обстеженні, та 30 практично здорових осіб. 90 хворих мали неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) з ожирінням і негоспітальну пневмонію (НГП), асоційовану з коронавірусною хворобою (КВХ). Групи порівняння становили 35 пацієнтів із негоспітальною пневмонією без ожиріння та неалкогольної жирової хвороби

печінки і 35 осіб із неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі ожиріння. Додатково виконано ретроспективний аналіз 200 медичних карт хворих на НГП середньої важкості (2020–2022 рр.), розподілених на 2 групи: 100 без НАЖХП та 100 із коморбідною НАЖХП.В усіх хворих діагностовано НГП середньої важкості третьої групи. COVID–19 з позитивними ПЛР–тестами було підтверджено за 5–10 днів до госпіталізації. Середній вік пацієнтів становив (53,8±3,3) року. Дослідження проводили у 2022–2025 рр. Пацієнтів обстежували в активну фазу НАСГ до лікування, на 10–й і 30–й день.

Проспективно вивчено 90 хворих на НАСГ із НГП середньої важкості, асоційованою з КВХ. У 100 % пацієнтів встановлено ожиріння I ступеня. Хворих рандомізовано на 3 групи: контрольну (дієта, емпірична антибактеріальна терапія НГП за настановами «Негоспітальна пневмонія у дорослих» (2019) та альфа–ліпоєва кислота 600 мг/д 30 днів); групу О2 (аналогічна терапія + комплекс похідних амінокислот і глутатіону 30 днів); основну (антибактеріальна терапія, альфа–ліпоєва кислота 600 мг/д 10 днів + етилметилгідроксипіридину сукцинат 100 мг в/в краплинно 10 днів). Оцінку проводили до лікування, на 10–й і 30–й день.

Застосовано клінічні, антропометричні, біохімічні, ультрасонографічні методи (з еластографією), показники пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного захисту (АОЗ), ендогенної інтоксикації, гемостазу, фібринолізу, протеолізу, Steato–test та статистичний аналіз.

Верифікацію соматичної патології здійснювали відповідно до МКХ–10/11. Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України №826 від 06.11.2014 та рекомендаціями EASL (2023) за наявності критеріїв виключення інших хронічних дифузних захворювань печінки і результатів ультрасонографії із зсувнохвильовою еластографією. Ожиріння діагностували відповідно до Наказу МОЗ України №16 від 14.01.2013, класифікації ВООЗ (1997) та клінічної настанови «Ожиріння у дорослих» (2023), затвердженої Наказом МОЗ №427 від 03.03.2023. Діагностику та лікування негоспітальної пневмонії проводили згідно з адаптованою клінічною настановою (2019), а коронавірусної хвороби – відповідно до наказів МОЗ України №722 від 28.03.2020 та №762 від 02.04.2020.

Встановлено, що коморбідність НАСГ, ожиріння та НГП, асоційованої з КВХ, супроводжується значно тяжчим клінічним перебігом порівняно з ізольованим НАСГ: астено–вегетативний синдром зростав у 2,3 рази, диспепсичний – у 3,8, абдомінально–больовий – у 8,3, холестатичний – у 3,7 рази ($p<0,05$). Частіше реєстрували мезенхімальне запалення, холестаз і печінковоклітинну недостатність (у 2,3 рази), вищий ступінь стеатозу (гепаторенальний індекс (ГРІ) – у 2,1 рази). Частота S3 стеатозу переважала у 4,0 рази ($p<0,05$).

Коморбідний перебіг НГП і НАСГ асоціювався з більш вираженими порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну: інсулінорезистентність зростала у 2,9 рази проти 2,0 при НАСГ без НГП, відзначено глибший ліпідний дисбаланс із підвищенням загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), триацилгліцеролів та індексу атерогенності ($p<0,05$), що сприяло прогресуванню стеатозу (HSI – у 2,3 рази, LFS – у 13,1 рази).

Зафіксовано посилення оксидативного стресу (показники ПОЛ у 1,8–2,3 рази), метаболічної інтоксикації та дефіцит антиоксидантного захисту (глутатіон знижувався у 1,7 рази проти 1,4). Виявлено гіперкоагуляційний синдром (підвищення ПТІ, Д–димеру, фібриногену), зниження антитромбіну ІІІ (АТІІІ), тромбоцитів і фібринолітичного потенціалу (сумарна фібринолітична активність (СФА), ферментативна фібринолітична активність (ФФА)), дефіцит NO та дисбаланс компонентів позаклітинного матриксу ($p<0,05$), що сприяло фіброзуванню печінки й легень.

Коморбідний НАСГ обтяжував перебіг пневмонії: частіше реєстрували біль у грудній клітці, лихоманку, задишку, міалгії, астенію, нудоту, діарею, двобічні ураження легень (у 1,8 рази), сатурацію 90–92 % (у 1,8 рази), лейко– та тромбоцитопенію, підвищення ШОЕ, фібриногену, феритину, С–реактивного протеїну (СРП) ($p<0,05$).

Додавання етилметилгідроксипіридину сукцинату протягом 10 днів забезпечило достовірно краще зниження індексу тяжкості пневмонії, нормалізацію сатурації та відновлення оксидантно–антиоксидантного гомеостазу ($p<0,05$), а також зменшення клінічних і біохімічних проявів НАСГ ($p<0,05$).

Застосування комплексу похідних амінокислот і глутатіону упродовж 30 днів сприяло більш вираженому регресу клінічних синдромів, нормалізації показників цитолізу, мезенхімального запалення та гіперкоагуляції, покращенню морфо–функціонального стану печінки й ендотелію, оптимізації ліпідного спектру та глікемії, зниженню інсулінорезистентності (HOMA), ендотоксикозу, системного протеолізу, ступеня стеатозу (HSI, LFS) і гальмуванню фіброзу ($p<0,05$).

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексного аналізу клінічних особливостей перебігу метаболічно–асоційованого неалкогольного стеатогепатиту, морфо–функціональних змін печінки та легень, метаболічних розладів (ліпідний спектр крові, глікемія та їх регуляція), інтенсивності оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, показників гемостазу, фібринолізу, протеолізу та закономірностей фіброзування печінки встановлено патогенетичні механізми взаємообтяження і прогресування НАСГ за коморбідності негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, що стало підґрунтям для удосконалення лікування із застосуванням комплексу похідних амінокислот і глутатіону та етилметилгідроксипіридину сукцинату.

Показано, що коморбідність із НГП супроводжується зростанням частоти клінічних синдромів стеатогепатиту (астено–вегетативного, диспепсії, абдомінального дискомфорту, холестазу), підвищенням ступеня стеатозу гепатоцитів ($p<0,05$), а також більшою частотою мезенхімального запалення, холестазу та печінковоклітинної недостатності.

Встановлено, що поєднаний перебіг НАСГ і НГП асоціюється з вираженішими порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну: підвищенням постпрандіальної глікемії, інсулінемії та інсулінорезистентності (у 2,9 рази проти 2,0 при ізольованому НАСГ), глибшим ліпідним дисбалансом із зростанням загального холестеролу, ХС ЛПНЩ, триацилгліцеролів та індексу атерогенності, що супроводжується прогресуванням стеатозу печінки (HSI – у 2,3 рази, LFS – у 13,1 рази).

Доведено, що посилення оксидативного стресу (малоновий альдегід, ізольовані подвійні зв’язки, дієнові кон’югати у 1,8–2,3 рази; $p<0,05$), метаболічної

інтоксикації (середньомолекулярні пептиди (СМП), лейкоцитарні індекси інтоксикації (ЛІІ)) та дефіцит антиоксидантного захисту (глутатіон у 1,7 рази проти 1,4) сприяють ушкодженню печінки та прогресуванню НАСГ.

Визначено, що маркерами прогресування стеатогепатиту є гіперкоагуляційний стан (зниження АТІІІ, підвищення Д–димеру, фібриногену), пригнічення фібринолізу (СФА, ФФА), дефіцит NO та дисбаланс метаболітів сполучної тканини (зростання білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП), гексозамінів, фукози, не зв'язаної з білком (НБ), зниження вільного оксипроліну (ВОП), активація протеолізу й пригнічення колагенолізу) ($p<0,05$), що сприяє фіброзувальним змінам у печінці та легенях.

Показано, що коморбідний НАСГ з ожирінням обтяжує перебіг пневмонії: частіше реєструють двобічні ураження легень (у 1,8 рази), сатурацію кисню 90–92 % (у 1,8 рази), лейко–, лімфо– та тромбоцитопенію, підвищення ШОЕ, фібриногену, феритину, СРП ($p<0,05$).

Доповнено патогенетичну концепцію взаємообтяження НАСГ та НГП, що характеризується активацією ліпідного дистрес–синдрому, інсулінорезистентності, оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації та системного протеолізу на тлі дефіциту системи глутатіону з формуванням гіперкоагуляційного синдрому та пригніченням фібринолізу ($p<0,05$), що призводить до посилення стеатозу та фіброзування печінки.

Обґрунтовано ефективність включення комплексу похідних амінокислот і глутатіону та етилметилгідроксипіридину сукцинату до комплексної терапії НАСГ і НГП, що забезпечує зниження частоти та інтенсивності клінічних і біохімічних синдромів, ступеня стеатозу гепатоцитів, індексу атерогенності, інсулінорезистентності, ендогенної інтоксикації та оксидативного стресу.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.

На підставі комплексного дослідження патогенезу НАСГ і коронавірусної хвороби, ускладненої пневмонією, розширено уявлення про клініко–патогенетичні особливості перебігу та механізми їх прогресування. Встановлено, що поєднання НАСГ, ожиріння та негоспітальної пневмонії формує взаємообтяжувальний

патологічний континуум, у межах якого системне запалення, інсулінорезистентність та оксидативний стрес потенціюють ушкодження печінкової й легеневої тканини з розвитком стійких метаболічних, коагуляційних та ендотеліальних розладів.

Показано, що активація пероксидного окиснення ліпідів у поєднанні з виснаженням антиоксидантного захисту супроводжується зростанням ендогенної інтоксикації та дисбалансом позаклітинного матриксу, що сприяє прогресуванню стеатозу й фіброзувальних реакцій; зміни гемостазу та фібринолізу корелюють із тяжкістю клінічних проявів.

Застосування ультрасонографії із зсувнохвильовою еластографією у поєднанні з інтегральними індексами стеатозу та фіброзу й розширеним біохімічним профілем підвищує точність стратифікації пацієнтів і обґрунтовує індивідуалізацію терапевтичних підходів.

Одержані результати впроваджені в практичну діяльність терапевтичних, гастроентерологічного відділень ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни», КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», підрозділу «Лікарні Князя Лева» КНП Львівського територіального медичного об’єднання №2 «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «Вінницького обласного клінічного реабілітаційного центру ветеранів війни та радіаційного захисту населення Вінницької обласної ради», а також в науково–педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, кафедри внутрішньої медицини, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, кафедри внутрішньої медицини №2 ДНП «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького», кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедр внутрішньої медицини Тернопільського НМУ ім. І.Я.Горбачевського, Полтавського ДМУ МОЗ України.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, стеатотична хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, COVID–19, метаболічний синдром, стеатоз печінки, стеатогепатит, фіброз печінки, ожиріння, фактори ризику, стеатоз, фіброз, лікування, ліпіди, інсулінорезистентність.

ABSTRACT

Rachynska Ivanna Vasylivna "Features of the Comorbid Course of Non–Alcoholic Steatohepatitis and Community–Acquired Pneumonia Associated with Coronavirus Disease. Optimization of Treatment" – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

The dissertation is devoted to the study of the characteristics of the comorbid course of non–alcoholic steatohepatitis (NASH), obesity, and community–acquired pneumonia associated with coronavirus disease, with assessment of the morphofunctional state of the liver, endothelium, and hemostatic factors in relation to indicators of oxidative stress, endogenous intoxication, disorders of lipid and carbohydrate metabolism, plasma proteolysis, fibrinolysis, and the degree of hepatic steatosis and fibrosis. This made it possible to address a relevant scientific and practical problem of internal medicine–improving treatment efficacy through the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate and a complex of amino acid derivatives and glutathione.

The aim of the study was to improve the effectiveness of treatment of non–alcoholic steatohepatitis and community–acquired pneumonia associated with coronavirus disease, taking into account the identified features of their comorbid course.

The study was conducted in accordance with ICH GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the WMA Declaration of Helsinki (1964–2013), CIOMS recommendations, and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009.

An open prospective cohort study was carried out involving 160 patients receiving inpatient treatment and outpatient follow–up and 30 practically healthy individuals. Ninety patients had non–alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with obesity and community–acquired pneumonia (CAP) associated with coronavirus disease (COVID–19). The comparison groups consisted of 35 patients with community–acquired pneumonia without obesity and without NAFLD and 35 individuals with NAFLD in the presence of obesity. In addition, a retrospective analysis of 200 medical records of patients with moderate CAP (2020–2022) was performed, divided into two groups: 100 without NAFLD and 100 with comorbid NAFLD.

All patients were diagnosed with moderate CAP (group III). COVID–19 was confirmed by positive PCR tests 5–10 days before hospitalization. The mean age of patients was 53.8 ± 3.3 years. The study was conducted in 2022–2025. Patients were examined during the active phase of NASH before treatment, and on days 10 and 30.

Ninety patients with non–alcoholic steatohepatitis and moderate community–acquired pneumonia associated with coronavirus disease were prospectively studied. Grade I obesity was diagnosed in 100% of patients. The patients were randomized into three groups: a control group (diet, empirical antibacterial therapy for community–acquired pneumonia according to the 2023 guidelines and alpha–lipoic acid 600 mg/day for 30 days); group O2 (the same therapy plus Livodinol® MAX for 30 days); and the main group (antibacterial therapy, alpha–lipoic acid 600 mg/day for 10 days, and ethylmethylhydroxypyridine succinate 100 mg intravenously by drip infusion for 10 days). Evaluation was performed before treatment and on days 10 and 30.

Clinical, anthropometric, biochemical, and ultrasonographic methods with elastography were applied, along with assessment of lipid peroxidation, antioxidant defense, endogenous intoxication, hemostasis, fibrinolysis, proteolysis, Steato–test indices, and statistical analysis. Somatic pathology was verified according to ICD–10/11. The diagnosis of non–alcoholic steatohepatitis was established in accordance with the unified clinical protocol of the Ministry of Health of Ukraine and EASL recommendations, with exclusion of other chronic diffuse liver diseases and confirmation by ultrasound with shear–wave elastography. Obesity was diagnosed according to national regulations and

WHO classification. Diagnosis and treatment of community–acquired pneumonia and coronavirus disease were performed according to national clinical guidelines.

It was established that comorbidity of non–alcoholic steatohepatitis, obesity, and community–acquired pneumonia associated with coronavirus disease was accompanied by a significantly more severe clinical course compared with isolated non–alcoholic steatohepatitis: asthenovegetative syndrome increased 2.3–fold, dyspeptic syndrome 3.8–fold, abdominal pain syndrome 8.3–fold, and cholestatic syndrome 3.7–fold ($p<0.05$). Mesenchymal inflammation, cholestasis, and hepatocellular insufficiency were recorded more frequently (2.3–fold), along with a higher degree of steatosis (hepatorenal index increased 2.1–fold). The frequency of S3 steatosis predominated fourfold ($p<0.05$).

The comorbid course of community–acquired pneumonia and non–alcoholic steatohepatitis was associated with more pronounced disturbances of carbohydrate and lipid metabolism: insulin resistance increased 2.9–fold versus 2.0–fold in isolated non–alcoholic steatohepatitis, with deeper lipid imbalance characterized by elevated total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, and atherogenic index ($p<0.05$), contributing to progression of hepatic steatosis (HSI increased 2.3–fold; LFS 13.1–fold).

Enhanced oxidative stress (lipid peroxidation markers increased 1.8–2.3 times), metabolic intoxication, and antioxidant deficiency (glutathione decreased 1.7–fold versus 1.4–fold) were documented. A hypercoagulable state was identified, characterized by increased prothrombin index, D–dimer, and fibrinogen, reduced antithrombin III, platelet count, and fibrinolytic potential, nitric oxide deficiency, and extracellular matrix imbalance ($p<0.05$), promoting hepatic and pulmonary fibrosis.

Comorbid non–alcoholic steatohepatitis aggravated pneumonia, with more frequent chest pain, fever, dyspnea, myalgia, asthenia, nausea, diarrhea, bilateral lung involvement (1.8–fold), oxygen saturation of 90–92% (1.8–fold), leukopenia and thrombocytopenia, and elevated ESR, fibrinogen, ferritin, and C–reactive protein ($p<0.05$).

Addition of ethylmethylhydroxypyridine succinate for 10 days provided significantly greater reduction in pneumonia severity, normalization of oxygen saturation, restoration of oxidant–antioxidant homeostasis, and reduction of clinical and biochemical manifestations of non–alcoholic steatohepatitis ($p<0.05$). The 30–day administration of a

complex of amino acid derivatives and glutathione contributed to a more pronounced regression of clinical syndromes, normalization of cytolysis markers, mesenchymal inflammation, and hypercoagulation, improvement of the morpho–functional state of the liver and endothelium, optimization of the lipid profile and glycemia, reduction of insulin resistance (HOMA index), endotoxicosis, systemic proteolysis, and the degree of hepatic steatosis (HSI, LFS), as well as inhibition of fibrosis progression ($p < 0.05$).

Scientific novelty lies in the identification of pathogenetic mechanisms of mutual aggravation and progression of non–alcoholic steatohepatitis in comorbidity with coronavirus–associated community–acquired pneumonia, based on a comprehensive analysis of clinical features, metabolic disorders, oxidative stress, endogenous intoxication, hemostasis, fibrinolysis, proteolysis, and fibrosis patterns, which substantiated optimization of therapy with a complex of amino acid derivatives and glutathione and ethylmethylhydroxypyridine succinate.

It was shown that comorbidity with pneumonia is accompanied by increased frequency of steatohepatitis clinical syndromes, higher hepatocyte steatosis grade, and greater prevalence of mesenchymal inflammation, cholestasis, and hepatocellular insufficiency. Combined non–alcoholic steatohepatitis and pneumonia was associated with more pronounced lipid and carbohydrate metabolism disorders, increased postprandial glycemia, insulinemia, insulin resistance, and deeper lipid imbalance, accompanied by progression of hepatic steatosis. Enhancement of oxidative stress, metabolic intoxication, and antioxidant deficiency contributes to liver injury and progression of non–alcoholic steatohepatitis.

Markers of steatohepatitis progression were identified as hypercoagulation, suppressed fibrinolysis, nitric oxide deficiency, imbalance of connective tissue metabolites, enhanced proteolysis, and reduced collagenolysis, promoting fibrotic changes in the liver and lungs. Comorbid non–alcoholic steatohepatitis with obesity aggravated pneumonia, manifested by more frequent bilateral lung involvement, oxygen desaturation, cytopenias, and elevated inflammatory markers.

The pathogenetic concept of mutual aggravation of non–alcoholic steatohepatitis and community–acquired pneumonia was expanded, characterized by activation of lipid

distress syndrome, insulin resistance, oxidative stress, endogenous intoxication, and systemic proteolysis against glutathione system deficiency, leading to hypercoagulation, suppressed fibrinolysis, intensified hepatic steatosis, and fibrosis.

The effectiveness of including a complex of amino acid derivatives and glutathione and ethylmethylhydroxypyridine succinate in complex therapy of non–alcoholic steatohepatitis and community–acquired pneumonia was substantiated, ensuring reduction in the frequency and intensity of clinical and biochemical syndromes, hepatocyte steatosis degree, atherogenic index, insulin resistance, endogenous intoxication, and oxidative stress.

Practical significance. Comprehensive investigation of NASH and COVID–19 complicated by pneumonia expanded understanding of clinical and pathogenetic features and mechanisms of progression. The combination of shear–wave elastography with integrated steatosis and fibrosis indices and extended biochemical profiling improves patient stratification and individualization of therapy.

The obtained results have been implemented in the clinical practice of the therapeutic and gastroenterology departments of the Municipal Non–Profit Enterprise “Chernivtsi Emergency Medical Care Hospital,” the Municipal Non–Profit Enterprise “Chernivtsi Regional Hospital for War Veterans,” the Municipal Non–Profit Enterprise “Ternopil Municipal City Hospital No. 2,” the “Prince Lev Hospital” unit of the Municipal Non–Profit Enterprise of the Lviv Territorial Medical Association No. 2 “Clinical Hospital for Planned Treatment, Rehabilitation, and Palliative Care,” the Municipal Non–Profit Enterprise “Vinnytsia Regional Clinical Rehabilitation Center for War Veterans and Radiation Protection of the Population of the Vinnytsia Regional Council.” In addition, the results have been incorporated into the scientific and educational process of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, the Department of Internal Medicine, and the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Bukovinian State Medical University; the Department of Internal Medicine of Medical Faculty No. 2 of Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pyrohov; the Department of Internal Medicine No. 2 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University; the Department of Therapy and Family Medicine of I. Ya.

Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; as well as the Departments of Internal Medicine of I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University and Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Keywords: community–acquired pneumonia, steatotic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, COVID–19, metabolic syndrome, hepatic steatosis, steatohepatitis, liver fibrosis, obesity, risk factors, steatosis, fibrosis, treatment, lipids, insulin resistance.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Хухліна О, **Рачинська І**, Мандрик О, Ткач Є. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):46-55. doi: 10.35339/ekm.2024.93.1.krm **(Фахове видання категорії Б)** (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

2. Рачинська І, Хухліна О. Ефективність застосування комплексу похідних амінокислот при жировій хворобі печінки у хворих на негоспітальну пневмонію. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11(57):3570-84. doi: 10.52058/2786-4952-2025-11(57)-3570-3584%20 **(Фахове видання категорії Б)** (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

3. Хухліна О, **Рачинська І.** Динаміка клінічних синдромів, показників сатурації кисню та оксидантно-антиоксидантного гомеостазу під впливом етилметилгідроксипіридину сукцинату у хворих на негоспітальну пневмонію середньої тяжкості за коморбідності зі стеатотичною хворобою печінки, асоційованою з метаболічною дисфункцією. Клінічна та експериментальна патологія. 2025;24(3):47-54. doi: 10.24061/1727-4338.XXIV.3.93.2025.07 **(Фахове видання категорії Б)** (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

4. Khukhlina OS, **Rachynska IV**. Features of lipid metabolism and liver steatosis indices in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with comorbid community-acquired pneumonia. Буковинський медичний вісник. 2025;29(4):95-102. doi: 10.24061/2413-0737.29.4.116.2025.16 **(Фахове видання**

категорії Б) (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

5. **Рачинська І,** Хухліна О. Гіперкоагуляційні та фіброзувальні маркери прогресування неалкогольного стеатогепатиту при COVID-19-асоційованій негоспітальній пневмонії. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2026;1:2628-38. doi: 10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2628-2638 **(Фахове видання категорії Б)** (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. **Рачинська І.** Застосування ліпіну в комплексній терапії COVID-асоційованих пневмоній. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 6, 8, 13; Чернівці. Чернівці; 2023, с. 160-1.

7. **Рачинська І.** Вплив вірусу SARS-COV-2 на печінкову тканину за коморбідності зі стеатотичною хворобою печінки. В: Матеріали 105-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (присвячена 80-річчю БДМУ); 2024 Лют 5, 7, 12; Чернівці. Чернівці; 2024, с. 160-1.

8. **Рачинська І,** Мандрик О, Йоник В. Особливості впливу вірусу sars-cov-2 на печінкову тканину. In: Proceedings of the 9th International Scientific and Practical Conference «Current challenges of science and education»; 2024 May 6-8; Berlin, Germany. Berlin; 2024, p. 130. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

9. Мандрик О, **Рачинська І,** Баблонюк А. Зміни показників амінотрансфераз у пацієнтів з негоспітальною пневмонією за коморбідності зі стеатотичною хворобою

печінки. In: Proceedings of the XIX International Scientific and Practical Conference «Introduction of new technologies to improve education»; 2024 May 13-15; Rome, Italy. Rome; 2024, p. 215. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

10. **Рачинська І,** Мандрик О, Гальченко Б. Клінічний перебіг стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією. In: Proceedings of the 5th International scientific and practical conference «European congress of scientific achievements»; 2024 May 20-22; Barcelona, Spain. Barcelona; 2024, p. 95. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

11. **Рачинська І**, Хухліна О. Зміни біохімічних показників маркерів пошкодження та функціонального стану печінки у пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки за ізольованого перебігу та коморбідності з негоспітальною пневмонією. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації». Погляд молодих вчених; 2024 Лис 6-7; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 29. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

12. **Рачинська І.** Features of ultrasonographic changes in liver tissue in comorbid course of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and community-acquired pneumonia. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з між нар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 3, 5, 10; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 140-1.

13. Декальчук С, **Рачинська І.** Особливості перебігу негоспітальної пневмонії у осіб, інфікованих коронавірусом. В: Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Харків. Інновації у медицині: сучасні виклики та розвиток науки молодими вченими в умовах військового часу»; 2025 Тра 15–16; Харків. Харків; 2025, с. 20. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел*

літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).

14. **Рачинська І,** Хухліна О. Динаміка показників ліпідного спектру крові у пацієнтів зі стеатотчиною хворобою печінки та негоспітальною пневмонією. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2025 Лис 5–6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 68. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку)*

15. **Рачинська І**, Хухліна О. Ефективність етилметилгідроксипіридину сукцинату в комплексній терапії негоспітальної пневмонії середньої тяжкості у хворих із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2025 Лис 5–6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 58. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

16. **Рачинська І**, Хухліна О. Зміни біохімічних показників у пацієнтів на негоспітальну пневмонію за коморбідності з стеатотичною хворобою печінки, асоційованою з метаболічною дисфункцією. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2025 Лис 5–6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 58. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

17. **Рачинська І,** Хухліна О. Зміна показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на стеатотичну хворобу печінки, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування комплексом похідних амінокислот. В: Матеріали XIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Клінічна фармакологія як невід'ємне досягнення позитивного результату роботи лікаря та фармацевта»; 2025 Лис 13-14; Вінниця. Вінниця; 2025, с. 71-3. *(Дисертантом особисто проведено*

аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).

18. **Рачинська І**. Efficacy of the amino acid comples in the correction of the metabolic and oxidative disorders in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic disease and COVID-19-associated community-acquired pneumonia. В: Матеріали 107-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2026 Лют 2, 4, 9; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2026, с. 126-7.

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

19. **Рачинська ІВ,** Хухліна ОС, Мандрик ОЄ. Вплив гострої коронавірусної хвороби на печінкову тканину (огляд літератури). Art of Medicine. 2023;2:234-7. doi 10.21802/artm.2023.2.26.234 **(Фахове видання категорії Б)** (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

20. **Rachynska IV.** Clinical features of community-acquired pneumonia associated with COVID-19. In: Khukhlina OS, editor. Clinical course and pathomorphological features of coronavirus disease comorbid to community-acquired pneumonia and anemic conditions: monograph. Chernivtsi; 2026, p. 33-51. URL: https://dspace.bsmu.edu.ua/handle/123456789/27833 *(Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала розділ монографії до друку).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 22
ВСТУП 24
РОЗДІЛ 1. Стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією (неалкогольний стеатогепатит): сучасні відомості про клінічний перебіг, патогенетичні механізми взаємообтяження із ожирінням за умов коморбідності з негоспітальною пневмонією коронавірусної етіології, сучасні підходи до менеджменту (огляд літератури) 38
1.1. Епідеміологія, етіологічні чинники, номенклатура стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією / неалкогольного стеатогепатиту, залежно від фонових захворювань, частота коморбідності з негоспітальною пневмонією коронавірусної етіології 38
1.2. Ключові патогенетичні та патофізіологічні аспекти стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, у хворих на ожиріння 39
1.3. Діагностичні та класифікаційні шкали, маркери стеатозу, запалення печінки, фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті 42
1.4. Патогенез взаємообтяження стеатотичної хвороби, асоційованої з метаболічною дисфункцією, та коронавірусної хвороби, вплив COVID–19 на перебіг захворювань печінки 44
1.5. Сучасні підходи до лікування стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією. Досвід застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату та комплексу амінокислот (адеметіоніну, ацетилцистеїну, глутатіону) в реабілітації пацієнтів зі стеатогепатитом та коморбідною негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою 48
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження 65
2.1. Дизайн дослідження 65
2.2. Клінічна характеристика обстежених осіб 67
2.3 Методи дослідження 77

РОЗДІЛ 3. Особливості клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту з ізольованим перебігом та за коморбідності з негоспітальною пневмонією коронавірусної/ вірусно–бактеріальної етіології 86
РОЗДІЛ 4. Характеристика порушень метаболізму вуглеводів і ліпідів, інтенсивності оксидативного стресу, протеолітичних процесів, системи гемостазу, фібринолітичної активності та ендотеліальної дисфункції як детермінант прогресування неалкогольного стеатогепатиту за умов коморбідності з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою 97
4.1. Оцінка показників глікемічного профілю, ліпідного складу сироватки крові та маркерів інсулінорезистентності у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом залежно від поєднання з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою 97
4.2. Оцінка стану оксидантно–антиоксидантної рівноваги, маркерів ендотоксикозу, протеолітичної активності, параметрів коагуляційного і тромбоцитарного гемостазу, фібринолізу та функціональної здатності ендотелію у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом залежно від коморбідності з негоспітальною пневмонією асоційованою з коронавірусною хворобою 99
4.3 Стан компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від коморбідної негоспітальної пневмонії . 105
РОЗДІЛ 5. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії коронавірусного та вірусно–бактеріального генезу в монопатології та при поєднанні з метаболічно асоційованим стеатогепатитом 109
РОЗДІЛ 6. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту та коморбідної негоспітальної пневмонії коронавірусної/вірусно–бактеріальної етіології із додаванням комплексу амінокислот та етилметилгідроксипіридину сукцинату 116
6.1 Динаміка клінічних синдромів, показників сатурації кисню та оксадантно–антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу, деяких показників гемостазу, фібринолізу, протеолізу під впливом етилметилгідроксипіридину сукцинату у

хворих на негоспітальну пневмонію середньої важкості за коморбідності зі неалкогольним стеатогепатитом 116
6.2 Результативність використання комбінації похідних амінокислот при лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у хворих на негоспітальну пневмонію 126
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 139
ВИСНОВКИ 167
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 171
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 173
ДОДАТКИ 211

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОЗ	–	антиоксидантний захист
АлАТ	–	аланінамінотрансфераза
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
АТ ІІІ	–	антитромбін ІІІ
БЗОП	–	білковозв’язаний оксипролін
ВЖК	–	вільні жирні кислоти
ВОП	–	вільний оксипролін
ВРОЛ	–	вільнорадикальне окиснення ліпідів
ГА	–	гексозаміни
ГВ	–	глутатіон відновлений
ГГТ	–	гама–глутамілтрансфераза
ГРІ	–	гепаторенальний індекс
ГЦК	–	гепатоцелюлярна карцинома
ДК	–	дієнові кон’югати
ЕІ	–	ендогенна інтоксикація
ЖЄЛ	–	життєва ємність легень
ЗХС	–	загальний холестерол
ІА	–	індекс атерогенності
ІЛАА	–	інтенсивність лізису азоальбуміну
ІЛАК	–	інтенсивність лізису азоказеїну
ІЛК	–	інтенсивність лізису азоколу
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІПЗ	–	ізольовані подвійні зв’язки
ІР	–	інсулінорезистентність
КВХ	–	коронавірусна хвороба
ЛІІ	–	лейкоцитарні індекси інтоксикації
ЛФ	–	лужна фосфатаза

МА ер	–	малоновий альдегід еритроцитів
МС	–	метаболічний синдром
НАЖХП	–	неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	–	неалкогольний стеатогепатит
НГП	–	негоспітальна пневмонія
ОМБ	–	окиснювальна модифікація білків
ОС	–	оксидативний стрес
ОТ	–	обвід талії
ПКН	–	печінково–клітинна недостатність
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів
ПТГ	–	порушення толерантності до глюкози
СРБ	–	С–реактивний білок
СМП	–	середньомолекулярні пептиди
СТ	–	сполучна тканина
СХП МА	–	стеатотична хвороба печінки, асоційована
(MASLD)	–	з метаболічною дисфункцією
СФА	–	сумарна фібринолітична активність
ТГ	–	триацилгліцероли
УСГ	–	ультрасонографія
ФП	–	фіброз печінки
Фукоза НБ	–	фукоза, не зв'язана з білком
ФФА	–	ферментативна фібринолітична активність
ХС ЛПНЩ	–	холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ХС ЛПВЩ	–	холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ЦП	–	цироз печінки
HbA1c	–	глікозильований гемоглобін
NO	–	монооксид нітрогену
SARSCoV2	–	коронавірус
SpO2	–	сатурація кисню

ВСТУП

Актуальність теми дисертації зумовлена суттєвим зростанням у світі та в Україні рівня захворюваності на Неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) або, згідно з сучасним формулюванням, запровадженим Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) (2023), Стеатотичну хворобу печінки, що пов'язана з метаболічною дисфункцією (СХП МД), та різноманітністю супутніх патологій [55,101,251]. Починаючи з 2019 року, частою коморбідною патологією НАЖХП/СХПМД є COVID–19, що перебігає з негоспітальною пневмонією (НГП) вірусного або вірусно–бактеріального походження та гострим респіраторним дистрес–синдромом (ГРДС) [5,9,54,85].

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – це запально–дисметаболічне ураження печінки, що становить 25,0 % випадків НАЖХП. У НАСГ може трансформуватися стеатоз печінки із низьким рівнем запальної активності, водночас, стеатоз печінки і стеатогепатит можуть прогресувати до фіброзу (стадія F1–3) та цирозу печінки (ЦП) (стадія F4) у 25,0 % хворих [14,106,114,184,246]. На сьогодні НАЖХП/СХПМД визнана найпоширенішою печінковою патологією глобально та виступає ключовою причиною формування термінальних стадій захворювання – ЦП із печінково–клітинною недостатністю (ПКН) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), що вимагають трансплантації органа [56,242]. У середньому НАЖХП виявляють у 24,0–48,0 % світового населення [14,17,179,291]. Водночас, серед осіб з ожирінням та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу показник захворюваності перевищує 76 % [247].

До 2023 року за походженням жирову хворобу печінки поділяли на алкогольну та неалкогольну (МКХ–10: К76.0 – жирова печінка, не класифікована в інших рубриках) [100]. У 2023 році на конгресі EASL було впроваджено термін «Стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією» (СХП МД, MASLD), яка має кілька клінічних форм [101,179]. СХП МД переважно є наслідком інсулінорезистентності (ІР), ожиріння, корелює з артеріальною гіпертензією (АГ) та дисліпідемією, через що розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому (МС) [16,18,55,106,184,291]. Визнано, що пацієнти з

MASLD та наявним стеатозом мають щонайменше один фактор кардіоваскулярного ризику: 1) обвід талії (ОТ) понад 94 см (чол.) або 80 см (жін.) чи індекс маси тіла (ІМТ) >25,0 кг/м2; 2) підтверджений діагноз ЦД або рівень глюкози натще понад 5,6 ммоль/л; 3) артеріальний тиск вище 130/85 мм рт. ст. або застосування антигіпертензивних засобів; 4) вміст триацилгліцеролів (ТГ) понад 1,70 ммоль/л або постійне лікування гіполіпідемічними препаратами; 5) концентрацію холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) нижче 1,0 (чоловіки) та 1,3 (жінки) ммоль/л [56,114,184,242]. У патогенезі СХП МД залучені генетичні мутації (зміна активності АТФ–зв'язувальних транспортерів та протеїну Німана–Піка), порушення обміну глюкози й ліпідів через ІР, низькоінтенсивне системне запалення з активацією прозапальних цитокінів, імунний дисбаланс, синдром ендогенної інтоксикації, кишковий дисбіоз тощо [18,34,38,55,180,242,251]. Разом з тим, на сьогодні не з'ясовані патогенетичні механізми взаємообтяження НАСГ та НГП при COVID–19, а також не описані особливості клінічної картини у хворих на пневмонію.

Актуальність вивчення клінічного перебігу НГП на тлі коронавірусної хвороби (КВХ) у пацієнтів з метаболічною дисфункцією зумовлена значним зростанням захворюваності на НГП за останні 5 років, істотним підвищенням летальності при її асоціації з інфекцією SARS CoV–2 (вірусного, первинного вірусно–бактеріального або вторинного бактеріального генезу) [5,9,11,15,54,85], а також високою частотою тяжких форм НГП на тлі СХП МД та ожиріння [52,62,67,86,93,185,191,289]. Пандемія COVID–19 спричинила понад 3,5 мільйони смертей у світі [11,54,230]. У піковий період (2020–2021 рр.) загальна летальність становила близько 1 %, при цьому 5–20 % хворих на КВХ потребували госпіталізації, серед яких 10–30 % осіб потребували інтенсивної терапії, що значно навантажило систему охорони здоров'я [11,85,230]. Згідно зі статистикою, у 35–40 % осіб із COVID–19 розвивається НГП легкого ступеня, у 15–28 % випадків – середньотяжка пневмонія, у 10–15 % можлива тяжка НГП, що потребує кисневої підтримки. У 5 % випадків спостерігається вкрай тяжкий перебіг із виникненням легеневої недостатності (ЛН), гострого респіраторного дистрес–синдрому, сепсису,

септичного шоку, тромбоемболій, поліорганної недостатності, зокрема гострого пошкодження печінки, нирок та міокарда [11,15,32,54,85,230].

Результати клінічних досліджень 2020–2024 рр. свідчать, що фонові ураження печінки (вірусні гепатити В і С, цироз), ураження автоімунного, токсичного, метаболічного, алкогольного ґенезу, а також активність АлАТ та стадія фіброзу є самостійними факторами ризику смерті від COVID–19 [52,105,111,119,120,135,198,200]. Ці відомості мають вагоме значення для стратифікації ризиків у пацієнтів із печінковою патологією під час пандемії [67,86,142,183,207].

В останні роки вивчаються механізми взаємообтяження НАСГ та НГП, асоційованої з SARS CoV–2, особливості їх клінічної картини, стан маркерів пошкодження печінки, показники оксидантно–антиоксидантного гомеостазу, ендотеліальна дисфункція, темпи прогресування метаболічних змін та фіброзу [32,33,52,62,86,93,120,196,247,252,302]. Водночас у чинних протоколах не враховано особливості перебігу НГП та ведення хворих на COVID–19 на тлі метаболічно асоційованих хвороб печінки, що супроводжуються зростанням оксидативного стресу (ОС), синдромом ендогенної інтоксикації (ЕІ), дефіцитом енергії та підвищеним ризиком летальності від інфекцій [11].

Ряд досліджень впливу КВХ на функціональний стан печінки підтвердили, що SARS CoV–2 має гепатотропні властивості та спричиняє розвиток реактивного вірусного гепатиту або стеатогепатиту з подальшим фіброзуванням [33,67,198,207,289]. У 70–95 % пацієнтів з ожирінням діагностують СХП МД, а перенесені епізоди КВХ можуть сприяти її швидкому прогресуванню [135,183]. Водночас КВХ, ускладнена вірусно–бактеріальною НГП, веде не лише до вірусного запалення печінки, а й до медикаментозних уражень гепатоцитів через вплив антибактеріальних препаратів, більшість яких є гепатотоксичними [76,142,247]. З огляду на це, важливим є пошук метаболічних коректорів цитопротекторної дії для попередження прогресування хвороби. Останніми роками доведено ефективність додавання до раціону хворих комплексу похідних амінокислот: ацетилцистеїну, аденозилметіоніну та відновленого глутатіону (КАП), що регулюють ліпідний

обмін, підвищують активність антиоксидантного захисту (АОЗ), детоксикують ендотоксини та гальмують вільнорадикальне пошкодження мембран [1,2,20–22,63,81]. Зокрема, дієтична добавка Ліводинол® МАКС містить ацетилцистеїн (250 мг), адеметіонін (500 мг) та L–глутатіон відновлений (300 мг). Встановлено, що даний засіб нормалізує функціональний стан гепатоцитів, зменшує токсичну дію етанолу, антибіотиків та хіміопрепаратів [2,20–22]. Ліводинол® МАКС сприяє регуляції ліпідного та вуглеводного обміну, посилює синтез білка для регенерації гепатоцитів і знижує ступінь стеатозу [2,20–22]. Амінокислотний комплекс у складі засобу захищає організм від ксенобіотиків, альдегідів та кетонів, сприяючи їх виведенню [2,20–22]. Використання даного засобу вважається одним із оптимальних шляхів корекції метаболізму в умовах гепатотоксичних навантажень у гастроентерології та інших галузях внутіршньої медицини [20–22].

Сьогодні активно вивчаються патогенетичні аспекти взаємообтяження НАСГ та COVID–19, клінічні особливості, показники пошкодження печінки, оксидантний статус та динаміка сатурації кисню [37,67,76,135,196,289]. Протоколи ведення хворих на COVID–19 регулярно оновлюються [9,11,32], проте їх ефективність у реальній практиці залишається недостатньо високою. По–перше, не враховано вплив СХП МД на формування ендотоксикозу, ОС та енергодефіциту [11,32,105,120]. По–друге, специфічна противірусна терапія передбачена лише при середній тяжкості захворювання [11]. По–третє, терапія легеневої недостатності при НГП або ГРДС зазвичай обмежена застосуванням глюкокортикоїдів та респіраторною підтримкою [11]. Це не вирішує проблему наростаючої гіпоксемії, оксидантно–антиоксидантного дисбалансу (ОАД) та порушень мікроциркуляції, що є універсальними механізмами пошкодження клітин [45].

У клінічних дослідженнях отримано дані щодо потужних антиоксидантних та антигіпоксантних властивостей етилметилгідроксипіридину сукцинату (ЕМГПС) у хворих із гіпоксичними розладами [45]. Доведена доцільність його застосування при порушеннях мозкового кровообігу, панкреатиті, інтоксикаціях, інфаркті міокарду, АГ та серцевій недостатності [45]. Використання цього засобу при НГП, імовірно, дозволить попередити її трансформацію у тяжку форму, прискорити регрес

запалення, усунути гіпоксію, прояви астенії, енергодефіцит та відновити антиоксидантний баланс. Зазначене вище стало робочою гіпотезою нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково–дослідницької роботи (НДР) кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету на тему: «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів» (2019–2023) (№ державної реєстрації: 0119U101344), а також НДР кафедри на тему «Особливості поєднаного перебігу захворювань внутрішніх органів: механізми взаємообтяження та шляхи фармакологічної корекції» (2024–2028) (№ державної реєстрації: 0124U002435). Дисертантка є співвиконавцем фрагментів обох НДР.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування неалкогольного стеатогепатиту та негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою з урахуванням встановлених особливостей їх коморбідного перебігу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту залежно від наявності негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою (клінічні, біохімічні синдроми, ультрасонографічне дослідження печінки, біохімічний стеатотест, індекси стеатозу печінки HSI, LFS, NAFLD FS).

2. Дослідити метаболічні передумови (рівень глікемії, інсулінемії, індекси інсулінорезистентності, ліпідний спектр крові, індекс атерогенності) розвитку та прогресування стеатогепатиту у хворих на асоційовану з коронавірусною хворобою негоспітальну пневмонію.

3. Встановити особливості впливу інтенсивності оксидативного (вміст у крові малонового альдегіду, ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів) стресу, метаболічної інтоксикації (СМП, ЛІІ) та стану чинників антиоксидантного захисту (вміст в еритроцитах глутатіону відновленого, активність каталази) на розвиток та прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою.

4. Дослідити стан маркерів прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою: стан системного протеолізу, згортаючої, протизгортаючої систем крові, фібринолізу, функціонального стану ендотелію, інтенсивності фіброзувальних реакцій (за вмістом в крові білкових та вуглеводно–білкових метаболітів сполучної тканини (БЗОП, ВОП, фукози НБ, гексозамінів), інтенсивністю колагенолізу.

5. Вивчити вплив неалкогольного стеатогепатиту на перебіг негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, за їх коморбідності (на підставі клінічних синдромів НГП, клінічного аналізу крові, вмісту в крові С–реактивного білка, показників сатурації кисню, рентгенологічних змін у легенях, палітри збудників при вірусно–бактеріальній НГП) у порівнянні з ізольованим перебігом негоспітальної пневмонії.

6. Встановити ефективність застосування ЕМГПС та комплексу амінокислот (адеметіоніну, ацетилцистеїну, глутатіону) у лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідною негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою.

7. На підставі отриманих результатів досліджень обґрунтувати та розробити програму персоніфікованого лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з COVID–асоційованою негоспітальною пневмонією із додаванням до базового лікування комплексу амінокислот антиоксидантної, дезінтоксикаційної дії та ЕМГПС.

Предмет дослідження: показники функціонального стану печінки, ультрасонографічні параметри печінки, ступінь стеатозу гепатоцитів, глікемічний профіль, ступінь ІР, ліпідний спектр крові, обмін компонентів сполучної тканини (СТ), інтенсивність процесів ПОЛ, системного ендотоксикозу, запалення, стан системи антиоксидантного захисту, зміни функціонального стану ендотелію, плазмового та тромбоцитарного гемостазу, фібринолізу, протеолізу та їх роль у розвитку та прогресуванні неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння I ступеня за коморбідності з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою.

Об’єкт дослідження – неалкогольний стеатогепатит у хворих на ожиріння I ступеня за коморбідності з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою.

Методи дослідження: бібліосемантичні (для з'ясування стану досліджуваної проблеми і шляхів її розв'язання через аналіз попередніх досліджень), загальноклінічні (визначення клітинного складу крові, обчислення лейкоцитарних індексів інтоксикації), антропометричні (для вимірювання зросту та маси тіла, обчислення індексу маси тіла), біохімічні (для дослідження глікемічного профілю, вмісту загального білірубіну, кон’югованого та некон’югованого білірубіну, тимолової проби, протеїнограми, коагулограми, ліпідного спектру крові, електролітів, активності печінкових ферментів, обміну компонентів СТ, інтенсивності процесів ПОЛ, стану АОЗ, вмісту у крові монооксиду нітрогену, оцінки біохімічних показників інтенсивності ендотоксикозу, фібринолізу, протеолізу), ультрасонографічні (для ультрасонографічного дослідження печінки з обчисленням гепато–ренального індекса), зсувнохвильова еластографія (еластографія за хвилею зсуву УСГ сигналу (для визначення стадії фіброзу печінки)), пульсоксиметрія (моніторування сатурації кисню), рентгенологічні (оглядова рентгенографія ОГК, КТ легень), мікробіологічні (для дослідження мікробних збудників пневмонії у харкотинні), статистистичні методи (для аналізу отриманих результатів досліджень за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики, розрахунку показника відношення шансів).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше, на підставі результатів вивчення клінічних особливостей перебігу неалкогольного, метаболічно–асоційованого стеатогепатиту, морфо–функціональних змін печінки та легень, метаболічних розладів (ліпідний спектр крові, глікемія і їх регуляція), інтенсивності оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, закономірностей фіброзування печінки, встановлено патогенетичні механізми взаємообтяження і прогресування НАСГ за коморбідності негоспітальною пневмонією, на основі чого удосконалено спосіб лікування

пацієнтів за допомогою комплексу похідних амінокислот і глутатіону та етилметилгідроксипіридину сукцинату.

Вперше встановлено, що за коморбідності з негоспітальною пневмонією, асоційованою з КВХ, середньої важкості, у хворих на НАСГ та ожиріння зареєстровано вищу частоту та інтенсивність клінічних синдромів у порівнянні з хворими на НАСГ без пневмонії: астено–вегетативного (OR 2,28 95% CI [1,14–4,53] ($p<0,05$)), диспепсичного (OR 3,78 95% CI [1,58–9,02] ($p<0,05$)), абдомінально–больового (OR 8,29 95% CI [2,45–28,15] ($p<0,05$)), холестатичного (OR 3,66 95% CI [1,34–9,95] ($p<0,05$)); вищу частоту біохімічних синдромів: мезенхімального запалення (OR 2,33 95% CI [1,19–4,57] ($p<0,05$)), холестазу (OR 3,37 95% CI [1,37–10,15] ($p<0,05$)), ПКН (OR 2,33 95% CI [0,96–5,68] ($p>0,05$)), та їх інтенсивність ($p<0,05$); вищу частоту випадків стеатозу печінки S3 ступеня (OR 4,02 95% CI [1,15–13,99] ($p<0,05$)) у порівнянні з перебігом НАСГ без пневмонії.

Вперше досліджено, що коморбідний перебіг НАСГ за коморбідності з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою, супроводжується більш суттєвими розладами обміну ліпідів та вуглеводів: вищим рівнем постпрандіальної глікемії (в 1,5 рази), інсулінемії (в 2,3 рази) ($p<0,05$), вищим ступенем інсулінорезистентності (HOMA IR у 2,9 рази проти 2,0 рази при НАСГ без НГП), глибшим ліпідним дисбалансом крові зі зростанням вмісту в крові загального ХС, ХС ліпопротеїнів низької щільності, триацилгліцеролів (у межах 1,7–2,5 рази проти 1,5–1,8 рази при НАСГ) та індексу атерогенності (у 4,0 рази проти 2,8 рази при НАСГ) ($p<0,05$) у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ ($p<0,05$), що сприяло прогресуванню ступеня стеатозу печінки (HSI – у 2,3 рази, LFS – у 13,1 рази) ($p<0,05$) ($r=0,57–0,73$, $p<0,05$).

Вперше доведено, що зростання інтенсивності оксидативного стресу (вміст у крові малонового альдегіду, ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів у межах 1,8–2,3 рази ($p<0,05$)), рівня метаболічної інтоксикації (вмісту в крові СМП, лейкоцитарних індексів інтоксикації) та недостатність чинників антиоксидантного захисту (дефіцит вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого у 1,7 рази проти 1,4 рази при СХП без НГП) ($p<0,05$) у хворих на НАСГ із НГП, асоційованою з

коронавірусною хворобою, підвищують ймовірність ушкодження печінки при НАСГ (r=0,52–0,71, p<0,05), сприяють розвитку та прогресуванню стеатогепатиту.

Вперше встановлено, що маркерами прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною хворобою, є стан гіперкоагуляції: підвищення ПТІ (в 1,6 рази проти 1,3 при НАСГ, p<0,05), вмісту в крові Д–димеру (у 19,6 рази проти 1,5 рази при НАСГ, p<0,05), фібриногену (в 1,9 рази проти 1,4 рази при НАСГ, p<0,05), зниження протизсідаючої системи крові (активності АТІІІ в 1,7 рази проти 1,4 рази при НАСГ) (p<0,05), зниження кількості тромбоцитів (p<0,05), зі зниженням фібринолітичного потенціалу плазми у крові (СФА, ФФА у межах 1,4–1,7 рази (p<0,05)) на тлі дефіциту вмісту в крові NO (у 2,1 рази проти 1,4 рази при НАСГ, p<0,05), що сприяло дисбалансу білкових та вуглеводно–білкових метаболітів сполучної тканини позаклітинного матриксу печінки (зростання вмісту в крові БЗОП, гексозамінів, фукози НБ, зниження вмісту ВОП, підвищення плазмового протеолізу та зниження активності колагенолізу) (у межах 2,2–2,6 рази, p<0,05), із зростанням інтенсивності фіброзувальних реакцій в печінковій тканині та легенях (r=0,57–0,73, p<0,05).

Вперше виявлено, що коморбідний НАСГ сприяє тяжчому перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою: зареєстрована вища частота скарг на інтенсивний біль в грудній клітці при диханні та кашлі (у 1,7 рази) (OR 1,73 95% CI [1,09–2,15] (p<0,05)), лихоманку (у 1,7 рази) (OR 1,65 95% CI [1,07–2,54] (p<0,05)), інспіраторну задишку, що наростала за інтенсивністю (в 1,7 рази) (OR 1,69 95% CI [1,08–2,63] (p<0,05)), міалгії (у 3,2 рази) (OR 3,24 95% CI [1,85–5,68] (p<0,05)), астенію (у 1,6 рази) (OR 1,58 95% CI [1,05–2,43] (p<0,05)), епізоди втрати свідомості (у 2,5 рази) (OR 2,48 95% CI [1,42–4,33] (p<0,05)), нудоту (у 2,3 рази) (OR 2,32 95% CI [1,35–4,0] (p<0,05)), діарею (у 3,9 рази) (OR 3,92 95% CI [1,96–7,82] (p<0,05)); вища частота двобічних уражень легень (у 1,8 рази), вища частота тахікардії (у 2,0 рази) (OR 2,0 95% CI [1,24–3,23] (p<0,05)), частоти дихання більше 25 за 1 хв (у 2,2 рази) (OR 2,18 95% CI [1,33–3,59] (p<0,05)), вища частота показника сатурації кисню в межах 90–92 % (у 1,8 рази) (OR 1,76 95% CI [1,11–2,78] (p<0,05)), лекоцитопенії, лімфоцитопенії, тромбоцитопенії (p<0,05), вища частота та

рівень підвищення ШОЕ, фібриногену, ферритину, СРП ($p<0,05$) у порівнянні з ізольованим перебігом НГП.

Вперше встановлено, що призначення ЕМГПС хворим на негоспітальну пневмонію середньої тяжкості за коморбідності з НАСГ упродовж 10 днів призвело до істотного перевищення ефективності емпіричної антибактеріальної терапії НГП у контрольній групі за зниженням інтегрального індекса тяжкості пневмонії (PSI), нормалізації показників сатурації кисню, відновлення оксидантно–антиоксидантного гомеостазу ($p<0,05$) із вищим відсотком досягнення сурогатних та кінцевих точок дослідження, вірогідного зменшення тривалості перебування хворого в стаціонарі ($p<0,05$).

Вперше доведено, що застосування комплексу похідних амінокислот (адеметіоніну, ацетилцистеїну, глутатіону) у хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідними ожирінням, що перенесли негоспітальну пневмонію середньої тяжкості, упродовж 30 днів призвело до істотного перевищення ефективності лікувальної програми контрольної групи за зниженням частоти клінічних синдромів стеатогепатиту, зниження інтенсивності астено–вегетативного, диспепсичного, абдомінально–больового синдромів, гепатомегалії, а також усунення біохімічних синдромів цитолізу та мезенхімального запалення ($p<0,05$); гіперкоагуляції ($p<0,05$); інтенсивнішого відновлення морфо–функціонального стану печінки та ендотелію ($p<0,05$), оксидантно–антиоксидантного гомеостазу ($p<0,05$), оптимізації ліпідного спектру крові та глікемії ($p<0,05$), зниження ступеня IP (HOMA IR, $p<0,05$), ендотоксикозу (СМП, $p<0,05$), протеолізу ($p<0,05$), підсилення фібринолізу (СФА, ФФА, $p<0,05$), зниження ступеня стеатозу печінки (HSI, LFS) та фіброзувальних реакцій (БЗОП, NAFLD FS) ($p<0,05$) зі зменшення тривалості стаціонарного лікування.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику. Відповідно до вимог практичної охорони здоров’я в галузі внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження окремих ланок патогенезу НАСГ та коронавірусної хвороби, ускладненої пневмонією, розширено

уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми їх прогресування.

На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики із обгрунтуванням включення до плану обстеження пацієнтів із НАСГ і негоспітальною пневмонію, асоційованою з КВХ, дослідження вмісту в крові глюкози, інсуліну, ліпідограми, вмісту в крові глутатіону відновленого, середньомолекулярних пептидів, обчислення лейкоцитарних індексів інтоксикації, вмісту в крові монооксиду нітрогену, Д–димеру, фібриногену, ПТІ, АТІІІ, параметрів системного протеолізу та фібринолізу.

До плану обстеження пацієнтів із негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою, за коморбідності з ожирінням, крім загальноприйнятих інструментальних та лабораторних методів дослідження, рекомендовано включити ультрасонографічне дослідження печінки, дослідження морфо–функціональних параметрів печінки (оцінка клінічних та біохімічних синдромів стеатогепатиту), розгорнуту ліпідограму, вміст у крові глюкози та інсуліну натще із обчисленням HOMA IR, індексів стеатозу HSI, LFS, індексу фіброзу NAFLD FS, вміст у крові глутатіону відновленого, монооксиду нітрогену, середньомолекулярних пептидів, показників інтенсивності протеолізу, фібринолізу, коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу.

На підставі отриманих результатів щодо вивчення ролі інсулінорезистентності, гіпер– і дисліпідемії, оксидативного стресу, ендотоксикозу, активації системного протеолізу, гіперкоагуляційного синдрому, фіброзування печінки на тлі НГП у пацієнтів з НАСГ розроблено комплексне лікування із додаванням до базисної терапії засобів комплексу похідних амінокислот і глутатіону та ЕМГПС. Вперше доведена ефективність лікування хворих на НАСГ із НГП, асоційованої з КВХ, щодо усунення клінічних і біохімічних синдромів НАСГ, гіпер– та дисліпідемії, ступеня ІР, ендогенної інтоксикації, гіперкоагуляції, дисфункції ендотелію, зниження ступеня стеатозу та індексу фіброзу печінки із додаванням до базисної терапії препаратів комплексу похідних амінокислот (адеметіоніну, ацетилцистеїну) і глутатіону та ЕМГПС.

Одержані результати впроваджені в практичну діяльність терапевтичних, гастроентерологічного відділень ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни», КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», підрозділу «Лікарні Князя Лева» КНП Львівського територіального медичного об'єднання №2 «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «Вінницького обласного клінічного реабілітаційного центру ветеранів війни та радіаційного захисту населення Вінницької обласної ради», а також в науково–педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, кафедри внутрішньої медицини, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, кафедри внутрішньої медицини №2 ДНП «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького», кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедр внутрішньої медицини Тернопільського НМУ ім. І.Я.Горбачевського, Полтавського ДМУ МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою одноосібно розроблено ключові теоретичні та практичні засади роботи. Виконано пошук патентної та наукової інформації, проаналізовано фахову літературу за темою, що дозволило обґрунтувати доцільність виконання даного дослідження. Формулювання мети і завдань наукової праці здійснено спільно з науковим керівником. Автор брала безпосередню участь у формуванні груп пацієнтів, їх комплексному клініко–лабораторному обстеженні та моніторингу стану в динаміці терапії. Здобувачкою особисто проведено науковий аналіз отриманих даних, розроблено та обґрунтовано тактику лікування. Автор самостійно спроектувала дизайн дослідження, створила електронну базу даних пацієнтів та виконала статистичну обробку результатів. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом із науковим керівником. Усі розділи дисертації написані, оформлені та підготовлені до друку автором особисто. У спільних публікаціях здобувачу належить збір фактичного матеріалу та основний творчий

внесок; ідеї співавторів не запозичувалися. Автор забезпечила впровадження результатів у клінічну практику та особисто доповідала основні положення дисертації на наукових конференціях.

Апробація результатів дисертації. Ключові теоретичні засади, отримані висновки та розроблені практичні рекомендації дисертаційної праці були представлені та пройшли обговорення на низці наукових заходів, зокрема: 104–й підсумковій науково–практичній конференції (НПК) професорсько–викладацького складу БДМУ з міжнародною участю (Чернівці, 06–13.02.2023); НПК «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів» (Чернівці, 16–17.03.2023); 105–й підсумковій НПК професорсько–викладацького складу Буковинського ДМУ з міжнародною участю, присвяченій 80–річчю університету (Чернівці, 05–12.02.2024); XIX Міжнародній НПК «Introduction of new technologies to improve education» (Рим, 13–15.05.2024); міжнародній НПК «The 9th International scientific and practical conference “Current challenges of science and education”» (Берлін, 06–08.05.2024); The 5th International scientific and practical conference “European congress of scientific achievements” (Барселона, 20–22.05.2024); Всеукраїнській НПК з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (Чернівці, 06–07.11.2024); 106–й підсумковій НПК професорсько–викладацького складу Буковинського державного медичного університету з міжнародною участю (Чернівці, 03–10.02.2025); XIII Всеукраїнській НПК з міжнародною участю «Клінічна фармакологія як невід’ємне досягнення позитивного результату роботи лікаря та фармацевта» (Вінниця, 13–14.11.2025); Всеукраїнській НПК з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації» (Чернівці, 05–06.11.2025).

Публікації. За результатами проведеного дисертаційного дослідження у світ вийшло 20 наукових робіт, серед яких 6 статей оприлюднено у періодиці, яка належить до переліку наукових фахових видань України. Також підготовлено та опубліковано один розділ у колективній монографії та 13 тез – у матеріалах міжнародних і всеукраїнських наукових конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію написано українською мовою; її структура включає вступну частину, огляд наукової літератури, методологію та опис матеріалів, чотири розділи з результатами власних досліджень, аналітичне узагальнення даних, висновки, перелік практичних рекомендацій, а також список використаних джерел і додатки. Загальний обсяг основного тексту роботи становить 149 сторінок. Дисертація містить 34 таблиці та 21 рисунок. Бібліографічний покажчик нараховує 309 найменувань, з яких 46 подано кирилицею, а 253 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
СТЕАТОТИЧНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНА З МЕТАБОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ (НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ): СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМООБТЯЖЕННЯ ІЗ ОЖИРІННЯМ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ КОРОНАВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО МЕНЕДЖМЕНТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія, етіологічні чинники, номенклатура стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією / неалкогольного стеатогепатиту, залежно від фонових захворювань, частота коморбідності з негоспітальною пневмонією коронавірусної етіології

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є хронічною патологією дисметаболічного та запального генезу, поширеність якої суттєво зросла за останнє десятиліття у світі та в Україні [1–5]. За даними M.L. Teng та співавт. (2023), НАЖХП є провідною причиною хронічних уражень печінки глобально [261]. Метааналіз K. Riazi (2022) показав зростання поширеності НАЖХП серед дорослих із 25% до 32% [232], що відповідає майже двом мільярдам осіб і пов’язано з пандемією ЦД2 та ожиріння [47]. Захворювання тісно асоційоване з метаболічним синдромом (АГ, дисліпідемія, ЦД2, ожиріння) [55], а за наявності хоча б одного кардіометаболічного порушення його частота сягає 75% [236].

У 2020 році запропоновано термін MAFLD для підкреслення ролі метаболічних чинників [100], однак консенсусу досягнуто не було [181]. У 2023 році Дельфійська заява рекомендувала нову номенклатуру – MASLD (стеатотична хвороба печінки, пов’язана з метаболічною дисфункцією), а NASH перейменовано на MASH [56,178]. За визначенням Консенсусної групи (2024), MASLD діагностується при стеатозі печінки за наявності щонайменше одного кардіометаболічного фактора ризику [178]. Захворювання характеризується

молекулярною та клінічною гетерогенністю [47] і охоплює спектр станів від стеатозу до гепатоцелюлярної карциноми, що краще пояснюється теорією «множинних ударів» [47].

MASLD є діагнозом виключення і потребує диференціації з іншими хворобами печінки шляхом лабораторного скринінгу та виключення вірусних і автоімунних уражень [297].

Після впровадження терміну MASLD тривають порівняльні дослідження з NAFLD і MAFLD [66,178,295]. Аналіз Z.M. Younossi (2024) показав, що 99% пацієнтів із NAFLD відповідають критеріям MASLD, а клінічні характеристики є ідентичними [295]. Водночас M.M. Ramírez–Mejía (2024) продемонстрував ширше охоплення осіб з нормальним ІМТ при MASLD та гірший метаболічний профіль у пацієнтів із поєднанням MAFLD і MASLD [228]. Зауважується також неоднорідність використання нової термінології в літературі [179] та необхідність чіткого розмежування дефініцій [178]. Лише обмежена кількість оглядів одночасно аналізує NAFLD, MAFLD і MASLD щодо стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу [47,100,101,179,180].

Основними факторами ризику MASLD залишаються ожиріння, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія та гіпертриацилгліцеролемія [55,106,174,192]. Поширеність захворювання зростає паралельно з глобальною епідемією ожиріння [47,251], досягаючи 75,27% серед осіб із надмірною масою тіла за даними метааналізу J. Quek (2023) [225].

1.2. Ключові патогенетичні та патофізіологічні аспекти стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, у хворих на ожиріння

Z.M. Younossi (2024) визначає NAFLD/MAFLD/MASLD як патологічне накопичення ліпідів у гепатоцитах (>5% площі у вигляді макровезикулярного стеатозу з внутрішньоклітинними триацилгліцеролами або ≥5% маси чи об’єму органа) [295]. Попри дискусійність патогенезу MASLD і MASH, S. Backer (2023)

пов’язує їх прогресування з поєднаною дією генетичних і патофізіологічних чинників, зокрема порушенням ліпідного обміну, IP, кишковим дисбіозом, запаленням і генетичною схильністю [62,192]. За даними Z.M. Younossi (2024), IP є ключовим тригером печінкової ліпідної акумуляції та базовою ознакою MASLD через гіпертриацилгліцеролемію й дефекти депонування жирів в адипоцитах [251,294]. Надлишок ліпідів індукує ліпотоксичність з активацією оксидативного стресу, запалення, ушкодження гепатоцитів і фіброгенезу [62]. W. Li (2023) показав, що тканинна деструкція активує клітини Купфера через NF–kB з поляризацією у M1 та M2 [173]: M1 забезпечують запальну відповідь при MASH через TNF–α та IL–1 [127], тоді як M2 сприяють фіброзу шляхом продукції TGF–β та активації перисинусоїдальних зірчастих клітин печінки [173]; додатково фіброз підтримується рекрутуванням моноцитів через Notch–1 [46].

T. Bo (2024) [69] розглядає порушення сигналінгу IRS1/2 як центральну ланку печінкової IP, хоча S. Niranjan (2023) не виявив прямої кореляції їх експресії з MASLD [206]; водночас підтверджено тісний зв’язок IP із запаленням при MASH [206]. K.C. Lee (2023) пов’язує MASH зі зростанням TNF–α та IL–6 [167]. Запалення опосередковується NF–kB–залежною активацією клітин Купфера [62], а IL–1 індукує NF–kB через PRR після впливу портальних патогенів [167], що асоціюється з кишковим дисбіозом при MASLD [69]. Прозапальні медіатори, NF–kB та оксидативний стрес інгібують IRS1/2 через JNK, IKK–β та SOCS, посилюючи IP [69,206]. Прогресуюча IP стимулює фіброз безпосередньо та через ушкодження гепатоцитів і активацію HSC – основних продуцентів позаклітинного матриксу при MASH [71,173]. Ключову роль відіграють рекрутування макрофагів і секреція TGF–β [71], додаткове залучення моноцитів забезпечується CCL2 клітинами Купфера [65]. Фібронектин може чинити протективний ефект, модулюючи активність макрофагів [71]. За умов гіперінсулінемії інсулін напряму активує HSC через IRS1/2, стимулюючи синтез колагену I типу ERK– та PI3K–залежними шляхами [65].

M. Jayachandran підкреслює роль кишкового дисбіозу в розвитку MASLD/MASH через порушення бар’єрної функції та транслокацію бактеріальних токсинів у портальний кровотік [141]. J. Fang (2022) показав, що бактеріальні LPS

активують клітини Купфера з формуванням M1/M2 фенотипів [103]. Метааналіз I. Milosevic (2019) демонструє зменшення мікробного різноманіття та зниження Bacteroidetes на тлі зростання Firmicutes і Proteobacteria [189]. L. An (2022) виявила кореляцію Bacteroidetes із прогресуванням MASH [58], а пізні стадії цирозу можуть супроводжуватися підвищенням Streptococcus spp. [58].

Дослідники зазначають, що NAFLD діагностується шляхом виключення інших уражень печінки, тоді як MAFLD/MASLD допускають будь–яку етіологію за наявності метаболічної дисфункції [66,114,228,295]. Обидві концепції відображають континуум – від стеатозу до MASH із можливим прогресуванням до фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [174]. Це сприяло розробці численних неінвазивних шкал і біомаркерів.

T. Bassal (2022) показав, що перебіг NAFLD/MAFLD/MASLD часто є нелінійним і може прогресувати, регресувати або залишатися стабільним [66,228], тому ключовим є виявлення пацієнтів із прогресуючим фіброзом, оскільки саме його ступінь визначає ризик цирозу та смертності [47,114,132,174]. NAFLD/MAFLD/MASLD формує значне клініко–економічне навантаження та асоціюється з підвищеним ризиком онкопатології, інфекцій і серцево–судинних ускладнень [66,84]. Навіть ізольований стеатоз пов’язаний із дворазовим зростанням ризику артеріальної гіпертензії та ЦД 2 типу [271,273], а серцево–судинні захворювання залишаються провідною причиною летальності (до 40%) [293]. При декомпенсованому цирозі частота тяжких ускладнень становить близько 4% на рік [197]. Метааналіз J. Quek (2023) підкреслює складність взаємозв’язку між фіброзом і MASH, особливо на пізніх стадіях [225].

Попри це, пряма асоціація стеатогепатиту та фіброзу з несприятливим прогнозом є доведеною, що обґрунтовує необхідність раннього виявлення й терапії [96,138,260,296]. Водночас S. Gancheva (2024) [110] та G.R. Steinberg (2025) [254] зазначають, що механізми, які поєднують фіброз із метаболічними та серцево–судинними ускладненнями, залишаються не до кінця з’ясованими й, імовірно, пов’язані із системним запаленням на тлі прогресуючої інсулінорезистентності.

1.3. Діагностичні та класифікаційні шкали, маркери стеатозу, запалення печінки, фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті

У рутинній клінічній практиці ключовим завданням при веденні пацієнтів із NAFLD/MAFLD/MASLD є диференціація ізольованого стеатозу від MASH (НАСГ) та виявлення прогресуючого фіброзу [47]. Клінічна цінність неінвазивних маркерів визначається не лише їх діагностичною точністю, а й економічною доцільністю, доступністю для пацієнта та наявністю альтернативних методів [243]. Хоча біопсія печінки залишається «недосконалим» золотим стандартом верифікації фіброзу [115], її інвазивність, ризик ускладнень і велика чисельність пацієнтів групи ризику роблять метод фінансово та технічно непридатним для масового скринінгу [89,256]. Це зумовило активний розвиток неінвазивних підходів до ранньої діагностики, стадіювання фіброзу та моніторингу перебігу захворювання [107].

Клінічна оцінка NAFLD/MAFLD/MASLD. З урахуванням оновленої номенклатури діагностична стратегія має базуватися на критеріях MASLD [96,197]. Оскільки цільова фармакотерапія перебуває на етапі розробки, успіх лікування значною мірою залежить від корекції компонентів метаболічного синдрому, що є ключовим чинником профілактики або регресії MASH [96,128,197,235].

За даними R. Loomba (2024), MASLD може розвиватися і в осіб без надмірної маси тіла, тому MASH не слід виключати навіть при ІМТ <25 кг/м² із застосуванням чутливіших метаболічних порогів [180]. I. Cataldo (2021) зазначає, що близько 80% пацієнтів зі стеатозом не мають специфічних симптомів або лабораторних змін, що зумовлює «німий» перебіг до появи ускладнень [82,256]. У клінічній практиці використовують мультимодальний підхід [240], який поєднує сироваткові біомаркери [51], прогностичні шкали [264] та методи візуалізації – FibroScan [300], зсувнохвильову еластографію [48], МР–еластографію (МРЕ) [283] і MRI–PDFF [266] – для оцінки стеатозу, запалення та стадії фіброзу. Метааналіз E.A. Selvaraj (2021), що включив 82 дослідження (14 609 пацієнтів), показав порівнянну ефективність VCTE, pSWE, 2D–SWE та МРЕ відносно гістологічного еталона [243]. VCTE забезпечує швидку point–of–care оцінку жорсткості печінки [300], SWE інтегрується

у стандартні УЗ–системи [48], тоді як MPE потребує значних початкових інвестицій [283], а MRI–PDFF має високу вартість одного дослідження [266]. За результатами аналізу pSWE виявився найбільш доступним методом із задовільною точністю для діагностики вираженого фіброзу та цирозу [243].

Шкали оцінки стеатозу. Найчастіше застосовують FLI, HSI, SteatoTest і LFS. FLI (G. Bedogni, 2006) базується на ІМТ, обводі талії, ТГ та ГГТ: <30 дозволяє виключити стеатоз, ≥60 – підтвердити його [47]; метод простий і економічно ефективний [233], але обмежений щодо градації тяжкості [122]. HSI використовує ІМТ, наявність діабету та співвідношення АлАТ/АсАТ і придатний переважно для первинного скринінгу [122]. SteatoTest (T. Poynard, 2005) інтегрує 12 біохімічних і антропометричних параметрів [222,259]; у SteatoTest–2 виключено ІМТ і білірубін для зменшення варіабельності [222]. Попри валідацію при НАЖХП, дані щодо MAFLD/MASLD залишаються обмеженими [47]. LFS враховує метаболічний синдром, ЦД 2 типу, інсулін натще, АсАТ і коефіцієнт де Рітіса [158]; хоча шкала валідована для НАЖХП та MASLD [146,158], її використання обмежується необхідністю визначення інсуліну [259].

Маркери стеатогепатиту та запалення. Універсального сироваткового маркера MASH наразі не існує [47]. Найбільш дослідженим є СК–18, рівень якого корелює з гістологічною тяжкістю стеатогепатиту [165]. Через помірну чутливість його рекомендують комбінувати з IL–6 [257], IL–32, IL–8 або адипонектином [49,72,162]. Додатково вивчаються лептин, CXCL10 [249], TNF–α [263] та FGF21 [102].

Мультипараметричні моделі MASH. Для ідентифікації стеатогепатиту запропоновано HAIR [47], oxNASH [109], шкалу Палекар [212], NAFIC [209] та NashTest [137], які поєднують клінічні й лабораторні показники.

Діагностика фіброзу. Неінвазивні шкали застосовують для стратифікації ризику та відбору пацієнтів із несприятливим прогнозом [47]. A. Campos–Murguía (2020) показав, що як ізольований стеатоз, так і MASH можуть прогресувати до фіброзу; у 20–40% хворих протягом 3–6 років відзначається його наростання [78]. FIB–4 (вік, АсАТ, АлАТ, тромбоцити) належить до двох шкал, рекомендованих EASL [47,133]; вона добре диференціює відсутність фіброзу та цироз, але менш

точна на проміжних стадіях [118]. APRI має лише помірну прогностичну цінність [57]. NFS (ІМТ, вік, глікемія, АсАТ/АлАТ, альбумін, тромбоцити) разом із FIB–4 також схвалена EASL [156]. Шкала BARD проста, але характеризується обмеженою валідністю [47,57,156]. Попри доведену ефективність FIB–4 та NFS [156,166], зазначається їх схильність до гіпердіагностики, особливо за наявності множинних факторів ризику [116].

Сироваткові маркери фіброзу. Прогресування NAFLD/MAFLD/MASLD супроводжується запаленням та оксидативним стресом з активацією зірчастих клітин печінки і фіброгенезом [47,51,149,217,285]. До валідованих маркерів належать PIIINP [112], гіалуронова кислота [74], TIMP1 [168] та PRO–C3 [99]. Через обмежену точність окремих показників розроблено інтегровані панелі, зокрема ELF–тест [112], а також ADAPT, FibroTest і ML–алгоритми на основі PRO–C3 [47,53]. За T. Hydes (2021), стеатоз ініціює каскад змін, що сприяє переходу MASLD у фіброз [134]. Акумуляція ТГ у гепатоцитах зумовлена надлишком ВЖК (>10% енергобалансу) [47], а тривале порушення харчування є необхідною умовою стійких тканинних змін [297]. Функціональний зв’язок печінки та жирової тканини реалізується через безперервний цикл поглинання й депонування ліпідів [174].

1.4. Патогенез взаємообтяження стеатотичної хвороби, асоційованої з метаболічною дисфункцією, та коронавірусної хвороби, вплив COVID–19 на перебіг захворювань печінки

В умовах глобалізації інфекційного процесу 11 березня 2020 року ВООЗ офіційно оголосила пандемію COVID–19 [62]. Поширення SARS–CoV–2 набуло безпрецедентних масштабів: у світі зареєстровано 687,69 млн випадків інфікування, понад 6,8 млн летальних наслідків і близько 660 млн одужань [224]. Клінічна картина КВХ характеризується полісистемним ураженням [200], при цьому печінка посідає друге місце за частотою після легень [183], а пацієнти з коморбідною MASLD становлять одну з основних груп ризику тяжкого перебігу [142].

За даними E. Makhoul (2022), у значної частки госпіталізованих із COVID–19 відзначалося підвищення печінкових ферментів, що корелювало зі ступенем тяжкості захворювання [135]. P. Portincasa (2020) [220], E. Makhoul (2022) [183] та A.D. Nardo (2021) [196] сходяться на думці, що гепатоцелюлярне ушкодження при COVID–19 має мультифакторний генез, поєднуючи пряму цитопатичну дію вірусу з опосередкованими механізмами (гіпоксія, системне запалення, медикаментозна токсичність). Водночас віддалені наслідки інфекції для гепатобіліарної системи залишаються недостатньо вивченими.

D. Ji (2020) показав, що супутня MASLD у хворих на COVID–19 асоціюється з підвищеним ризиком прогресування печінкової патології та майбутніх ускладнень [142]. P. Portincasa (2020) також встановив тісний зв'язок між тяжкістю COVID–19 і компонентами метаболічного синдрому – ожирінням, ІР та MASLD [220].

Хронічне запалення є ключовим драйвером трансформації MASLD у MASH (стеатогепатит) із подальшим фіброзоутворенням. Такі фактори, як ІР, кишковий дисбіоз і дієта з надлишком жирів/фруктози, посилюють транслокацію прозапальних агентів через систему ворітної вени. Хоча роль системних гіперзапальних станів (зокрема «цитокінового шторму» при COVID–19) у прогресуванні MASLD остаточно не визначена, F. Idalsoaga (2021) [135] та A.V. Kulkarni (2020) [160] показали, що синдром системної запальної відповіді, часто ускладнений бактеріємією, а також тяжкий перебіг COVID–19 можуть виступати тригерами дестабілізації MASLD.

Метааналіз A.V. Kulkarni (2020) підтвердив пошкодження печінки при COVID–19 як у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, так і без них, особливо за тяжкого перебігу з гострим респіраторним дистрес–синдромом [160]. У значної частки хворих спостерігалося підвищення амінотрансфераз (переважно АсАТ) під час госпіталізації, незалежно від прийому статинів, м'язового ушкодження, активності запалення чи фонової печінкової патології [160]. Водночас внесок прямої вірусної цитотоксичності, системних ефектів КВХ і медикаментозної гепатотоксичності залишається неясним [62].

Роль прямої інвазії SARS–CoV–2 у печінку при прогресуванні NAFLD залишається дискусійною. Віріон проникає в клітину через зв'язування S–білка з рецептором АПФ2. Хоча в нормі АПФ2 переважно експресується у біліарному епітелії та жовчному міхурі, а не в паренхімі печінки [135], S. Beyerstedt (2021) продемонстрував компенсаторне підвищення регуляції АПФ2 у гепатоцитах за умов запалення й фіброзу [68]. Оскільки ці процеси характерні для пізніх стадій стеатогепатиту, такі пацієнти можуть мати підвищену вразливість до коронавірусного ураження печінки [216]. За даними Y. Pan (2023), пряма вірусна деструкція гепатоцитів малоймовірна; більш імовірним механізмом є ушкодження холангіоцитів із вторинним порушенням функції органа [213].

Роль системного запалення (цитокінового шторму). J.M. Cavaillon (2023) продемонстрував, що важкий перебіг COVID–19 часто супроводжується синдромом системної запальної відповіді (SIRS). Цей стан характеризується критичним зростанням рівня прозапальних цитокінів: IL–2, IL–6, IL–7, G–CSF, моноцитарного хемоатрактантного білка–1 (MCP–1), макрофагального запального білка–1–α (MIP–1α) та TNF–α [83]. Ключовим медіатором SIRS визнано IL–6, який разом із TNF–α є основним драйвером прогресування запалення при MASH та подальшого фіброзоутворення [248,302]. Додатково встановлено, що високі концентрації MCP–1 при COVID–19 здатні суттєво загострювати перебіг стеатогепатиту [111].

Механізм «цитокінового сплеску» (зокрема IL–6) пов'язаний з активацією цитотоксичних Т–клітин і подальшою стимуляцією моноцитів у відповідь на тяжке ураження легеневого епітелію [83]. A.D. Nardo показав, що IL–6 індукує холестаз і діє як холангіоцелюлярний мітогенний фактор, потенційно провокуючи фіброз [196]. За даними B. Zhao (2020), холангіоцити є особливо вразливими в умовах SIRS, що створює передумови прискореного прогресування НАСГ [303].

За даними R.J.M. Cajanding (2022), гіпоксія при тяжкому COVID–19 є додатковим чинником вторинного ураження печінки [76] і може виникати внаслідок серцево–легеневої недостатності, системної гіпотензії або печінкової венозної конгестії [90]. Патологоанатомічні дослідження підтвердили венозний застій та ішемічні зміни в печінці померлих від COVID–19 [93,105].

R. Portincasa (2020) продемонстрував, що гіпоксія з реперфузійною дисфункцією та генерацією АФК призводить до деструкції гепатоцитів – механізму, подібного до НАСГ, де АФК формуються через ліпотоксичність [219]. A. Hernández (2020) показав, що гіпоксія ліпід–навантажених гепатоцитів активує прозапальний фенотип клітин Купфера (in vitro та in vivo) [126], які відіграють ключову роль у трансформації NAFLD у MASH (НАСГ) [149]. За L. Wiering (2023), активація NF–kB під впливом IL–1 стимулює поляризацію макрофагів у M1 із пригніченням M2 та підвищеною секрецією IL–6 і TNF–α – провідних медіаторів запалення [285]. Узгоджено з цим, M. Fassan (2021) [105] і L.A. Díaz (2020) [93] зафіксували виражену активацію клітин Купфера при автопсії хворих на COVID–19, що підтверджує гіперзапальний зсув у бік M1 і поглиблення ушкодження печінкової паренхіми.

Вплив на ліпідний обмін. SARS–CoV–2 додатково порушує ліпідний метаболізм, уже дисрегульований при MASLD [62]. A. Rezaei (2022) зазначає, що вірус використовує ліпідні ресурси клітини–хазяїна для реплікації. Типовий профіль при COVID–19 включає зниження загального ХС, ХС ЛПВЩ і ЛПНЩ на тлі підвищення ТГ та ЛПДНЩ [231]. Зростання ТГ у гострій фазі може прискорювати печінкове жирове депонування [62], що узгоджується з виявленням стеатозу у 55,1% померлих від COVID–19 [93,105]. Водночас A. Zinellu (2021) не підтвердив статистично значущих змін ТГ у своєму метааналізі, ставлячи під сумнів цей механізм [309].

Ятрогенний вплив та лікарське ураження печінки. Фармакотерапія COVID–19 часто стає причиною додаткового пошкодження печінки через гепатотоксичність противірусних засобів, антибіотиків та імуномодуляторів [131]. Q. Cai (2020) наголошує, що застосування кортикостероїдів може провокувати або посилювати стеатоз [75]. Масштабний метааналіз A.V. Kulkarni (2020), що охопив понад 20 800 пацієнтів, продемонстрував, що частота лікарсько–індукованого ураження печінки сягає 25,4% [160]. Отже, ятрогенний фактор є суттєвим складником підвищення активності печінкових ферментів та потенційним тригером прогресування MASLD під час пандемії [62].

Варто зазначити, що з огляду на суперечливість наявних даних ятрогенний вплив навряд чи можна розглядати як єдиний або домінуючий чинник деструкції печінкової паренхіми при коронавірусній хворобі.

Метааналіз A. Moeed (2024), виконаний на основі PubMed/MEDLINE, Scopus та Cochrane Central (станом на березень 2024 року) і охопив 11 досліджень (n = 39 282), переконливо підтвердив значущий вплив фонової NAFLD на клінічні параметри у пацієнтів із COVID–19 [191]. Зокрема, G.S.K. Jagirdhar (2023) продемонстрував негативний вплив коморбідної патології печінки з достовірним зростанням частоти госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії, потреби у ШВЛ та загального ризику тяжкого перебігу захворювання [139]. Подібні результати отримав A. Kurniawan (2023), який вказав на погіршення прогнозу та зростання ймовірності критичних станів у пацієнтів із поєднанням NAFLD і COVID–19 [161].

Водночас повідомляються й суперечливі дані: R. Nath (2022) [198] та G. Wang (2021) [276] не виявили статистично значущих відмінностей у летальності чи тривалості госпіталізації між хворими з NAFLD та без неї на тлі COVID–19. Таку неоднорідність результатів пов’язують із супутніми метаболічними порушеннями. Зокрема, W.J. Guan (2020) [119] і Y. Cho (2023) [88] розглядають як ключовий механізм погіршення клінічних наслідків високу поширеність у пацієнтів із NAFLD вісцерального ожиріння, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та серцево–судинних захворювань, синергічна дія яких формує підґрунтя для несприятливого перебігу та погіршення прогнозу при COVID–19.

1.5. Сучасні підходи до лікування стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією. Досвід застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату та комплексу амінокислот (адеметіоніну, ацетилцистеїну, глутатіону) в реабілітації пацієнтів зі стеатогепатитом та коморбідною негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою

Незважаючи на те, що метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (MASLD) набула статусу глобальної проблеми охорони здоров’я, розробка ефективних фармакологічних стратегій триває [37,96,147,174]. Наразі у клінічній практиці відсутній єдиний офіційно визнаний препарат зі специфічною етіотропною дією для повного виліковування MASLD [14,47]. Фундаментальним підходом до профілактики й лікування залишається модифікація способу життя, тоді як гіпоглікемічні та ліпідознижувальні засоби розглядають як допоміжні компоненти терапії [14,132].

Сучасна парадигма лікування стеатотичної хвороби печінки, пов’язаної з метаболічною дисфункцією (СХПМД), перебуває в активній еволюції [14,96,132,197,258]. Відповідно до протоколів ведення пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), комплексна терапія ґрунтується на застосуванні антиоксидантів, мембранопротекторів і засобів корекції холестазу за наявності його клініко–лабораторних проявів [1,14,63,121]. Попри відсутність ліцензованих препаратів для MASLD, у практиці застосовують off–label вітамін Е або піоглітазон відповідно до результатів дослідження PIVENS та рекомендацій NICE [37,130,147,223]. Поглиблення уявлень про гетерогенність MASLD сприяло ідентифікації нових терапевтичних мішеней і перепрофілюванню наявних препаратів [202,290,291].

Стратегічні напрямки терапії MASLD на сучасному етапі зосереджені на чотирьох ключових патогенетичних шляхах [70,130,175,192,287,298]. Беручи до уваги патофізіологічний зв'язок MASLD з ожирінням та ЦД 2 типу, перший вектор терапії включає застосування протидіабетичних засобів. До цієї групи належать інкретини, сенситайзери інсуліну з групи тіазолідиндіону, а також інгібітори натрій–глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) [130,203,223].

Тіазолідиндіони (ТЗД), зокрема піоглітазон, підвищують чутливість тканин до інсуліну, зменшують печінкові жирові депо та активність запалення [152,199], однак їхній вплив на регресію фіброзу залишається суперечливим. Клінічне застосування обмежують збільшення маси тіла, затримка рідини й серцево–судинні ризики. У когорті 207 367 пацієнтів ризик MASLD був нижчим при застосуванні ТЗД

порівняно з похідними сульфонілсечовини, тоді як для агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду–1 (арГПП–1) істотної різниці не зафіксовано [269].

Ще одним перспективним вектором терапії MASLD є застосування інгібіторів натрій–глюкозного котранспортера 2 (SGLT2). Їхня ефективність базується на здатності знижувати ІР та забезпечувати стабільний глікемічний контроль, що безпосередньо корелює зі зменшенням накопичення ліпідів у печінці та інтенсивності запального процесу [152,269]. Хоча точні молекулярні механізми їхньої дії в контексті ураження печінки все ще перебувають на стадії вивчення, існуючі дані свідчать про їх високу прогностичну цінність.

Застосування ліраглутиду – агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду–1 (арГПП–1) у пацієнтів із поєднанням НАСГ та ЦД 2 типу демонструє позитивну динаміку протягом 6–місячного курсу терапії. Зокрема, встановлено вірогідне зниження рівня глюкози натще у 26,7% осіб та показника HbA1c у 66,7% обстежених. Крім того, у 83,3% випадків спостерігалося зменшення ІМТ та відсоткового вмісту жирової тканини в організмі [255].

Другий стратегічний напрямок охоплює вплив на внутрішньопечінкове накопичення ліпідів і метаболічний стрес: агоністи рецепторів, активованих проліфераторами пероксисом (PPAR) (піоглітазон, елафібранор, сароглітазар), регулятори осі FXR (обетихолева кислота), інгібітори de novo ліпогенезу (арамхол, NDI–010976) та аналоги факторів росту фібробластів 19/21 (FGF19/21) [37,130,291].

Елафібранор, що є подвійним агоністом PPARα/δ, продемонстрував обнадійливі результати в терапії MASLD (НАЖХП) на етапі клінічних випробувань 2 фази. Препарат забезпечує зниження інтенсивності печінкового запалення та ступеня стеатозу. Постфактумний аналіз свідчить, що значна частка пацієнтів, які отримували вищі дози препарату, досягли регресії захворювання без прогресування фіброзу. Хоча аналіз окремих підгруп вказав на терапевтичну користь у пацієнтів із важким перебігом патології, майбутні перспективи елафібранору в лікуванні MASLD залишаються дискусійними, враховуючи випадки легкого, оборотного зростання концентрації креатиніну в сироватці крові [92,104,270].

Сароглітазар представляє іншу групу подвійних агоністів – PPARα/γ – і розглядається як перспективний агент для корекції НАЖХП [64]. В межах клінічного спостереження за участю 26 пацієнтів із MASLD (середній вік 61 рік; 61,5% жінок; ІМТ (28,7 ± 3,3) кг/м²; висока частота ожиріння та ЦД) було оцінено ефекти 24–тижневого курсу лікування. Результати продемонстрували статистично значуще зниження ІМТ (p = 0,02), а також вірогідну нормалізацію біохімічних маркерів цитолізу, рівнів глюкози натще, загального ХС та ТГ (p = 0,01). Водночас за період спостереження не було зафіксовано достовірних змін показника жорсткості печінки за даними еластометрії [211,237].

Важливим вектором сучасних досліджень є вивчення фарнезоїдного Х–рецептора (FXR) – ядерного рецептора жовчних кислот, що експресується переважно в гепатоцитах та ентероцитах. Його активація призводить до супресії ферментів, відповідальних за синтез ХС та жовчних кислот. Крім того, стимуляція FXR ініціює синтез FGF19 – атипового гормонального регулятора, позитивний вплив якого на патогенез НАСГ та гомеостаз жовчних кислот є доведеним [234,241]. Обетихолева кислота (ОХК), будучи напівсинтетичним аналогом хенодезоксихолевої кислоти, виступає потужним селективним агоністом FXR. Препарат продемонстрував здатність пригнічувати апоптоз гепатоцитів та блокувати процеси фіброзування. На сьогодні ОХК вже отримала схвалення FDA для лікування первинного біліарного холангіту, проте її роль у менеджменті НАСГ продовжує активно вивчатися [234,304]. Клінічна доказова база ефективності ОХК: дослідження REGENERATE: встановлено, що прийом ОХК у дозуванні 25 мг/добу протягом 72 тижнів забезпечує статистично значущу регресію фіброзу печінки (на ≥1 стадію) порівняно з групою плацебо; дослідження REVERSE: підтверджено антифібротичну дію препарату у 540 хворих на НАСГ. Крім впливу на гістологічну структуру, ОХК сприяла корекції дисліпідемії, зменшенню протеїнурії, зниженню ІР та усуненню цитолізу [79,241]; дослідження FLINT (фаза IIb): 72–тижневий курс терапії продемонстрував виражене зниження активності некрозапального процесу та стадії фіброзу [202].

Незважаючи на високу терапевтичну ефективність, широке впровадження ОХК у клінічну практику супроводжується низкою застережень. По–перше, спостерігається небажане зростання концентрації ХС ЛПНЩ у плазмі крові. По–друге, частим побічним ефектом є виражений шкірний свербіж. Крім того, висока вартість лікування та відсутність реєстрації препарату в Україні на даний момент суттєво обмежують доступ пацієнтів до цієї стратегії терапії.

При СХПМД патогенетично обґрунтованим є призначення ліпідознижувальних препаратів, зокрема статинів, які ефективно знижують рівні загального ХС, ХС ЛПНЩ та ВЖК [94,159,287]. У пацієнтів з ожирінням статини, окрім корекції проатерогенних фракцій ліпопротеїнів, сприяють зниженню рівня тромбіну та експресії тканинного фактора, GPIIIa і P–селектину на мікрочастинках, похідних від тромбоцитів (PDMP) [94,159,287]. Їх фармакологічні ефекти охоплюють вплив на систему гемостазу: підвищення антикоагулянтної активності та зниження концентрації прокоагуляційних чинників (протромбіну, факторів V, VII, VIII, IX, X, PAI–1) [94,287]. Попри суперечливі дані щодо рівнів ATIII (описано як підвищення [94], так і зниження [287]), статини достовірно зменшують тромбіновий потенціал і ризик тромбозів при ожирінні, ЦД2 та КВХ, одночасно нівелюючи системне запалення й ЕД [159]. Комбінована терапія статинами з езетимібом або інгібіторами PCSK9 демонструє синергічний ефект щодо покращення ліпідного спектру та зниження ризику серцево–судинних катастроф [159]. Водночас слід враховувати потенційні ризики: тривалий прийом статинів може супроводжуватися гепатотоксичністю зі зростанням маркерів цитолізу [159], а використання високих доз (>40 мг/добу) асоціюється з діабетогенним ефектом, що є несприятливим чинником у контексті розвитку ЦД2 [159].

Окрему увагу привертає ресметиром – селективний агоніст β–рецептора гормонів щитоподібної залози, дія якого спрямована на інтенсифікацію метаболізму жирів у печінці та зниження ліпотоксичності [124]. У межах II фази клінічних досліджень (n = 125) було зафіксовано суттєве зменшення вмісту жиру в печінці пацієнтів із НАСГ: через 12 тижнів прийому показник становив – 32,9% (проти – 10,4% у групі плацебо), а через 36 тижнів досяг –37,3% (проти –8,5%). На даний час

тривають масштабні випробування III фази для остаточного підтвердження ефективності та безпеки препарату [124,140].

Третій стратегічний підхід базується на нівелюванні оксидативного стресу (ОС) та посиленні антиоксидантного захисту (АОЗ) гепатоцитів. Ключову роль у цьому процесі відіграє фактор транскрипції Nrf2 (ядерний еритроїд–2–пов'язаний фактор 2), який регулює експресію генів, відповідальних за клітинну резистентність до ОС. Серед фармакологічних агентів, що впливають на цей шлях, виділяють Олтіпраз – синтетичний дитіолетіон, що є активатором Nrf2. Клінічні дані свідчать, що 24–тижневий курс терапії Олтіпразом забезпечує значне зниження вмісту ліпідів у печінці пацієнтів із MASLD [159]. Експериментальні дослідження на тваринах також продемонстрували здатність препарату зменшувати активність некрозапального процесу та фіброзу навіть за умов дефіциту Nrf2, що вказує на наявність додаткових, незалежних механізмів гепатопротекції [148].

Окрему групу складають інгібітори ацетил–КоА–карбоксилази (АЦК), зокрема Фірсокостат. Цей пероральний біодоступний засіб чинить прямий вплив на метаболічні процеси в паренхімі печінки. Встановлено, що 12–тижневий режим прийому Фірсокостату в дозі 20 мг сприяє регресії стеатозу та зниженню стадії фіброзу [77,250]. Важливо враховувати лікарські взаємодії: препарат сумісний із інгібіторами CYP3A та UGT, проте його застосування протипоказане разом із потужними інгібіторами OATP1B/3 (рифампіцин, циклоспорин А) через ризик фармакокінетичних конфліктів.

Додатково для корекції дисліпідемії та підвищення рівня ХС ЛПВЩ застосовуються езетиміб, фітостатин, ніацин, фенофібрат та інгібітори білка–переносника ефірів ХС [37,96,157,258]. Зокрема, фенофібрат, окрім гіполіпідемічної дії, модулює систему гемостазу, знижуючи рівні фібриногену, тканинного фактора, фактора VII та PAI–1. Проте, як і статини, фібрати мають потенційну гепатотоксичність, що вимагає моніторингу біохімічних маркерів функціонального стану печінки протягом усього курсу лікування [37,258].

Наступний стратегічний підхід до терапії НАСГ спрямований на патогенетичну корекцію ОС, запалення та фіброзоутворення. До цієї групи належать

антиоксиданти (вітамін Е, поліненасичені жирні кислоти, кверцетин, біциклол), регулятори сигнального шляху TNF–α (емрикасан, пентоксифілін, ZSP1601) [202], а також імуномодулятори, зокрема ценікривірок і белапектин [80,130,151,214,258,272,284]. ОС розглядається як фундаментальний механізм гепатоцелюлярного ушкодження та прогресування НАСГ, а також ураження легень при негоспітальній пневмонії [190]. Численні дані свідчать, що застосування вітаміну Е асоціюється зі зниженням активності цитолізу та регресією стеатозу печінки у пацієнтів із НАСГ, а також із нівелюванням запалення та покращенням гістологічних показників завдяки його антиоксидантним властивостям [214,272]. Водночас міжнародні рекомендації обмежують використання вітаміну Е при ЦД із коморбідною СХПМД [214,272,284].

Результати рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності омега–3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) демонструють їхній багатогранний вплив: вони мають антиоксидантну та гіполіпідемічну дію, сприяють зменшенню вмісту жиру в печінці. Разом із тим, незважаючи на позитивний вплив на стеатоз, омега–3 ПНЖК не демонструють статистично значущого впливу на гістологічну архітектоніку та регресію фіброзних змін безпосередньо при НАСГ [95,164,258].

У низці наукових праць вивчали терапевтичний потенціал урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), якій притаманні гепатопротекторний, антихолестатичний та антифіброзний ефекти. Встановлено, що позитивний вплив УДХК на перебіг НАСГ маніфестує лише за умови тривалого безперервного прийому (протягом 2 років) у дозуванні 10 мг/кг маси тіла [60,175,215]. Клінічно це проявляється зниженням маркерів цитолізу гепатоцитів у сироватці крові, хоча статистично достовірного покращення гістологічної картини печінки в цих дослідженнях зафіксовано не було [215,253,301].

Окрему увагу серед антиоксидантних засобів привертає флавоноїд кверцетин (аглікон рутину), фармакологічний профіль якого визначається потужною антиоксидантною активністю [80,151,262]. Рандомізовані контрольовані дослідження підтвердили, що трьохмісячний курс лікування кверцетином забезпечує вірогідне зниження вмісту ліпідів у печінці пацієнтів із НАСГ [80,151].

Кверцетин також запобігає прогресуванню стеатозу та фіброзу печінки [80,143,171]. Засіб відіграє важливу роль у відновленні кровообігу та мікроциркуляції [151,171,279]. Експериментальні та клінічні дослідження при ожирінні та НАСГ підтверджують гіполіпідемічні, жовчогінні та гепатопротекторні властивості кверцетину [171,273,279]. Оскільки ліпідний спектр є критичним фактором метаболічного здоров'я при НАСГ, даний напрямок потребує подальшого глибокого вивчення [171,186,245,279].

Нобілетін – цитрусовий флавоноїд, що зменшує стеатоз печінки через стимуляцію лізосомного біогенезу та ліпофагії, опосередкованих активацією TFEB [172]. Дослідження показують, що він нівелює надлишкову акумуляцію ліпідів, ОС і запалення при НАЖХП шляхом регуляції Nrf2 (посилення антиоксидантного захисту), SREBP–1c (пригнічення ліпогенезу de novo) та NF–κB (супресія прозапальної відповіді) [172]. Окрім прямого впливу на гепатоцити, нобілетін модулює кишковий мікробіом, знижує метаболічний стрес, підвищує рівень адипонектину та експресію AdipoR1 у печінці, водночас зменшуючи експресію Srebp1c, Acaca1, Tnfα і Fgf21 із корекцією гіперінсулінемії. Загалом сполука пригнічує біосинтез і стимулює катаболізм ліпідів, забезпечуючи редукцію стеатозу та оксидативного ушкодження [154,172]. Водночас доказова база переважно базується на експериментальних моделях (db/db миші), а клінічна ефективність у людей потребує подальшої верифікації.

Нарингенін – цитрусовий флавоноїд, що регулює широкий спектр біологічних процесів, патогенетично пов'язаних із MASLD [195]. Дані літератури підтверджують доцільність його застосування для профілактики серцево–судинних ускладнень у цієї категорії пацієнтів [194]. Механізм дії нарингеніну включає оптимізацію ліпідного обміну шляхом підвищення енергетичних витрат клітини та модуляції автофагії через пряму або опосередковану активацію AMPK. Терапевтичний вплив флавоноїду при НАЖХП також реалізується через стимуляцію сигнальних каскадів SIRT1 у печінковій тканині [194,195].

Лютеолін – рослинний флавоноїд із вираженими антиліпогенними властивостями, що пригнічує синтез фосфоліпідів і ХС [50]. Його застосування

асоціюється зі зниженням ТГ, загального ХС, ХС ЛПНЩ та активності АлАТ, а також з активацією мітохондріальних ферментів і посиленням мітохондріального біогенезу через AMPK/PGC–1α [50]. Поєднання лютеоліну з наночастинками ZnO потенціює ефект при НАЖХП, зменшуючи ІР та ОС [278]. Додатково флавоноїд пригнічує експресію TLR4 у печінці, обмежує секрецію прозапальних медіаторів, відновлює кишковий бар'єр і нормалізує мікробіоту [50,278].

Таксифолін (дигідрокверцетин) – флавоноїд із потужними антиоксидантними та протизапальними властивостями [136], що демонструє високу активність при ураженнях печінки [281]. У моделях MASLD він гальмує стеатоз, хронічне запалення та фіброз, блокуючи ліпідну акумуляцію в гепатоцитах, активуючи буру жирову тканину й обмежуючи патологічний набір маси тіла [281]. Важливою є здатність таксифоліну пригнічувати каспаза–1–залежні реакції та піроптоз стеатотичних гепатоцитів, що робить його перспективним також при алкогольній жировій хворобі печінки й діабетичній нефропатії [136,281].

Силімарин із насіння Silybum marianum – флавоноїдна сполука з гепатопротекторними, антиоксидантними та гіполіпідемічними властивостями, попри обмежену біодоступність [280]. Його ключовий компонент силібін сприяє регресії ліпідних депо через активацію PPAR–α [280]. Клінічні та експериментальні дані свідчать про покращення перебігу НАСГ: зменшення внутрішньоклітинних ліпідних крапель, відновлення функції печінки, зниження ТГ у паренхімі та загального ХС у сироватці, а також покращення толерантності до глюкози, зменшення ІР і пригнічення продукції TNF–α та IL–6 [274,280].

Гліциризинова кислота є ключовим тритерпеноїдом, терапевтичний потенціал якого при НАСГ реалізується через спрямовану модуляцію складу кишкової мікробіоти. Наукові дані підтверджують, що гліциризинова кислота зумовлює суттєві якісні зміни мікробіоценозу кишечника, що призводить до пригнічення транспорту вуглеводів та модифікації метаболічних функцій. Кінцевим результатом цих перетворень є достовірне зменшення акумуляції жиру в печінковій паренхімі [277]. Попри очевидну клінічну ефективність, точні молекулярні каскади, що лежать

в основі дії гліциризинової кислоти, залишаються предметом активних дискусій та потребують подальшої верифікації.

Емрікасан, що представляє групу інгібіторів панкаспаз, демонструє обнадійливі результати в менеджменті НАСГ завдяки здатності знижувати активність сироваткових ферментів (АлАТ) та нівелювати рівень маркерів апоптозу і некрозу (каспаза–3/7). Найбільша ефективність препарату спостерігається при НАСГ, асоційованому з фіброзом печінки. Проте варто зауважити, що у масштабних дослідженнях не було досягнуто статистично значущого впливу на кінцеві точки декомпенсованого цирозу. Це дає підстави припустити, що терапевтичне вікно емрікасану обмежене переважно ранніми стадіями фіброзу (F1–F3), що диктує необхідність глибшого вивчення стадійності патогенезу захворювання [108].

Перспективним напрямком вважається комбінована терапія із застосуванням тропіфексора (TXR) – агоніста FXR – та ценікривароку (CVC) – антагоніста рецепторів CCR2/CCR5. Встановлено, що профіль безпеки комбінованого режиму TXR із CVC був зіставним із монотерапією, не демонструючи нових побічних ефектів. При цьому монотерапія TXR забезпечувала стійку динаміку зниження активності АлАТ та ІМТ пацієнтів. Однак суттєвої переваги комбінації TXR із CVC над монотерапією щодо впливу на активність цитолізу, антропометричні показники або гістологічні параметри зафіксовано не було [59].

Пентоксифілін розглядається як перспективний фармакологічний агент для корекції фіброзу печінки, зокрема при НАСГ. Терапевтичний ефект препарату реалізується через пригнічення некрозапальних процесів, супресію активації зірчастих клітин печінки (ЗКІ) та лімітування надлишкової продукції колагену [305]. Експериментальні дослідження на тваринах підтверджують виражений антифібротичний потенціал сполуки, хоча результати клінічних спостережень за участю людей щодо прогресування фіброзу при НАСГ залишаються дискусійними [288]. Ключові переваги пентоксифіліну полягають у здатності значно знижувати активність запалення, проте вплив безпосередньо на стадію фіброзу потребує верифікації у межах більш масштабних досліджень.

Пентоксифілін зменшує акумуляцію ліпідів у печінковій паренхімі та нормалізує ліпідний профіль крові. Його дія базується на конкурентному зв'язуванні з TLR4, що блокує ліпополісахарид–індуковану активацію та пригнічує прозапальний шлях TLR4/MyD88/NF–κB [288]. У клінічній практиці препарат асоціюється зі зниженням ІМТ, нормалізацією амінотрансфераз і покращенням гістологічної архітектоніки печінки, що дозволяє розглядати його як компонент комплексної терапії MASLD [305].

Ресвератрол – природний поліфенол із протизапальними, антиоксидантними та протипухлинними властивостями – демонструє антиобезний ефект і модулює кишковий мікробіоценоз, підвищуючи частку корисних бактерій та пригнічуючи патогенні штами, що відновлює бар'єрну функцію кишечника і зменшує дієт–індукований дисбіоз [275]. Його терапевтична цінність при НАСГ пов'язана з посиленням печінкової експресії генів ЛПНЩ і SR–BI, зниженням TNF–α та активацією осі AMPK/SIRT1 і антицитокінових каскадів [275].

Куркумін – поліфенол із кореневища Curcuma longa – має виражені протизапальні й антиоксидантні властивості [299]. Він сприяє перебудові мікробіоценозу з ростом корисних бактерій і зниженням прозапальних маркерів, що нівелює ОС і кишкове запалення, зміцнює білки щільних контактів і запобігає транслокації ендотоксинів [299]. Окрім цього, куркумін оптимізує глікемію, знижує ліпіди сироватки та підвищує чутливість до інсуліну [299], а в експериментальних моделях частково регресує стеатоз через SIRT3–опосередковану активацію мітохондріальної функції [275].

Синергічний ефект поєднаного застосування куркуміну та ресвератролу при НАСХ реалізується через модуляцію шляхів PI3K/AKT/mTOR і HIF–1, що сприяє регресу патологічних змін у печінці [275]. Додатково встановлено, що Cur5–8 – синтетичне похідне куркуміну – покращує перебіг стеатотичної хвороби печінки шляхом активації AMPK–залежних каскадів та регуляції аутофагії [275,299].

Теаброунін (ТБ) – поліфенол темного чаю (зокрема пуеру) – демонструє захисну дію при НАЖХП та ожирінні, що пов'язано з підвищенням FGF21 і інгібуванням фосфорилювання p38 MAPK. У мишей на дієті з дефіцитом метіоніну

та холіну ТБ суттєво пригнічував ОС і фіброз печінки [169]. У моделях високожирової дієти теаброунін оптимізував ліпідний профіль печінки та сироватки, підвищував рівень коротколанцюгових жирних кислот у кишечнику й модулював серотонінові сигнальні шляхи через регуляцію мікробіоценозу [169].

[87]. Встановлено, що поєднання ТБ із полісахаридами Poria cocos (PCP) чинить синергічний ефект, значно підсилюючи гіполіпідемічну дію [87,169].

Наступна стратегічна група терапевтичних засобів при НАСГ націлена безпосередньо на модифікацію кишкової мікробіоти (IMM–124e, солітроміцин). Даний підхід спрямований на усунення мультифакторних ланок патогенезу і розглядається як ефективна альтернатива традиційному лікуванню з потенційно меншою кількістю побічних ефектів [150,182]. Оскільки мікробіота ТК відіграє фундаментальну роль у підтримці гомеостазу, застосування пробіотиків має прямий або опосередкований вплив на перебіг негоспітальної пневмонії, синдрому ІР, ЦД2 та MASLD [103,163].

На сьогодні виділяють дві ключові програми усунення проявів дисбіозу ТК: оптимізація якісного та кількісного складу мікробіому товстої кишки; нейтралізація ендотоксинів бактерій, як чинників ризику активації ОС і пошкодження клітинних мембран. Зокрема, у дослідженні INSYTE річний курс комбінації пробіотика та пребіотика призвів до значущих змін мікробіому, проте не продемонстрував достовірного зниження ступеня стеатозу чи стадії фіброзу печінки. Клінічні дослідження демонструють перевагу пробіотиків над плацебо у лікуванні СХПМД щодо корекції ліпідного складу крові, ІР, ендотоксикозу [141,275].

Комплекс фармакологічних стратегій при MASLD спрямований на боротьбу із запаленням, прогресуванням фіброзу печінки. Важливе місце в цій ієрархії посідає ценікривірок – специфічний інгібітор рецепторів хемокінів CC–Motif–2/5 [305]. Ценікривірок володіє слабкою здатністю гальмування фіброзу, зменшенням синтезу компонентів ПМК у тканинах печінки та нирок [305].

Перспективною визнана комбінація антралю з фітостатином, особливо в умовах коморбідного перебігу НАСГ із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) [155]. Антраль демонструє потужні протизапальні, антиоксидантні,

імуномодулівні властивості, гальмує процеси цитолізу, мезенхімального запалення, стимулює регенерацію гепатоцитів [155].

У сучасній літературі накопичено дані щодо ефективності Біциклолу як препарату з протизапальною, противірусною та антифібротичною дією при вірусних і токсичних гепатитах та ЦП [125]. Біциклол є синтетичним аналогом шизандрину С – флавоноїда китайського лимонника [177,306]. Його фармакодинаміка ґрунтується на інгібуванні продукції ФНП–α; препарат також нейтралізує вільні радикали, знижує ПОЛ, стимулює регенерацію гепатоцитів і гальмує фіброзоутворення [125,177,286,306]. Водночас у доступній літературі відсутні дані щодо ефективності Біциклолу при НАСГ з ожирінням у поєднанні з гострими запальними процесами в легенях та при коронавірусній хворобі.

Наявні дані свідчать, що перенесена НГП, особливо на тлі КВХ, є потужним тригером НАСГ із фіброзом і значно прискорює прогресування захворювання: у кожного п’ятого пацієнта відбувається трансформація в цироз та/або ГЦК. Тому НАСГ із прогресуючим фіброзом розглядається як пріоритетна терапевтична мішень, спрямована на зниження некрозапальної активності та профілактику фатальних ускладнень, що зумовлює потребу в розробці інноваційних профілактичних і лікувальних алгоритмів.

Попри регулярне оновлення протоколів ведення хворих на COVID–19 із вірусною та вірусно–бактеріальною пневмонією [9,11], їх ефективність у реальній практиці залишається обмеженою. Виокремлюють три ключові проблеми: недостатній облік метаболічно асоційованої патології печінки, що сприяє розвитку ЕІ, ОС та енергетичного дефіциту з підвищенням летальності [196,207]; обмежені можливості етіотропної терапії, яка передбачена лише при середньотяжкому перебігу COVID–19 [11]; а також звуження патогенетичної терапії легеневої недостатності при вірусній НГП або ГРДС до призначення ГК і респіраторної підтримки з позитивним тиском наприкінці видиху [9].

Унаслідок цього актуалізується проблема прогресуючої гіпоксемії, тканинної гіпоксії, порушень мікроциркуляції, гіперкоагуляційного синдрому та вираженого оксидантно–антиоксидантного дисбалансу (ОАД) – універсальних механізмів

клітинного ушкодження, що потребує додаткової метаболічної й антиоксидантної корекції [9,10].

Важливим компонентом терапії у таких пацієнтів є ліпоєва кислота (ЛК), яка проявляє потужну антиоксидантну, інсуліносенсибілізуючу та протизапальну активність, а також пригнічує депонування ліпідів у печінковій паренхімі. Клінічні й експериментальні дослідження підтверджують, що нутритивна підтримка з використанням ЛК сприяє полегшенню перебігу MASLD [79,176,267]. Механізм дії ЛК пов'язаний з усуненням мітохондріальної дисфункції, гальмуванням запальних каскадів і підвищенням толерантності організму до оксидативного стресу [97,113,129]. Показано, що щоденна суплементація ЛК у дозі 1200 мг протягом 12 тижнів забезпечує істотну оптимізацію маркерів оксидативного статусу у пацієнтів із НАСГ, що дозволяє розглядати її як ефективну додаткову терапію для превенції прогресування НАСГ та його ускладнень [79,97,113,129,176,267].

Фундаментальні експериментальні та клінічні дослідження також підтвердили виражені антиоксидантні й антигіпоксантні властивості етилметилгідроксипіридину сукцинату (ЕМГПС) у пацієнтів із гіпоксичними розладами [45]. Доведено доцільність інтеграції ЕМГПС у комплексну терапію при гострих і хронічних порушеннях мозкового кровообігу, дисциркуляторній енцефалопатії, абстинентному синдромі, гострому некротичному панкреатиті, інтоксикаціях різної етіології, інфаркті міокарда, серцевій недостатності та АГ [45,244]. Застосування ЕМГПС у пацієнтів із НГП є патогенетично обґрунтованим і потенційно сприяє запобіганню тяжкому перебігу та фатальним ускладненням, забезпечуючи регресію запалення, усунення системної гіпоксії й енергетичного дефіциту, зменшення проявів постковідної астенії, профілактику гіпоксичного ураження печінки та відновлення балансу оксиданти–антиоксиданти. Зазначені положення сформували одну з робочих гіпотез нашого дослідження.

Аденозилметіонін (S–аденозил–L–метіонін) виступає потужним гепатопротектором, дія якого спрямована на захист та структурно–функціональне відновлення печінкової паренхіми [1,63,81]. Механізм його дії включає стабілізацію мембран гепатоцитів, інтенсифікацію процесів детоксикації та виражений

антиоксидантний захист. Препарат суттєво покращує внутрішньоклітинний метаболізм, перешкоджає патологічній акумуляції ліпідів у гепатоцитах та демонструє жовчогінний ефект [1,38,121]. Доказова база підтверджує здатність аденозилметіоніну ефективно усувати явища внутрішньопечінкового холестазу, знижувати ступінь стеатозу печінки при НАСГ та гепатитах різної етіології [1,35,38,226]. Додатковою клінічно важливою характеристикою засобу є наявність м'якого антидепресивного ефекту, що має значення при тривалій реабілітації пацієнтів [226].

Ацетилцистеїн – синтетичний препарат, похідний амінокислоти цистеїну, що традиційно належить до муколітиків і відхаркувальних засобів, широко застосовуваних у лікуванні та реабілітації пацієнтів із пневмонією [9]. Дослідження продемонстрували його виражені мембраностабілізувальні та дезінтоксикаційні властивості [61,98]. Препарат чинить потужну непряму антиоксидантну дію за рахунок стимуляції синтезу глутатіону та безпосередньо зв'язує вільні радикали [61,98,218], що дозволяє ефективно використовувати його при ендогенній інтоксикації та отруєннях парацетамолом, альдегідами, фенолами й іншими токсичними сполуками [61,98,218].

У спеціалізованій літературі описано бактерицидну активність ацетилцистеїну щодо Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterobacter cloacae, Staphylococcus epidermidis та Klebsiella pneumoniae, а також противірусну дію проти вірусу грипу типу А, що обґрунтовує його застосування при НГП [9,123,187,205]. Додатково встановлено імуностимулюючий ефект у хворих на СНІД і здатність посилювати терапевтичну дію інтерферону при хронічному вірусному гепатиті С [187,208,218,265].

Відновлений глутатіон – життєво важливий сірковмісний трипептид, утворений глутаміновою кислотою, цистеїном і гліцином [8,153,201], який у біологічних системах є ключовим природним антиоксидантом та відіграє провідну роль у захисті клітин від вільних радикалів і гальмуванні каскадів ОС [8,239,268,282]. Його функції охоплюють детоксикацію (участь у II фазі печінкової детоксикації ксенобіотиків шляхом кон'югації, забезпечення водорозчинності

токсинів і міжклітинний транспорт амінокислот) [8,153,201], гепатопротекцію та відновлення (регенерацію гепатоцитів, нормалізацію функції печінки й захист паренхіми від екзогенних токсинів, чинників довкілля та АФК при хронічних хворобах печінки й НАЖХП) [4,153,201,239,268,282], а також імуномодуляцію – підтримку проліферації лімфоцитів і посилення антибактеріального та противірусного захисту.

В останні роки доведено ефективність включення до раціону пацієнтів із патологією печінки комплексу похідних амінокислот (аденозилметіоніну, ацетилцистеїну) та трипептиду – відновленого глутатіону (КАП), який відіграє ключову роль у регуляції ліпідного обміну, активації ендогенної антиоксидантної системи, детоксикації ендотоксинів і ксенобіотиків та гальмуванні вільнорадикального ушкодження мембран гепатоцитів [34–36]. Спеціалізована дієтична добавка Ліводинол® МАКС (ТОВ «Нутрімед», Україна) містить збалансований комплекс у дозуваннях: аденозилметіонін (S–аденозил–L–метіонін, SAM–e) – 500 мг, ацетилцистеїн (N–ацетил–L–цистеїн, NAC) – 250 мг та L–глутатіон відновлений – 300 мг [2,35,36]. Клінічні й експериментальні дослідження підтверджують доцільність застосування Ліводинол® МАКС для нормалізації функціонального стану гепатоцитів при ураженнях печінки різного генезу [2,34], а також мінімізації токсичного впливу антибіотиків, хіміотерапевтичних препаратів, похідних етанолу та інших агресивних агентів [2,36].

Комплекс забезпечує регуляцію вуглеводного й ліпідного метаболізму, стимулює протеїносинтетичну функцію та сприяє достовірному зниженню стеатозу печінки [34–36]. Ефективність при НАЖХП підтверджується регресом цитолізу й зменшенням рівня малонового альдегіду в еритроцитах [2,34–36]. За даними транзієнтної та зсувнохвильової еластографії відзначено зниження коефіцієнта згасання ультразвуку на 6,5% і покращення еластичності тканини на 6,3% [34–36]. Завдяки детоксикаційним та антиоксидантним властивостям аденозилметіоніну, ацетилцистеїну й глутатіону комплекс забезпечує біотрансформацію та елімінацію ксенобіотиків, альдегідів, кетонів і продуктів метаболізму етанолу [35]. Його застосування розглядається як перспективний напрям корекції метаболічних

порушень у пацієнтів, які отримують гепатотоксичну терапію в пульмонології, онкології, гастроентерології, нефрології та гематології [2,34–36].

Аналіз літератури підтверджує патогенетичну обґрунтованість використання етилметилгідроксипіридину сукцинату та комплексів амінокислот і поліпептидів у терапії НАСГ із коморбідною негоспітальною пневмонією, демонструючи високий профіль ефективності та безпеки при ізольованій СХП. Водночас дані щодо застосування ЕМГПС у хворих на НГП залишаються обмеженими й базуються переважно на невеликих вибірках [45], що не дозволяє повною мірою оцінити вплив на ключові патогенетичні параметри. Відсутність системного підходу до вивчення цієї комбінації патологій обумовлює актуальність та визначає мету нашого дослідження.

Матеріали та концептуальні положення даного розділу знайшли своє відображення у наступних опублікованих працях автора: [19, 20, 21, 29, 40, 41, 42, 43, 44, 227].

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Для досягнення поставленої мети та вирішення визначених наукових завдань в основу роботи покладено результати комплексного клінічного спостереження за 160 хворими та 30 практично здоровими особами. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному та гастроентерологічному відділеннях ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», пульмонологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», а також проходили обстеження та отримували медичну допомогу в амбулаторних умовах. Залучення пацієнтів до дослідження здійснювалося впродовж 2021–2024 рр. Усі хворі мали верифіковані діагнози негоспітальної пневмонії (НГП), асоційованої з коронавірусною хворобою (вірусно–бактеріального генезу), що перебігала ізольовано або на тлі коморбідного неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

Дизайн дослідження передбачав динамічне обстеження хворих у три етапи: до початку призначення терапевтичних комплексів; на 10–ту добу лікування; після завершення повного курсу терапії, що тривав 30 днів. Такий підхід дозволив об’єктивно оцінити швидкість регресії клінічної симптоматики, динаміку лабораторних показників та ефективність запропонованих схем корекції метаболічних порушень.

Дизайн роботи – відкрите проспективне когортне дослідження, що проводилося відповідно до стандартів та рекомендацій Належної клінічної практики (GCP) і включало три послідовні етапи:

І етап – скринінговий: здійснювався відбір пацієнтів для участі в дослідженні згідно з чітко визначеними критеріями включення та виключення. На цьому етапі проводився розподіл хворих на групи, виконувався комплекс клініко–лабораторних та інструментальних методів дослідження, результати яких порівнювалися з показниками практично здорових осіб (ПЗО).

II етап – терапевтичний (інтенсивний): період отримання пацієнтами специфічної антибактеріальної терапії із застосуванням етилметилгідроксипіридину сукцинату (ЕМГПС) упродовж 10 днів. На 10–ту добу проводився повторний моніторинг ключових діагностичних параметрів для оцінки раннього терапевтичного відгуку (рис. 2.1).

III етап – терапевтичний (відновлювальний): період застосування пацієнтами комплексу похідних амінокислот і глутатіону упродовж 30 днів. Після завершення повного курсу (на 30–ту добу) виконувався фінальний комплекс діагностичних процедур для оцінки віддаленої ефективності та стабільності отриманих результатів.

Паралельно з проспективною частиною роботи було виконано ретроспективний аналіз 200 медичних карт стаціонарних хворих (форма № 003/о). Аналізувалися дані пацієнтів із негоспітальною пневмонією, асоційованою з SARS–CoV–2, середнього ступеня важкості, які проходили лікування в інфекційному та пульмонологічному відділеннях ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у період 2020–2022 рр.

Залежно від наявності супутньої стеатотичної хвороби печінки (СХП МД / MASLD), ретроспективна вибірка була розподілена на дві рівні групи:

1. Перша група (n=100) – хворі на НГП без супутньої патології печінки.

2. Друга група (n=100) – пацієнти, у яких НГП перебігала на тлі коморбідної СХП МД.

В усіх залучених до дослідження хворих було діагностовано негоспітальну пневмонію середнього ступеня важкості, що за клініко–рентгенологічними критеріями відповідала третій групі пацієнтів. Верифікація діагнозу базувалася на сукупності класичних суб’єктивних та об’єктивних клінічних симптомів, а також на результатах візуалізаційних методів дослідження – рентгенографії органів грудної клітки (ОГК) або комп’ютерної томографії (КТ ОГК) [9]. Коронавірусна хвороба (COVID–19) була підтверджена позитивними результатами ПЛР–тестів на SARS–CoV–2 в усіх осіб, причому інфікування було зареєстроване за 5–10 днів до моменту госпіталізації у стаціонар [11].

2.2. Клінічна характеристика обстежених осіб

Дизайн та процедури дослідження були розроблені та виконані з суворим дотриманням ключових міжнародних та вітчизняних нормативно–етичних стандартів:

– Основних положень Належної клінічної практики (ICH GCP, 1996 р.);

– Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.);

– Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.);

– Міжнародного керівництва щодо етики для біомедичних досліджень за участю людей як суб'єктів дослідження, розробленого Радою міжнародних організацій медичних наук (CIOMS);

– Наказу Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 р.

Усі пацієнти надали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні та обробку персональних даних, що підтверджує дотримання прав досліджуваних та етичну чистоту наукової роботи [12,91,210].

Кожен пацієнт, який брав участь у дослідженні, був детально ознайомлений з метою, методами та обсягом запланованих процедур, після чого підписав форму інформованої згоди. Протокол дослідження та формуляр інформованої згоди пацієнта були розглянуті та офіційно схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 15.09.2022, протокол №5 від 19.02.2026).

Верифікація встановлених патологічних станів та супутньої соматичної патології здійснювалася відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації хвороб 10–го перегляду (МКХ–10). Діагностика та лікування негоспітальної пневмонії (НГП) проводилися згідно з положеннями Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах: «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика» (2019 р.) [9]. Оцінку тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії здійснювали за прогностичним індексом PSI (Pneumonia Severity Index), що є стандартом для клінічної практики [9]. Даний індекс передбачає аналіз наступних незалежних

параметрів: вік та стать пацієнта, перебування у будинках нагляду, наявність даних про новоутворення в анамнезі, захворювання печінки, наявність серцевої недостатності в стадії декомпенсації, цереброваскулярних захворювань, захворювань нирок, порушення свідомості, частота дихання ≥30 дихальних рухів за хвилину, систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст., температура <35°С чи >40°С, пульс ≥125 ударів за хвилину, pH артеріальної крові <7,35, азот сечовини крові >30 мг/дл (11 ммоль/л), натрій крові <130 ммоль/л, глюкоза крові ≥250 мг/дл (14 ммоль/л), гематокрит <30%, парціальний артеріальний тиск кисню <60 мм рт. ст. чи рівень насищення киснем <90% (визначений методом пульсоксиметрії), наявність плеврального випоту за результатами рентгенограми.

Згідно з цією класифікацією, сума від 0 до 50 балів відповідає I класу PSI та потребує лікування в амбулаторних умовах (прогнозована летальність 0,1 %), 51–70 балів – II класу та амбулаторному лікуванню (летальність 0,6 %), 71–90 балів – III класу та потребі у короткотривалій госпіталізації у стаціонарі (летальність 2,8 %), 91–130 балів – IV класу та потребі у лікуванні в умовах стаціонару (летальність 8,2 %), та >131 балів – V класу та потребі у госпіталізації до ВРІТ (летальність 29,2 %). Відповідно до критеріїв включення, усі обстежені пацієнти, що увійшли до проспективного та ретроспективного етапів дослідження, мали середній ступінь тяжкості пневмонії (70–130 балів PSI).

Діагностика та лікування коронавірусної хвороби здійснювалися у суворій відповідності до чинної нормативної бази Міністерства охорони здоров'я України, зокрема: Наказу МОЗ № 722 «Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID–19)» від 28.03.2020 р.; Наказу МОЗ № 762 «Про затвердження Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID–19)» від 02.04.2020 р., а також наступних оновлень та доповнень до цих документів [11].

Діагноз неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) встановлювали відповідно до вимог уніфікованого клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. [14]. При верифікації патології враховували актуальні рекомендації Міжнародного гепатологічного конгресу Європейської асоціації з

вивчення печінки (EASL) (Відень, 2023 р.), де було впроваджено оновлену номенклатуру – «Стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією» (MASLD) [100,101,114]. Обов'язковою умовою було дотримання критеріїв виключення хронічних дифузних захворювань печінки вірусного, спадкового, автоімунного або медикаментозного генезу як першопричини цитолітичного, холестатичного та мезенхімально–запального синдромів. Діагностика підкріплювалася результатами ультрасонографії (УСГ) печінки із застосуванням зсувнохвильової еластографії.

Діагноз ожиріння встановлювали на основі рекомендацій Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) та положень «Клінічної настанови, заснованої на доказах «Ожиріння у дорослих» (2023) [10], що затверджена Наказом МОЗ України № 427 від 03.03.2023 р. «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дорослих» [13].

Усім пацієнтам проводили комплексне антропометричне дослідження для верифікації ожиріння, визначення типу розподілу жирової клітковини та ступеня тяжкості стану. Програма обстеження включала:

1. Вимірювання обводу талії (ОТ). Вимірювання проводили в положенні стоячи нерозтяжною стрічкою по середньопахвовій лінії на середині відстані між нижнім краєм реберної дуги та гребенем клубової кістки.

2. Вимірювання обводу стегон (ОС) на рівні найбільш виступаючих точок сідниць.

3. Розрахунок співвідношення ОТ/ОС для визначення типу розподілу жирової тканини. Абдомінальний тип ожиріння встановлювали при показнику ОТ/ОС ≥ 0,9 для чоловіків та ≥ 0,85 для жінок, або при значенні ОТ ≥ 94 см у чоловіків та ≥ 80 см у жінок.

Вимірювання маси тіла проводили натще за допомогою стандартизованих медичних ваг (пацієнт без взуття, у легкій білизні), зріст визначали за допомогою медичного ростоміра. Розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) здійснювали за формулою Кетле (2.1):

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

Інтерпретація отриманих результатів ІМТ проводилася згідно з класифікацією ВООЗ:

– 18,5 – 24,9 кг/м² – нормальна маса тіла;

– 25,0 – 29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла (предожиріння);

– 30,0 – 34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня;

– 35,0 – 39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня;

– 40,0 кг/м² і більше – ожиріння III ступеня.

При формуванні клінічних груп суворо дотримувалися відповідності пацієнтів критеріям включення та виключення, що забезпечило однорідність вибірки та достовірність подальших результатів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження були ретельно розроблені для формування репрезентативної вибірки, здатної відобразити особливості коморбідного перебігу негоспітальної пневмонії та НАСГ. До участі в дослідженні залучалися особи, які перебували на стаціонарному лікуванні, віковий діапазон яких становив від 30 до 80 років. Обов'язковою умовою була наявність верифікованого діагнозу НГП, асоційованої з коронавірусною хворобою (вірусно–бактеріального ґенезу) середнього ступеня тяжкості (III клінічна група), як при ізольованому перебігу, так і за умов коморбідності з НАСГ. Також у дослідження включалися пацієнти з ізольованим НАСГ.

Клініко–лабораторний профіль хворих при включенні мав характеризуватися наявністю виражених суб’єктивних та об’єктивних проявів, зокрема астено–вегетативного та диспепсичного синдромів, а також об'єктивно підтвердженої гепатомегалії. Важливим критерієм була лабораторна верифікація основних біохімічних синдромів ураження печінки: цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення та гіперліпідемії. Інструментальне підтвердження діагнозу базувалося на результатах ультрасонографії (УСГ), де ключовими ознаками виступали гіперехогенність паренхіми печінки та феномен дорзального згасання ультразвукового сигналу. Необхідною юридичною та етичною підставою для залучення кожного учасника була підписана ним інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження були чітко детерміновані для забезпечення високої репрезентативності клінічного матеріалу та усунення впливу супутніх факторів на показники оксидативного стресу та метаболічного профілю печінки. До дослідження не залучалися пацієнти, які під час анкетування та опитування надавали дані про щоденне вживання токсичних доз алкоголю (понад 40 г етанолу на добу для чоловіків та більше 20 г на добу для жінок), а також особи, які перебували на диспансерному обліку у наркологічному диспансері. Суворим критерієм виключення була наявність позитивних маркерів вірусних гепатитів B, C, D у сироватці крові, а також верифіковані автоімунні гепатити, гемохроматоз, хвороба Вільсона–Коновалова, дефіцит α1–антитрипсину, целіакія та вроджені метаболічні порушення. Не включалися пацієнти з термінальними стадіями ураження печінки, зокрема цирозом та гепатоцелюлярною карциномою, а також особи з ендокринною патологією, як–от гіпопітуїтаризм та цукровий діабет, інші хронічні соматичні захворювання у стадії декомпенсації або у фазі загострення, онкологічні, ревматологічні, неврологічні та психічні розлади. Кардіоваскулярна безпека дослідження забезпечувалася виключенням пацієнтів із гострим коронарним синдромом, інфарктом міокарда в анамнезі, гострим порушенням мозкового кровообігу та серцевою недостатністю II–III стадії (III–IV ФК за NYHA із фракцією викиду лівого шлуночка нижче 45%). З боку респіраторної системи критеріями виключення слугували негоспітальна пневмонія I, II (легкий перебіг) та IV груп (тяжкий перебіг), бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), активний туберкульоз, рак легень та інтерстиційні захворювання легень. Також до дослідження не допускалися жінки у період вагітності та лактації.

Ретроспективна частина наукової роботи ґрунтується на детальному аналізі 200 медичних карт стаціонарних хворих (форма № 003/о) на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (КВХ), середнього ступеня важкості (III клінічна група). Зазначені пацієнти проходили курс лікування в інфекційному та пульмонологічному відділеннях ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у період з 2020 по 2022 роки. Розподіл хворих на групи здійснювався залежно від наявності верифікованої коморбідного НАСГ. До першої

групи увійшли 100 медичних карт пацієнтів із НГП вірусно–бактеріальної етіології (на тлі КВХ) без супутньої патології печінки. Другу групу сформували 100 медичних карт осіб, у яких перебіг НГП вірусно–бактеріальної етіології відбувався на тлі коморбідного НАСГ. В усіх аналізованих випадках було встановлено пневмонію середнього ступеня важкості, що відповідала критеріям третьої групи згідно з класичними суб'єктивними та об'єктивними клінічними ознаками, а також за даними візуалізаційних методів діагностики (рентгенографії або комп'ютерної томографії органів грудної клітки), де реєструвалися інтерстиційні та інфільтративні зміни сегментарного, полісегментарного або часткового зливного характеру.

Віковий діапазон хворих на НГП у ретроспективній вибірці становив від 33 до 75 років, при цьому середній вік склав (54,3±5,7) роки. Гендерний розподіл у першій групі продемонстрував наявність 47,0% чоловіків та 53,0% жінок, тоді як у другій групі частка чоловіків становила 38,0%, а жінок – 62,0%. Тривалість захворювання на момент госпіталізації та фіксації в медичній документації становила від 7 днів з моменту появи перших симптомів COVID–19. Аналіз розподілу випадків НГП за статтю та віком (табл. 2.1) свідчить про те, що в обох досліджуваних групах переважали жінки (53,0% та 62,0% відповідно), тоді як чоловіки достовірно частіше хворіли на НГП без супутнього неалкогольного стеатогепатиту (47,0% проти 38,0% у групі з коморбідністю).

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих на НГП за статтю та віком

Групи обстежених	НГП, n=100		НГП із НАСГ, n=100	
	N	%	N	%
Чоловіки	47	47,0	38	38,0
Жінки	53	53,0	62	62,0
Вік 18–44 (молодий)	23	23,0	42	42,0
Вік 45–59 (середній)	49	49,0	31	31,0
Вік 60–75 (похилий)	28	28,0	27	27,0

Згідно з проведеним аналізом вікового розподілу в ретроспективній групі, на негоспітальну пневмонію (НГП) переважно хворіли особи середнього (49,0 %) та похилого віку (28,0 %). Натомість серед пацієнтів із поєднаним перебігом НГП та НАСГ спостерігалася тенденція до частішого ураження осіб молодого віку, частка яких склала 42,0 %. Детальна характеристика основних клінічних скарг пацієнтів та результатів об'єктивного обстеження при госпіталізації систематизована та наведена в таблиці 5.1 і на рисунку 2.1. Отримані дані дозволяють оцінити вихідний соматичний статус хворих та виявити особливості клінічної маніфестації коморбідної патології на етапі первинного медичного огляду.

Аналіз суб'єктивної симптоматики виявив відмінності залежно від наявності патології печінки. Біль у грудній клітці у хворих на НГП із супутнім НАСГ реєструвався у 1,7 рази частіше, ніж у пацієнтів з ізольованою НГП та нормальною масою тіла ($p<0,05$). Детальні дані наведені у таблиці 5.1.

Кашель спостерігався з подібною частотою в обох групах ($p<0,05$), однак виділення гнійного харкотиння було у 1,5 рази частіше у пацієнтів другої групи ($p<0,05$). У групі НГП із коморбідним НАСГ достовірно частіше реєструвалися задишка (у 1,7 рази), лихоманка (у 1,6 рази) та головний біль (у 1,6 рази) ($p<0,05$). Також частіше відзначалися системні прояви: втрата свідомості – у 2,5 рази, аносмія – у 2,3 рази, загальна слабкість – у 1,6 рази, міалгії – у 3,2 рази ($p<0,05$).

Ознаки ураження верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту також спостерігалися частіше: біль у горлі з одинофагією – у 1,9 рази, нудота та блювання – у 2,3 рази, діарейний синдром – у 3,9 рази частіше порівняно з хворими на НГП без супутнього НАСГ ($p<0,05$) (див. табл. 5.1).

Аналіз поширеності запального процесу в легенях (див. табл. 5.4) показав суттєві відмінності залежно від соматичного фону. У хворих на НГП із коморбідним неалкогольним стеатогепатитом двобічні ураження легень реєструвалися у 1,8 рази частіше, ніж при ізольованій НГП ($p<0,05$) (рис. 2.2). Натомість однобічні ураження у пацієнтів без патології печінки спостерігалися у 1,9 рази частіше ($p<0,05$).

Ураження плеври (реактивний плеврит) у 2 групі реєстрували частіше у 1,3 рази у порівнянні з частотою плевриту при НГП (рис. 2.2). Отримані дані

підкреслюють роль метаболічної дисфункції печінки як фактора, що сприяє генералізації запального процесу в респіраторній системі та обтяжує візуалізаційну картину захворювання.

Проспективна частина дослідження ґрунтується на обстеженні 160 осіб, розподілених на групи залежно від характеру патології та наявності коморбідного фону. Першу групу склали 90 пацієнтів, які страждали на НАСГ, що перебігав на тлі ожиріння I ступеня та негоспітальної пневмонії середнього ступеня тяжкості (III клінічна група). У цій групі кількість чоловіків становила 51 особу, жінок – 39 осіб. До другої групи увійшли 35 хворих на НАСГ із супутнім ожирінням I ступеня без ознак легеневої патології (20 чоловіків та 15 жінок).

З метою об'єктивного визначення залежності перебігу НАСГ від наявності НГП, групи хворих були рандомізовані за віком та ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів основних груп склав (53,8±3,34) роки. Контрольну групу (третя група) сформували 35 осіб з ізольованим перебігом НГП, асоційованою з КВХ, та нормальною масою тіла, серед яких був 21 чоловік та 14 жінок. Середній вік пацієнтів контрольної групи становив (51,5±3,22) роки.

Аналіз частоти клінічних синдромів НАСГ у хворих на ожиріння залежно від наявності коморбідної НГП (табл. 3.1, рис. 2.3) виявив суттєве обтяження суб'єктивного статусу при поєднаній патології.

Зокрема, у групі з коморбідним перебігом відзначалося зростання частоти астено–вегетативного синдрому у 2,3 рази ($p < 0,05$) та диспепсичного синдрому – у 3,8 рази ($p < 0,05$), що свідчить про посилення клінічної маніфестації метаболічних порушень печінки при приєднанні гострого інфекційно–запального процесу в легенях.

Аналіз частоти клінічних і біохімічних синдромів НАСГ у пацієнтів із супутнім ожирінням залежно від наявності коморбідної пневмонії середньої тяжкості (див. табл. 3.1) продемонстрував чітку взаємозалежність між системним інфекційно–запальним процесом та глибиною метаболічних порушень. У групі з поєднаною патологією також встановлено збільшення частоти астено–вегетативного синдрому у 2,3 рази та диспепсичного синдрому – у 3,8 рази ($p < 0,05$).

Серед об’єктивних ознак клінічний синдром гепатомегалії у хворих на НАСГ із супутньою НГП реєструвався частіше, ніж при ізольованому перебігу. Аналогічна тенденція відзначалася і для біохімічних показників: частота синдрому цитолізу (підвищення АлАТ та АсАТ) зростала, що свідчить про посилення деструктивних процесів у печінковій паренхімі в умовах гіпоксії та ендогенної інтоксикації. Також збільшувалася частота синдромів холестазу та мезенхімального запалення, що підтверджувалося змінами рівнів ГГТП, лужної фосфатази та показників тимолової проби. Дані таблиці 3.1 свідчать, що коморбідна пневмонія є тригером декомпенсації функціонального стану печінки у хворих на СХП МД та ожиріння.

Аналіз клініко–біохімічних показників (рис. 2.3) продемонстрував посилення проявів патології печінки при коморбідній НГП. Частота синдрому холестазу зростала у 3,7 рази, абдомінально–больового синдрому – у 8,3 рази, а ознаки спленомегалії реєструвалися у 2,3 раза частіше порівняно з групою ізольованого НАСГ. Паралельно відзначалося підвищення частоти холестатичного синдрому у 3,7 рази, мезенхімально–запального синдрому – у 2,3 рази та синдрому печінково–клітинної недостатності (ПКН) у 2,3 рази ($p < 0,05$), що вказує на декомпенсацію синтетичної та детоксикаційної функцій печінки. Інтенсивність клінічних та біохімічних синдромів детально висвітлено у відповідних розділах роботи. У ході дослідження з відібраних медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих було вилучено та систематизовано дані опитування, результати фізикального обстеження, а також загальноклінічні, біохімічні та інструментальні показники. Окрему увагу приділяли аналізу скарг та анамнезу життя, де ключове значення надавалося способу життя пацієнтів, характеру їхньої фізичної активності з урахуванням професійної діяльності.

Для визначення терапевтичної ефективності запропонованих схем лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та негоспітальну пневмонію було проведено рандомізацію за віком, гендерними показниками, ступенем активності НАСГ, ступенем ожиріння та важкістю перебігу НГП. Сформовано три групи порівняння по 30 пацієнтів у кожній. Загалом обстежено 90 хворих на вторинну НГП вірусно–бактеріальної етіології (асоційовану з SARS–CoV–2) середньої

тяжкості (III клінічна група) із супутнім НАСГ на тлі ожиріння I ступеня (ІМТ 30–34,9 кг/м²). Середній вік пацієнтів склав (53,8±3,34) роки. Коронавірусна хвороба з позитивними ПЛР–тестами була зареєстрована в усіх осіб за 7–10 днів до госпіталізації.

Розподіл пацієнтів за схемами лікування був наступним:

– перша група (К, контрольна): пацієнти з НАСГ, ожирінням I ст. та НГП середньої важкості, які отримували дієтичне харчування, емпіричну антибактеріальну терапію згідно з Адаптованою клінічною настановою (2019 р.) [11] та альфа–ліпоєву кислоту в дозі 600 мг 1 раз на добу як гепатопротекторний та антиоксидантний засіб упродовж 30 днів;

– друга група (О2, основна): пацієнти з аналогічною поєднаною патологією, які на тлі стандартної антибактеріальної терапії додатково отримували комплекс Ліводінол® МАКС: по 1 червоній капсулі (адеметіонін 500 мг) вранці та по 1 білій капсулі (ацетилцистеїн 250 мг, L-глутатіон відновлений 300 мг) увечері per os упродовж 30 днів;

– третя група (О, основна): отримувала стандартну антибактеріальну терапію, альфа–ліпоєву кислоту 600 мг 1 раз на добу протягом 10 днів та додатково – етилметилгідроксипіридину сукцинат (препарат Елфунат, S.C. Rompharm Company S.R.L., Romania) по 100 мг (2 мл 5% розчину) внутрішньовенно краплинно на 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 10 днів.

Моніторинг стану пацієнтів включав щоденну оцінку скарг та об’єктивне обстеження. Результати діагностичних методів оцінювали у динаміці: до початку терапії, на 10-й та 30-й день. Побічних ефектів під час застосування зазначених препаратів не зафіксовано.

Всім пацієнтам було рекомендовано модифікацію способу життя, що передбачала дієтотерапію з помірним обмеженням калорійності (на 500–1000 ккал/добу). Раціон базувався на триразовому харчуванні з обмеженням продуктів, багатих на холестерол, повним виключенням субпродуктів та смажених страв. Акцент робився на вживанні продуктів з високим вмістом поліненасичених жирних кислот, вітамінів та натуральних пребіотиків. Вживання алкогольних та газованих

напоїв було заборонено. Пацієнтам з ожирінням I ст. рекомендувалося поступове зниження маси тіла на 7–10 % від вихідної [14].

2.3 Методи дослідження

Усім пацієнтам, залученим до дослідження, проводилося комплексне клініко–анамнестичне обстеження із застосуванням сучасних лабораторних та інструментальних методів, результати яких використовувалися як вихідні дані для подальшого аналізу та оцінки ефективності терапії.

Наукові дослідження виконувалися на базах профільних підрозділів Буковинського державного медичного університету, зокрема лабораторії кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, а також навчально–наукової лабораторії БДМУ. Крім того, діагностичний етап реалізовувався у співпраці з медичним центром «Базисмед» та сертифікованою медичною лабораторією «Сінево Україна», що забезпечувало високу точність та стандартизацію отриманих показників.

У процесі збору анамнезу особливу увагу приділяли вивченню способу життя пацієнтів, аналізу рівня їхньої фізичної активності, харчових уподобань та наявності шкідливих звичок. Важливим аспектом було виявлення та кількісна оцінка епізодів вживання алкоголю, що здійснювалося за допомогою стандартизованого міжнародного опитувальника CAGE, який дозволяє ефективно скринінгувати приховані форми алкогольної залежності та диференціювати генез ураження печінки.

Лабораторний блок досліджень включав клінічний розгорнутий аналіз крові, що виконувався на автоматичному гематологічному аналізаторі. Окрім загальних параметрів, проводилося обчислення та аналіз еритроцитарних індексів: середнього об’єму еритроцитів (MCV), середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC) та показника гематокриту (HCT).

Верифікацію інфекції SARS–CoV–2 здійснювали шляхом виявлення рибонуклеїнових кислот (РНК) вірусу. Для цього використовували тест–системи молекулярної діагностики, призначені для якісного виявлення специфічної РНК коронавірусу 2019–nCoV із обов'язковою детекцією таргетних генів N, E та RdRP у клінічних зразках (мазки з носоглотки та ротоглотки). Діагностичну процедуру реалізовували методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (RT–PCR) з наступною детекцією амплікона за допомогою флуоресцентної мітки. Дослідження проводилися на базі провідних лабораторій (ДІЛА, Ескулаб, Сінево), а також у ДУ «Чернівецький обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України», що гарантувало достовірність підтвердження діагнозу коронавірусної хвороби.

Мікробіологічне дослідження харкотиння з метою ідентифікації етіологічного чинника та визначення його чутливості до антибактеріальних препаратів проводили шляхом посіву біоматеріалу на елективні та диференціально–діагностичні середовища. Забір харкотиння здійснювали після глибокого відкашлювання пацієнта у стерильний контейнер. Первинний забір матеріалу проводили до моменту призначення емпіричної антибактеріальної терапії, з наступним повторним дослідженням ще двічі у ході лікування для контролю санації дихальних шляхів. Діагностично значущим вважали виділення етіологічного агента у титрі 10^6 КУО/мл та вище, після чого проводили тестування на чутливість до широкого спектра антибіотиків диско–дифузійним методом або за допомогою автоматизованих систем. Спектр мікроорганізмів, виділених із харкотиння культуральним методом, включав типових та опортуністичних збудників: Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, представників роду Streptococcus spp., коагулазонегативні стафілококи, бактерії родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae та Moraxella catarrhalis. Окрім бактеріальної флори, верифікувалися гриби роду Candida spp. та Aspergilus, а також представники резидентної флори, такі як Corynebacterium spp., Neisseria spp., що вимагало ретельної оцінки їхньої клінічної значущості у кожному конкретному випадку.

Обов'язковий обсяг лабораторних досліджень був сформований відповідно до галузевих стандартів та включав наступний перелік маніпуляцій: загальний

клінічний аналіз крові та сечі, прискорена реакція на сифіліс (ПРС), глікемічний профіль крові, розширена ліпідограма, копрологічне дослідження та комплексне біохімічне дослідження крові. Біохімічний профіль передбачав визначення вмісту загального білірубіну та його фракцій, проведення тимолової проби, оцінку активності ферментів цитолізу – аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) із наступним обчисленням коефіцієнта де Рітіса, а також визначення маркерів холестазу: гама–глутамілтрансферази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ). Крім того, проводилася протеїнограма, коагулограма, іонограма, оцінка маркерів азотистого обміну (вміст сечовини та креатиніну в сироватці крові), феритину та показників пігментного обміну. Усі дослідження виконувалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України [6]. Забір біологічного матеріалу (крові) здійснювався безпосередньо в день госпіталізації пацієнта до стаціонару або наступного ранку суворо до моменту призначення медикаментозної терапії. Для проведення біохімічних досліджень кров забирали з ліктьової вени вранці натще в об’ємі 12 мл. Зразки поміщали у спеціалізовані силіконові пробірки зі стабілізатором (3,8% розчин натрію цитрату) у співвідношенні 1:9.

Інструментальний блок дослідження включав комплекс методів візуалізації та функціональної діагностики, спрямованих на верифікацію уражень респіраторної системи та органів гепатолієнальної зони. Усім пацієнтам проводили оглядову рентгенографію органів грудної клітки (ОГК) або комп’ютерну томографію (КТ) ОГК для оцінки поширеності та характеру інфільтративних змін. Функціональний стан серцево–судинної системи та рівень кисневого забезпечення оцінювали за допомогою електрокардіографії (ЕКГ) та пульсоксиметрії. Стан дихальної функції деталізували методом комп’ютерної спірометрії. Ультрасонографічне дослідження (УСГ) органів черевної порожнини включало прицільну оцінку паренхіми печінки, селезінки, підшлункової залози та морфологічного стану жовчного міхура [9, 14].

Важливою складовою інструментальної діагностики було ультрасонографічне (УСГ) дослідження печінки та селезінки, яке виконувалося за загальноприйнятою методикою в положенні пацієнта лежачи на спині натще. Дослідження проводили на

апараті експертного класу Mindray DC–8 (Mindray, Китай) із використанням конвексного датчика з діапазоном частот 2,3–5,7 МГц. Під час процедури детально оцінювали топографічне розташування органів, їхню форму, чіткість контурів, метричні розміри та особливості ехоструктури паренхіми. Також аналізувався стан печінкового кровообігу та адекватність відтоку жовчі по внутрішньопечінкових жовчних протоках. Ультрасонографічна верифікація стеатозу печінки базувалася на сукупності патогномонічних ознак: дифузній гіперехогенності печінкової тканини («строката печінка»), збільшенні розмірів органа, характерному дорзальному згасанні ультразвукового сигналу, а також утрудненні візуалізації стінок портальної та печінкових вен через підвищене поглинання звуку жировими включеннями.

Для об’єктивізації та кількісної оцінки змін ехогенності печінкової тканини всім пацієнтам проводили еходенситометрію з розрахунком гепато–ренального індексу (ГРІ) за методикою Webb M. et al. (2009). В основі даного методу лежить аналіз патогномонічної для стеатозу гіперехогенності паренхіми печінки у зіставленні з ехогенністю кіркового шару правої нирки [39, 47]. Для обчислення ГРІ на монітор ультразвукового апарату виводили зображення правої частки печінки шляхом сканування вздовж органа при сагітальному розміщенні датчика по середньоключичній лінії, забезпечуючи одночасну візуалізацію зрізу правої нирки. На лінії, що проходила паралельно довгій осі правої нирки, обирали дві контрольні зони з максимальною гомогенністю паренхіми, уникаючи включення судинних структур та жовчних проток. Перша ділянка (зона А) розміром 3,5×4 см локалізувалася поблизу передньої поверхні печінки. Друга ділянка (зона В) розміром 2×2 см розміщувалася безпосередньо в кірковій речовині правої нирки в міжпірамідному просторі. У кожній із визначених зон фіксували цифровий гістографічний показник середнього рівня інтенсивності ехосигналу (MN). Розрахунок ГРІ проводили за формулою (2.2):

$$ГРІ = MNA/MNB \quad (2.2)$$

Оцінку жорсткості паренхіми печінки здійснювали шляхом вимірювання швидкості поширення зсувної хвилі (м/с) за допомогою методу точкової зсувнохвильової еластографії (VTQ–ARFI) на апараті експертного класу Siemens S

2000 (Німеччина). Дослідження виконували конвексним датчиком із частотним діапазоном 2–5 МГц. Вимірювання проводили на глибині 10–50 мм від капсули печінки, виконуючи не менше 10 технічно успішних визначень для кожного пацієнта. Кінцевий результат оцінювали за значенням медіани отриманих показників, що характеризувала жорсткість печінки у м/с. Інтерпретацію результатів еластографії проводили відповідно до шкали Metavir [116]:

– показники в межах 1,23–1,37 м/с відповідали стадії фіброзу F1;

– значення в діапазоні 1,38–2,0 м/с свідчили про стадію фіброзу F2;

– рівень 2,01–2,64 м/с відповідав стадії фіброзу F3;

– показники понад 2,64 м/с ідентифікували стадію фіброзу F4.

Для комплексної оцінки морфо–функціонального стану печінки та верифікації патогенетичних варіантів її ураження застосовували систему розрахункових біохімічних тестів FibroMax (BioPredictive, Франція), що включала ратифіковані набори «FibroTest», «SteatoTest», «ActiTest», «NashTest» та «AshTest». Дослідження виконувалося на базі лабораторії «Сінево Україна» (м. Чернівці) згідно з методикою T. Poinard [53, 201]. Лабораторний етап передбачав забір венозної крові з визначенням концентрації наступних показників: активності АлАТ, АсАТ та ГГТ, вмісту загального білірубіну, ТГ, загального ХС, глюкози, аполіпопротеїну А1, гаптоглобіну та альфа–2–макроглобуліну. При розрахунку індексів враховувалися антропометричні дані (ІМТ), вік та стать пацієнта. Оцінка результатів проводилася за п’ятьма графічними шкалами: FibroTest для кількісного визначення стадії фіброзу; SteatoTest для встановлення ступеня жирової дистрофії гепатоцитів; ActiTest для оцінки некрозапальної активності; NashTest та AshTest для диференціальної діагностики неалкогольного та алкогольного стеатогепатиту відповідно.

Інтерпретація отриманих даних здійснювалася згідно з міжнародними класифікаційними системами. Стадію фіброзу оцінювали за шкалою Metavir: F0 – відсутність фіброзу, F1 – портальний фіброз без формування септ, F2 – портальний фіброз із поодинокими септами, F3 – численні порто–центральні септи без ознак цирозу, F4 – цироз печінки. Рівень некрозапальної активності за шкалою ActiTest

класифікували як: А0 – активність відсутня, А1 – мінімальна, А2 – помірна, А3 – висока. Ступінь стеатозу за шкалою SteatoTest градуювали наступним чином: S0 – відсутність стеатозу (<1 % гепатоцитів із жировою дистрофією), S1 – мінімальний стеатоз (1–5 %), S2 – помірний стеатоз (6–32 %), S3 – виражений стеатоз (>33 %). За результатами NashTest встановлювали відсутність (N0), імовірну наявність (N1) або достовірне підтвердження (N2) неалкогольного стеатогепатиту [73, 221, 222].

Стан вуглеводного обміну та чутливість тканин до інсуліну вивчали шляхом визначення рівня глікемії натще та через 2 години після перорального навантаження глюкозою (пероральний глюкозотолерантний тест) глюкозооксидазним методом. Вміст імунореактивного інсуліну в сироватці крові натще визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест–систем DRG System. Концентрацію глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) вимірювали за допомогою стандартних наборів реактивів «Simko Ltd» (м. Львів) за методом В. А. Корольова [6]. Оцінку ступеня інсулінорезистентності (ІР) проводили на основі антропометричних показників (ІМТ, співвідношення обводу талії до обводу стегон – ОТ/ОС) та розрахункового індексу HOMA–IR2 (D. R. Matthews et al.) [188]. Обчислення індексу HOMA–IR2 здійснювали за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення HOMA Calculator Version 2.2 (Diabetes Trials Unit, University of Oxford, Велика Британія).

Вивчення ліпідного спектра крові пацієнтів здійснювали шляхом визначення вмісту загальних ліпідів, загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ) та холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням діагностичних стандартних наборів реактивів фірми «Simko Ltd» (м. Львів) [6]. Для розрахунку вмісту в крові холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) застосовували математичну формулу W.T. Friedewald (2.3):

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} – [\text{ХС ЛПВЩ} + (\text{ТГ} / 2{,}2)] \text{ (ммоль/л)} \quad (2.3)$$

Також проводили обчислення індексу атерогенності (ІА) за формулою (2.4):

$$\text{ІА (у.о.)} = (\text{ЗХС} – \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ} \quad (2.4),$$

де ЗХС відповідає вмісту загального холестеролу, а ХС ЛПВЩ – вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в крові.

Для неінвазивної діагностики жирової інфільтрації печінки розраховували індекс стеатозу печінки (HSI) за формулою (2.5):

HSI = 8 x (АЛТ/АСТ) + ІМТ + 2 (якщо є ЦД) + 2 (якщо жінка) (2.5).

Статистичну значущість даного показника визначали при $p < 0,05$, при цьому значення HSI понад 36 умовних одиниць розцінювали як підтверджену наявність стеатозу печінки.

Додатково обчислювали шкалу жиру в печінці (liver fat score, LFS) за формулою (2.6):

LFS = 1,18× метаболічний синдром +0,45× діабет (2, якщо так; 0, якщо ні) +0,15× інсулін крові (мОД/л) +0,04× AST (U/л) −0,94× (AST/ALT) −2,89 (2.6).

Оцінку ризику фіброзу печінки при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі (СХП МД) здійснювали за формулою (2.7):

Оцінка фіброзу СХП МД = –1,675 + 0,037 × вік (рік) + 0,094 × ІМТ (кг/м2) + 1,13 × вміст інсуліну в сироватці/діабет (так = 1, ні = 0) + 0,99 × АСТ/АЛТ – 0,013 × кількість тромбоцитів ($\times 10^9$/л) – 0,66 × альбумін (г/дл) (2.7).

Лабораторне дослідження включало визначення вмісту у крові монооксиду нітрогену (NO) за методикою L.C. Green (1982) [117] та кількісне визначення С–реактивного білку (СРБ) з використанням набору реактивів Humatex CRP «HUMAN» (Німеччина).

Загальний коагуляційний потенціал крові (ПТЧ, ТЧ), фібринолітичну активність плазми, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ) вивчали за допомогою наборів реактивів фірми „Simko Ltd” (м.Львів) за методиками Н. Тіца [6]. Стан системи фібринолізу вивчали шляхом визначення сумарної (СФА), ферментативної (ФФА) та неферментативної (НФА) фібринолітичної активності плазми [6].

Стан позаклітинного матриксу та динаміку змін його вуглеводно–білкових компонентів оцінювали за рівнем вільного (ВОП) за С.С. Тетянець (1985) [6] та білковозв’язаного оксипроліну (БЗОП) за М.С. Осадчуком (1979) [6]. Крім того, визначали вміст гексозамінів (ГА) за О.Г. Архіповою (1988) [6] за допомогою діагностичних наборів фірми «Даниш Ltd» (м. Львів). Стан колагенолітичної

активності (КЛА) плазми крові вивчали за інтенсивністю лізису азоколу з використанням реактивів «Даниш Ltd» (м. Львів) [6]. Для оцінки інтенсивності процесів ліпопероксидації та стану антиоксидантного гомеостазу визначали концентрацію метаболітів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та активність ключових компонентів антиоксидантного захисту (АОЗ). Вміст первинних продуктів ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) та дієнових кон'югатів (ДК) – у сироватці крові встановлювали за методикою І. А. Волчегорського (1989) [6]. Рівень кінцевого продукту пероксидації – малонового альдегіду (МА) – визначали за методом Ю. А. Владимирова та А. І. Арчакова (1972) [4]. Стан системи антиоксидантного захисту оцінювали за вмістом відновленого глутатіону (ГВ) у крові за методикою І. Ф. Мещишена та І. В. Петрової (1983) [8], а також за рівнем активності ферменту каталази за методом М. А. Королюка (1988) [6]. Розрахунок активності зазначених ферментів проводили на 1 г гемоглобіну (Hb). З метою вивчення інтенсивності ендогенної інтоксикації визначали вміст у крові середньомолекулярних пептидів (СМП). Дослідження проводили за методом Н. І. Габріелян шляхом реєстрації оптичної щільності безбілкового фільтрату плазми при довжині хвилі 254 нм та 280 нм [6], що дозволяло оцінити пул середньомолекулярних токсинів різного походження. Стан протеолітичного потенціалу плазми крові вивчали шляхом визначення лізису специфічних субстратів: азоальбуміну (для оцінки лізису низькомолекулярних білків), азоказеїну (для характеристики лізису високомолекулярних білків) та азоколу (для оцінки деградації колагену). У роботі використовували стандартні набори діагностичних реактивів виробництва «Simko Ltd» (м. Львів) [6].

2.4. Статистична обробка результатів

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових результатів, які були отримані у ході наукової роботи. На початковому етапі проводили перевірку розподілу отриманих даних на нормальність, використовуючи для цього тести Лілієфорса, Шапіро–Уїлка, а також метод прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. За

умов відповідності розподілу закону нормальності, кількісні показники відображали у вигляді середнього арифметичного (M) ± стандартного відхилення (S). У випадках, коли розподіл був відмінним від нормального (непараметричний розподіл), дані представляли у вигляді медіани (Me) як міри центральної тенденції, а також верхнього (Q75) і нижнього квартилів (Q25) як міри розсіювання. Дискретні величини представляли у вигляді абсолютних та відносних частот, що відображали відсоток спостережень відносно загальної кількості обстежених у кожній групі.

За умов нормального розподілу порівняння даних проводили із застосуванням параметричних методів, зокрема оцінювали t–критерій Стьюдента та F–критерій Фішера. Якщо ж характер розподілу був відмінним від нормального, використовували медіанний тест, обчислювали ранговий U–критерій Манна–Уїтні, а для процедури множинного порівняння застосовували Т–критерій Вілкоксона (у випадках дослідження взаємозв'язків між залежними групами). При порівнянні груп за якісними ознаками застосовували метод визначення ступеня відношення шансів (ВШ – OR, odds ratio) та відносного ризику (RR, relative risk) із розрахунком 95% довірчого інтервалу (95% CI, confidence interval). Результати відношення шансів вважали статистично достовірними при значенні $p<0,05$; для проведення цих підрахунків використовували спеціалізоване програмне забезпечення Past3.

Під час аналізу якісних ознак у динаміці проведеного лікування застосовували точний критерій Фішера (критерій Фішера 2×2), який обчислювали за допомогою онлайн–калькулятора (socscistatistics.com). Для оцінки змін кількісних ознак упродовж курсу терапії, а також для встановлення міжгрупової різниці після завершення запропонованих схем лікування, використовували t–критерій Стьюдента для пов'язаних вибірок. Для визначення міри та напрямку залежності між змінними проводили кореляційний аналіз: використовували коефіцієнт кореляції Пірсона при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадках, коли розподіл показників вірогідно відрізнявся від нормального [3]. Усі етапи статистичного та графічного аналізу отриманих результатів реалізовували з використанням ліцензійних програмних пакетів Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США) та Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США).

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ З ІЗОЛЬОВАНИМ ПЕРЕБІГОМ ТА ЗА КОМОРБІДНОСТІ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ КОРОНАВІРУСНОЇ / ВІРУСНО–БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Аналіз структури та частоти клінічних синдромів стеатогепатиту у групі хворих на неалкогольний стеатогепатит, який розвинулася на тлі ожиріння I ступеня, за відсутності супутньої легеневої патології, продемонстрував характерний симптомокомплекс хронічного ураження печінки. Згідно з отриманими даними, патологічний процес маніфестував низкою клінічних ознак, серед яких провідне місце посідали суб'єктивні скарги та дані об'єктивного обстеження. Зокрема, астено–вегетативний синдром, що свідчить про наявність ендогенної інтоксикації та функціональних розладів нервової системи, спостерігався у 40,0 % обстежених (табл. 3.1). Ознаки диспепсичного синдрому, що відображають порушення процесів травлення на тлі печінкової дисфункції, реєструвалися у 20,0 % пацієнтів. Прояви холестатичного синдрому були зафіксовані у 15,6 % випадків, тоді як наявність абдомінально–больового синдрому відмічали 8,6 % хворих. За результатами об'єктивного огляду та інструментальної верифікації, гепатомегалія як базисний маркер стеатотичного ураження паренхіми була виявлена у 100,0 % пацієнтів даної групи. Спленомегалія, що може вказувати на системність реакції ретикулоендотеліальної системи, зустрічалася у 11,4 % хворих. Ознаки печінково–клітинної недостатності (ПКН), що свідчать про виснаження функціональних резервів гепатоцитів навіть при ізольованому перебігу захворювання, було діагностовано у 20,0 % обстежених. Детальний розподіл частоти виникнення зазначених клінічних та біохімічних синдромів залежно від наявності або відсутності коморбідної негоспітальної пневмонії середньої тяжкості систематизовано та наведено у таблиці 3.1. Отримані результати дозволяють використовувати ці дані як референтні для подальшого порівняння впливу гострого інфекційно–запального процесу на перебіг НАСГ.

Водночас, аналіз частоти виникнення зазначених клінічних синдромів за умов коморбідного перебігу НГП у хворих на НАСГ виявив значне обтяження клінічної картини захворювання. Зокрема, астено–вегетативний синдром реєструвався у переважної більшості пацієнтів (91,1 %), що у 2,3 рази частіше порівняно з групою хворих на НАСГ без супутньої НГП ($p < 0,05$). Диспепсичний синдром при поєднаній патології виникав у 75,5 % випадків, що у 3,8 рази перевищувало аналогічний показник при ізольованому перебігу печінкової патології ($p < 0,05$). Частота холестатичного синдрому зросла до 52,2 %, що у 3,7 раза більше порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$). Показово, що частота виявлення гепатомегалії залишалася стабільно високою в обох групах (100,0 %), не демонструючи статистично значущої різниці між ними ($p > 0,05$), що підтверджує базовий характер структурних змін печінки при НАСГ незалежно від гострого інфекційного процесу.

Особливої уваги заслуговує абдомінально–больовий синдром, частота якого при коморбідності з НГП досягла 71,1 %, що у 8,3 рази перевищувало показник групи з ізольованою СХП ($p < 0,05$). Частота спленомегалії становила 26,7 % і, хоча була вищою у пацієнтів із коморбідним станом, не мала статистично вірогідної переваги ($p > 0,05$) відносно групи без НГП.

Аналіз частоти маніфестації біохімічних синдромів НАСГ залежно від наявності супутньої НГП також підтвердив наявність статистично значущих розбіжностей ($p < 0,05$) між групами (табл. 3.1). Встановлено, що частота синдрому цитолізу вірогідно не відрізнялася між групами порівняння ($p < 0,05$). Проте, частота мезенхімально–запального синдрому у хворих на НАСГ та НГП у 2,3 рази перевищувала частоту його реєстрації при ізольованій СХП ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо холестатичного синдрому (за біохімічними маркерами), частота якого при коморбідності була у 2,3 рази вищою ($p < 0,05$). Прояви печінково–клітинної недостатності також зустрічалися у 2,3 рази частіше у групі з супутньою негоспітальною пневмонією порівняно з пацієнтами без легеневої патології ($p < 0,05$), що відображено у таблиці 3.1. Таким чином, приєднання негоспітальної пневмонії діє як потужний дестабілізуючий чинник, що суттєво посилює клініко–біохімічну маніфестацію НАСГ.

Аналіз неорганоспецифічних біохімічних маркерів пошкодження печінки, результати якого систематизовано в таблиці 3.2 та наочно представлено на рисунку 3.1, свідчить про глибокі метаболічні та структурні порушення гепатоцитів у пацієнтів усіх обстежених груп. Встановлено, що перебіг НАСГ навіть без супутньої негоспітальної пневмонії характеризувався вираженим синдромом цитолізу. Зокрема, у хворих на ізольований НАСГ активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові у 2,0 рази перевищувала показники групи практично здорових осіб (ПЗО), а активність аланінамінотрансферази (АлАТ) була вищою у 2,9 раза ($p < 0,05$).

При поєднанні НАСГ із негоспітальною пневмонією спостерігалося суттєве прогресування цитолітичних процесів. У цій групі активність АсАТ перевищувала референтні значення ПЗО у 3,0 рази, а активність АлАТ – у 3,8 рази ($p < 0,05$), що відображено у таблиці 3.2. Такі дані вказують на синергічний негативний вплив системної інтоксикації та гіпоксії, зумовлених пневмонією, на цілісність мембран гепатоцитів. Важливим прогностичним показником виступив коефіцієнт де Рітіса (співвідношення АсАТ/АлАТ). У пацієнтів основних груп спостерігалося його зниження у 1,2–1,4 рази порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$).

Характер змін цього коефіцієнта (переважне зростання АлАТ над АсАТ) є типовим для стеатотичного ураження печінки, проте глибина його зниження вірогідно залежала від наявності супутньої НГП ($p < 0,05$). Це підтверджує, що коморбідна легенева патологія виступає чинником, який поглиблює дисфункцію печінки та сприяє декомпенсації її функціонального стану. Аналіз показників пігментного обміну (табл. 3.2, рис. 3.1) дозволив встановити суттєві відмінності у функціональному стані печінки залежно від наявності коморбідної патології. У хворих на НАСГ без супутньої НГП було зареєстровано істотну гіпербілірубінемію: вміст загального білірубіну в крові перевищував показник групи практично здорових осіб (ПЗО) в 1,7 рази ($p < 0,05$). При детальному вивченні фракцій встановлено, що рівень кон’югованого (прямого) білірубіну перевищував контрольну величину у 2,1 рази ($p < 0,05$), а некон’югованого (непрямого) – у 1,6 раза ($p < 0,05$).

За умов приєднання НГП на тлі перебігу НАСГ спостерігалося більш виражене порушення екскреторної та детоксикаційної функцій печінки. Показники загального, прямого та непрямого білірубіну перевищували значення у ПЗО відповідно у 2,4 рази, 3,9 рази та 1,9 рази ($p < 0,05$). Слід зазначити, що при порівнянні груп хворих між собою встановлено статистично значуще ($p < 0,05$) зростання вмісту в крові загального та кон'югованого білірубіну саме у групі з коморбідною пневмонією, тоді як різниця за вмістом непрямого білірубіну між основною та групою порівняння не була вірогідною ($p < 0,05$). Характер виявлених змін пігментного обміну у поєднанні з активністю амінотрансфераз свідчить про те, що у хворих на ізольований НАСГ формується цитолітичний синдром м'якої активності. Водночас, за наявності НГП даний патологічний процес трансформується у стеатогепатит помірної активності, що підтверджується різким зростанням прямої фракції білірубіну як індикатора внутрішньопечінкового холестазу та деструкції гепатоцитів.

Аналіз біохімічних маркерів холестазу у хворих на НАСГ виявив чітку залежність активності пристінкових ферментів від наявності коморбідної легеневої патології. Встановлено, що активність лужної фосфатази була підвищеною у хворих на ізольований НАСГ у 1,2 рази, тоді як при поєднанні НАСГ із НГП цей показник зріс у 1,9 раза порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$) (табл. 3.2). Активність гама–глутамілтрансферази, яка є високочутливим індикатором пошкодження жовчних протоків та метаболічного стресу гепатоцитів, була підвищена при СХП у 3,0 рази, а за умови коморбідності з НГП – у 3,8 рази порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). Таким чином, клінічні прояви холестазу при СХП об'єктивно підтверджувалися значною біохімічною активністю ферментів ЛФ та ГГТ, а також вираженою прямою гіпербілірубінемією, яка була достовірно вищою за наявності пневмонії (3,9 рази проти 2,1 рази при ізольованій СХП; $p < 0,05$).

У хворих обох досліджуваних груп було верифіковано синдром мезенхімального запалення, проте максимальна інтенсивність його проявів зареєстрована у групі з поєднаним перебігом НАСГ та НГП. Зокрема, показник тимолової проби, що відображає диспротеїнемію та активність імунозапального

процесу, при НАСГ перевищив рівень у ПЗО у 1,6 рази, тоді як за умови коморбідності з НГП – у 2,5 рази ($p < 0,05$). Важливо підкреслити наявність вірогідної різниці за цим показником між групами хворих ($p < 0,05$), що свідчить про значну активацію мезенхімально–стромальних елементів печінки під впливом системної запальної відповіді на вірусно–бактеріальну інфекцію.

Дослідження функціонального стану печінки виявило негативну динаміку білоксинтезувальної функції. У хворих на ізольований НАСГ спостерігалася лише незначна тенденція до зниження вмісту загального білка та альбумінів крові (в обох випадках – у 1,2 рази; $p < 0,05$). Натомість у хворих на НАСГ із супутньою НГП встановлено статистично значуще та більш глибоке зниження вмісту в крові загального білка та альбумінів – у 1,4 та 1,5 рази відповідно порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). Така гіпоальбумінемія вказує на пригнічення синтетичної активності печінки в умовах гострої інтоксикації та гіпоксії, що є патогенетичним підґрунтям для формування печінково–клітинної недостатності при коморбідному перебігу захворювань.

Аналіз результатів УЗД печінки у обстежених хворих обох основних груп дозволив об’єктивізувати структурні зміни паренхіми та морфометричні параметри органа (табл. 3.3).

Встановлено, що у 100,0 % пацієнтів спостерігався вірогідний ступінь гепатомегалії. Ультрасонографічна картина характеризувалася типовими ознаками дифузної жирової інфільтрації: середньозернистою трансформацією ехоструктури та неоднорідним ущільненням паренхіми, що проявлялося характерною «строкатістю» та гіперехогенністю тканини. Також реєструвалося істотне дорзальне згасання ультразвукового сигналу, що свідчило про значний ступінь розвитку стеатозу печінки. Ехоструктура органа була порушеною у всіх хворих із переважанням дифузної неоднорідності обох часток печінки. При детальному аналізі морфометричних показників встановлено, що ступінь гепатомегалії мав певні відмінності залежно від наявності коморбідної патології. Зокрема, у хворих на НАСГ без супутньої легеневої патології розміри правої частки перевищували показники групи практично здорових осіб (ПЗО) у 1,5 раза, а лівої частки – у 1,4

раза ($p < 0,05$). Водночас, у групі пацієнтів із коморбідною НГП зафіксовано вищий ступінь гепатомегалії: розміри як правої, так і лівої часток печінки збільшилися у 1,6 раза порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). Статистичний аналіз підтвердив наявність вірогідної різниці за цими параметрами між групами порівняння ($p < 0,05$), що вказує на додатковий внесок гострого інфекційно–запального процесу та супутньої гіпоксії у збільшення об'єму печінкової паренхіми на тлі вже існуючого стеатозу.

Аналіз кількісних показників ультразвукової семіотики дозволив встановити характерні зміни гепато–ренального індексу (ГРІ), який є об'єктивним маркером ступеня жирової інфільтрації печінки. Встановлено, що у хворих на ізольований НАСГ ГРІ перевищував показники групи ПЗО у 1,6 рази. Водночас, за умови коморбідності НАСГ із негоспітальною пневмонією спостерігалося статистично значуще ($p < 0,05$) зростання даного індексу, який перевищував контрольні значення у 2,1 рази. Така динаміка ГРІ свідчить про вірогідно вищий ступінь стеатозу гепатоцитів у пацієнтів із супутньою НГП порівняно з хворими на ізольовану патологію печінки.

Окрім гепатомегалії, у значної частини обстежених було виявлено ознаки залучення селезінки у патологічний процес. Помірна спленомегалія була зафіксована у 11,4 % хворих на НАСГ без супутньої патології. У групі пацієнтів із поєднаним перебігом НАСГ та НГП частота виявлення спленомегалії зросла до 26,7 %, що було статистично вірогідним ($p < 0,05$) порівняно з групою ізольованого НАСГ та свідчило про виражену системну реакцію ретикулоендотеліальної системи на інфекційно–запальний процес.

Результати інтегрального оцінювання ступеня стеатозу за допомогою розрахункового «SteatoTest» (BioPredictive) дозволили провести прецизійну верифікацію тяжкості ліпідної дистрофії печінки (табл. 3.4).

Зокрема, було встановлено, що у хворих на НАСГ без коморбідної патології S0 ступінь стеатозу (відсутність клінічно значущої жирової інфільтрації за даними тесту) визначався у 45,7 % випадків. Натомість у хворих на НАСГ із супутньою негоспітальною пневмонією кількість випадків із S0 ступенем була у 8,2 рази меншою ($p < 0,05$), що вказує на тотальне домінування виражених морфологічних

змін паренхіми печінки за умов коморбідного перебігу захворювань. Аналіз розподілу ступенів стеатозу печінки за даними «SteatoTest» дозволив виявити чітку тенденцію до обтяження морфологічного стану органа під впливом коморбідної патології (табл. 3.4). Встановлено, що мінімальний S1 ступінь стеатозу печінки зустрічався у 25,7 % пацієнтів із ізольованим НАСГ. У групі хворих на НАСГ із супутньою НГП частота реєстрації S1 ступеня була у 1,4 рази меншою, проте дана різниця не досягла рівня статистичної значущості ($p < 0,05$). Натомість, частота виявлення більш тяжких уражень паренхіми була вірогідно вищою при поєднаному перебігу захворювань. Так, помірний S2 ступінь стеатозу при НАСГ із НГП зустрічався у 2,1 рази частіше порівняно з групою ізольованого НАСГ ($p < 0,05$). Найбільш виражені зміни – S3 ступінь стеатозу – при коморбідності з НГП реєструвалися у 4,0 рази частіше порівняно з пацієнтами без легеневої патології ($p < 0,05$). Отримані результати переконливо свідчать про істотно вищий ступінь жирової інфільтрації гепатоцитів за умов коморбідності, причому максимальний S3 ступінь стеатозу домінував саме у групі пацієнтів із супутньою пневмонією.

Результати обчислення розрахункових біохімічних індексів стеатозу та фіброзу печінки, що рекомендовані міжнародними асоціаціями гепатологів для неінвазивної діагностики, представлені у таблиці 3.5.

Встановлено, що показник індексу стеатозу печінки (HSI) у хворих на НАСГ перевищив значення у групі ПЗО у 2,0 рази ($p < 0,05$), що відповідає критеріям легкого та помірного стеатозу гепатоцитів. Дані результати корелювали зі змінами показника шкали жиру в печінці (LFS), який перевищив референтні значення ПЗО у 7,8 рази ($p < 0,05$). Глибокий аналіз зазначених маркерів дозволив дійти висновку, що наявність ожиріння виступає ключовим фактором розвитку ліпідного дистрес–синдрому, який детермінує виникнення та прогресування метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки.

Важливою складовою дослідження стала оцінка стадії фіброзу печінки. Аналіз відповідного індексу вказує на його статистично значуще зростання вже на етапі ізольованого перебігу НАСГ. Отримані значення індексу фіброзу у даній групі відповідали стадії F2 за міжнародною шкалою METAVIR (табл. 3.5), що свідчить

про наявність портального фіброзу з поодинокими септами та підтверджує хронічний, прогресуючий характер ураження печінки у пацієнтів із надлишковою масою тіла навіть за відсутності гострого інфекційного процесу.

Аналіз розрахункових індексів у групі хворих на НАСГ із супутньою НГП продемонстрував критичне посилення метаболічних розладів. Показник індексу стеатозу печінки (HSI) у даній категорії пацієнтів перевищив значення у групі ПЗО у 2,3 рази ($p < 0,05$) (табл. 3.5), що є свідченням формування тяжкого стеатозу гепатоцитів. Ці дані об'єктивно підтверджуються показником шкали жиру в печінці (LFS), який перевищив референтні значення у 13,1 рази ($p < 0,05$). Детальний аналіз отриманих результатів дозволяє дійти висновку, що поєднання НГП та фонового ожиріння виступає потужним тригером розвитку тяжкого ліпідного дистрес–синдрому та стрімкого прогресування метаболічно асоційованого стеатогепатиту. Особливе занепокоєння викликає динаміка індексу фіброзу печінки, показники якого у хворих даної групи продемонстрували істотне зростання, що морфологічно відповідає стадії F2–3 за класифікацією METAVIR (табл. 3.5). Це вказує на трансформацію процесу у бік вираженого фіброзу та початкових ознак циротичної перебудови паренхіми під впливом коморбідного обтяження.

Таким чином, клінічний перебіг стеатогепатиту метаболічної етіології за умови коморбідності з пневмонією характеризується значно вищою частотою та інтенсивністю проявів основних клініко–біохімічних синдромів. Наявність активного вогнища запалення в легеневій тканині зумовлює формування високого ступеня ендогенної інтоксикації. Масивне надходження токсичних субстанцій, прозапальних цитокінів та медіаторів запалення у системний кровообіг сприяє розвитку метаболічного ацидозу. Оскільки основне метаболічне навантаження щодо біотрансформації та знешкодження ендо– та екзотоксинів покладається на печінку, за наявності фонового НАСГ на тлі ожиріння орган має обмежений функціональний резерв. Ушкоджена печінка неспроможна адекватно інактивувати токсичні метаболіти, бактеріальні ендотоксини та продукти їх розпаду. Ситуація додатково ускладнюється необхідністю застосування антибактеріальних препаратів для

ліквідації збудника НГП, більшість із яких мають потенційні гепатотоксичні властивості.

За умов коморбідності НАСГ із НГП спостерігається кумуляція інтенсивності астено–вегетативного синдрому, який є прямим відображенням ендогенної інтоксикації. Мезенхімально–запальний синдром значно посилюється, оскільки хронічне низькоінтенсивне запалення, притаманне стеатогепатиту, доповнюється «цитокіновим штормом», інфільтрацією легеневої паренхіми поліморфноядерними лейкоцитами та циркуляцією високих концентрацій прозапальних агентів. Зростання частоти диспепсичного синдрому пояснюється декомпенсацією детоксикаційної функції печінки та інтенсивним оксидативним стресом, що призводить до порушення секреції жовчі. Формування патологічної за складом жовчі з дефіцитом жовчних кислот порушує процеси травлення та активацію панкреатичних ферментів.

Абдомінально–больовий синдром, який при ізольованому НАСГ має характер низькоінтенсивного дискомфорту внаслідок розтягнення Гліссонової капсули при гепатомегалії, суттєво підсилюється при коморбідності. Субплевральне розташування пневмонічного вогнища може спричиняти іррадіацію болю в праву половину живота, поглиблюючи суб’єктивні відчуття пацієнта. Результати дослідження продемонстрували прогресування гепатомегалії у хворих на НАСГ із НГП, що зумовлено масивною інфільтрацією паренхіми активованими лейкоцитами та лімфоцитами. Ці клітини додатково ушкоджують стеатотично змінені гепатоцити, провокуючи некрози, посилюючи цитоліз та мезенхімальне запалення. Активація сполучної тканини призводить до формування фіброзних септ, стискання синусоїдів та розвитку початкової портальної гіпертензії. Фіброзні зміни та запальні інфільтрати перетискають внутрішньопечінкові жовчні протоки, ініціюючи синдром холестазу. Останній також посилюється через втрату полярності гепатоцитів, що призводить до патологічного скидання компонентів жовчної міцели безпосередньо у синусоїдальний кровотік. Емпірична антибактеріальна терапія НГП, діючи через різні механізми, може додатково провокувати як цитоліз, так і холестаз, суттєво обтяжуючи клінічну картину НАСГ.

Коморбідний перебіг НАСГ із негоспітальною пневмонією характеризується вірогідно вищим ступенем стеатозу паренхіми печінки ($p < 0,05$) порівняно з ізольованою формою захворювання. Поглиблення жирової інфільтрації за умов приєднання НГП патогенетично обґрунтовується прогресуванням ПКН під агресивним впливом системної ЕІ, цитокінового каскаду та ятрогенного впливу антибактеріальних препаратів. Зазначені чинники призводять до формування та наростання функціональної недостатності мітохондрій гепатоцитів. Зокрема, критичне порушення енергетичного метаболізму проявляється гальмуванням процесів β–окиснення ЖК, що детермінує їх надлишкове депонування у цитоплазмі клітин у вигляді ТГ, формуючи морфологічну картину велико– або дрібнокраплинного стеатозу гепатоцитів. Цим процесам суттєво сприяє зростання ступеня ІР, зумовлене інтенсивними інтоксикаційними та прооксидантними впливами, притаманними коморбідній пневмонії. Системне запалення виступає потужним модифікатором інсулінового сигналу, що підсилює ліполіз у жировій тканині та збільшує приплив ВЖК до печінки. Описані патогенетичні механізми підтверджуються результатами наших власних клініко–лабораторних досліджень та узгоджуються з низкою сучасних літературних джерел, що вказують на роль «печінково–легеневої осі» у прогресуванні метаболічних розладів.

Резюме.

Клінічний перебіг НАСГ, за коморбідності з ожирінням та негоспітальною пневмонією середньої важкості характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних синдромів у порівнянні з хворими на НАСГ без НГП: астено–вегетативного у 2,3 рази, диспепсичного – у 3,8 рази, абдомінально–больового – у 8,3 рази, холестатичного – 3,7 рази ($p < 0,05$).

Перебіг стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням та НГП характеризується вищою частотою біохімічних синдромів у порівнянні з хворими на НАСГ без НГП: мезенхімального запалення – у 2,3 рази, холестазу – в 3,7 рази, печінковоклітинної недостатності – в 2,3 рази, та їх інтенсивністю ($p < 0,05$). Коморбідний перебіг НАСГ із НГП характеризується вищим ступенем стеатозу печінки та фіброзу печінки у порівнянні з групою хворих на НАСГ ($p < 0,05$).

Частота випадків S3 ступеня стеатозу печінки переважала при НАСГ за коморбідності з НГП у 4,0 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом НАСГ. Матеріали дисертаційної роботи, висвітлені в даному розділі роботи, опубліковані у наступних друкованих працях: 7, 21, 26, 27, 28, 31, 41, 42, 43.

РОЗДІЛ 4
ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ І ЛІПІДІВ, ІНТЕНСИВНОСТІ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ПРОТЕОЛІТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ, СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ, ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЯК ДЕТЕРМІНАНТ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ

4.1. Оцінка показників глікемічного профілю, ліпідного складу сироватки крові та маркерів інсулінорезистентності у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом залежно від поєднання з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою

Спираючись на дані наукової літератури, неалкогольний стеатогепатит нерідко розвивається за наявності інсулінорезистентності, що стає причиною значущих порушень у контролі глікемічного стану організму. Беручи до уваги деструктивний вплив коронавірусної інфекції на метаболічні процеси, ліпідний обмін, завданням цього етапу наукового дослідження став аналіз концентрації глюкози натще та після проведення глюкозотолерантного тесту, а також визначення рівня інсуліну з розрахунком інтегрального індексу інсулінорезистентності (HOMA–IR2). Оцінка проводилася у пацієнтів із НАСГ та супутнім ожирінням, а також за умов поєднання НАСГ, ожиріння I ступеня та НГП, спричиненої коронавірусною хворобою. Зіставлення параметрів вуглеводного обміну в осіб із НАСГ на тлі ожиріння та за коморбідності НАСГ із негоспітальною пневмонією дозволило виявити низку суттєвих розбіжностей, які відображені в таблиці 4.1.

Зокрема, у пацієнтів із НАСГ рівень глюкози в крові натщесерце був вищим за показник ПЗО на 18,1 % ($p<0,05$). При цьому концентрація глюкози через 2 години після вуглеводного навантаження перевершувала дані контрольної групи на 20,7 % ($p<0,05$), а кількість інсуліну в крові була більшою порівняно з ПЗО в 1,7 рази

($p<0,05$). Разом з тим, у хворих із поєднаним перебігом НАСГ та НГП рівень глікемії натще перевищував показники ПЗО на 31,4 % ($p<0,05$), вміст глюкози через 2 години після тесту був вищим за контроль на 46,8 % ($p<0,05$), а рівень інсуліну в сироватці крові перевершував значення ПЗО у 2,3 рази ($p<0,05$) (рис. 4.1). Отже, розрахунок індексу інсулінорезистентності HOMA–IR на основі вищенаведених параметрів свідчить про більш виражений ступінь ІР у групі пацієнтів із поєднанням НАСГ та НГП: зафіксовано перевищення показника відносно ПЗО у 2,9 рази, тоді як у хворих на НАСГ без пневмонії це зростання становило 2,0 рази ($p < 0,05$). Результати дослідження продемонстрували суттєву деструктивну дію SARS–CoV–2 на стан ліпідного метаболізму в цілому та його здатність провокувати розвиток ліпідного дистрес–синдрому. Разом з тим, згідно з фаховими літературними джерелами, перебіг пневмонії також зумовлює ліпідну дисбаланс і підвищує ризик ураження гепатоцитів через виникнення або прогресування існуючого стеатозу печінки.

Аналіз ліпідного складу крові у хворих на НАСГ за наявності та відсутності НГП виявив такі специфічні риси обміну ліпідів за умов їх коморбідного перебігу (табл. 4.2). Зокрема, концентрація загального ХС у сироватці крові пацієнтів із поєднанням НАСГ та НГП була вищою за значення ПЗО в 1,7 рази ($p<0,05$), тоді як при ізольованому перебігу НАСГ це зростання становило 1,5 рази ($p<0,05$). Рівень ТГ у цій же групі перевершував показники ПЗО у 2,5 рази ($p<0,05$), у той час як у групі з монопатологією – у 2,3 раза ($p<0,05$). Вміст ХС ЛПНЩ у хворих із коморбідним станом був вищим за показник К групи у 2,1 рази ($p<0,05$), порівняно з 1,8 рази у пацієнтів без супутньої пневмонії ($p<0,05$).

Водночас, рівень ХС ЛПВЩ виявився нижчим за значення ПЗО в 1,6 рази ($p<0,05$) проти 1,4 рази в осіб із ізольованою СХП ($p<0,05$). Відповідно, індекс атерогенності (ІА) у хворих із поєднаною патологією НАСГ та НГП перевищив рівень ПЗО у 4,0 рази ($p<0,05$), а в групі без пневмонії – у 2,8 рази ($p<0,05$) (рис. 4.2).

Результати кореляційного аналізу продемонстрували наявність зв’язків помірної сили між активністю ферменту АлАТ та концентрацією інсуліну в сироватці ($r=0,45$, $p<0,05$), рівнем глікозильованого гемоглобіну HbA1c ($r=0,43$,

p<0,05), показниками постпрандіальної глікемії (r=0,41, p<0,05), а також індексом HOMA–IR (r=0,58, p<0,05). Окрім цього, встановлено кореляцію між АлАТ та рівнями ТГ (r=0,63, p<0,05), ЗХС (r=0,53, p<0,05), ХС ЛПНЩ (r=0,58, p<0,05) та від'ємний зв'язок із ХС ЛПВЩ (r=–0,52, p<0,05). Виявлено високий ступінь кореляційної залежності між індексом HOMA–IR та розрахунковими показниками HSI (r=0,58, p<0,05) і LFS (r=0,63, p<0,05), що є доказом патогенетичної взаємозалежності досліджуваних явищ.

Таким чином, у групі хворих на НАСГ за умови коморбідності з ожирінням та негоспітальною пневмонією зафіксовано суттєві розлади регуляції метаболізму вуглеводів, що супроводжувалися прогресуванням інсулінорезистентності (зростання HOMA–IR у 2,9 рази порівняно з 2,0 рази при монопатології). Встановлено виражений дисбаланс ліпідів та явища гіперліпідемії з накопиченням проатерогенних фракцій (ХС ЛПНЩ), загального ХС та ТГ на тлі зниження концентрації ХС ЛПВЩ. Це призвело до значного підвищення індексу атерогенності (в 4,0 рази (p<0,05) проти 2,8 рази при ізольованому НАСГ) та виявило тісний кореляційний зв'язок із показниками інтенсивності цитолізу та стеатозу печінкової тканини.

4.2. Оцінка стану оксидантно–антиоксидантної рівноваги, маркерів ендотоксикозу, протеолітичної активності, параметрів коагуляційного і тромбоцитарного гемостазу, фібринолізу та функціональної здатності ендотелію у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом залежно від коморбідності з негоспітальною пневмонією асоційованою з коронавірусною хворобою

Розвиток метаболічно–асоційованого стеатогепатиту супроводжується значною інтенсифікацією процесів оксидативного стресу [4, 38]. Слід зазначити, що в сучасних наукових публікаціях практично відсутні дані, які б демонстрували розбіжності в рівнях проміжних та кінцевих метаболітів пероксидного окиснення ліпідів, а також у стані системи антиоксидантного захисту у хворих на НАСГ за

умови наявності або відсутності супутньої НГП. Результати проведеного нами дослідження у пацієнтів із НАСГ вказують на виражену дестабілізацію оксидантно–антиоксидантного гомеостазу, що виступає чинником суттєвого посилення вільнорадикальної деструкції ліпідів у мембранах гепатоцитів. Про це свідчить достовірне підвищення в сироватці крові концентрації як проміжних, так і кінцевих продуктів ліпопероксидації в осіб із поєднанням НАСГ та ожиріння. Зокрема, рівень ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) зріс у 1,5 рази ($p<0,05$), дієнових кон'югатів (ДК) – у 1,4 рази ($p<0,05$), кетодієнів та спряжених триєнів (К/СТ) – у 1,4 рази ($p<0,05$), а вміст малонового альдегіду в еритроцитах (МА ер) – у 1,6 раза ($p<0,05$) порівняно з показниками групи практично здорових осіб (ПЗО) (табл. 4.3). Водночас, у групі пацієнтів із поєднанням НАСГ та негоспітальної пневмонії інтенсивність вільнорадикального окиснення була достовірно вищою. Підтвердженням цього явища виступають дані щодо концентрації в сироватці крові продуктів ліпопероксидації: рівень ІПЗ перевищував показники ПЗО у 2,3 раза ($p<0,05$), ДК – у 2,2 рази ($p<0,05$), К/СТ – у 1,8 рази ($p<0,05$), а вміст малонового альдегіду в еритроцитах (МА ер) – у 2,1 рази ($p<0,05$).

Важливо зазначити, що між показниками хворих на коморбідну патологію та осіб з ізольованою НАСГ без супутньої НГП було виявлено статистично значущу розбіжність (див. табл. 4.3, рис. 4.3).

Оцінка стану ланок антиоксидантного захисту свідчить про їх виражене функціональне перенапруження. Зокрема, у хворих на НАСГ за умов ізольованого перебігу було зафіксовано вірогідне зменшення вмісту відновленого глутатіону у 1,4 раза ($p<0,05$) відносно значень ПЗО, що супроводжувалося компенсаторним зростанням активності каталази крові у 1,3 рази ($p<0,05$) (див. табл. 4.3). Поряд із цим, у групі пацієнтів із НАСГ на тлі НГП спостерігалося глибше виснаження антиоксидантних ресурсів: рівень ГВ у крові знизився у 1,7 рази ($p<0,05$) порівняно з ПЗО, тоді як активність каталази продемонструвала вищу інтенсивність активації – у 1,6 рази ($p<0,05$). При порівнянні груп між собою встановлено вірогідну різницю за вказаними параметрами, що вказує на обтяження метаболічного дисбалансу за умов коморбідності (див. табл. 4.3, рис. 4.3).

У патогенетичних умовах дефіциту природних антиоксидантних ресурсів інтенсифікація процесів ПОЛ та поглиблення ОС відбуваються внаслідок активації механізмів респіраторного вибуху в системі моноцитарно–макрофагальної ланки, що спрямовано на елімінацію антигенних структур. Процес генерації АФК стимулюється під час біотрансформації та знешкодження екзо– та ендотоксинів системою монооксигеназ. Таким чином, ОС логічно виступає прямим наслідком розвитку системного ендотоксикозу. Результати проведеного нами аналізу продемонстрували значне підвищення рівнів біомаркерів ендогенної інтоксикації у досліджуваних групах пацієнтів. Зокрема, концентрація середньомолекулярних пептидів, які вважаються універсальним індикатором синдрому ендогенної інтоксикації, у осіб з ізольованим перебігом НАСГ виявилася вищою в 1,8 рази ($p<0,05$) порівняно з групою ПЗО. Поряд із цим, у хворих із поєднанням НАСГ та НГП вказаний параметр перевищив контрольні значення ПЗО у 2,8 рази ($p<0,05$), що вказує на суттєве патогенетичне обтяження за умов коморбідності (табл. 4.4, рис. 4.4).

Аналіз іншого маркера ЕІ – лейкоцитарного індекса Кальф–Каліфа (ЛІІ Кальф–Каліфа) вказує на істотне його зростання у хворих обох груп : при НАСГ – у 2,6 рази ($p<0,05$), у той час як за коморбідності НАСГ та НГП – у 5,6 рази із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$) (рис. 4.4).

Показник індексу зсуву лейкоцитів крові демонструє статистично значуще зростання рівня ендогенної інтоксикації (ЕІ): при ізольованому НАСГ – у 1,7 рази ($p<0,05$), а за умови коморбідності НАСГ з НГП – у 2,6 рази ($p<0,05$). Розрахунок індексу Кребса також підтверджує суттєве підвищення даного параметра у обстежених хворих: при монопатології НАСГ – у 1,4 рази ($p<0,05$), при поєднанні з НГП – у 2,1 рази ($p<0,05$). Аналіз ще одного маркера ЕІ – індексу системного запалення – виявив його суттєву інтенсифікацію в обох групах: у 4,1 рази ($p<0,05$) при НАСГ та у 6,8 рази ($p<0,05$) при коморбідному перебігу НАСГ і НГП, причому міжгрупова різниця була статистично достовірною (див. табл. 4.4). Отже, за коморбідності НАСГ та НГП, асоційованої з COVID–19, верифіковано значно вищий ступінь ендогенної інтоксикації, ніж при ізольованій формі НАСГ ($p<0,05$),

що підтверджує патогенетичну роль пневмонії у поглибленні синдрому ЕІ. Розвиток синдромів ЕІ та ОС супроводжується деструкцією плазматичних мембран і порушенням цілісності внутрішньоклітинних структур, зокрема лізосомального апарату. Отримані дані свідчать, що для пацієнтів із НАСГ (як за ізольованого перебігу, так і при поєднанні з НГП) властива активізація протеолітичних реакцій. У обох групах спостереження зафіксовано статистично вірогідне зростання рівнів ІЛАА та ІЛАК ($p<0,05$) (табл. 4.5, рис. 4.5).

Зокрема, показник ІЛАА у хворих на НАСГ перевищував контрольні значення групи практично здорових осіб (ПЗО) у 1,4 рази ($p<0,05$), тоді як у пацієнтів із поєднанням НАСГ та НГП вказане зростання становило 1,6 рази ($p<0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо ІЛАК: у осіб з ізольованою НАСГ цей параметр був вищим за показник ПЗО у 1,3 рази ($p<0,05$), а в групі хворих на НАСГ із коморбідною НГП перевищення досягло 1,7 рази ($p<0,05$) (див. табл. 4.5, рис. 4.5).

Порівняльний аналіз динаміки вищезазначених маркерів у пацієнтів першої та другої груп дозволяє стверджувати про наявність значно глибших та інтенсивніших деструктивних процесів у системі реакцій нелімітованого протеолізу саме у осіб за умови коморбідності з НГП. Так, рівні як ІЛАА ($p<0,05$), так і ІЛАК ($p<0,05$) виявилися статистично достовірно вищими у хворих із поєднаною патологією порівняно з аналогічними показниками у групі з ізольованим перебігом НАСГ.

Крім того, у ході дослідження було верифіковано кореляційні взаємозв'язки між ІЛАК та рівнем загального білірубіну ($r=0,35$; $p<0,05$), активністю АлАТ ($r=0,55$; $p<0,05$) та АсАТ ($r=0,48$; $p<0,05$). Також виявлено зв'язки ІЛАА з АлАТ ($r=0,53$; $p<0,05$) та АсАТ ($r=0,51$; $p<0,05$). Вказаний дисбаланс у системі протеїназно–інгібіторного контролю зумовлений інтенсивною активацією процесів ПОЛ, дефіцитом плазмових і тканинних інгібіторів протеїназ та глибоким декомпенсованим ОС, притаманним НАСГ, особливо за умови коморбідності з НГП. Це стимулює катаболізм структурних і транспортних протеїнів, виступаючи потужним чинником пошкодження. Водночас протеоліз негативно впливає на ендотелій, спричиняючи його дисфункцію, розлади у системі гемостазу та фібринолізу, а також активацію комплементу, калікреїн–кінінової та ренін–

ангіотензинової систем. Активація протеолітичних реакцій підвищує в'язкість плазми в мікроциркуляторному руслі та сприяє накопиченню субстанцій, що підсилюють агрегацію формених елементів крові. Отримані дані підтверджують, що найбільш виражена активація протеолізу (підвищення ІЛАА та ІЛАК) спостерігалася у пацієнтів із НАСГ та супутньою НГП коронавірусної етіології. Це пояснюється тим, що вірусна деструкція гепатоцитів, ендотеліоцитів та альвеолоцитів супроводжується порушенням цілісності мембран лізосом та вивільненням протеолітичних ензимів, які разом із ОС поглиблюють клітинне ушкодження. Зміни в системі протеолізу за умов вірусно–бактеріального запалення легень, імовірно, є первинною ланкою в каскаді метаболічних розладів та імунної відповіді на SARS–CoV–2.

Аналіз коагуляційного гомеостазу виявив найістотніші відхилення рівнів фібриногену, Д–димеру, антитромбіну ІІІ та ПТІ (див. табл. 4.5, рис. 4.5). Дослідження другої фази згортання крові показало, що ПТІ був достовірно підвищений в обох групах порівняно з ПЗО: у пацієнтів із ізольованою НАСГ – у 1,3 рази ($p<0,05$), а при коморбідності з НГП – у 1,6 рази ($p<0,05$) при наявності статистично значущої різниці між групами ($p<0,05$).

Оцінка третьої фази коагуляційного гемостазу за рівнем фібриногену, який водночас виступає критичним маркером запальної відповіді, продемонструвала статистично достовірне підвищення цього показника в усіх обстежених групах (див. табл. 4.5). Зокрема, у пацієнтів із НАСГ концентрація фібриногену в 1,4 рази ($p<0,05$) перевищувала значення ПЗО. Найбільш виражене зростання було зафіксоване у хворих на НАСГ із супутньою НГП – у 1,9 рази ($p<0,05$) відносно ПЗО, при цьому міжгрупова різниця була статистично значущою ($p<0,05$). Така динаміка фібриногену свідчить про активацію гемостатичного каскаду у відповідь на системне запалення. Наслідком цього є розвиток стану гіперкоагуляції та формування пристінкових мікротромбів у капілярному руслі, що супроводжується активним залученням фібриногену. Це призводить до поступової ретардації кровотоку в печінці, поглиблення гіпоксії органа та інтенсифікації генерації АФК і вільних радикалів. Зазначені процеси пошкоджують клітинні мембрани, формуючи

замкнене коло патогенезу прогресування НАСГ на тлі НГП, асоційованої з COVID–19 [6]. Дана гіпотеза знаходить своє підтвердження при аналізі вмісту Д–димеру в плазмі крові (див. табл. 4.5). Рівень Д–димеру у хворих на ізольований НАСГ у 1,5 рази ($p<0,05$) перевищував показники контрольної групи, проте критичне зростання спостерігалося у хворих на НАСГ із коморбідною НГП – у 19,6 рази ($p<0,05$) порівняно з ПЗО ($p<0,05$ між групами). Цей факт є прямим доказом потужної прокоагулянтної активності SARS–CoV–2, що веде до масивного гіперкоагуляційного синдрому та високої схильності до тромбоутворення в мікроциркуляторному руслі як легеневої, так і печінкової тканини.

Аналіз стану антикоагулянтних механізмів виявив значне пригнічення активності антитромбіну III. У хворих на СХП активність АТІІІ знизилася в 1,4 рази ($p<0,05$), тоді як у групі з коморбідною НГП цей показник був нижчим за контроль у 1,7 рази ($p<0,05$) (див. табл. 4.5, рис. 4.5). Дефіцит АТІІІ став додатковим фактором підтримки гіперкоагуляційного фону та відіграв вагому роль у механізмах формування гіпоксії при НГП.

Результати аналізу активності фібринолітичної системи свідчать, що для пацієнтів із НАСГ на тлі ожиріння, як при ізольованому перебігу, так і за умов коморбідності з НГП, притаманне достовірне зниження сумарної фібринолітичної активності (СФА) ($p<0,05$). Даний феномен зумовлений пригніченням її ферментативної ланки ($p<0,05$) (табл. 4.5). Зокрема, показник СФА у хворих на НАСГ був знижений у 1,2 рази ($p<0,05$), а у групі з поєднаним перебігом НАСГ та НГП – у 1,4 рази ($p<0,05$) порівняно з ПЗО. Рівень ферментативної фібринолітичної активності у осіб із НАСГ виявився нижчим за контроль у 1,4 рази ($p<0,05$), тоді як при коморбідності з НГП це зниження досягло 1,7 рази ($p<0,05$). Натомість при ізольованій НАСГ зафіксовано компенсаторне підвищення неферментативного фібринолізу (НФА) у 1,3 рази ($p<0,05$), проте у групі НАСГ із НГП вказані зміни не були достовірними, демонструючи лише тенденцію до падіння ($p>0,05$) (див. табл. 4.5, рис. 4.5). Виявлене пригнічення загального фібринолізу, що реалізується переважно через дефіцит ФФА, створює умови для стабілізації мікротромбів, прогресування розладів мікроциркуляції та гіпоксії, що спричиняє дистрофічні

зміни в паренхімі легень та печінки. Взаємозв'язок між інтенсифікацією ПОЛ та гальмуванням фібринолізу підтверджується зворотним кореляційним зв’язком між СФА та вмістом МА (r=–0,53; p<0,05). Також встановлено кореляції ФФА з рівнем загального (r=–0,43; p<0,05) та прямого білірубіну (r=–0,39; p<0,05), тимоловою пробою (r=–0,47; p<0,05), маркерами протеолізу ІЛАА (r=–0,43; p<0,05) та ІЛАК (r=–0,52; p<0,05), а також СФА з активністю АлАТ (r=–0,51; p<0,05) та АсАТ (r=–0,43; p<0,05).

Аналіз тромбоцитарної ланки гемостазу при ізольованому НАСГ не виявив значущих відхилень. Проте при коморбідності з НГП встановлено вірогідну тромбоцитопенію (зниження кількості тромбоцитів у 1,8 рази, p<0,05), що може свідчити про розвиток коагулопатії споживання на тлі ендотеліальної дисфункції та вірус–індукованого прокоагулянтного каскаду.

Важливою ланкою патогенезу гіперкоагуляції є дисфункція ендотелію. Рівень NO у крові пацієнтів із НАСГ був знижений у 1,4 рази (p<0,05), а при поєднанні з НГП – у 2,1 рази (p<0,05) порівняно з ПЗО. Такий глибокий дефіцит NO сприяє зростанню судинного опору в системі ворітної вени та легеневих артерій, поглиблюючи гіпоксію. Це підтверджується кореляціями між NO та Д–димером (r=–0,72, p<0,05), СФА (r=0,53, p<0,05) та ФФА (r=0,48, p<0,05). Виявлений дефіцит оксиду азоту при коморбідному перебігу НАСГ та НГП виступає тригером гемодинамічних розладів та хронічної ішемії–реперфузії печінки, що стимулює процеси ПОЛ та прогресування патології.

4.3 Стан компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від коморбідної негоспітальної пневмонії

Розвиток запального процесу в тканинах печінки та легенів неминуче супроводжується інтенсивною активацією компонентів сполучної тканини. Наступний етап нашої наукової роботи був спрямований на детальне вивчення та встановлення специфічних особливостей метаболізму сполучної тканини у пацієнтів

із НАСГ з урахуванням наявності коморбідної НГП. Отримані результати проведених клініко–лабораторних досліджень свідчать про виражену активацію процесів колагеносинтезу в організмі хворих. Зокрема, у пацієнтів із НГП у відповідь на системну запальну реакцію спостерігалося підвищення вмісту в крові білково–зв'язаного оксипроліну (БЗОП) у 1,4 раза ($p<0,05$) порівняно з референтними значеннями (див. табл. 4.6, рис. 4.6).

У пацієнтів із НАСГ відмічається вища інтенсивність анаболічних процесів колагену: так, вміст БЗОП у сироватці крові перевищував контроль у 1,9 рази ($p<0,05$). При коморбідності НАСГ із НГП зареєстровано ще більш істотне зростання концентрації БЗОП – у 2,2 рази ($p<0,05$) порівняно з ПЗО. Важливо зазначити наявність вірогідної різниці між цим показником та аналогічним параметром у хворих на ізольовану НГП ($p<0,05$), що підкреслює кумулятивний ефект поєднання цих патологій на активізацію колагеносинтезу (див. табл. 4.6, рис. 4.6).

У групах порівняння спостерігалися відмінності в метаболізмі маркерів катаболізму колагену (див. табл. 4.6). Концентрація в крові вільного оксипроліну (ВОП), який є ключовим індикатором деградації колагенових структур, у хворих на НГП була вищою у 1,2 рази ($p<0,05$) відносно контролю. Натомість у пацієнтів із НАСГ спостерігалася протилежна тенденція: рівень ВОП був знижений у 1,4 раза ($p<0,05$), а за умов коморбідного перебігу НАСГ та НГП вказане зниження досягло 1,5 раза ($p<0,05$). Встановлені зміни відбувалися на тлі порушення ферментативної активності колагенази. Так, у групі НГП показник КЛА був підвищений у 1,4 рази ($p<0,05$), тоді як при ізольованій НАСГ активність ферменту знижувалася в 1,4 рази ($p<0,05$), а при поєднанні НАСГ із НГП – у 1,3 раза ($p<0,05$) (див. табл. 4.6). Динаміка вмісту фукози в крові, що відображає інтенсивність розпаду фукоглікопротеїнів, мала односпрямований характер у всіх групах порівняння (див. табл. 4.6). Зокрема, у хворих на НГП вміст фукози зріс у 1,4 раза ($p<0,05$), при НАСГ – у 2,4 рази ($p<0,05$), а за коморбідності НАСГ та НГП – у 2,6 раза ($p<0,05$). Подібне зростання зафіксовано і щодо вмісту гексозамінів (ГА): у пацієнтів із НГП – у 1,3 рази ($p<0,05$), при НАСГ – у 1,5 рази ($p<0,05$), а при поєднаній патології – у 1,6

рази ($p<0,05$) (див. табл. 4.6, рис. 4.6). Отримані дані свідчать про виражену активацію анаболічних процесів як білкових, так і вуглеводно–білкових компонентів позаклітинного матриксу в тканинах печінки та легень у відповідь на запальний процес. Це створює патогенетичне підґрунтя для формування та прогресування фібротичних змін в обох органах.

Резюме

Узагальнюючи результати дослідження, слід зазначити, що фундаментальними передумовами формування та прогресування стеатогепатиту на тлі ожиріння в умовах коморбідності з НГП є виражена постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія та первинна тканинна інсулінорезистентність. Суттєвою відмінністю від ізольованого перебігу НАСГ є значно глибший ліпідний дистрес–синдром, що характеризується достовірним зростанням рівнів загального холестеролу ($p<0,05$), триацилгліцеролів ($p<0,05$) та проатерогенних ЛПНЩ ($p<0,05$) на тлі зниження антиатерогенної фракції ЛПВЩ та підвищення індексу атерогенності ($p<0,05$).

Вагомими патогенетичними детермінантами виступають інтенсифікація ендогенної інтоксикації (за даними зростання СМП та лейкоцитарних індексів) та активація процесів ПОЛ. Останні зумовлюють активність патологічного процесу в печінці через накопичення проміжних (ІПЗ, ДК, К/СТ) та кінцевих (МА еритроцитів) метаболітів ПОЛ. Це відбувається на фоні дезінтеграції та виснаження системи антиоксидантного захисту, що підтверджується зниженням рівня відновленого глутатіону ($p<0,05$) та компенсаторною активацією каталази ($p<0,05$). Дефіцит ГВ є прямим індикатором виснаження детоксикаційного потенціалу організму та ключовим фактором взаємообтяження коморбідних станів.

У хворих із поєднаною патологією верифіковано гіперкоагуляційний синдром: інтенсифікацію процесів згортання (зростання ПТІ, рівнів Д–димеру та фібриногену, $p<0,05$), пригнічення антикоагулянтної ланки (зниження АТ ІІІ), ознаки коагулопатії споживання (тромбоцитопенія, $p<0,05$) та падіння фібринолітичного потенціалу (СФА, ФФА, $p<0,05$) на тлі дефіциту монооксиду нітрогену ($p<0,05$). Ймовірним підґрунтям реологічних порушень є високий рівень ендотоксикозу, що стимулює

вивільнення цитокінів, активацію калікреїн–кінінової системи та дисбаланс плазміну й тромбіну. Сповільнення кровотоку в портальній системі та формування мікротромбів поглиблюють гіпоксію, активують вільнорадикальне окиснення та замикають «порочне коло» патогенезу. Встановлена активація анаболізму компонентів сполучної тканини в печінці та легенях у відповідь на запалення є фундаментом для розвитку фібротичних змін в обох органах.

Результати дисертаційного дослідження, викладені у даному розділі, оприлюднені в публікаціях: 21, 23, 25, 30, 41, 227.

РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ КОРОНАВІРУСНОГО ТА ВІРУСНО–БАКТЕРІАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ В МОНОПАТОЛОГІЇ ТА ПРИ ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНО АСОЦІЙОВАНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Актуальність дослідження клінічної симптоматики негоспітальної пневмонії, що розвивається на тлі коронавірусної хвороби у пацієнтів із супутньою метаболічною дисфункцією, зумовлена стійким зростанням захворюваності на дану патологію протягом останньої п’ятирічки. Також спостерігається значне підвищення рівня летальності при НГП, асоційованій з SARS–CoV–2 (у випадках вірусного, первинного вірусно–бактеріального або вторинного бактеріального ураження), та висока частота ускладненого перебігу хвороби у пацієнтів із надлишковою масою тіла та стеатотичною хворобою печінки, пов’язаною з обмінними порушеннями. Останнім часом активно вивчаються механізми патогенетичного синергізму між НАСГ та НГП коронавірусної етіології, специфіка їх клінічних проявів, функціональні можливості та біомаркери деструкції печінки, рівновага в системі прооксидантів та антиоксидантів, а також динаміка поглиблення метаболічного дисбалансу та швидкість розвитку фіброзу печінки. Проте діючі клінічні протоколи недостатньо враховують специфіку перебігу НГП при COVID–19 за умов наявності метаболічно зумовленої патології печінки, що супроводжується явищами ендогенного токсикозу, дефіцитом енергетичних ресурсів організму та підвищеним ризиком фатальних наслідків від інфекційних чинників.

Мета цієї частини наукового дослідження полягала у виявленні клінічних закономірностей перебігу НГП середнього ступеня тяжкості, асоційованої з коронавірусною інфекцією, у пацієнтів без супутніх захворювань та при коморбідності з стеатогепатитом, зумовленим метаболічною дисфункцією.

Фундаментом даної наукової роботи став ретроспективний аналіз 200 історій хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу негоспітальної пневмонії, спричиненої вірусом SARS–CoV–2. Всі випадки

відповідали середньому ступеню тяжкості НГП. Залежно від наявного коморбідного НАСГ на тлі ожиріння, хворих на НГП було поділено на 2 групи. 1 групу (К, контрольна) склали 100 хворих на НГП без коморбідної патології печінки із нормальним ІМТ. 2 групу склали 100 осіб (О, основна), що хворіли на НГП із коморбідним НАСГ на тлі ожиріння I ступеня.

Під час вивчення частоти клінічних симптомів НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, виявлено статистично достовірні відмінності між сформованими групами (табл. 5.1).

Виражений больовий синдром у грудній клітці під час дихальних рухів та кашлю у 1,7 рази частіше відмічали пацієнти другої групи (OR = 1,73; 95% CI [1,09–2,15]; p < 0,05). Частота кашлю загалом була ідентичною в обох групах (p > 0,05), проте кашель із виділенням гнійного секрету значно частіше фіксувався у хворих із коморбідною патологією (OR = 1,55; 95% CI [1,01–2,40]; p < 0,05). Прогресуюча задишка у 1,7 рази частіше зустрічалася в осіб другої групи (OR = 1,69; 95% CI [1,08–2,63]; p < 0,05), як і тривала лихоманка (понад 5 діб), частота якої також була в 1,7 рази вищою (OR = 1,65; 95% CI [1,07–2,54]; p < 0,05) (табл. 5.1). Крім того, представники другої групи частіше скаржилися на інтенсивний головний біль – у 1,6 рази (OR = 1,63; 95% CI [1,06–2,49]; p < 0,05) та короткочасні втрати свідомості – у 2,5 рази (OR = 2,48; 95% CI [1,42–4,33]; p < 0,05). Водночас, тривала відсутність нюху (аносмія) на старті хвороби у 2,3 рази частіше спостерігалася у пацієнтів першої групи порівняно з другою (OR = 2,26; 95% CI [1,33–3,84]; p < 0,05) (див. табл. 5.1, рис. 5.1).

Скарги на виражену загальну кволість, що супроводжувалася подальшим тривалим астенічним станом, фіксувалися у 1,6 рази частіше серед представників 2–ї групи порівняно з пацієнтами 1–ї групи (OR = 1,59; 95 % CI [1,05–2,43]; p < 0,05). Значна інтенсивність м’язового болю (міалгії) у дебюті захворювання реєструвалася у 3,2 рази частіше у хворих 2–ї групи (OR = 3,24; 95 % CI [1,85–5,68]; p < 0,05). Скарги на інтенсивний біль у горлі, поєднаний з одинофагією, зустрічалися у 1,9 рази частіше у пацієнтів 2–ї групи порівняно з частотою даного симптому в 1–й групі (OR = 1,96; 95 % CI [1,14–3,37]; p < 0,05). Водночас поява нудоти та блювання

на початку хвороби у 2,3 рази частіше спостерігалася у хворих 1–ї групи (OR = 2,32; 95 % CI [1,35–4,0]; p < 0,05). Аналогічна тенденція простежувалася і щодо діарейного синдрому: розлади випорожнень виникали у 3,9 рази частіше у пацієнтів 1–ї групи порівняно з показниками хворих 2–ї групи (OR = 3,92; 95 % CI [1,96–7,82]; p < 0,05) (див. табл. 5.1, рис. 5.1).

Під час оцінювання об'єктивного статусу та аналізу лабораторних відомостей пацієнтів було виявлено статистично значущу розбіжність за низкою показників (табл. 5.2). Зокрема, у хворих 2–ї групи порівняно з представниками 1–ї групи достовірно частіше спостерігалася гіпертермія з підвищенням температури тіла понад 38,5 °C (OR = 1,56; CI [1,01–2,41]; p < 0,05). Також у цій групі зафіксовано вищу частоту випадків тахікардії (OR = 2,0; CI [1,24–3,23]; p < 0,05) та тахіпное (OR = 2,18; CI [1,33–3,59]; p < 0,05) (рис. 5.2).

Результати вивчення параметрів загального аналізу крові у пацієнтів з негоспітальною пневмонією за умов відсутності та наявності супутнього НАСГ свідчать про більш виражений негативний вплив SARS–CoV–2 на рівень лейкоцитів, лімфоцитів та тромбоцитів при коморбідній печінковій патології.

Зокрема, у 52,0 % представників 2–ї групи було виявлено лейкоцитопенію (менше 4,0 Г/л) порівняно з 39,0 % у хворих 1–ї групи (OR = 1,33; 95 % CI [0,81–2,19]; p > 0,05) (табл. 5.3).

У той самий час, у 77,0 % осіб 2–ї групи (що у 2,1 рази частіше) зафіксовано лімфоцитопенію різного рівня вираженості проти 37,0 % у 1–й групі (OR = 2,08; CI [1,29–3,36]; p < 0,05). Також спостерігалася тромбоцитопенія у 61,0 % пацієнтів 2–ї групи порівняно з 29,0 % у 1–й групі (OR = 2,10; 95 % CI [1,25–3,54]; p < 0,05) (див. табл. 5.3). Аналіз біохімічних маркерів інтенсивності запального процесу, представлених у таблиці 5.3, демонструє вищу частоту випадків гіперфібриногенемії (OR = 1,77; 95 % CI [1,08–2,92]) у пацієнтів 1–ї групи (в 1,8 рази; p < 0,05). Натомість поширеність гіперферитинемії була вищою у представників 2–ї групи (OR = 1,76; 95 % CI [1,28–2,87]) (у 1,8 рази; p < 0,05) (див. табл. 5.3, рис. 5.3).

У пацієнтів 2–ї групи було виявлено вищу частоту зростання концентрації С–реактивного білка понад 20 мг/л – показник перевищував аналогічний у 1–й групі

в 1,2 рази (OR = 1,22; 95 % CI [0,78–1,91]; p > 0,05). Крім того, у хворих із коморбідною патологією в 1,7 рази частіше реєструвалося прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) понад 15 мм/год (OR = 1,71; 95 % CI [1,03–2,83]; p < 0,05) (див. табл. 5.3, рис. 5.3). Наведені вище відомості демонструють, що пневмонія, асоційована з COVID–19, яка розвивається на фоні НАСГ, провокує системну запальну відповідь значної потужності. Інтенсивність цього запалення суттєво переважає аналогічні показники при перебігу НГП без супутніх патологічних станів.

Згідно з результатами аналізу рентгенологічних обстежень органів грудної клітки (ОГК), у пацієнтів 2–ї групи значно частіше фіксувалася двобічна локалізація запального процесу в легенях – у 67,0 % випадків проти 38,0 % у 1–й групі, що виявилося у 1,8 рази частіше (OR = 1,76; 95 % CI [1,09–2,86]; p < 0,05). Крім того, запальна реакція з боку плеври у представників 2–ї групи спостерігалася у 1,3 рази частіше порівняно з групою контролю – відповідно у 54,0 % та 42,0 % обстежених (OR = 1,29; 95 % CI [0,78–2,09]; p > 0,05) (табл. 5.4).

Підсумовуючи, слід зазначити, що при негоспітальній пневмонії на тлі супутнього стеатогепатиту значно частіше спостерігалися двобічні полісегментарні ураження легеневої тканини порівняно з однобічними процесами, що супроводжувалися явищами реактивного плевриту. У переважної більшості пацієнтів обох груп патологічні зміни локалізувалися в нижніх та середніх сегментах легень. Серед найбільш характерних радіологічних ознак виділялися фіброзні трансформації, феномен «матового скла» з ретикулярними компонентами, а також ділянки консолідації. Патологія плеври найчастіше проявлялася ознаками плевральної ретракції та потовщенням плевральних листків.

Результати мікробіологічного дослідження харкотиння хворих на НГП, асоційовану з COVID–19, демонструють обмежений спектр бактеріальних збудників, які виступали у ролі коінфекції або суперінфекції при вірусних ураженнях. Перелік мікроорганізмів, що найчастіше виділялися з харкотиння або бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) у пацієнтів 1–ї групи в етіологічно значущих концентраціях, представлено у таблиці 5.5.

Провідними бактеріальними агентами, які супроводжували коронавірусну пневмонію, виявилися S. pneumoniae (31,0 %), Mycoplasma pneumoniae (19,0 %) та H. influenzae (17,0 %) ($p < 0,05$) (див. табл. 5.5, рис. 5.4). Інші види бактеріальної флори були ідентифіковані у діапазоні від 1,0 % до 7,0 %.

Водночас показник коінфекцій та суперінфекцій, спричинених бактеріальними та грибковими агентами, при НГП за наявності супутнього НАСГ був суттєво вищим (рис. 5.4). У біологічному матеріалі (харктотинні) пацієнтів з НГП, асоційованою з COVID–19, найчастіше ідентифікували такі види мікроорганізмів: Streptococcus pneumoniae (27,0%), K. pneumoniae (17,0%), S. aureus (18,0 %), Mycoplasma pneumoniae (15,0 %), H. influenzae (16,0 %), E. coli (13,0 %), S. pyogenes (18,0 %), M. catarrhalis (12,0 %). Питома вага інших бактерій у структурі посівів становила від 1,0 % до 4,0 %. Серед грибкових збудників, що викликали коінфекції при НГП, домінували представники роду Aspergillus (10,0 %) та грибки роду Candida (6,0 %), частота виявлення яких була у 2,5–3,0 рази вищою порівняно з 1–ю групою ($p > 0,05$).

Варто підкреслити, що статистично достовірна різниця у частоті виділення бактеріальних агентів між основною групою та групою порівняння була встановлена для низки мікроорганізмів, причому у 2–й групі ці показники були значно вищими: для K. pneumoniae (у 3,4 рази), S. aureus (у 2,6 рази), E. coli (у 3,3 рази), S. pyogenes (у 2,6 рази), M. catarrhalis (у 6,0 рази), а також Chlamydia pneumoniae (у 5,0 рази) ($p < 0,05$) (див. табл. 5.5, рис. 5.4).

Резюме

1. Визначено клінічні особливості перебігу негоспітальної пневмонії за умов коморбідності з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння. На відміну від ізольованого перебігу НГП, поєднання патологій характеризувалося вищою частотою інтенсивного болю в грудній клітці при диханні та кашлі (у 1,7 раза), тривалої лихоманки (у 1,7 рази) та аносмії (у 2,3 рази). Також у пацієнтів із коморбідністю у 2,0 рази частіше фіксувався виражений біль у горлі з одинофагією, у 1,7 рази – наростаюча за інтенсивністю інспіраторна задишка, у 4,2 рази – міалгії та в 1,6 рази – явища загальної астенії. Дебют захворювання супроводжувався

інтенсивним головним болем (у 1,6 рази частіше) та короткочасними втратами свідомості (у 2,5 рази). Крім того, виявлено вищу частоту диспепсичних розладів: нудоти (у 2,3 рази) та діареї (у 3,9 рази) ($p < 0,05$). Об'єктивно у хворих основної групи частіше спостерігалася гіпертермія понад 38,5 °С (у 1,6 рази), тахікардія вище 90 уд./хв (у 2,0 рази) та тахіпное понад 25 дих./хв (у 2,2 рази) ($p < 0,05$), а також зниження сатурації кисню до рівня 90–92 % (у 1,8 рази) ($p < 0,05$).

2. Лабораторний профіль хворих на НГП із супутнім НАСГ демонстрував виражені зміни гемопоезу: лейкоцитопенія (нижче 4,0 Г/л) була виявлена у 52,0 % випадків проти 39,0 % при ізольованій пневмонії (OR = 1,33; 95 % CI [0,81–2,19]; $p > 0,05$). Лімфоцитопенія різного ступеня тяжкості реєструвалася у 77,0 % пацієнтів із коморбідністю, що у 2,1 рази частіше, ніж у групі без патології печінки (37,0 %; OR = 2,08; CI [1,29–3,36]; $p < 0,05$). Тромбоцитопенія також частіше зустрічалася у представників 2–ї групи (61,0 % проти 29,0 %; OR = 2,10; 95 % CI [1,25–3,54]; $p < 0,05$). При аналізі маркерів запалення встановлено вищу частоту гіперфібриногенемії у пацієнтів з ізольованою НГП (OR = 1,77; 95 % CI [1,08–2,92]; в 1,8 рази, $p < 0,05$), тоді як гіперферитинемія достовірно частіше фіксувалася у хворих із поєднаним перебігом НГП та НАСГ (OR = 1,76; 95 % CI [1,28–2,87]; у 1,8 рази, $p < 0,05$).

3. На основі проведеного аналізу результатів рентгенологічних досліджень органів грудної клітки встановлено, що у пацієнтів із НГП на тлі коморбідного НАСГ двобічна локалізація пневмонії зустрічалася у 1,8 рази частіше (67,0 % випадків) порівняно з групою ізольованого перебігу НГП (38,0 %; OR = 1,76; 95 % CI [1,09–2,86]; $p < 0,05$). Окрім цього, у хворих основної групи у 1,3 рази частіше спостерігалася супутня запальна реакція з боку плеври (OR = 1,29; 95 % CI [0,78–2,09]; $p > 0,05$).

4. Встановлено, що показник коінфекції та суперінфекції бактеріальними й грибковими агентами при НГП середнього ступеня важкості становив 18,0 %, тоді як за наявності супутнього НАСГ він зростав до 45,0 %. У харкотинні хворих на COVID–асоційовану пневмонію з коморбідною патологією печінки найчастіше ідентифікували такі мікроорганізми: Streptococcus pneumoniae (27,0 %), K.

pneumoniae (17,0 %), S. aureus (18,0 %), Mycoplasma pneumoniae (15,0 %), H. influenzae (16,0 %), E. coli (13,0 %), S. pyogenes (18,0 %) та M. catarrhalis (12,0 %). Питома вага інших бактерій у посівах не перевищувала 1,0–4,0 %. Серед грибкових збудників провідну роль відігравали представники роду Aspergillus (10,0 %) та Candida (6,0 %), які виявлялися частіше (у 2,5–3,0 рази) порівняно з випадками ізольованої НГП ($p > 0,05$).

Матеріали дисертаційного дослідження, що висвітлені у цьому розділі, представлені у публікаціях за номерами: 21, 40, 43, 227.

РОЗДІЛ 6
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА КОМОРБІДНОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ КОРОНАВІРУСНОЇ/ВІРУСНО–БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ІЗ ДОДАВАННЯМ КОМПЛЕКСУ АМІНОКИСЛОТ ТА ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТУ

6.1 Динаміка клінічних синдромів, показників сатурації кисню та оксадантно–антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу, деяких показників гемостазу, фібринолізу, протеолізу під впливом етилметилгідроксипіридину сукцинату у хворих на негоспітальну пневмонію середньої важкості за коморбідності зі неалкогольним стеатогепатитом

На сучасному етапі розвитку медицини активно триває вивчення патогенетичних механізмів взаємообтяження стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, та негоспітальної пневмонії, зумовленої інфікуванням SARS–CoV–2. Особлива увага приділяється клінічному перебігу захворювань, функціональному стану гепатобіліарної системи, динаміці маркерів пошкодження печінки, показникам сатурації кисню та рівню оксидантно–антиоксидантного гомеостазу [15]. Попри те, що протоколи ведення пацієнтів із COVID–19, ускладненим вірусною або вірусно–бактеріальною пневмонією, чітко регламентовані та систематично оновлюються [9,11], їхня ефективність у реальних клінічних умовах часто виявляється недостатньою. Ключовою проблемою залишається прогресування гіпоксемії, тканинної гіпоксії, мікроциркуляторних порушень та оксидантно–антиоксидантного дисбалансу, які виступають універсальними ланками цитодеструкції на всіх рівнях [6,15]. Результати численних експериментальних та клінічних досліджень свідчать про наявність у етилметилгідроксипіридину сукцинату (ЕМГПС) виражених антиоксидантних та антигіпоксантних властивостей у пацієнтів із гіпоксичними станами [45]. Включення даного препарату до схеми терапії НГП, ймовірно, дозволить

попередити трансформацію хвороби у тяжкі форми, мінімізувати ризик розвитку ускладнень, прискорити регрес запальних змін, усунути гіпоксію та енергетичний дефіцит. Крім того, очікується нівелювання проявів постковідної астенії, гіпоксичних уражень печінки та оксидативного стресу за рахунок відновлення балансу антиоксидантів. Саме це припущення стало робочою гіпотезою нашого дослідження.

Метою представленого фрагмента дослідження було наукове обґрунтування та оцінка клінічної ефективності включення етилметилгідроксипіридину сукцинату до складу комплексної терапії негоспітальної пневмонії середнього ступеня важкості у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння. Зокрема, вивчався вплив запропонованої схеми лікування на особливості клінічного перебігу НГП та НАСГ, показники сатурації кисню, маркери оксидантно–антиоксидантного дисбалансу, інтенсивність ендогенної інтоксикації та функціональний стан печінки. Загалом обстежено 60 осіб із вторинною НГП вірусно–бактеріальної (SARS–CoV–2) етіології середньої важкості (група III) та супутнім НАСГ на фоні ожиріння I ступеня (ІМТ 30–34,9 кг/м²). Середній вік учасників становив (53,8 ± 3,34) роки. Факт інфікування COVID–19 підтверджено позитивними ПЛР–тестами за 7–10 днів до моменту госпіталізації. Усі пацієнти були розподілені на дві групи порівняння по 30 осіб у кожній. Контрольна група (К) отримувала стандартне лікування: дієтичне харчування та емпіричну антибактеріальну терапію згідно з чинною Адаптованою клінічною настановою «Негоспітальна пневмонія у дорослих» (2019 р.) [11], а також альфа–ліпоєву кислоту (600 мг 1 раз/добу) як антиоксидантний та гепатопротекторний засіб упродовж 30 днів. Основна група (О) отримувала аналогічну базову терапію та альфа–ліпоєву кислоту (10 днів), додатково підсилену препаратом етилметилгідроксипіридину сукцинату. ЕМГПС вводили у дозі 100 мг (5% розчин 2 мл) внутрішньовенно краплинно на 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щодня протягом 10 діб. Протягом усього періоду спостереження випадків побічних ефектів зафіксовано не було. Порівняльний аналіз динаміки клінічної картини НГП виявив суттєві відмінності у швидкості регресу основних синдромів між групами вже на 10–й день терапії (табл. 6.1).

Оцінка динаміки клінічної симптоматики на 10–ту добу терапії засвідчила суттєві переваги схеми лікування з використанням ЕМГПС. Зокрема, у контрольній групі больовий синдром у грудній клітці зберігався у 30,0 % пацієнтів, що відповідало зниженню його частоти у 2,2 рази (95 % CI [0,92–5,92]) порівняно з вихідним рівнем ($p > 0,05$). Натомість в основній групі спостерігалася значно активніша регресія даного симптому: частота болю в грудній клітці зменшилася у 22,0 рази (95 % CI [2,79–173,80]; $p < 0,05$). Порівняльний аналіз продемонстрував, що включення ЕМГПС до лікувального комплексу забезпечило у 9,0 рази вищу ефективність за показником повної ліквідації торакалгії порівняно зі стандартною схемою (95 % CI [2,79–173,80]; $p < 0,05$). Аналогічна позитивна динаміка простежувалася при аналізі частоти кашлю. На 10–й день лікування цей симптом продовжував турбувати 50,0 % хворих К групи, що свідчило про зниження показника лише в 1,9 рази (95 % CI [0,87–4,32]; $p > 0,05$). В О групі цей індикатор знизився у 7,3 рази (95 % CI [2,27–23,16]; $p < 0,05$). Таким чином, ефективність терапії в основній групі за показником купірування кашлю була у 3,7 рази вищою, ніж у групі контролю (95 % CI [2,79–173,80]; $p < 0,05$). Щодо експекторації харкотиння, на 10–ту добу в групі К виділення слизового секрету зберігалося у 33,3 % осіб, що відображало зниження частоти симптому у 2,3 рази (95 % CI [0,94–5,65]; $p > 0,05$). У пацієнтів групи О частота виділення харкотиння зменшилася у 12,0 разів (95 % CI [2,60–55,75]; $p < 0,05$). Загалом, застосування ЕМГПС дозволило в 5,0 разів ефективніше досягати припинення виділення харкотиння порівняно з традиційним підходом (95 % CI [1,01–24,77]; $p < 0,05$).

Аналіз частоти зникнення задишки на 10–й день лікування показав, що інспіраторна задишка продовжувала турбувати 13,3 % пацієнтів К групи, що свідчило про зниження частоти цього синдрому у 6,3 рази (CI 95 % [1,94–20,15]) порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$). У хворих О групи динаміка була суттєво вищою – частота задишки знизилася у 25,0 разів (CI 95 % [3,18–196,50]; $p < 0,05$). У цілому, терапія в групі О з додаванням ЕМГПС за показником купірування задишки як прояву легеневої недостатності була в 4,0 рази ефективнішою за групу контролю (CI 95 % [0,42–37,91]; $p < 0,05$). Щодо нормалізації температури тіла, на

5–й день лікування у 30,0 % пацієнтів К групи ще реєструвався субфебрилітет, що склало зниження частоти симптому у 3,0 рази (CI 95 % [1,21–7,44]; p < 0,05). В О групі цей показник знизився у 28,0 разів (CI 95 % [3,58–119,20]; p < 0,05). Отже, включення ЕМГПС до схеми терапії забезпечило у 9,0 разів вищу ефективність нормалізації температурної реакції порівняно з групою контролю (CI 95 % [1,07–75,51]; p < 0,05) (див. табл. 6.1). Аналіз динаміки загальнотоксичного синдрому (кволість, нездужання) на 10–й день показав, що ці скарги зберігалися у 40,0 % пацієнтів К групи (зниження у 2,5 рази; CI 95 % [1,08–5,79]; p < 0,05). В основній групі частота кволості зменшилася у 15,0 рази (CI 95 % [3,29–68,46]; p < 0,05), що у 6,0 разів ефективніше за контрольну групу (CI 95 % [1,24–29,14]; p < 0,05) (табл. 6.1). Частота тахікардії на 10–ту добу в К групі знизилася у 2,0 рази (залишалася у 30,0 % хворих; CI 95 % [0,78–5,16]; p > 0,05). В О групі зниження було в 17,0 разів (CI 95 % [2,13–136,0]; p < 0,05). Ефективність терапії з ЕМГПС за цим показником перевищувала контроль у 9,0 разів (CI 95 % [1,07–75,51]; p < 0,05).

Комплексна оцінка за індексом тяжкості пневмонії (PSI) продемонструвала істотні міжгрупові відмінності (табл. 6.2). До початку лікування в усіх пацієнтів верифіковано НГП середньої тяжкості: (112,37 ± 6,19) бала у К групі та (112,24 ± 6,52) бала в О групі (p > 0,05). На 10–й день терапії у контрольній групі PSI знизився у 1,3 рази (p < 0,05), тоді як в основній групі – у 4,9 рази (p < 0,05) з вірогідною різницею між групами на користь запропонованого лікування (p < 0,05).

Динаміка показників сатурації кисню (SpO2) у групі контролю за 10 днів терапії продемонструвала незначне підвищення на 3,0 % (p > 0,05). Водночас в основній групі, де до лікування було додано ЕМГПС, показник SpO2 зріс на 7,5 % (p < 0,05), що супроводжувалося його повною нормалізацією (див. табл. 6.2). Це свідчить про виражений антигіпоксичний ефект запропонованої терапії та її здатність швидше відновлювати ефективність зовнішнього дихання при коморбідному перебігу НГП та НАСГ.

Аналіз маркерів інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) вказує на потужний антиоксидантний ефект терапії в основній групі (рис. 6.1). Об’єктивним підтвердженням цього стало більш істотне зниження рівнів

малонового альдегіду (МА) в еритроцитах та дієнових кон'югатів (ДК) у пацієнтів основної групи після 10 діб лікування – відповідно в 1,6 та 1,5 рази ($p < 0,05$). У групі контролю за цей самий період зниження вказаних показників було менш вираженим і склало 1,3 та 1,2 рази відповідно ($p < 0,05$). Між групами після завершення курсу терапії зафіксована статистично вірогідна різниця ($p < 0,05$) за ступенем нівелювання оксидативного стресу. Наукове обґрунтування отриманих позитивних змін базується на результатах дослідження концентрації відновленого глутатіону в крові. Встановлено, що рівень цього ключового антиоксиданту вірогідно зріс лише у пацієнтів основної групи після завершення курсу терапії в 1,4 рази ($p < 0,05$). Це свідчить про відновлення потенціалу природного антиоксидантного захисту організму під впливом ЕМГПС (рис. 6.1).

Порівняльний аналіз частоти клінічних синдромів після лікування у хворих на НГП та НАСГ в О групі відносно контрольної групи дозволив виявити низку закономірностей (табл. 6.3). Зокрема, частка пацієнтів із астено–вегетативним синдромом в основній групі зменшилася суттєвіше (у 2,6 рази) порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Така динаміка вказує на більш виражені дезінтоксикаційні та антиастенічні властивості лікувального комплексу з додаванням ЕМГПС.

Також зафіксовано статистично значущу міжгрупову різницю щодо поширеності інших абдомінальних проявів. Так, в основній групі виявлено меншу кількість хворих із диспепсичним синдромом (у 2,5 рази; $p < 0,05$) та абдомінально–больовим синдромом (у 2,6 рази; $p < 0,05$). Показник частоти спленомегалії в групі О був у 3,0 рази нижчим, проте ця різниця не досягла рівня статистичної значущості ($p > 0,05$) (див. табл. 6.3). Слід зазначити, що частота виявлення синдромів холестазу та гепатомегалії після курсу лікування суттєво не відрізнялася між групами порівняння ($p > 0,05$).

Оцінка впливу різних програм терапії на ліквідацію біохімічних синдромів НАСГ, що перебігає на тлі НГП, також підтвердила наявність статистично значущої різниці ($p < 0,05$) між групами порівняння (див. табл. 6.3). Встановлено, що частота реєстрації цитолітичного та мезенхімально–запального синдромів після завершення курсу лікування у пацієнтів К групи була вірогідно вищою, ніж в О групі –

відповідно у 2,5 та 2,8 рази ($p < 0,05$). Частота холестатичного синдрому в основній групі виявилася у 2,3 рази нижчою ($p > 0,05$), а прояви печінково–клітинної недостатності реєструвалися у 3,0 рази рідше порівняно з групою контролю ($p > 0,05$) (див. табл. 6.3).

Аналіз лабораторних показників у динаміці лікування засвідчив, що на 10–й день терапії відбулося вірогідне зниження рівня загального білірубіну в крові пацієнтів обох груп: в основній групі на 30,9 % ($p < 0,05$), у контрольній – на 11,3 % ($p < 0,05$), із суттєвою міжгруповою різницею ($p < 0,05$) (табл. 6.4). Вміст у крові прямої фракції білірубіну в групі К знизився у 1,4 рази ($p < 0,05$), тоді як у групі О – у 1,7 рази ($p < 0,05$), що також супроводжувалося вірогідною різницею між групами ($p < 0,05$). Стосовно непрямого білірубіну встановлено, що на 10–ту добу його рівень достовірно знизився лише у пацієнтів О групи (у 1,3 рази; $p < 0,05$), тоді як у К групі спостерігалася лише тенденція до зниження без статистичної значущості ($p > 0,05$) (табл. 6.4). Також на 10–й день лікування зафіксовано позитивну динаміку активності АлАТ у хворих обох груп. Проте в основній групі зниження активності ферменту було значно вираженішим – у 1,8 рази, порівняно з 1,2 рази в групі контролю ($p < 0,05$ у обох випадках), із вірогідною різницею між групами ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція простежувалася і щодо активності АсАТ: у групі К показник знизився у 1,2 рази ($p < 0,05$), а в групі О – у 1,7 рази ($p < 0,05$) з наявністю статистично достовірної міжгрупової відмінності ($p < 0,05$) (табл. 6.4). Отримана динаміка активності печінкових амінотрансфераз переконливо свідчить, що додаткове призначення ЕМГПС у пацієнтів із коморбідним перебігом СХП та НГП має максимальний терапевтичний вплив на нівелювання цитолітичного синдрому.

Про позитивний вплив етилметилгідроксипіридину сукцинату на нівелювання синдрому внутрішньопечінкового холестазу свідчить суттєва регресія активності ГГТ. Так, у пацієнтів О групи на 10–й день терапії зафіксовано вірогідне зниження активності ГГТ у 1,9 рази ($p < 0,05$). Це супроводжувалося статистично значущою різницею порівняно з групою контролю, де показник демонстрував лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Ефективність застосування ЕМГПС також була підтверджена щодо зниження активності ЛФ. На 10–ту добу лікування рівень ЛФ

достовірно зменшився лише у хворих О групи – у 1,4 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці. У пацієнтів К групи за аналогічний період спостерігалася лише невірогідна тенденція до зниження ($p > 0,05$). Порівняльний аналіз протизапального ефекту терапії ЕМГПС відносно монотерапії альфа–ліпоєвою кислотою за результатами тимолової проби показав, що через 10 днів лікування даний індикатор знизився у 1,3 рази ($p < 0,05$) виключно в О групі, з наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). У групі К зафіксовано лише незначну тенденцію до зменшення показника ($p > 0,05$).

Аналіз ліпідного спектру крові в динаміці (табл. 6.5) показав, що хоча в обох групах відзначалася тенденція до покращення показників, статистично значущі зміни на 10–й день лікування ($p < 0,05$) спостерігалися лише в основній групі. Зокрема, рівень ЗХС знизився у 1,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 6.5, рис. 6.2), ТГ та ХС ЛПНЩ – у 1,3 раза ($p < 0,05$). Водночас у контрольній групі зміни ТГ і ХС ЛПНЩ були невірогідними ($p > 0,05$).

Після завершення терапії у пацієнтів основної групи також зафіксовано вірогідне підвищення ХС ЛПВЩ у 1,2 раза ($p < 0,05$), тоді як у контрольній групі відзначалася лише невірогідна тенденція до його зростання ($p > 0,05$) (табл. 6.5). Отримані результати свідчать, що комплексна терапія з використанням ЕМГПС ефективно знижує атерогенні фракції ліпідів і відновлює антиатерогенний потенціал крові у пацієнтів із коморбідним перебігом НАСГ та НГП.

Комплексний вплив запропонованих програм терапії на ліпідний спектр крові хворих дозволяє об’єктивно оцінити динаміка індексу атерогенності (ІА). Встановлено, що на 10–й день лікування показник ІА в О групі знизився у 1,6 рази ($p < 0,05$), тоді як у К групі це зниження було менш вираженим і склало 1,2 рази ($p < 0,05$) (табл. 6.5).

Аналіз динамічних показників інтенсивності системного протеолізу також свідчить про позитивну спрямованість змін в обох групах спостереження (табл. 6.6). Зокрема, ІЛАА у К групі за час лікування знизилася на 10,5 % ($p < 0,05$). Водночас у пацієнтів О групи спостерігалася значно суттєвіша динаміка – ІЛАА зменшилась на 29,2 % ($p < 0,05$) відносно вихідних даних (див. табл. 6.6, рис. 6.3).

Такі результати підтверджують здатність ЕМГПС ефективно пригнічувати надмірну активацію протеолітичних процесів при поєднаному перебігу НАСГ та НГП. Призначена терапія суттєво вплинула на показники плазмового фібринолізу, активність якого була загальмована у пацієнтів до початку лікування. Встановлено, що у хворих К групи показник СФА зріс на 12,5 % ($p < 0,05$), у той час як в О групі зміни були значно істотнішими – показник СФА збільшився на 40,3 % ($p < 0,05$) (див. табл. 6.6, рис. 6.3). Аналогічна позитивна динаміка спостерігалася і щодо ФФА: у хворих групи К рівень ФФА зріс на 17,3 % ($p < 0,05$), тоді як у пацієнтів групи О приріст склав 51,4 % ($p < 0,05$) (див. табл. 6.6). Щодо динаміки НФА, то у хворих обох груп спостереження показник НФА досяг нормативних значень після завершення курсу терапії ($p > 0,05$) (див. табл. 6.6). Такі результати підтверджують ефективність включення ЕМГПС до лікувального комплексу для відновлення фібринолітичного потенціалу крові при поєднаному перебігу НАСГ та НГП.

Вивчення концентрації монооксиду нітрогену (NO) як індикатора порушень роботи ендотелію показало достовірні зрушення лише у пацієнтів О групи. Зокрема, рівень стабільних продуктів метаболізму NO зріс на 57,2 % ($p < 0,05$), тоді як у К групі суттєвих змін не спостерігалося (див. табл. 6.6). Відзначено сприятливу динаміку вмісту фібриногену А в плазмі крові: його рівень у групі К зменшився на 7,5 % ($p < 0,05$), а в групі О на десяту добу терапії зниження досягло 20,9 % ($p < 0,05$). Разом з тим, вірогідне падіння протромбінового індексу (ПТІ) було зафіксовано виключно в О групі – на 23,4 % ($p < 0,05$) (див. табл. 6.6).

У процесі лікування виявлено статистично значуще зниження концентрації Д–димеру в обох досліджуваних групах: у К групі цей показник зменшився в 1,3 рази ($p < 0,05$), а в О на 10–й день терапії падіння було суттєвішим – у 2,3 рази ($p < 0,05$). Своєю чергою, рівень АТ ІІІ достовірно збільшився лише у представників О групи – у 1,3 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 6.6).

Кількість тромбоцитів вірогідно зросла в обох групах порівняння: у групі К цей приріст склав 1,3 рази ($p < 0,05$), а в групі О на десяту добу лікування – 1,4 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 6.6).

Отже, клінічна картина НГП на фоні СХП визначалася вищою тяжкістю перебігу за умови поєднання з ожирінням та стеатогепатитом, що відповідало 3 класу летального ризику згідно з прогнозом пневмонії, а також значною поширеністю та вираженістю клініко–біохімічних проявів НАСГ. Формування запального осередку в легенях зазвичай корелює з інтенсивним ендотоксикозом, зумовленим надходженням бактеріальних токсинів та прозапальних медіаторів у кровотік, що провокує розвиток метаболічного та респіраторного ацидозу [15]. У хворих на НАСГ з ожирінням печінка втрачає здатність до ефективної детоксикації бактеріальних агентів та продуктів метаболізму, перебуваючи водночас під впливом гепатотоксичної антибіотикотерапії, призначеної для лікування НГП [11]. Застосування ЕМГПС, що має антиоксидантні, мембранопротекторні та антигіпоксантні властивості [45], протягом десяти діб дозволило значно перевершити результати стандартної терапії К групи. Це підтверджено зниженням сумарного індексу тяжкості пневмонії, стабілізацією кисневої сатурації, відновленням окисно–відновного балансу, пригніченням протеолізу, активізацією фібринолізу та антикоагулянтних ланок гемостазу, покращенням реологічних властивостей крові та стану судинного ендотелію.

Механізм лікувальної дії етилметилгідроксипіридину сукцинату базується на інгібуванні процесів ПОЛ, зменшенні окиснювальної деструкції білкових молекул, а також на стимуляції активності супероксиддисмутази та збільшенні концентрації ГВ в еритроцитах. Використання ЕМГПС сприяє оптимізації структури ліпід–білкових комплексів у клітинних мембранах, що призводить до зниження їхньої в’язкості, підвищення плинності та зміцнення мембранної стабільності [45]. Препарат активує аеробний гліколіз та окисні реакції в циклі трикарбонових кислот за умов кисневого голодування. Завдяки корекції мітохондріальної дисфункції посилюється продукція аденозинтрифосфату та креатинфосфату безпосередньо в мітохондріях. Відповідно до наукових джерел, ЕМГПС зміцнює стійкість організму до дефіциту кисню, негативного впливу зовнішніх чинників та патологій, що супроводжуються гіпоксією (зокрема ішемії, шокових станів, алкогольної інтоксикації та порушень церебрального кровотоку). Препарат виявляє виражені гіполіпідемічні властивості,

знижуючи загальний вміст ХС та атерогенних фракцій ліпопротеїнів низької щільності. Саме завдяки перерахованим фармакологічним ефектам було досягнуто вищої результативності в терапії негоспітальної пневмонії на тлі коморбідного НАСГ, клінічна симптоматика якого також зазнала значного регресу. Протягом лікування зафіксовано суттєвіше, ніж у контрольній групі, зниження проявів астено–вегетативного, абдомінально–больового та диспепсичного синдромів, а також спленомегалії. Крім того, вдалося нівелювати біохімічні ознаки мезенхімального запалення та цитолізу ($p < 0,05$). Це підтверджує наявність у ЕМГПС потужних гепатотропних, протизапальних, дезінтоксикаційних та мембранопротекторних властивостей.

Таким чином, використання етилметилгідроксипіридину сукцинату, що володіє мембранопротекторними, антигіпоксантними та антиоксидантними властивостями, у пацієнтів із середньотяжкою негоспітальною пневмонією на фоні неалкогольного стеатогепатиту протягом 10–денного курсу забезпечило значно вищу ефективність порівняно з традиційною антибактеріальною терапією. Це підтверджується суттєвим зменшенням інтегрального показника тяжкості стану, стабілізацією рівнів сатурації кисню та успішним відновленням оксидантно–антиоксидантної рівноваги ($p < 0,05$).

Включення ЕМГПС до лікувального процесу протягом 10 діб сприяло значній оптимізації показників ліпідного обміну, що проявилося зниженням рівня проатерогенних ліпопротеїнів та індексу атерогенності. Крім того, зафіксовано пригнічення процесів протеолізу, посилення фібринолітичної активності та стимуляцію протизгортальних ланок гемостазу. Терапія забезпечила зменшення концентрації Д–димеру в крові, поліпшення реологічних властивостей (текучості) крові та відновлення функціональної здатності ендотелію.

У результаті застосування ЕМГПС при лікуванні негоспітальної пневмонії в поєднанні зі неалкогольним стеатогепатом виявлено значно вираженіше, порівняно з групою контролю, нівелювання астено–вегетативних проявів, абдомінально–больового та диспепсичного синдромів, а також зменшення розмірів селезінки. Водночас відбулася ліквідація біохімічних ознак цитолітичного синдрому та

мезенхімального запалення ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про наявність у ЕМГПС інтенсивних гепатотропних, протизапальних, мембранопротекторних та детоксикаційних характеристик.

6.2 Результативність використання комбінації похідних амінокислот при лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у хворих на негоспітальну пневмонію

У даному підрозділі представлено результати дослідження, метою якого було оцінити терапевтичну дію багатокомпонентного амінокислотного засобу на перебіг неалкогольного стеатогепатиту у пацієнтів із супутнім ожирінням та негоспітальною пневмонією середнього ступеня тяжкості, спровокованою коронавірусною інфекцією. Основна увага приділялася вивченню функціональних параметрів печінки, рівня оксидативного стресу, показників ліпідного обміну, ступеня інсулінорезистентності (ІР) та активності процесів фіброзоутворення в печінці та легенях.

До клінічного спостереження залучили 60 пацієнтів із вторинною НГП вірусно–бактеріальної природи (SARS CoV2) середньої тяжкості (ІІІ група), що протікала на тлі НАСГ та ожиріння І ступеня (ІМТ в межах 30–34,9 кг/м2). Середній віковий показник обстежених становив (53,8±3,34) роки. Учасників було розподілено на дві групи. До першої (контрольної, К) групи увійшли хворі на НАСГ з ожирінням та НГП, які отримували стандартний раціон, рекомендовану антибіотикотерапію згідно з чинними протоколами (2019 р.) [11] та альфа–ліпоєву кислоту (600 мг щоденно) як базовий гепатопротектор та антиоксидант протягом місяця. Другу (основну, О2) групу сформували пацієнти з аналогічною поєднаною патологією, яким до стандартного протоколу додатково призначили комплексний амінокислотний препарат (КАП). Схема прийому включала 500 г адеметіоніну (червона капсула) у ранковий час та комбінацію 250 мг ацетилцистеїну з 300 мг відновленого L–глутатіону (біла капсула) увечері перорально протягом 30 днів. Обов’язковою умовою була корекція дієти: триразове харчування з вилученням жирних і смажених продуктів та обмеженням енергетичної цінності на 300–500 ккал

на добу. Це досягалося шляхом скорочення споживання жирів та вуглеводів із високим глікемічним індексом при збільшенні частки білкових компонентів до 1,5 г/кг маси тіла та збагаченні раціону рослинною клітковиною. Моніторинг клінічного стану проводився щоденно, а комплексне лабораторно–інструментальне обстеження здійснювали до початку терапії та на 30–й день лікування.

У процесі лікування із застосуванням КАП у пацієнтів із НАСГ, супутнім ожирінням та НГП виявлено значне послаблення клінічної симптоматики патології (табл. 6.7).

Встановлено таку тенденцію: кількість осіб з астено–вегетативним синдромом після завершення курсу терапії в групі О2 скоротилася суттєвіше (у 6,0 разів), ніж у К групі ($p<0,05$). Це підтверджує виразніший детоксикаційний ефект схеми лікування з додаванням КАП. Також зафіксовано статистично значущу перевагу групи О2 за рахунок меншої частки хворих із диспепсичними явищами (у 4,2 рази менше, $p<0,05$), абдомінально–больовим синдромом (у 4,3 рази менше, $p<0,05$), ознаками гепатомегалії (у 2,4 рази менше, $p<0,05$) та спленомегалії (у 5,0 рази менше, $p>0,05$) (див. табл. 6.7). Частота виявлення синдрому холестазу після лікування в О групі суттєво не відрізнялася від показників групи порівняння, хоча частота його виявлення була у 2,8 рази нижчою відносно групи К ($p>0,05$).

На 30–ту добу терапії у пацієнтів усіх груп спостерігалося зниження активності АлАТ: у групі К – у 2,4 рази ($p < 0,05$), тоді як у групі О2 цей показник зменшився у 3,9 рази ($p < 0,05$). При цьому було зафіксовано достовірну різницю між групами ($p < 0,05$) та досягнення повної нормалізації цього ферменту у хворих другої групи ($p < 0,05$). Аналогічна спрямованість змін була характерна для АсАТ: до 30–го дня лікування активність ферменту знизилася в 1,7 рази в групі К ($p < 0,05$) та в 3,2 рази в групі О2 ($p < 0,05$), що супроводжувалося статистично значущою міжгруповою розбіжністю ($p < 0,05$) (табл. 6.8). Така динаміка печінкових амінотрансфераз підтверджує, що саме комплексне використання КАП забезпечило найбільш виражений ефект у ліквідації цитолітичного синдрому при поєднанні НАСГ та НГП.

Позитивна дія КАП на усунення ознак внутрішньопечінкового холестазу підтверджується зниженням активності ГГТ. Зокрема, на 30–й день лікування в обох групах зафіксовано вірогідне зменшення цього показника: в 1,9 рази у групі К ($p < 0,05$) та у 3,8 рази у групі О2 ($p < 0,05$), причому в основній групі рівень ГГТ досяг нормативних значень ($p > 0,05$). Також КАП продемонстрував високу ефективність щодо зниження активності ЛФ. Наприкінці місячного курсу лікування активність ЛФ достовірно впала в 1,3 рази в К групі ($p < 0,05$) та у 2,0 рази в О групі ($p < 0,05$) із нормалізацією показника в групі О2. Перевага протизапальної дії терапії КАП порівняно з монотерапією ліпоєвою кислотою підтверджується результатами тимолової проби: через 30 діб показник знизився в 1,4 рази ($p < 0,05$) у пацієнтів групи К та у 2,4 рази ($p < 0,05$) у представників групи О2.

Аналіз ліпідного профілю крові в динаміці (табл. 6.9) свідчить про те, що лікування в обох групах сприяло поліпшенню метаболічних показників. Проте більш істотні позитивні зрушення ($p < 0,05$) виявлені саме в О групі на 30–й день терапії.

Концентрація ЗХС до кінця дослідження зменшилася в 1,3 рази в групі К ($p < 0,05$) та в 1,4 рази в групі О2 ($p < 0,05$) (табл. 6.9). У пацієнтів К групи вміст ТГ у плазмі знизився в 1,3 рази ($p < 0,05$), а ХС ЛПНЩ – також в 1,3 рази ($p < 0,05$). Своєю чергою, в осіб О групи спостерігалося більш значуще зниження вмісту в крові ТГ та ХС ЛПНЩ – у 1,7 рази ($p < 0,05$).

Після завершення курсу лікування зафіксовано зростання концентрації ХС ЛПВЩ у пацієнтів групи К в 1,2 рази ($p < 0,05$), тоді як у представників групи О2 цей показник збільшився в 1,4 рази ($p < 0,05$). Відповідно до позитивних зрушень у вмісті основних ліпопротеїдних фракцій, відбулася і корекція індексу атерогенності. Зокрема, ІА достовірно знизився в контрольній групі в 1,6 рази ($p < 0,05$), а в основній групі – у 2,3 рази ($p < 0,05$). При цьому після лікування було виявлено статистично значущу різницю між групами за цим показником ($p < 0,05$). Отже, наведені результати підтверджують виражену ліпідкоригувальну здатність КАП, яка за своєю ефективністю в оптимізації ліпідного профілю перевершує дію альфа–ліпоєвої кислоти. Застосування комплексу сприяє мінімізації ризику подальшого

прогресування НАСГ та зниженню ймовірності виникнення гострих кардіоваскулярних ускладнень. Більш інтенсивна позитивна динаміка в групі О2 була відмічена також щодо стабілізації глікемічного стану крові та маркерів інсулінорезистентності (табл. 6.10).

Зокрема, у хворих К групи на 30–й день терапії рівень глюкози натще знизився неістотно ($p > 0,05$), у той час як в основній групі спостерігалося статистично значуще зменшення концентрації глюкози на 12,2 % ($p < 0,05$). На 30–й день лікування концентрація глюкози в крові через 2 год після вуглеводного навантаження у пацієнтів групи К зменшилася в 1,2 рази ($p < 0,05$), тоді як у представників групи О2 спостерігалося зниження в 1,4 рази ($p < 0,05$), що супроводжувалося повною нормалізацією показника. Статистично значуще зменшення рівня інсуліну натще було відмічено лише в осіб групи О2 після закінчення місячного курсу терапії (в 1,9 рази, $p < 0,05$); у групі К відмічалася лише невірогідна тенденція до зниження ($p > 0,05$). Ефективніший вплив комплексної терапії з додаванням КАП на регуляцію обміну вуглеводів підтверджується позитивною динамікою індексу HOMA–IR (див. табл. 6.10). Зокрема, до 30–го дня лікування цей показник вірогідно впав у 2,2 рази в групі О2 ($p < 0,05$) та лише в 1,2 рази в групі К ($p < 0,05$), із наявністю достовірної різниці між групами порівняння. Отже, тридцятиденне застосування КАП позитивно впливає на глікемічний профіль, регуляцію вуглеводного метаболізму та суттєво зменшує вираженість інсулінорезистентності. Аденозилметіонін оптимізує обмінні реакції, бере участь у транспортуванні ВЖК крізь мітохондріальну оболонку та їх подальшому окисленні, що забезпечує клітини енергією. Зниження вмісту ВЖК у тканинах м’язів та печінки посилює чутливість інсулінових рецепторів, сприяє корекції гіперглікемії та покращує м’язову функцію, що є критично важливим при станах з ІР.

У пацієнтів із поєднанням НАСГ, ожиріння та НГП на тлі використання комплексної терапії з КАП було зареєстровано значне пригнічення процесів ПОЛ (табл. 6.11).

Про це свідчить вираженіше зменшення вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих групи О2 порівняно з групою К. Зокрема,

концентрація МА в еритроцитах пацієнтів О2 групи через 30 днів лікування знизилася у 2,1 рази ($p < 0,05$), тоді як у К групі – лише в 1,5 рази ($p < 0,05$), при наявності статистично значущої міжгрупової розбіжності ($p < 0,05$).

Схожа динаміка після завершення курсу терапії спостерігалася і щодо вмісту ІПЗ, ДК та К/СТ у сироватці крові хворих на НАСГ та НГП. Зокрема, рівень ІПЗ статистично значущо знизився в усіх групах дослідження на 30–й день лікування: в К групі – в 1,5 рази ($p < 0,05$), а в О2 групі – у 2,1 рази ($p < 0,05$), при наявності вірогідної міжгрупової розбіжності ($p < 0,05$). Водночас наприкінці місячного курсу терапії концентрація ДК вірогідно впала: у групі О2 – у 2,0 рази ($p < 0,05$), тоді як у групі К – лише в 1,5 рази ($p < 0,05$). За даним показником також зафіксовано достовірну різницю між групами порівняння ($p < 0,05$) (рис. 6.4).

Концентрація К/СТ після завершення курсу терапії в контрольній групі К знизилася в 1,6 раза ($p < 0,05$), тоді як в основній групі О2 – в 1,8 раза ($p < 0,05$), причому між цими групами встановлено достовірну статистичну різницю ($p < 0,05$) (рис. 6.4). Дослідження впливу КАП на стан антиоксидантного захисту (АОЗ) продемонструвало, що в пацієнтів групи О2 відбулося більш виражене і вірогідне зростання рівня ГВ в еритроцитах: в 1,8 рази ($p < 0,05$) проти 1,2 рази ($p < 0,05$) у групі К, із наявністю достовірної міжгрупової розбіжності ($p < 0,05$) (рис. 6.4). На 30–й день спостереження в усіх хворих зафіксовано вірогідне зниження активності каталази, яка початково була компенсаторно підвищеною: в 1,3 рази у групі К ($p < 0,05$) та в 1,6 рази у групі О2 ($p < 0,05$). Таким чином, було доведено, що включення КАП до схеми лікування сприяє нормалізації рівнів продуктів ліпопероксидації та значному посиленню антиоксидантного ресурсу організму. Це має фундаментальне патогенетичне значення для стабілізації метаболічного гомеостазу та є клінічно доцільним при веденні пацієнтів із НАСГ на тлі ожиріння та НГП.

Результати аналізу системи системного протеолізу свідчать про позитивну спрямованість змін інтенсивності розщеплення як високомолекулярних, так і низькомолекулярних білкових структур (табл. 6.12, рис. 6.5).

Зокрема, в обох групах спостерігалося зменшення показників ІЛАА та ІЛАК: у К групі – на 12,5 % та 15,4 % відповідно ($p < 0,05$), а в О2 групі ці показники знизилися суттєвіше – на 37,2 % та 38,7 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 6.12).

Розроблена схема терапії суттєво вплинула на стан плазмового фібринолізу, активність якого була значно пригнічена до початку лікування. Зокрема, у пацієнтів К групи показник СФА зріс на 15,0 % ($p < 0,05$). Водночас у основній групі (О2), де застосовувався комплексний підхід, позитивні зрушення були значно вираженішими: рівень СФА збільшився на 44,9 % ($p < 0,05$) відносно вихідних значень (див. табл. 6.12, рис. 6.6). У хворих К групи рівень ФФА зріс у 1,3 рази ($p < 0,05$), тоді як у представників О2 групи цей показник збільшився в 1,6 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 6.12).

Щодо динаміки неферментативного фібринолізу, то в обох групах спостереження рівень НФА досяг нормативних значень ($p > 0,05$) після завершення курсу лікування (див. табл. 6.12, рис. 6.6).

Аналіз вмісту NO у крові в процесі лікування продемонстрував статистично значущі зміни лише у пацієнтів групи О2. Зокрема, концентрація стабільних метаболітів NO у цій групі зросла у 2,0 рази ($p < 0,05$), у той час як у хворих групи К суттєвих та вірогідних змін даного показника зафіксовано не було (див. табл. 6.12).

Нами зафіксовано позитивні зрушення у вмісті фібриногену А в крові пацієнтів: його концентрація зменшилася на 12,5 % у групі К ($p < 0,05$), тоді як у групі О2 на 30–й день лікування спостерігалося суттєвіше зниження – на 40,7 % ($p < 0,05$). Показник ПТІ вірогідно впав у хворих О2 групи в 1,5 рази порівняно з 1,3 рази в групі К ($p < 0,05$) (див. табл. 6.12).

У динаміці проведеної терапії відмічено вірогідне зниження рівнів Д–димеру в обох групах порівняння: у групі К його вміст знизився в 1,8 рази ($p < 0,05$), тоді як у групі О2 зафіксовано значне падіння – у 7,3 рази ($p < 0,05$). Вміст антитромбіну ІІІ у плазмі крові вірогідно зріс у пацієнтів групи О2 в 1,7 рази з досягненням нормативних значень, тоді як у К групі – лише в 1,3 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 6.12). Комплексне лікування в групах К та О2 також сприяло відновленню пулу

тромбоцитів, кількість яких збільшилася відповідно в 1,3 та 1,7 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 6.12).

Аналіз впливу запропонованої комплексної терапії на показники метаболізму компонентів сполучної тканини демонструє наявність вираженої антифіброзної дії при включенні КАП до схеми лікування хворих групи О2 (табл. 6.13).

Зокрема, вміст БЗОП – як маркера анаболізму колагену в О2 групі знизився у 1,9 рази ($p<0,05$) проти зниження у 1,4 рази у контролі ($p<0,05$) (табл. 6.13, рис. 6.7).

Водночас, статистично значущі зміни інших показників метаболізму СТ були зафіксовані виключно у пацієнтів групи О2. Зокрема, у цій групі вміст ВОП у крові зріс в 1,3 рази ($p < 0,05$), тоді як концентрація фукози знизилася у 2,2 рази ($p < 0,05$), а ГА – у 1,7 рази ($p < 0,05$). Ці процеси супроводжувалися активацією колагенолітичної активності (КЛА) в 1,3 рази ($p < 0,05$) (рис. 6.7). Отримані дані підтверджують, що складові компоненти КАП чинять позитивний вплив на стримування фіброзувальних процесів як у паренхімі печінки, так і в легенях. Застосована терапія виявилася ефективною щодо нівелювання синдрому ендогенної інтоксикації. Так, рівень СМП у контрольній групі знизився після лікування в 1,5 рази, тоді як у пацієнтів групи О2 – у 2,6 рази ($p < 0,05$), із наявністю достовірної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (табл. 6.14).

Аналіз динаміки лейкоцитарних індексів ендотоксикозу свідчить про ще більш виражені протизапальні та дезінтоксикаційні властивості КАП. Зокрема, ЛІІ після курсу лікування в групі О2 знизився у 5,6 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 6.14), тоді як у групі К його зниження було значно меншим – лише в 1,8 рази ($p < 0,05$), що підтверджується вірогідною різницею між групами ($p < 0,05$). Після завершення курсу лікування індекс системного запалення в О2 групі знизився в 5,9 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 6.14). Для порівняння, у К групі цей показник зменшився лише в 1,8 рази ($p < 0,05$), при цьому між групами зафіксовано статистично вірогідну різницю ($p < 0,05$).

Динаміка інтегральних показників стеатозу печінки свідчить про значущий вплив проведеної терапії на морфо–функціональний стан печінкової тканини при НАСГ. Зокрема, індекс HSI вірогідно знизився в обох групах: у К групі – в 1,2 рази

(p < 0,05), а в О2 групі – у 1,6 рази (p < 0,05) (табл. 6.15). Міжгрупова різниця за даним показником також виявилася статистично значущою (p < 0,05).

Розрахунок індексу стеатозу LFS виявив суттєве зниження в обох групах дослідження: у групі К – в 1,3 рази (p < 0,05), а в групі О2 – в 1,6 рази (p < 0,05), при наявності статистично вірогідної міжгрупової розбіжності (p < 0,05). Показник індексу фіброзування печінки NAFLD FS також достовірно знизився: у хворих групи К – в 1,2 рази (p < 0,05), а в пацієнтів групи О2 – в 1,5 рази (p < 0,05), із підтвердженою вірогідною різницею між групами (p < 0,05).

Аналіз кінцевих точок ефективності призначеної терапії в О та К групах вказує на вищу ефективність запропонованої програми із додаванням до антибіотикотерапії ЕМГПС. Зокрема, кінцева точка «Відсутність вогнищ інфільтрації в легенях» при рентгенологічному дослідженні на 10 день лікування була зареєстрована у 40,0 % пацієнтів групи контролю проти 96,7 % хворих основної групи, що вказує на підвищення ефективності лікування в 2,4 рази (OR = 2,42 CI 95 % [1,04– 5,61]]; p < 0,05) (табл. 6.16).

Таблиця 6.16

Кінцеві точки дослідження ефективності лікування негоспітальну пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, за коморбідності з неалкогольним стеатогепатитом (n, %)

Показник ефективності	НГП із НАСГ, К група, n = 30	НГП із НАСГ О група, n = 30	OR, 95 % CI
Відсутні Rгр вогнища інфільтрації в легенях на 10 день	12 (40,0 %)	29 (96,7 %)	2,42* [1,04–5,61]
Тривалість госпіталізації менше 14 днів	9 (30,0 %)	26 (86,7 %)	2,89* [1,16 – 7,19]
Потреба в респіраторній підтримці О2 менше 7 днів	6 (20,0 %)	28 (93,3 %)	4,67* [1,69 – 12,90]

Продовження таблиці 6.16

Трансформація в тяжку пневмонію (перевід в реанімацію)	6 (20,0 %)	0 (0 %)	
Смертність в стаціонарі	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
PSI 71–90 (II клас летального наслідку) після лікування	12 (40,0 %)	0 (0,0 %)	
Примітка: * – різниця відношення шансів вірогідна у порівнянні з частотою досягнення кінцевої точки у хворих контрольної групи ($p < 0,05$).			

Кінцеву точку «Тривалість госпіталізації менше 14 днів» досягли 30,0 % пацієнтів групи контролю і 86,7 % хворих основної групи, що вказує на істотне скорочення ліжко–дня, соціально–економічний ефект оптимізації лікування та клінічно більш сприятливий перебіг НГП у хворих О групи (OR = 2,89 [1,16 – 7,19]; $p < 0,05$) (див. табл. 6.16).

Показник ефективності «Потреба в респіраторній підтримці О2 менше 7 днів» був зареєстрований у 20,0 % контрольної групи і 93,3 % хворих основної групи (OR = 4,67 [1,69 – 12,90]; $p < 0,05$) (див. табл. 6.16).

Трансформація в тяжку пневмонію з переводом в реанімацію було зареєстровано у 20,0 % групи контролю і в жодному випадку основної групи.

Летальних наслідків у стаціонарі в жодній групі зареєстровано не було. Сумарна кількість балів за шкалою PSI, яка оцінює ймовірність смертності від пневмонії, після лікування вказує на відсутність II та вищих класів ризику летального наслідку пневмонії у хворих основної групи. Водночас, у хворих групи контролю сума балів (86,71±3,21) у 40,0 % осіб належить до II класу летального наслідку пневмонії, який може відбутися навіть після виписки із стаціонару (див. табл. 6.16).

Таким чином, можемо стверджувати, що запропонована програма лікування НГП, асоційованої з коронавірусною хворобою, за коморбідності з неалкогольним

стеатогепатитом із додаванням ЕМГПС вища за ефективністю від традиційної терапії НГП, регламентованої Адаптованою клінічною настановою «Негоспітальна пневмонія у дорослих» (2019 р).

Аналіз кінцевих точок ефективності призначеної терапії в О2 та К групах вказує на вищу ефективність запропонованої програми із додаванням комплексу амінокислот та глутатіону. Зокрема, кінцева точка «Відсутність гепатомегалії» при УЗД на 30 день лікування була зареєстрована у 6,7 % пацієнтів групи контролю проти 60,0 % хворих основної групи, що вказує на підвищення ефективності лікування в 2,4 рази (OR = 9,0 CI 95 % [1,92– 42,24]; p < 0,05) (табл. 6.17).

Таблиця 6.17

Кінцеві точки дослідження ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту із негоспітальною пневмонію, асоційованою з коронавірусною хворобою (n, %)

Показник ефективності	НГП із НАСГ, К група, n = 30	НГП із НАСГ О група, n = 30	OR, 95 % CI
Нормалізація розмірів печінки на 30 день	2 (6,7 %)	18 (60,0 %)	9,0* [1,92–42,24]
Відсутність цитолізу гепатоцитів	7 (23,3 %)	22 (73,3 %)	3,14* [1,17 – 8,46]
Відсутність мезенхімального запалення	14 (46,7 %)	27 (90,0 %)	1,93 [0,85 – 4,38]
Тривалість госпіталізації менше 14 днів	9 (30,0 %)	29 (96,7 %)	3,22* [1,31 – 7,95]
Примітка: * – різниця відношення шансів вірогідна у порівнянні з частотою досягнення кінцевої точки у хворих контрольної групи (p < 0,05).			

Кінцева точка «Відсутність цитолізу гепатоцитів» (за активністю АлАТ) на 30 день лікування була зареєстрована у 23,3 % пацієнтів групи контролю проти 73,3 %

хворих основної групи, що вказує на підвищення ефективності лікування в 3,1 рази (OR = 3,14 CI 95 % [1,17 – 8,46]; p < 0,05) (див. табл. 6.17).

Кінцева точка «Відсутність мезенхімального запалення» (за показником тимолової проби) на 30 день лікування була зареєстрована у 46,7 % пацієнтів групи контролю проти 90,0 % хворих основної групи, що вказує на підвищення ефективності лікування в 1,9 рази (OR = 1,93 CI 95 % [0,85 – 4,38]; p > 0,05) (див. табл. 6.17).

Показник «Тривалості госпіталізації менше 14 днів» вірогідно відрізнявся в О2 та К групах: відповідно 96,7 % проти 30,0% (OR = 3,22 CI 95 % [1,31 – 7,95]; p < 0,05) (див. табл. 6.17).

Таким чином, результати підтверджують вищу терапевтичну ефективність запропонованої схеми лікування хворих на НАСГ з коморбідною НГП (асоційованою з КВХ). Це стосується корекції морфо–функціональних параметрів печінкової тканини, оксидантно–антиоксидантного гомеостазу, нівелювання ендотоксикозу, гальмування системного протеолізу та фіброзувальних реакцій. Крім того, терапія сприяє активізації фібринолізу, покращенню мікроциркуляторних процесів, зниженню рівня інсулінорезистентності, дисліпідемії та ступеня стеатозу печінки. Комплексна терапія з використанням КАП демонструє високу результативність у пацієнтів із НАСГ та НГП, забезпечуючи усунення клінічної симптоматики та ключових біохімічних синдромів (цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення), що веде до відновлення функціональної спроможності органа. Застосування КАП дозволило нормалізувати рівень продуктів ПОЛ та реалізувати антиоксидантний потенціал, що має критичне патогенетичне значення для відновлення метаболічного балансу. Про це свідчило значно вираженіше зниження проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих групи О2 вже на 30–й день терапії (p < 0,05) порівняно з групою К, із повною нормалізацією показників до кінця лікування. Складові комплексу похідних амінокислот і глутатіону мають потужну антиоксидантну дію, захищаючи мембрани гепатоцитів від вільнорадикального пошкодження та знижуючи інтенсивність оксидативного стресу та ендотоксикозу. У розрізі корекції ліпідного обміну КАП виявився

найбільш ефективним, що підтверджується достовірним зниженням рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПШЩ, ІА та підвищенням рівня ХС ЛПВЩ наприкінці лікування із наявною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Це свідчить про виражену ліпідкоригувальну здатність аденозилметіоніну, оскільки його застосування в комбінації з антиоксидантами призвело до оптимізації ліпідного профілю, що потенційно знижує ризик прогресування патології печінки та розвитку серцево–судинних ускладнень. Можемо стверджувати, що запропонована програма лікування неалкогольного стеатогепатиту із НГП, асоційованою з коронавірусною хворобою, із додаванням комплексу амінокислот була вища за ефективністю від традиційної терапії НАСГ.

Резюме.

Призначення етилметилгідроксипіридину сукцинату, що володіє вираженими антиоксидантними, антигіпоксантними та мембранопротекторними властивостями, пацієнтам із негоспітальною пневмонією середнього ступеня тяжкості на тлі неалкогольного стеатогепатиту протягом 10 діб забезпечило значне перевищення ефективності стандартної емпіричної антибактеріальної терапії. Це проявилося вірогідним зниженням інтегрального індексу тяжкості пневмонії, нормалізацією показників сатурації кисню та відновленням оксидантно–антиоксидантного гомеостазу ($p < 0,05$).

У процесі лікування із застосуванням ЕМГПС у хворих на НГП з коморбідним НАСГ встановлено суттєве, порівняно з групою контролю, зменшення інтенсивності астено–вегетативного, диспепсичного та абдомінально–больового синдромів, а також спленомегалії. Крім того, спостерігалося усунення біохімічних ознак цитолізу та мезенхімального запалення ($p < 0,05$), що підтверджує потужну дезінтоксикаційну, гепатотропну та протизапальну дію препарату.

Застосування амінокислотного комплексу похідних амінокислот і глутатіону із антиоксидантними та мембранопротекторними властивостями у пацієнтів із НАСГ та ожирінням, які перенесли НГП, протягом 30 днів продемонструвало вищу ефективність лікувальної програми порівняно з контрольною групою. Це супроводжувалося достовірним зниженням частоти клінічних проявів стеатогепатиту, інтенсивності астено–вегетативного, диспепсичного та больового

синдромів, зменшенням гепатомегалії та нормалізацією біохімічних показників цитолізу і запалення ($p < 0,05$).

Доведено перевагу комплексної терапії НАСГ із коморбідною НГП (асоційованою з КВХ) при включенні комплексу похідних амінокислот і глутатіону щодо корекції морфо–функціонального стану печінки, стабілізації оксидантного статусу, мінімізації ендотоксикозу та гальмування системного протеолізу. Запропонований підхід сприяв активізації фібринолізу, покращенню мікроциркуляції, зниженню ступеня інсулінорезистентності, дисліпідемії, стеатозу, ефективному гальмуванню процесів фіброзування та зменшенню тривалості стаціонарного лікування.

Результати дослідження, викладені у даному розділі, були опубліковані у наукових працях: 19, 20, 24, 25, 40, 42, 43, 227.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність вивчення коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, як форми неалкогольної (стеатотичної) хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, у осіб із ожирінням, що перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, є надзвичайно визначною. Така коморбідність на сучасному етапі розглядається як розповсюджене явище, що зумовлене складним каскадом патогенетичних реакцій взаємообтяження, які неминуче призводять до важкого перебігу НГП та стрімкого прогресування структурно–функціональних змін печінки [5, 52, 67, 111, 185, 196, 289]. Упродовж останніх 10 років як в економічно розвинутих країнах світу, так і в Україні спостерігається істотне зростання захворюваності на НАСГ [55, 56, 106, 114, 179]. Незважаючи на те, що глибоким вивченням даної проблеми займаються провідні вчені з усіх розвинених країн світу, частота розвитку цієї патології та її серйозних ускладнень продовжує невпинно зростати. На сьогодні у промислово розвинених країнах від 24 до 48 % населення страждає на НАЖХП [14, 17, 179, 291]. Згідно з даними фундаментального дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey), розповсюдженість НАЖХП серед пацієнтів із нормальною масою тіла становить до 16 % випадків, тоді як у хворих з ожирінням та цукровим діабетом 2–го типу цей показник досягає 76 % [247].

НАЖХП/СХПМД має тісний патогенетичний зв’язок із ожирінням, інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією, через що вона обґрунтовано розглядається як специфічна печінкова маніфестація метаболічного синдрому [16, 18, 55, 106, 291]. НАЖХП/СХПМД представляє собою динамічний стан, який може мати як регресивний характер до ізольованого стеатозу з відносно сталим рівнем активності, так і спричиняти формування прогресуючого фіброзу, що в кінцевому результаті призводить до цирозу печінки (стадія фіброзу F4) [14, 106, 114, 184]. Встановлено, що у 25 % хворих на НАЖХП/СХПМД розвивається стеатогепатит, причому у чверті цих пацієнтів формується цироз печінки [100]. Згідно з прогностичними розрахунками вчених, у США кількість випадків

захворювання на НАЖХП/СХПМД до 2030 року досягне 100,9 млн осіб (35 %), а частка стеатогепатиту в структурі цих хворих збільшиться до 27 % [306]. На жаль, в Україні наразі відсутні систематизовані дані про точну поширеність НАЖХП/СХПМД, однак очевидним є те, що дана нозологія виступає основною причиною зростання кількості пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою, які в майбутньому потребуватимуть трансплантації органа [9].

Патогенетична концепція НАЖХП/СХПМД як системного захворювання базується на її нерозривному зв'язку з інсулінорезистентністю, ожирінням, ліпідним дистрес–синдромом та високим кардіоваскулярним ризиком [106, 192]. Сучасна медична спільнота визнає, що пацієнти з СХПМД та верифікованим стеатозом печінки мають принаймні один клінічно значущий чинник кардіоваскулярного ризику. До таких факторів відносять: індекс маси тіла понад 25,0 кг/м², обвід талії більше ніж 94 см у чоловіків та 80 см у жінок; підвищення рівня глюкози в крові натще до ≥5,6 ммоль/л або наявність верифікованого діагнозу ЦД; АТ понад 130/85 мм рт. ст. (або проведення антигіпертензивної терапії); вміст триацилгліцеролів у сироватці крові ≥1,70 ммоль/л (або застосування гіполіпідемічних засобів); а також зниження рівня ХС ЛПВЩ ≤1,0 ммоль/л у чоловіків та ≤1,3 ммоль/л у жінок [56, 114, 242].

СХПМД відрізняється високою питомою вагою позапечінкових ускладнень та вираженою коморбідністю з іншими патологічними станами. Це зумовлено як прямим, так і вторинним впливом ожиріння та ІР, що складають патогенетичний фундамент захворювання [55, 179]. У механізмах розвитку та прогресування стеатогепатиту провідну роль відіграють комплексні метаболічні порушення. Поєднання дисліпідемії, надмірної активації вільнорадикального окиснення ліпідів та виснаження системи антиоксидантного захисту на тлі стеатозу гепатоцитів ініціює асептичний запальний процес. Дана каскадна реакція стимулює надмірний апоптоз та некроз гепатоцитів, що, у свою чергу, призводить до активації перисинусоїдальних зірчастих клітин Іто. Наступна трансформація цих клітин у фібробласти індукує інтенсивний синтез колагену та інших вуглеводно–білкових

компонентів позаклітинного матриксу, що є ключовим пусковим механізмом фіброзуючих реакцій у печінковій тканині [18, 34, 38, 55, 180, 242, 251].

Актуальність проблеми поглиблюється значним зростанням показників захворюваності на негоспітальну пневмонію у популяції, а також її частою асоціацією з інфікуванням SARS–CoV–2. Зазначена патологія може розвиватися безпосередньо на тлі вірусного ураження або відразу після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID–19), маніфестуючи як первинна вірусно–бактеріальна або вторинна бактеріальна пневмонія [5, 9, 11, 15, 54, 85]. Особливе занепокоєння викликає висока частота тяжкого перебігу НГП саме у пацієнтів із коморбідним ожирінням та СХПМД [52, 62, 67, 86, 93, 185, 191, 289]. Епідемія COVID–19 стала причиною понад 3,5 мільйонів летальних випадків у світі [11, 54, 230]. На піку пандемії загальний рівень смертності від COVID–19 становив близько 1 %, при цьому 5–20 % хворих потребували госпіталізації, а 10–30 % госпіталізованих осіб вимагали інтенсивної терапії, що створило безпрецедентне навантаження на національні системи охорони здоров’я [11, 85, 230]. Згідно зі статистичними даними, у 35–40 % осіб, інфікованих SARS–CoV–2, розвивається НГП легкого ступеня, у 15–28 % випадків НГП середнього ступеня тяжкості, а у 10–15 % спостерігається розвиток тяжкої пневмонії, яка потребує інтенсивного лікування із залученням кисневої підтримки. У 5 % пацієнтів реєструється вкрай тяжкий перебіг НГП, що супроводжується такими критичними ускладненнями, як дихальна недостатність, ГРДС (некардіогенний набряк легень), сепсис та септичний шок, тромбоемболія та поліорганна недостатність, включаючи вторинне ураження нирок, печінки і міокарда [11, 15, 32, 54, 85, 230].

Прогресуюче зростання ступеня тяжкості НГП за таких умов зумовлене дією синдрому взаємообтяження, патогенетична структура якого містить кілька фундаментальних складових. До них належать гіпоксичне пошкодження органів, системний ацидоз, індукція ОС, а також стрімке зростання інтенсивності системного запалення. Крім того, важливу роль відіграє енергетичне голодування клітин, патогенетично пов’язане з мітохондріальною дисфункцією, та глибокі вторинні

метаболічні розлади, що в сукупності виступає потужним тригером прогресування НАЖХП/СХПМД [67, 135, 183, 198, 289].

Аналіз результатів низки репрезентативних клінічних досліджень, проведених у період з 2020 по 2025 рр., переконливо демонструє, що фонове ураження печінки різної етіології – вірусної (хронічні гепатити В, С, цироз печінки), автоімунної, токсичної, алкогольної та метаболічної, а також стадія фіброзу печінки й активність аланінамінотрансферази виступають незалежними предикторами та факторами ризику летальних наслідків при COVID–19 [32, 33, 52, 62, 86, 93, 120, 196, 247]. Зазначені дані мають фундаментальне значення для розробки стратегій стратифікації ризиків у пацієнтів із патологією печінки в умовах глобальних викликів пандемічного характеру.

На сучасному етапі наукова увага зосереджена на глибокому вивченні патогенетичних механізмів взаємообтяження НАЖХП/СХПМД та негоспітальної пневмонії, асоційованої з інфікуванням SARS–CoV–2. Досліджуються особливості їх клінічного перебігу, функціональний стан гепатобіліарної системи, динаміка маркерів пошкодження печінки, стан оксидантно–антиоксидантного гомеостазу та показники сатурації кисню [32, 33, 52, 62, 86, 93, 120, 196, 247]. Незважаючи на те, що протоколи ведення хворих на COVID–19 із вірусною та вірусно–бактеріальною пневмонією чітко регламентовані та регулярно оновлюються [9, 11], їх ефективність в умовах реальної клінічної практики залишається недостатньо високою через низку об’єктивних причин. По–перше, чинні рекомендації щодо ведення пацієнтів із COVID–19 не повною мірою враховують наявність метаболічно асоційованої коморбідної патології печінки, яка є підґрунтям для формування синдрому ендотоксикозу, інтенсивного ОС, глибокого енергетичного дефіциту та суттєвого підвищення ризику смерті від інфекційних ускладнень [119, 142]. По–друге, специфічна етіотропна терапія (моноклональні антитіла або противірусні засоби опосередкованої дії), згідно з протоколами, передбачена переважно для випадків середнього ступеня тяжкості НГП [11]. По–третє, патогенетична та симптоматична корекція дихальної недостатності, що прогресує пропорційно ступеню важкості вірусної НГП або при розвитку ГРДС, зводиться переважно до призначення

глюкокортикоїдів та респіраторної підтримки з позитивним тиском у кінці видиху [11, 15]. У зв'язку з цим гостро постає проблема негативного впливу наростаючої гіпоксемії, тканинної гіпоксії, порушень мікроциркуляції та оксидантно–антиоксидантного дисбалансу, які є універсальними механізмами пошкодження клітинних структур на всіх ієрархічних рівнях організму [54, 76].

В останні роки наукова спільнота зосереджена на поглибленому вивченні патогенетичних механізмів взаємообтяження НАЖХП/СХПМД та негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою. Досліджуються специфічні особливості їх клінічного перебігу, функціональний стан гепатобіліарної системи, динаміка маркерів пошкодження паренхіми печінки, стан АОЗ, а також темпи прогресування метаболічних розладів та фіброзування печінки [86, 111, 183]. Водночас, аналіз чинних медичних стандартів свідчить про те, що особливості перебігу НГП на тлі метаболічно асоційованої коморбідної патології печінки, яка неминуче супроводжується синдромом ендогенної інтоксикації, глибоким енергетичним дефіцитом та підвищеним ризиком летальності від інфекційних ускладнень, у розроблених протоколах ведення хворих на COVID–19 практично не враховані [11].

У низці фундаментальних експериментальних та клінічних досліджень було отримано переконливі дані щодо потужних антиоксидантних та антигіпоксантних властивостей етилметилгідроксипіридину сукцинату (ЕМГПС) у пацієнтів із гіпоксичними розладами різного генезу [45]. На сьогодні науково доведена ефективність та патогенетична доцільність включення даного засобу до складу комплексної терапії хворих на гострі та хронічні порушення мозкового кровообігу, дисциркуляторну енцефалопатію, абстинентний синдром на тлі алкогольної етіології ЖХП, гострий некротичний панкреатит, а також при інтоксикаціях різної етіології, інфаркті міокарда, серцевій недостатності та артеріальній гіпертензії [45]. Застосування ЕМГПС при НГП, ймовірно, виступатиме вагомим чинником попередження трансформації патології у тяжкі форми, запобігатиме розвитку критичних ускладнень та сприятиме прискоренню зворотного розвитку запальних інфільтратів. Механізм дії препарату спрямований на усунення системної гіпоксії та

енергетичного дефіциту, купірування проявів постковідної астенії, нівелювання гіпоксичних уражень печінки та ОС шляхом відновлення балансу антиоксидантів. Зазначені положення склали робочу гіпотезу нашого дослідження, спрямовану на оптимізацію лікувальної тактики у даної категорії хворих. Додатковим аргументом на користь цього підходу є результати сучасних досліджень впливу пандемії КВХ на гепатобіліарну систему, які демонструють, що SARS–CoV–2 володіє вираженими гепатотропними властивостями, провокуючи розвиток реактивного гепатиту або стеатогепатиту з подальшою активацією фіброгенезу [33, 67, 198, 207, 289].

У осіб із встановленим діагнозом НАЖХП/СХПМД перенесений один або кілька епізодів КВХ, особливо за умови її ускладненого перебігу, виступають потужними тригерами стрімкого прогресування патології печінки [135, 183]. Даний феномен обґрунтовується специфічною здатністю вірусу SARS–CoV–2 агресивно втручатися в метаболізм ліпідів, провокувати розвиток вираженого ліпідного дистрес–синдрому, індукувати ожиріння та детермінувати ранню маніфестацію атеросклеротичних змін. Крім того, вірусна інвазія безпосередньо сприяє виникненню та підтриманню запального ураження печінки та підшлункової залози, що створює передумови для прискореного фіброзування печінкової паренхіми та її подальшої трансформації в цироз печінки [52, 86, 93, 142, 185, 198].

Водночас, перебіг КВХ, ускладнений розвитком вірусно–бактеріальної пневмонії, ініціює не лише вірус–асоційоване запалення з елементами фіброзу, а й створює умови для формування медикамент–індукованих уражень гепатоцитів. Це зумовлено масивним впливом антибактеріальних препаратів, які у 95–100 % випадків володіють гепатотоксичними властивостями та призначаються згідно з протоколами лікування бактеріальних ускладнень [76, 142, 247]. Враховуючи критично підвищений ризик деструкції печінки у хворих на КВХ–асоційовані вірусно–бактеріальні пневмонії, наявність коморбідної НАЖХП/СХПМД, що прогресує під синергічним впливом SARS–CoV–2 та повторних курсів антибіотикотерапії на тлі фонового ожиріння, пріоритетним науково–практичним завданням постає пошук високоефективних комплексних коректорів метаболізму з вираженою цитопротекторною дією. Такі засоби повинні чинити мультитаргетний

вплив на ключові патогенетичні ланки та забезпечувати надійну профілактику подальшого прогресування захворювання [76, 247].

В останні роки була науково доведена висока ефективність включення до раціону харчування хворих на патологію печінки різної етіології комплексів, що містять похідні амінокислот (аденозилметіонін, ацетилцистеїн) та поліпептиди (відновлений глутатіон). Зазначені компоненти відіграють ключову роль у регуляції ліпідного обміну, підвищенні активності системи АОЗ, детоксикації ендотоксинів та ксенобіотиків, а також у гальмуванні вільнорадикального пошкодження мембран гепатоцитів [1, 2, 34–36, 63, 81]. Зокрема, дієтична добавка Ліводінол® МАКС (ТОВ «Нутрімед», Україна) містить збалансований комплекс амінокислот: аденозилметіонін (S–аденозил–L–метіонін, SAM–e) у дозі 500 мг, N–ацетил–L–цистеїн (NAC) – 250 мг та трипептид L–глутатіон відновлений – 300 мг [2, 34–36]. Результати проведених досліджень вказують на те, що комплекс похідних амінокислот і глутатіону є важливим додатковим джерелом похідних амінокислот, що використовуються з метою нормалізації функціонального стану гепатоцитів при ураженнях печінки різного генезу, а також для нівелювання токсичного впливу антибіотиків, хіміотерапевтичних засобів, похідних етанолу та інших ксенобіотиків на паренхіму органа [2, 34–36]. Застосування даного комплексу сприяє активній регуляції вуглеводного та ліпідного обміну, посиленню синтезу білків, необхідних для репарації гепатоцитів, та достовірному зниженню ступеня стеатозу печінки [2, 34–36]. Похідні аденозилметіоніну, ацетилцистеїну та відновлений глутатіон володіють потужною детоксикаційною та антиоксидантною дією [1, 2, 34–36, 63, 81]. Входячи до складу засобу, вони забезпечують надійний захист організму від агресивного впливу альдегідів, кетонів та похідних етанолу, сприяючи їх метаболічній трансформації та виведенню [2, 34]. Таким чином, використання комплексу похідних амінокислот і глутатіону розглядається як один із оптимальних напрямків корекції метаболічних порушень, особливо в періоди інтенсивного гепатотоксичного медикаментозного навантаження у пульмонології, гастроентерології, онкології та інших галузях клінічної медицини [2, 36].

Підсумовуючи викладене, слід констатувати, що на сьогодні залишаються остаточно не з'ясованими чіткі патогенетичні механізми взаємообтяження НАЖХП/СХПМД та негоспітальної пневмонії, асоційованої з КВХ. Зокрема, потребують детального вивчення особливості функціонального стану печінки та маркерів пошкодження ендотелію у їхньому взаємозв'язку з ключовими компонентами ліпідного спектру крові, індексом атерогенності, рівнем глікемії та ступенем ІР. Недостатньо висвітленим залишається стан чинників коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу, активність систем протеолізу та фібринолізу в кореляції з індексами стеатозу та фіброзу печінки у хворих на НАСГ на тлі ожиріння та пневмонії. Дотепер не розроблені та не впроваджені у широку клінічну практику ефективні схеми патогенетичної корекції проявів НАСГ за умови коморбідності з НГП, асоційованою з КВХ. Відсутність таких алгоритмів не дозволяє повною мірою усунути пошкоджувальну дію ОС, ЕІ, системної гіпоксії, активації протеолізу, гіперкоагуляції та фіброзувальних реакцій. Дані процеси протікають на тлі дефіциту природних антиоксидантів та агентів детоксикації, що посилюється дисфункцією ендотелію, зумовленою ліпідним дистрес–синдромом та ІР у пацієнтів з ожирінням.

У зв'язку з вищезазначеним, метою нашого дослідження було встановити ймовірні механізми взаємообтяження та чинники ризику прогресування неалкогольного стеатогепатиту за умов негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, детально вивчити особливості їх коморбідного перебігу та на основі отриманих даних підвищити ефективність комплексного лікування даної категорії хворих.

Для досягнення поставленої мети в роботі було сформульовано та вирішено наступну низку наукових завдань:

1. Вивчити клінічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту залежно від наявності негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою (клінічні, біохімічні синдроми, ультрасонографічне дослідження печінки, біохімічний стеатотест, індекси стеатозу печінки HSI, LFS, NAFLD FS).

2. Дослідити метаболічні передумови (рівень глікемії, інсулінемії, індекси інсулінорезистентності, ліпідний спектр крові, індекс атерогенності) розвитку та прогресування стеатогепатиту у хворих на асоційовану з коронавірусною хворобою НГП.
3. Встановити особливості впливу інтенсивності оксидативного (вміст у крові малонового альдегіду, ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів) стресу, метаболічної інтоксикації (СМП, ЛІІ) та стану чинників антиоксидантного захисту (вміст в еритроцитах глутатіону відновленого, активність каталази) на розвиток та прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною хворобою.
4. Дослідити стан маркерів прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною хворобою: стан системного протеолізу, згортаючої, протизгортаючої систем крові, фібринолізу, функціонального стану ендотелію, інтенсивності фіброзувальних реакцій (за вмістом в крові білкових та вуглеводно–білкових метаболітів сполучної тканини (БЗОП, ВОП, фукози НБ, гексозамінів), інтенсивністю колагенолізу.
5. Вивчити вплив СХП МД на перебіг негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, за їх коморбідності (на підставі клінічних синдромів НГП, клінічного аналізу крові, вмісту в крові С–реактивного білка, показників сатурації кисню, рентгенологічних змін у легенях, палітри збудників при вірусно–бактеріальній НГП) у порівнянні з ізольованим перебігом НГП.
6. Встановити ефективність застосування ЕМГПС та комплексу похідних амінокислот і глутатіону у лікуванні хворих на СХП МД із коморбідною НГП, асоційованою з коронавірусною хворобою.
7. На підставі отриманих результатів досліджень обґрунтувати та розробити програму персоніфікованого лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з COVID–асоційованою негоспітальною пневмонією із додаванням до базового лікування комплексу амінокислот антиоксидантної, дезінтоксикаційної дії та ЕМГПС.

Для реалізації поставленої мети було проведене відкрите проспективне когортне дослідження, у межах якого обстежено 160 пацієнтів. Клінічною базою дослідження стали терапевтичне та гастроентерологічне відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», а також пульмонологічне відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня». До обстеження також було залучено пацієнтів, які проходили діагностику та лікування на амбулаторному етапі. Основну групу дослідження склали 90 хворих на НАСГ із супутнім ожирінням та НГП, асоційованою з КВХ. Для забезпечення репрезентативності результатів було сформовано групи порівняння: 35 пацієнтів із НГП, асоційованою з КВХ, без фонового ожиріння та патології печінки, а також 35 хворих на НАСГ на тлі ожиріння без пневмонії.

Паралельно було проведено ґрунтовний ретроспективний аналіз 200 медичних карт стаціонарних хворих на НГП, асоційовану з SARS–CoV–2, середнього ступеня важкості, які отримували медичну допомогу в інфекційному та пульмонологічному відділеннях ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» впродовж 2020–2022 рр. Залежно від наявності коморбідного НАСГ, ці пацієнти були розподілені на дві групи: першу групу склали 100 хворих на НГП без супутньої патології печінки, другу – 100 осіб із НГП та коморбідним НАСГ. В усіх випадках було верифіковано НГП середнього ступеня важкості (третя клінічна група) на підставі комплексу класичних суб’єктивних та об’єктивних ознак, а також даних рентгенологічного дослідження або КТ органів грудної клітки (виявлено інтерстиційні та інфільтративні зміни сегментарного, полісегментарного або часткового зливного характеру). Факт інфікування SARS–CoV–2 було підтверджено позитивними результатами ПЛР–тестів за 5–10 днів до госпіталізації.

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що клінічний перебіг НАСГ за умови коморбідності з ожирінням та НГП середньої важкості характеризується вірогідно вищою частотою та інтенсивністю основних клінічних синдромів порівняно з ізольованим перебігом НАСГ. Зокрема, встановлено зростання частоти астено–вегетативного синдрому у 2,3 рази, диспепсичного – у 3,8 рази, холестатичного – у 3,7 рази, а найбільш виражена динаміка спостерігалася щодо

абдомінально–больового синдрому, частота якого перевищила показники групи порівняння у 8,3 рази ($p < 0,05$).

Проведений порівняльний аналіз показав, що перебіг стеатогепатиту за умов коморбідності з ожирінням та НГП характеризується вірогідно вищою частотою маніфестації ключових біохімічних синдромів порівняно з пацієнтами на ізольовану СХП. Зокрема, частота синдрому мезенхімального запалення зростає у 2,3 рази, холестазу – у 3,7 рази, а печінково–клітинної недостатності (ПКН) – у 2,3 рази, що супроводжується значним посиленням їхньої інтенсивності ($p < 0,05$). Коморбідний перебіг НАСГ із НГП також детермінує вищий ступінь стеатозу та фіброзу печінки ($p < 0,05$). Важливо відмітити, що частота випадків тяжкого (S3) ступеня стеатозу при поєднанні НАСГ із НГП переважала показники ізольованого перебігу СХП у 4,0 раза ($p < 0,05$).

Клінічна картина стеатогепатиту метаболічної етіології за коморбідності з НГП відрізняється агресивністю та вищою частотою основних симптомів. Патогенетично це обґрунтовується тим, що вогнище запалення в легенях формує високий ступінь синдрому ендогенної інтоксикації. Масивне надходження токсинів, прозапальних цитокінів та медіаторів запалення у системний кровообіг не лише виснажує адаптаційні ресурси, а й сприяє розвитку метаболічного ацидозу [48, 84]. Оскільки основне метаболічне навантаження щодо детоксикації ендо– та екзотоксинів забезпечує печінка [47, 66], за наявності НАСГ та ожиріння її функціональні можливості виявляються критично обмеженими. Ушкоджена печінка не здатна адекватно знешкоджувати токсичні метаболіти та бактеріальні ендотоксини, перебуваючи при цьому під додатковим ятрогенним пресингом гепатотоксичних антибактеріальних засобів, призначених для лікування НГП [67, 93]. За таких умов інтенсифікація астено–вегетативного синдрому є прямим віддзеркаленням ендогенної інтоксикації. Мезенхімально–запальний синдром посилюється через накладання низькоінтенсивного запалення, притаманного стеатогепатиту, на системний «цитокіновий шторм», зумовлений НГП. Інфільтрація легеневої тканини поліморфноядерними лейкоцитами та формування розлогої ділянки запалення призводять до постійної циркуляції прозапальних агентів у руслі

[135, 289]. Зростання частоти диспепсії при коморбідності можна пояснити перевантаженням печінки на тлі інтенсивного ОС [142, 198], що порушує секрецію жовчі. Формування патологічної за складом жовчі з дефіцитом ЖК перешкоджає нормальному травленню та активації ферментів підшлункової залози [101].

Абдомінально–больовий синдром при НАСГ, що зазвичай проявляється лише легким дискомфортом через гепатомегалію та натяжіння Глісонової капсули, при коморбідності з НГП суттєво загострюється. Це пояснюється іррадіацією болю при субплевральному розміщенні пневмонічного вогнища, що підсилює суб'єктивні відчуття пацієнта [76, 120]. Результати нашого дослідження зафіксували виражену гепатомегалію у хворих основної групи. Це пов'язано з надмірним надходженням активних лейкоцитів та лімфоцитів не лише до легень, а й до паренхіми печінки. Цей процес посилює ушкодження стеатотично змінених гепатоцитів, ініціює їх некроз та активує сполучну тканину. Як наслідок, прогресує фіброз, що перетискає синусоїди та сприяє розвитку портальної гіпертензії [55, 196].

Вогнищева інфільтрація та фіброзні септи стискають внутрішньопечінкові жовчні протоки, формуючи синдром холестазу. Останній також ініціюється втратою полюсності гепатоцитів, через що жовчна міцела транспортується не в холангіоли, а безпосередньо в системний кровообіг [66, 73]. Додатковим чинником посилення клінічної картини виступає емпірична антибіотикотерапія НГП, яка за різними механізмами провокує як цитоліз, так і холестаз, замикаючи коло патологічних змін при СХП [247].

Коморбідний перебіг НАСГ із НГП характеризується статистично значущим вищим ступенем стеатозу печінки порівняно з пацієнтами на ізольовану СХП ($p < 0,05$). Дане явище в умовах НГП знаходить своє патогенетичне обґрунтування у стрімкому зростанні ПКН під агресивним впливом системної ЕІ, активного запального процесу та масивного навантаження антибактеріальними препаратами. Це призводить до наростання функціональної недостатності мітохондрій, що проявляється, зокрема, гальмуванням процесів β–окиснення жирних кислот безпосередньо в гепатоцитах. Наслідком стає патологічне депонування ліпідів у паренхімі у вигляді нейтрального жиру, що морфологічно маніфестує як велико–

або дрібнокраплинний стеатоз гепатоцитів [62, 86, 135]. Зазначеним деструктивним процесам суттєво сприяє зростання ступеня ІР, детерміноване інтоксикаційними та прооксидантними впливами коморбідної пневмонії, що переконливо підтверджується як нашими власними дослідженнями, так і низкою авторитетних літературних джерел [119, 135, 183, 198]. У хворих на НАСГ, що перебігає на тлі ожиріння та за умов коморбідності з НГП, встановлено глибоке порушення регуляції вуглеводного обміну із критичним зростанням ступеня ІР. Зокрема, індекс HOMA–IR у даної категорії хворих зріс у 2,9 рази, тоді як при ізольованому перебігу НАСГ цей показник становив 2,0. Паралельно з цим, у хворих на НАСГ зафіксовано істотний ліпідний дисбаланс та виражену гіперліпідемію. Дані зміни характеризуються накопиченням у крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів (ХС ЛПНЩ), ЗХС та ТГ на тлі зниження вмісту антиатерогенних ХС ЛПВЩ. У сукупності це призвело до істотного зростання ІА, який у 4,0 рази ($p < 0,05$) перевищив норму (для порівняння – у 2,8 рази при ізольованому НАСГ).

Встановлено, що рівень ІА корелює у тісній взаємозалежності з маркерами активності цитолізу гепатоцитів. Оскільки регуляція вуглеводного та ліпідного обміну є взаємопов’язаними процесами зі спільними ефекторними механізмами, синдром ІР неухильно прогресує в умовах ендотоксикозу та різкого зростання навантаження на печінку підвищеною концентрацією бактеріальних ендотоксинів, продуктів їх метаболізму та ксенобіотиків (антибіотиків), що створює замкнене патологічне коло у хворих на коморбідну патологію [52, 67, 105]. Аналіз показників ОС та системи АОЗ продемонстрував, що у хворих на НАСГ із коморбідною НГП інтенсивності зазначених процесів була вірогідно вищою, ніж у хворих на ізольовану НАСГ ($p<0,05$). Це підтверджується значним накопиченням у крові продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів: вміст ІПЗ зріс у 2,3 рази ($p<0,05$), дієнових кон’югатів – у 2,2 рази ($p<0,05$), кетодієнів та спряжених триєнів (К/СТ) – у 1,8 рази ($p<0,05$), а малонового альдегіду в еритроцитах – у 2,1 раза ($p<0,05$) відносно показників ПЗО із наявністю статистично значущої різниці з групою хворих на НАСГ без НГП.

Оцінка маркерів АОЗ свідчить про їх виражене напруження та подальше виснаження. При ізольованому перебігу НАСГ встановлено зниження рівня ГВ у 1,4 рази ($p<0,05$) при активації каталази у 1,3 рази ($p<0,05$). Проте у хворих на коморбідні НАСГ та НГП дефіцит ГВ був глибшим (зниження у 1,7 рази), а компенсаторна активація каталази – вищою (у 1,6 рази, $p<0,05$). За умов дефіциту природних антиоксидантів підсилення процесів ПОЛ та зростання інтенсивності ОС ініціюється «респіраторним вибухом» моноцитарно–макрофагальної системи для елімінації антигенів. Оскільки АФК також генеруються системою монооксигеназ при детоксикації, ОС виступає прямим наслідком системного ендотоксикозу [142, 207].

Дослідження виявило критичне зростання маркерів ендогенної інтоксикації. Вміст СМП при ізольованому НАСГ був підвищений у 1,8 рази ($p<0,05$), тоді як при коморбідності з НГП показник перевищив дані ПЗО у 2,8 рази ($p<0,05$). Високий рівень ЕІ при поєднаному перебігу патологій підтверджується також ЛІІ. Таким чином, НГП, асоційована з КВХ, є вагомим чинником формування синдрому ЕІ, що разом із ОС спричиняє пошкодження плазматичних мембран та лізосом [119, 185].

Аналіз реакцій протеолізу показав статистично достовірне підвищення інтенсивності лізису азоальбуміну та азоказеїну (ІЛАК) у обох групах ($p<0,05$), проте у пацієнтів із коморбідним перебігом ці порушення були значно глибшими. Активація системного протеолізу чітко корелює з маркерами цитолізу гепатоцитів ($p<0,05$). Дисбаланс протеїназно–інгібіторної системи зумовлений декомпенсованим ОС та виснаженням інгібіторів протеїназ, що стимулює катаболізм білків [32, 33]. Протеоліз виступає пошкоджуючим чинником для ендотелію, провокуючи ендотеліальну дисфункцію, дисбаланс коагуляції та фібринолізу, активацію калікреїн–кінінової системи та системи комплементу [18, 120, 192]. Це створює умови для підвищення в'язкості плазми у капілярах та агрегації формених елементів [170].

Вища інтенсивність протеолізу у хворих на коморбідну НАСГ та НГП пов'язана з тим, що SARS–CoV–2 порушує цілісність лізосомальних мембран гепатоцитів, ендотеліоцитів та альвеолоцитів. Вивільнення лізосомальних ферментів

у поєднанні з ефектами ОС спричиняє масивне пошкодження клітин [18]. Зміни в системі протеолізу при вірусно–бактеріальному запаленні легень, імовірно, є первинною ланкою в ланцюгу метаболічних розладів та формування відповіді організму на SARS–CoV–2 [86, 119].

Аналіз показників коагулограми у пацієнтів із НАСГ та хворих на коморбідну НАСГ із НГП виявив найбільш виражені та клінічно значущі відхилення у рівнях фібриногену, ПТІ, вмісті Д–димеру та активності АТ ІІІ. Сукупність цих змін дозволяє охарактеризувати стан системи гемостазу у обстежених хворих як виражений гіперкоагуляційний синдром.

Підвищення вмісту фібриногену в сироватці крові хворих на НАСГ є прямим свідченням активації системи гемостазу у відповідь на системне запалення. Розвиток стану гіперкоагуляції ініціює утворення пристінкових мікротромбів у мікроциркуляторному руслі із залученням значної кількості фібриногену. Наслідком цього процесу є поступове сповільнення кровообігу в печінці, що неминуче призводить до поглиблення гіпоксії органа. Гіпоксичне пошкодження стимулює надмірне утворення АФК та вільних радикалів, які спричиняють деструкцію клітинних мембран, замикаючи «порочне коло» патогенезу прогресування НАСГ за умов НГП, асоційованої з КВХ [54, 142, 230]. Це патогенетичне припущення переконливо підтверджується результатами дослідження вмісту в крові Д–димеру. У хворих на НАСГ із супутньою НГП рівень Д–димеру був критично підвищений – у 19,6 рази ($p<0,05$) відносно показників ПЗО. Такий екстремально високий рівень маркера свідчить про потужну прокоагулянтну активність SARS–CoV–2, формування агресивного гіперкоагуляційного синдрому та значно підвищену схильність даної категорії пацієнтів до системного тромбоутворення, зокрема в судинному руслі легень та печінки [191]. Аналіз стану протизгортальної системи крові вказує на істотне пригнічення антикоагулянтної активності. У хворих на ізольовану НАСГ встановлено зниження активності АТ ІІІ у 1,4 рази ($p<0,05$). Водночас, у пацієнтів із коморбідним перебігом НАСГ та НГП активність АТ ІІІ виявилася нижчою за контроль у 1,7 рази ($p<0,05$). Дефіцит антитромбіну ІІІ став однією з ключових ланок у формуванні гіперкоагуляційного стану та прогресуванні

тканинної гіпоксії при НГП, що вимагає специфічної корекції в межах комплексної терапії [200].

Аналіз результатів проведених досліджень активності фібринолітичної системи крові переконливо свідчить, що для хворих на НАСГ на тлі ожиріння – як за ізольованого перебігу, так і за умов коморбідності з НГП – характерним є достовірне зниження сумарної фібринолітичної активності ($p<0,05$). Це відбувається внаслідок суттєвого пригнічення функціонування її ферментативної ланки ($p<0,05$), причому найбільш глибокий та патогенетично значущий дисбаланс чинників фібринолізу був верифікований саме в групі пацієнтів із коморбідним перебігом патологій ($p<0,05$). Виявлене у обстежених хворих на НАСГ зниження СФА, яке реалізується переважно за рахунок ферментативної фібринолітичної активності, вказує на виражене пригнічення загального фібринолізу плазми крові. Зазначені зміни набувають особливої актуальності в контексті поєднання НАСГ та НГП, асоційованої з КВХ, оскільки пригнічення фібринолізу створює максимально сприятливі умови для формування мікротромбів. Це, у свою чергу, детермінує прогресування розладів мікроциркуляції, наростання системної та тканинної гіпоксії, а також ініціює виникнення незворотних дистрофічних змін у паренхімі легень та печінки [62, 111, 170]. Патогенетичну взаємозалежність процесів ПОЛ та гальмування фібринолізу у хворих на НАСГ та НГП доводить встановлений у ході нашої роботи зворотний кореляційний зв’язок середньої сили між показником СФА та вмістом у крові МА ($r = –0,53$; $p<0,05$). Крім того, аналіз показників тромбоцитарного гемостазу у хворих на НАСГ із супутньою НГП дозволив встановити вірогідне зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові у 1,8 рази ($p<0,05$) відносно показників контрольної групи. Даний факт є серйозним клінічним маркером, що свідчить про формування так званої коагулопатії споживання. У цьому стані під агресивним впливом SARS–CoV–2 запускається каскад потужних прокоагулянтних реакцій, які на тлі вираженої ендотеліальної дисфункції додатково підсилюються критичним гальмуванням як протизсідальної, так і фібринолітичної систем організму [62, 111, 170]. Таким чином, виснаження

тромбоцитарної ланки разом із депресією фібринолізу створює підґрунтя для розвитку тяжких тромбогеморагічних ускладнень у даної категорії пацієнтів.

Аналіз патогенетичних механізмів розвитку гіперкоагуляційного синдрому при НАСГ на тлі ожиріння вказує на ключову роль вираженої дисфункції ендотелію. Вивчення концентрації монооксиду нітрогену (NO) у крові обстежених пацієнтів продемонструвало істотне зниження цього показника: у осіб з ізольованим перебігом НАСГ – у 1,4 рази($p<0,05$) порівняно з групою ПЗО. Водночас, у хворих на коморбідну патологію (НАСГ із НГП) спостерігався значно глибший дефіцит NO із зниженням показника у 2,1 рази ($p<0,05$) відносно ПЗО. Встановлене пригнічення функціональної активності ендотелію та, відповідно, критичний дефіцит продукції NO у системному кровотоці сприяють різкому посиленню периферичного судинного опору в системі ворітної вени та легеневих артерій, що детермінує поглиблення явищ гіпоксії та гіперкоагуляції [18, 62, 230, 252]. Виявлений дефіцит NO у хворих на НАСГ із НГП виступає потужним чинником прогресування запальних, гемокоагуляційних та гемодинамічних розладів. Це призводить до формування системної гіпоксії, хронічного стану «ішемії–реперфузії» печінки, підсилення процесів ПОЛ та прогресування усіх коморбідних захворювань, що узгоджується з результатами світових наукових досліджень [18, 62, 230, 252].

Очевидно, що фундаментальною причиною виявлених порушень реології та зсідання крові при НАСГ є кумуляція в системному кровообігу токсичних субстанцій. Вони створюють високий рівень ендотоксикозу, ініціюють масивне вивільнення біологічно активних речовин та прозапальних цитокінів, активують калікреїн–кінінову систему, стимулюють надмірне утворення плазміну та тромбіну з подальшим розладом динамічної рівноваги між ними. Дані процеси детермінують розвиток судинного стазу, сладж–феномену та формування еритроцитарних агрегатів у розширеній портальній системі, що характеризується низькою швидкістю кровотоку [62, 111, 170].

Сповільнення локальної та системної гемодинаміки, зокрема за рахунок мікротромбоутворення в мікроциркуляторному руслі, неминуче поглиблює гіпоксію печінки, активує процеси ВРОЛ із подальшою деструкцією клітинних мембран,

замикаючи «порочне коло» патогенезу взаємообтяження НАСГ та НГП. У відповідь на агресивне запалення встановлено істотну активацію анаболічних процесів білкових та вуглеводно–білкових компонентів сполучної тканини як у паренхімі печінки, так і в легенях. Зазначена метаболічна перебудова лежить в основі паралельного формування та прогресування фіброзу печінки та легеневої тканини у даної категорії хворих [33, 57, 116].

Клінічними особливостями перебігу НГП за умов коморбідності з НАСГ, на противагу ізольованому перебігу НГП, була вірогідно вища частота скарг на інтенсивний біль у грудній клітці при диханні та кашлі (у 1,7 рази), лихоманку (у 1,7 рази), аносмію (у 2,3 рази) та супровідний інтенсивний біль у горлі з одинофагією (у 2,0 рази). Також зафіксовано інспіраторну задишку, що наростала за інтенсивністю (у 1,7 рази), міалгії (у 4,2 рази), виражену астенію (у 1,6 рази) та інтенсивний головний біль у дебюті захворювання (у 1,6 рази). Характерними були короткі епізоди втрати свідомості (у 2,5 рази), нудота (у 2,3 рази) та діарея (у 3,9 рази) ($p<0,05$). Об’єктивно встановлено вірогідно вищу частоту гіпертермії понад 38,5°C (у 1,6 рази), тахікардії з ЧСС вище 90 за 1 хв. (у 2,0 рази), задишки з ЧД понад 25 за 1 хв. (у 2,2 рази) ($p<0,05$), а також вищу частоту зниження сатурації кисню (SpO2) до рівня 90–92% (у 1,8 рази, $p<0,05$).

Гематологічний профіль хворих на НГП із НАСГ характеризувався лейкоцитопенією нижче 4,0 Г/л у 52,0% випадків (проти 39,0% при ізольованій НГП; OR=1,33; $p<0,05$). У 77,0% пацієнтів встановлено лімфоцитопенію різного ступеня важкості (у 2,1 рази частіше; OR=2,08; $p<0,05$) та тромбоцитопенію у 61,0% осіб (проти 29,0% у контрольній групі; OR=2,10; $p<0,05$). Також виявлено вищу частоту гіперфібриногенемії (у 1,8 рази; OR=1,77; $p<0,05$) та гіперферитинемії (у 1,8 рази; OR=1,76; $p<0,05$). Дані зміни вказують на вищу чутливість організму на тлі ураження печінки до впливу SARS–CoV–2 на кровотворення, індукцію системного запалення, сприяючи замиканню порочного кола патогенезу взаємообтяження.

Рентгенологічна картина ОГК у хворих на коморбідну патологію у 1,8 рази частіше демонструвала двобічну локалізацію процесу (67,0% проти 38,0%; OR=1,76; $p<0,05$) з переважним ураженням нижніх та середніх сегментів легень. Фіксувався

ефект «матового скла» з посиленим ретикулярним малюнком, консолідацією та дифузними фіброзними змінами ($p<0,05$), а запальна реакція плеври зустрічалася у 1,3 раза частіше (OR=1,29; $p<0,05$).

Індекс коінфекції та суперінфекцій бактеріальними та грибковими збудниками при НГП із коморбідним НАСГ становив 45,0%, що значно перевищувало показник ізольованої НГП (18,0%). У спектрі мікрофлори домінували: Streptococcus pneumoniae (27,0%), S. aureus (18,0%), S. pyogenes (18,0%), K.pneumoniae (17,0%), H. influenzae (16,0%), Mycoplasma pneumoniae (15,0%), E.coli (13,0%) та M. catarrhalis (12,0%).

Таким чином, клінічний перебіг НГП на тлі НАСГ та ожиріння відповідав 3 класу ризику за шкалами летальності, характеризувався вираженим ендотоксикозом та цитокіновим пресингом. В умовах метаболічної скомпрометованості печінка має обмежені детоксикаційні можливості щодо бактеріальних ендотоксинів та гепатотоксичних антибіотиків, що поглиблює респіраторний та метаболічний ацидоз [15, 191, 247].

Для визначення ефективності запропонованої терапії пацієнти із супутньою патологією – НАСГ, ожирінням та НГП були рандомізовані за віком, гендерними показниками, ступенем активності НАСГ, ступенем ожиріння та ступенем важкості НГП. До дослідження було залучено 60 хворих на вторинну НГП вірусно–бактеріальної (SARS–CoV–2) етіології середньої тяжкості (III клінічна група) із супутнім НАСГ на тлі ожиріння I ступеня (ІМТ 30–34,9 кг/м²). Середній вік обстежених склав (53,8±3,34) роки. Факт інфікування на COVID–19 із верифікацією позитивними ПЛР–тестами на SARS–CoV–2 у всіх пацієнтів було зареєстровано за 7–10 днів до моменту госпіталізації. Для проведення порівняльного аналізу було сформовано дві групи по 30 пацієнтів у кожній. Контрольна група (К) включала хворих на НАСГ, ожиріння I ступеня та НГП середньої важкості (III група), які отримували стандартне лікування: дієтичне харчування, емпіричну антибактеріальну терапію згідно з чинними рекомендаціями Адаптованої клінічної настанови «Негоспітальна пневмонія у дорослих» (2019 р.) [9], а також альфа–ліпоєву кислоту в дозі 600 мг один раз на добу як гепатопротекторний та

антиоксидантний засіб упродовж 30 днів. Основна група (О) отримувала аналогічний комплекс емпіричної антибактеріальної терапії та альфа–ліпоєву кислоту (600 мг/добу) впродовж перших 10 днів. Додатково до схеми лікування пацієнтів основної групи було включено засіб, що містить етилметилгідроксипіридину сукцинат. Препарат вводили по 100 мг (2 мл 5% розчину) один раз на добу внутрішньовенно краплинно (після розчинення у 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) протягом 10 днів.

Проведений аналіз та узагальнення результатів дослідження дозволяють стверджувати, що призначення ЕМГПС, який володіє вираженими антиоксидантними, антигіпоксантними та мембранопротекторними властивостями [45], протягом 10–денного курсу терапії пацієнтам із НГП середньої тяжкості на тлі коморбідного НАСГ та ожиріння, призвело до суттєвого перевищення ефективності стандартної емпіричної терапії. Це підтверджується динамікою зниження інтегрального індексу тяжкості пневмонії, нормалізацією показників сатурації кисню (SpO2), відновленням оксидантно–антиоксидантного гомеостазу, гальмуванням процесів системного протеолізу, а також активацією фібринолізу та протизгортальної системи гемостазу. Застосування ЕМГПС сприяло відновленню текучості крові та покращенню функціонального стану ендотелію.

Фундаментальний механізм дії ЕМГПС ґрунтується на гальмуванні процесів ПОЛ та окиснювальної модифікації білків, що супроводжується підвищенням активності супероксиддисмутази та вмісту відновленого глутатіону (ВГ) в еритроцитах [45]. Завдяки здатності оптимізувати співвідношення ліпід–білкового комплексу клітинних мембран, засіб зменшує їхню в’язкість, збільшує плинність та забезпечує стабілізацію структурної цілісності клітин [45]. В умовах гіпоксії ЕМГПС інтенсифікує процеси аеробного гліколізу та окиснювальні реакції в циклі Кребса, що призводить до зростання синтезу аденозинтрифосфату (АТФ) і креатинфосфату в мітохондріях шляхом ефективного усунення мітохондріальної дисфункції [45]. Згідно з науковими даними, ЕМГПС суттєво підвищує резистентність організму до гіпоксії та впливу різноманітних пошкоджуючих чинників, зокрема при киснезалежних патологічних станах (шок, ішемія,

інтоксикація) [45]. Препарат покращує мікроциркуляцію в життєво важливих органах (головному мозку, легенях, печінці), знижує агрегаційну здатність тромбоцитів та стабілізує мембрани формених елементів крові [45]. Окрім того, ЕМГПС виявляє гіполіпідемічну дію, знижуючи рівень загального холестерину та атерогенних ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у сироватці крові [45]. Саме поєднання цих фармакологічних ефектів дозволило отримати виражений терапевтичний результат у лікуванні НГП на тлі коморбідного НАСГ. Клінічні прояви патології підлягли швидкому зворотному розвитку: у динаміці спостереження зафіксовано вірогідне (порівняно з контрольною групою) зниження інтенсивності астено–вегетативного, диспепсичного та абдомінально–больового синдромів, регресію спленомегалії, а також усунення біохімічних ознак цитолізу та мезенхімального запалення ($p<0,05$). Отримані дані підтверджують потужний дезінтоксикаційний, гепатотропний, мембранопротекторний та протизапальний потенціал ЕМГПС у комплексній терапії коморбідних станів [45].

Крім того, нами обстежено 60 хворих на вторинну НГП вірусно (SARS CoV2)–бактеріальної етіології середньої тяжкості (ІІІ група) із НАСГ на тлі ожиріння І ступеня. Середній вік пацієнтів склав (53,8±3,34) роки. Захворювання на COVID–19 із позитивними ПЛР тестами на SARS CoV2 в усіх хворих було зареєстроване за 7–10 днів до надходження у стаціонар. Перша (К) група – хворі на НАСГ, ожиріння 1 ступеня та НГП середньої важкості, ІІІ група, які отримували дієтичне харчування, емпіричну антибактеріальну терапію НГП середньої тяжкості, згідно з рекомендаціями Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих» (2019р) [9] та альфа–ліпоєву кислоту 600 мг 1 р/д в якості гепатопротекторного та антиоксидантного засобу упродовж 30 днів; друга (О2) група − хворі на НАСГ, ожиріння 1 ступеня та НГП середньої важкості, ІІІ група, які, крім аналогічної антибактеріальної терапії в якості цитопротекторного середника додатково отримували комплекс похідних амінокислот і глутатіону по 1 червоній капсулі (адеметіонін 500 мг) зранку та по 1 білій капсулі (ацетилцистеїн 250 мг, L–глутатіон відновлений 300 мг) увечері per os 30 днів.

Результати терапії вказують на вищу ефективність лікування з додаванням КАП щодо усунення клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, оптимізації глікемічного профілю, зниження ступеня ІР ($p<0,05$). Отримані дані свідчать також про істотну ліпідкоригувальну дію КАП, яка перевищує вплив альфа–ліпоєвої кислоти щодо оптимізації ліпідного спектру ($p<0,05$), сприяє зниженню ризику прогресування НАСГ та розвитку гострих серцево–судинних подій. Аденозилметіонін нормалізує процеси обміну, бере участь у транспорті ВЖК крізь мітохондріальну мембрану та їхньому окисненню з вивільненням енергії, що позитивно впливає на метаболічні процеси в клітинах [1, 63, 81, 121]. Зниження концентрації ВЖК у печінці та м'язах підсилює чутливість рецепторів до інсуліну, сприяє зменшенню гіперглікемії та поліпшенню діяльності м'язів, що особливо важливо за умов ІР [1, 81, 226]. Таким чином, установлено, що застосування КАП сприяє нормалізації вмісту продуктів ліпопероксидації, підсилення антиоксидантного потенціалу, що має патогенетичне значення щодо відновлення показників метаболічного гомеостазу та є клінічно перспективним при лікуванні пацієнтів з СХП МД на тлі ожиріння та НГП.

Аналіз показників системного протеолізу вказує на позитивну динаміку змін інтенсивності лізису високо– та низьмолекулярних білків, суттєве зниження інтенсивності процесів ПОЛ під впливом КАП ($p<0,05$). Терапія сприяла істотному підсиленню системи АОЗ (підвищення вмісту в крові ГВ) ($p<0,05$), зниження ступеня ендогенної інтоксикації (зниження вмісту в крові СМП, ЛІІ), відновленню функціонального стану ендотелію (підвищення вмісту в крові NO) ($p<0,05$), підвищенню активності плазмового фібринолізу ($p<0,05$), зниженню ступеня ендогенної інтоксикації ($p<0,05$), гіперкоагуляційного синдрому (зниження вмісту в крові Д–димеру, нормалізація кількості тромбоцитів) завдяки зниженню вмісту в крові фібриногену А, активації антитромбіну ІІІ ($p<0,05$).

Аналіз впливу призначеної комплексної терапії на показники метаболізму компонентів сполучної тканини вказують на наявність антифіброзної дії при додаванні КАП у хворих на НАСГ із НГП. Зниження вмісту в крові метаболітів, що вказують на синтез колагену (БЗОП), продуктів деградації фукоглікорпротеїнів

(фукоза НБ), гексозамінів, зростання маркерів катаболізму колагену (ВОП, КЛА) під впливом КАП вказує на гальмування підсилених процесів фіброзування печінки та легень. Як результат – показник індексу фіброзування печінки NAFLD FS знизився у хворих , що отримували КАП – у 1,5 рази ($p<0,05$) проти 1,2 рази у групі контролю ($p<0,05$). Динамічні показники інтегральних індексів стеатозу печінки вказують на істотний вплив лікування на морфо–функціональні зміни печінкової тканини при НАСГ. Індекс стеатозу печінки HSI при додаванні до лікування КАП знизився у 1,6 рази ($p<0,05$) проти у 1,2 рази у К групі ($p<0,05$). Обчислення індексу стеатозу LFS при додаванні до лікування КАП вказує на його зниження у 1,6 рази ($p<0,05$) проти у 1,3 рази у К групі ($p<0,05$). Включення до програми персоніфікованого лікування КАП (що містить адеметіонін, ацетилцистеїн та глутатіон) дозволило досягти синергічного ефекту у відновленні функціонального стану печінки та респіраторної системи. Глутатіон та його прекурсор ацетилцистеїн забезпечили пряму нейтралізацію активних форм кисню та відновлення внутрішньоклітинного антиоксидантного пулу, що є критично важливим для хворих після перенесеного «цитокінового шторму». Адеметіонін сприяв відновленню структури мембран гепатоцитів та нормалізації процесів трансметилювання, що клінічно маніфестувало стійкою регресією холестатичного та цитолітичного синдромів.

Застосування запропонованого комплексу похідних амінокислот і глутатіону у хворих основної групи призвело до вірогідно глибшої корекції метаболічних порушень порівняно з контрольною групою. Зокрема, встановлено істотніше зниження інтенсивності фіброзувальних реакцій за даними вмісту білково–зв’язаного та вільного оксипроліну, гексозамінів та фукози ($p<0,05$). Це свідчить про гальмування надмірного колагеноутворення як у печінці, так і в легенях.

Аналіз отриманих результатів терапії переконливо вказує на суттєво вищу клінічну ефективність лікування з додатковим включенням комплексу амінокислотних препаратів (КАП) щодо усунення основних клінічних та біохімічних синдромів НАСГ порівняно з контрольною групою. Зокрема, встановлено вірогідну оптимізацію глікемічного профілю та статистично значуще зниження ступеня ІР ($p<0,05$) у пацієнтів основної групи. Отримані дані також

свідчать про істотну ліпідкоригувальну дію КАП, яка за своєю вираженістю та здатністю до оптимізації ліпідного спектра крові вірогідно перевищує вплив альфа–ліпоєвої кислоти ($p<0,05$). Це сприяє не лише гальмуванню прогресування НАСГ, а й суттєвому зниженню ризику розвитку гострих серцево–судинних подій у даної категорії хворих.

Патогенетичне обґрунтування такої ефективності пов'язане з дією ключових компонентів препарату. Аденозилметіонін, як активний метаболіт, нормалізує фундаментальні процеси обміну, бере безпосередню участь у транспорті ВЖК крізь мітохондріальну мембрану та забезпечує їх подальше окиснення з вивільненням енергії. Такий механізм позитивно впливає на загальні метаболічні процеси в клітинах, запобігаючи жировій інфільтрації гепатоцитів [1, 63, 81, 121]. Зниження концентрації ВЖК у тканині печінки та скелетних м'язах підсилює чутливість периферичних рецепторів до інсуліну, що сприяє зменшенню рівня гіперглікемії та поліпшенню функціональної діяльності м'язів. Це набуває особливого значення за умов синдрому ІР, що супроводжує коморбідний перебіг НАСГ та НГП [1, 81, 226].

Таким чином, у ході дослідження установлено, що застосування КАП сприяє ефективній нормалізації вмісту продуктів ліпопероксидації та значному посиленню загального антиоксидантного потенціалу організму. Зазначені зміни мають фундаментальне патогенетичне значення для відновлення показників метаболічного гомеостазу та доводять клінічну перспективність використання даного комплексу при лікуванні пацієнтів із НАСГ на тлі ожиріння та коморбідної НГП. Аналіз показників системного протеолізу в обстежених хворих вказує на виражену позитивну динаміку змін інтенсивності лізису високо– та низькомолекулярних білків, а також на суттєве зниження інтенсивності процесів ПОЛ під впливом КАП ($p<0,05$). Застосована терапія сприяла істотному підсиленню системи АОЗ, що маніфестувало підвищенням вмісту в крові ГВ ($p<0,05$). Паралельно було зафіксовано значне зниження ступеня ЕІ, що підтверджувалося зменшенням вмісту в системному кровотоці СМП та нормалізацією ЛІІ.

Важливою складовою терапевтичного ефекту стало відновлення функціонального стану ендотелію, що проявилося вірогідним підвищенням вмісту в

крові NO ($p<0,05$). Це, у свою чергу, сприяло активації плазмового фібринолізу ($p<0,05$) та нівелюванню проявів гіперкоагуляційного синдрому. Зокрема, встановлено зниження вмісту в крові Д–димеру, нормалізацію кількості тромбоцитів та зниження рівня фібриногену А. Крім того, зафіксовано активацію антитромбіну III ($p<0,05$), що свідчить про відновлення антикоагулянтного потенціалу крові. Аналіз впливу призначеної комплексної терапії на показники метаболізму компонентів СТ вказує на наявність чіткої антифіброзної дії при додаванні КАП у хворих на НАСГ із коморбідною НГП. Встановлено вірогідне зниження вмісту в крові метаболітів, що вказують на активний синтез колагену, зокрема білково–зв'язаного оксипроліну, а також продуктів деградації фукоглікопротеїнів (фукоза НБ) та гексозамінів. Одночасно зафіксовано зростання маркерів катаболізму колагену ВОП та колагенолітичної активності (КЛА). Така динаміка під впливом КАП свідчить про ефективне гальмування підсилених процесів фіброзування як у паренхімі печінки, так і в легеневій тканині. Як результат, показник індексу фіброзування печінки NAFLD FS у хворих, які отримували КАП, знизився у 1,5 рази ($p<0,05$), тоді як у групі контролю (де застосовувалася альфа–ліпоєва кислота) – лише у 1,2 рази ($p<0,05$). Це доводить перевагу використання багатокомпонентного КАП в гальмуванні перебудови органів–мішеней при коморбідній патології.

Аналіз динаміки інтегральних індексів стеатозу печінки свідчить про глибокий та патогенетично значущий вплив запропонованої терапії на морфо–функціональний стан печінкової тканини у хворих на НАСГ. Застосування комплексу амінокислотних препаратів дозволило досягти істотної регресії жирової інфільтрації гепатоцитів. Зокрема, індекс стеатозу печінки (HSI) при додаванні до лікування КАП знизився у 1,6 рази ($p<0,05$), тоді як у контрольній групі, де пацієнти отримували альфа–ліпоєву кислоту, цей показник зменшився лише у 1,2 рази ($p<0,05$). Аналогічна тенденція простежується і при обчисленні індексу стеатозу LFS (Liver Fat Score): у групі з використанням КАП зафіксовано його зниження у 1,6 рази ($p<0,05$) проти 1,3 рази у групі порівняння ($p<0,05$).

Аналіз кінцевих точок ефективності призначеної терапії в О та К групах вказує на вищу ефективність запропонованої програми із додаванням до

антибіотикотерапії ЕМГПС. Зокрема, кінцева точка «Відсутність вогнищ інфільтрації в легенях» при рентгенологічному дослідженні на 10 день лікування була зареєстрована у 40,0 % пацієнтів групи контролю проти 96,7 % хворих основної групи, що вказує на підвищення ефективності лікування в 2,4 рази ($p < 0,05$). Кінцеву точку «Тривалість госпіталізації менше 14 днів» досягли 30,0 % пацієнтів групи контролю і 86,7 % хворих основної групи, що вказує на істотне скорочення ліжко–дня, соціально–економічний ефект оптимізації лікування та клінічно більш сприятливий перебіг НГП у хворих О групи ($p < 0,05$).

Показник ефективності «Потреба в респіраторній підтримці О2 менше 7 днів» був зареєстрований у 20,0 % контрольної групи і 93,3 % хворих основної групи ($p < 0,05$). Трансформація в тяжку пневмонію з переводом в реанімацію було зареєстровано у 20,0 % групи контролю і в жодному випадку основної групи. Летальних наслідків у стаціонарі в жодній групі зареєстровано не було. Сумарна кількість балів за шкалою PSI, яка оцінює ймовірність смертності від пневмонії, після лікування вказує на відсутність II та вищих класів ризику летального наслідку пневмонії у хворих основної групи. Водночас, у хворих групи контролю сума балів (86,71±3,21) у 40,0 % осіб належить до II класу летального наслідку пневмонії, який може відбутися навіть після виписки із стаціонару.

Таким чином, можемо стверджувати, що запропонована програма лікування НГП, асоційованої з коронавірусною хворобою, за коморбідності з неалкогольним стеатогепатитом із додаванням ЕМГПС вища за ефективністю від традиційної терапії НГП, регламентованої Адаптованою клінічною настановою «Негоспітальна пневмонія у дорослих» (2019 р).

Аналіз кінцевих точок ефективності призначеної терапії в О2 та К групах вказує на вищу ефективність запропонованої програми із додаванням комплексу амінокислот та глутатіону. Зокрема, кінцева точка «Відсутність гепатомегалії» при УЗД на 30 день лікування була зареєстрована у 6,7 % пацієнтів групи контролю проти 60,0 % хворих основної групи, що вказує на підвищення ефективності лікування в 2,4 рази ($p < 0,05$). Кінцева точка «Відсутність цитолізу гепатоцитів» (за активністю АлАТ) на 30 день лікування була зареєстрована у 23,3 % пацієнтів групи

контролю проти 73,3 % хворих основної групи, що вказує на підвищення ефективності лікування в 3,1 рази ($p < 0,05$). Кінцева точка «Відсутність мезенхімального запалення» (за показником тимолової проби) на 30 день лікування була зареєстрована у 46,7 % пацієнтів групи контролю проти 90,0 % хворих основної групи, що вказує на підвищення ефективності лікування в 1,9 рази ($p > 0,05$). Показник «Тривалості госпіталізації менше 14 днів» вірогідно відрізнявся в О2 та К групах: відповідно 96,7 % проти 30,0% ($p < 0,05$).

Таким чином, результати проведеного дослідження дають підстави стверджувати про значно вищу терапевтичну ефективність розробленої схеми лікування хворих на НАСГ із коморбідною негоспітальною пневмонією, асоційованою з КВХ. Запропонована терапія забезпечує комплексну корекцію морфо–функціональних порушень печінки, відновлення оксидантно–антиоксидантного гомеостазу, ефективне усунення ендотоксикозу та гальмування процесів системного протеолізу. Крім того, спостерігається інтенсифікація фібринолізу, покращення мікроциркуляторних процесів, достовірне зниження ступеня ІР та дисліпідемії. Важливим досягненням є виражена регресія стеатозу печінки та гальмування фіброзувальних реакцій у паренхімі органа.

Зазначені результати лікування переконливо вказують на патогенетичну доцільність включення до комплексної терапії НАСГ на тлі ожиріння за умов коморбідності з НГП сучасного метаболічного комплексу похідних амінокислот і глутатіону. Даний препарат поєднує в собі комплекс амінокислот (адеметіоніну та ацетилцистеїну) із поліпептидом відновленим глутатіоном, що забезпечує потужний антиоксидантний, протизапальний та дезінтоксикаційний ефекти, що співпадає з результатами досліджень ряду вітчизняних авторів [2, 34–36], а також ефективну регуляцію метаболізму ліпідів і вуглеводів [36].

На підставі отриманих результатів обґрунтовано та розроблено програму персоніфікованого лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з COVID–асоційованою НГП. Програма передбачає двохетапний підхід: на першому етапі (гострий період НГП) – інтенсивна антигіпоксантна та мембранопротекторна терапія із застосуванням ЕМГПС; на другому етапі (період

реконвалесценції та стабілізації) – тривала підтримка метаболічного та антиоксидантного гомеостазу за допомогою комплексу амінокислот (адеметіоніну, ацетилцистеїну, глутатіону). Такий підхід дозволяє не лише покращити безпосередні результати лікування пневмонії, а й попередити прогресування фібротичних змін у печінці та легенях, забезпечуючи повноцінну реабілітацію пацієнтів із коморбідною патологією.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів комплексного дослідження особливостей коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, показників морфо–функціонального стану печінки, ендотелію, чинників гемостазу у взаємозв'язку з показниками інтенсивності оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, розладами ліпідного та вуглеводного обміну, плазмового протеолізу, фібринолізу, ступеня стеатозу та фіброзування печінки, що сприяло новому вирішенню актуального науково–практичного завдання внутрішньої медицини – підвищенню ефективності їх лікування за допомогою етилметилгідроксипіридину сукцинату та комплексу амінокислот та глутатіону.

1. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту, за коморбідності з ожирінням та негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою, середньої важкості характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних синдромів у порівнянні з хворими на СХП без пневмонії: астено–вегетативного у 2,3 рази (OR 2,28 95% CI [1,14–4,53] ($p<0,05$)), диспепсичного – у 3,8 рази (OR 3,78 95% CI [1,58–9,02] ($p<0,05$)), абдомінально–больового – у 8,3 рази (OR 8,29 95% CI [2,45–28,15] ($p<0,05$)), холестатичного – 3,7 рази (OR 3,66 95% CI [1,34–9,95] ($p<0,05$)); вищою частотою біохімічних синдромів: мезенхімального запалення (OR 2,33 95% CI [1,19–4,57] ($p<0,05$)), холестазу (OR 3,37 95% CI [1,37–10,15] ($p<0,05$)), печінковоклітинної недостатності (OR 2,33 95% CI [0,96–5,68] ($p>0,05$)), та їх інтенсивністю ($p<0,05$); вищим ступенем стеатозу печінки (ГРІ, у 2,1 рази) у порівнянні з групою хворих на СХП (1,6 рази, $p<0,05$). Частота випадків S3 ступеня стеатозу печінки переважала при СХП за коморбідності з НГП у 4,0 рази (OR 4,02 95% CI [1,15–13,99] ($p<0,05$)) у порівнянні з ізольованим перебігом СХП.

2. Коморбідний перебіг неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою, супроводжується більш суттєвими розладами обміну ліпідів та вуглеводів: вищим рівнем постпрандіальної глікемії (а 1,5 рази), інсулінемії (в 2,3 рази) ($p<0,05$), вищим ступенем інсулінорезистентності (у 2,9 рази проти 2,0 рази при НАСГ без

НГП), глибшим ліпідним дисбалансом крові зі зростанням вмісту в крові загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, триацилгліцеролів (у межах 1,7–2,5 рази проти 1,5–1,8 рази при НАСГ) та індексу атерогенності (у 4,0 рази проти 2,8 рази при НАСГ) ($p<0,05$) у порівнянні з ізольованим перебігом СХП ($p<0,05$), що сприяло прогресуванню ступеня стеатозу печінки (HSI – у 2,3 рази, LFS – у 13,1 рази) ($p<0,05$).

3. Зростання інтенсивності оксидативного стресу (вміст у крові малонового альдегіду, ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів у межах 1,8–2,3 рази ($p<0,05$)), рівня метаболічної інтоксикації (вмісту в крові СМП, лейкоцитарних індексів інтоксикації) та недостатність чинників антиоксидантного захисту (дефіцит вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого у 1,7 рази проти 1,4 рази при СХП без НГП) ($p<0,05$) у хворих на НАСГ із НГП, асоційованою з коронавірусною хворобою, підвищують ймовірність ушкодження печінки при НАСГ, сприяють розвитку та прогресуванню стеатогепатиту.

4. Вірогідними маркерами прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною хворобою, є встановлений стан гіперкоагуляції: підвищення ПТІ (в 1,6 рази проти 1,3 при НАСГ, $p<0,05$), вмісту в крові Д–димеру (у 19,6 рази проти 1,5 рази при НАСГ, $p<0,05$), фібриногену (в 1,9 рази проти 1,4 рази при СХП, $p<0,05$), зниження протизсідаючої системи крові (активності АТІІІ в 1,7 рази проти 1,4 рази при НАСГ) ($p<0,05$), зниження кількості тромбоцитів ($p<0,05$), зі зниженням фібринолітичного потенціалу плазми у крові (СФА, ФФА у межах 1,4–1,7 рази ($p<0,05$)) на тлі дефіциту вмісту в крові NO (у 2,1 рази проти 1,4 рази при НАСГ, $p<0,05$), що сприяло дисбалансу білкових та вуглеводно–білкових метаболітів сполучної тканини позаклітинного матриксу печінки (зростання вмісту в крові БЗОП, гексозамінів, фукози НБ, зниження вмісту ВОП, підвищення плазмового протеолізу та зниження активності колагенолізу) (у межах 2,2–2,6 рази, $p<0,05$), що сприяло розвитку фіброзувальних реакцій в печінковій тканині та легенях ($r=0,57–0,73$, $p<0,05$).

5. Коморбідний НАСГ сприяв тяжчому перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою: зареєстрована вища частота скарг на

інтенсивний біль в грудній клітці при диханні та кашлі (у 1,7 рази) (OR 1,73 95% CI [1,09–2,15] (p<0,05)), лихоманку (у 1,7 рази) (OR 1,65 95% CI [1,07–2,54] (p<0,05)), інспіраторну задишку, що наростала за інтенсивністю (в 1,7 рази) (OR 1,69 95% CI [1,08–2,63] (p<0,05)), міалгії (у 3,2 рази) (OR 3,24 95% CI [1,85–5,68] (p<0,05)), астенію (у 1,6 рази) (OR 1,58 95% CI [1,05–2,43] (p<0,05)), епізоди втрати свідомості (у 2,5 рази) (OR 2,48 95% CI [1,42–4,33] (p<0,05)), нудоту (у 2,3 рази) (OR 2,32 95% CI [1,35–4,0] (p<0,05)), діарею (у 3,9 рази) (OR 3,92 95% CI [1,96–7,82] (p<0,05)); вища частота двобічних уражень легень (у 1,8 рази), вища частота тахікардії (у 2,0 рази) (OR 2,0 95% CI [1,24–3,23] (p<0,05)), частоти дихання більше 25 за 1 хв (у 2,2 рази) (OR 2,18 95% CI [1,33–3,59] (p<0,05)), вища частота показника сатурації кисню в межах 90–92 % (у 1,8 рази) (OR 1,76 95% CI [1,11–2,78] (p<0,05)), лекоцитопенії, лімфоцитопенії, тромбоцитопенії (p<0,05), вища частота та рівень підвищення ШОЕ, фібриногену, ферритину, СРП (p<0,05) у порівнянні з ізольованим перебігом НГП.

6. Призначення ЕМГПС хворим на негоспітальну пневмонію середньої тяжкості за коморбідності з НАСГ упродовж 10 днів призвело до істотного перевищення ефективності емпіричної антибактеріальної терапії НГП у контрольній групі за зниженням інтегрального індекса тяжкості пневмонії (PSI), нормалізації показників сатурації кисню, відновлення оксидантно–антиоксидантного гомеостазу (p<0,05) із вищим відсотком досягнення сурогатних та кінцевих точок дослідження, вірогідного зменшення тривалості перебування хворого в стаціонарі (p<0,05).

7. Застосування комплексу похідних амінокислот і глутатіону хворим на неалкогольний стеатогепатит із коморбідними ожирінням, що перенесли негоспітальну пневмонію середньої тяжкості, упродовж 30 днів призвело до істотного перевищення ефективності лікувальної програми контрольної групи за зниженням частоти клінічних синдромів стеатогепатиту, зниження інтенсивності астено–вегетативного, диспепсичного, абдомінально–больового синдромів, гепатомегалії, усунення біохімічних синдромів цитолізу, мезенхімального запалення, гіперкоагуляції (p<0,05); інтенсивнішого відновлення морфо–функціонального стану печінки та ендотелію (p<0,05), оксидантно–антиоксидантного гомеостазу (p<0,05), оптимізації ліпідного спектру крові та

глікемії ($p<0,05$), зниження ступеня IP (HOMA, $p<0,05$), ендотоксикозу (СМП, $p<0,05$), протеолізу ($p<0,05$), підсилення фібринолізу (СФА, ФФА, $p<0,05$), зниження ступеня стеатозу печінки (HSI, LFS), фіброзувальних реакцій (БЗОП, NAFLD FS) ($p<0,05$) та зменшенню тривалості стаціонарного лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До плану обстеження пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом, ожирінням за коморбідності з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою, крім загальноприйнятих інструментальних та лабораторних методів дослідження, рекомендовано включити дослідження вмісту в крові глюкози, інсуліну, ліпідограми, вмісту в крові глутатіону відновленого, середньомолекулярних пептидів, обчислення лейкоцитарних індексів інтоксикації, вмісту в крові монооксиду нітрогену, Д–димеру, фібриногену, ПТІ, АТІІІ, параметрів системного протеолізу та фібринолізу.

2. До плану обстеження пацієнтів із негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою, за коморбідності з ожирінням, крім загальноприйнятих інструментальних та лабораторних методів дослідження, рекомендовано включити ультрасонографічне дослідження печінки, дослідження морфо–функціональних параметрів печінки (оцінка клінічних та біохімічних синдромів стеатогепатиту), розгорнуту ліпідограму, вміст у крові глюкози та інсуліну натще із обчисленням HOMA IR, індексів стеатозу HSI, LFS, індексу фіброзу NAFLD FS, вміст у крові глутатіону відновленого, монооксиду нітрогену, середньомолекулярних пептидів, показників інтенсивності протеолізу, фібринолізу, коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу.

3. До базисного лікування хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, за коморбідності з неалкогольним стеатогепатитом та ожирінням, рекомендоване додавання етилметилгідроксипіридину сукцинату по 100 мг (5% розчин 2 мл) 1 раз на добу внутрішньовенно краплинно (розчинивши в ізотонічному розчині натрію хлориду 200 мл) разом із альфа–ліпоєвою кислотою 600 мг 1 р/д упродовж 10 днів. Комплексна терапія сприятиме усуненню клінічних симптомів НГП, зменшення клінічних проявів та біохімічних синдромів НАСГ, зниженню ступеня гіпер– та дисліпідемії, ІР, зниженню інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксикозу, системного запалення, протеолізу, гіпоксії, зниженню ступеня пошкодження легень та печінки.

4. До лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння, за коморбідності з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною

хворобою, рекомендоване додавання комплексного метаболічного комплексу похідних амінокислот і глутатіону по 1 червоній капсулі (адеметіонін 500 мг) зранку та по 1 білій капсулі (ацетилцистеїн 250 мг, L–глутатіон відновлений 300 мг) увечері per os упродовж 30 днів. Комплексна терапія сприятиме усуненню клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, відновлення морфо–функціонального стану печінки та ендотелію, оксидантно–антиоксидантного гомеостазу, оптимізації ліпідного спектру крові, регуляції вуглеводного обміну, підсиленню фібринолізу, зниженню ступеня інсулінорезистентності, ендотоксикозу, системного протеолізу, ступеня стеатозу печінки та гальмуванню фіброзувальних реакцій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Барна ОМ, Корост ЯВ. Оцінка ефективності, переносності та безпечності препарату адеметіоніну у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із синдромом внутрішньопечінкового холестазу. Відкрите порівняльне багатоцентрове рандомізоване проспективне дослідження HEPARD. Сучасна гастроентерологія.2023;(4):41–51. doi: 10.30978/MG–2023–4–41.

2. Господарський ІЯ, Прокопчук О.В. Медикаментозні ураження печінки у пацієнток після цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози: можливості корекції. Укр. мед. часопис, 2022; VII/VIII 4 (150):2–6. DOI: 10.32471/umj.1680–3051.150.231707.

3. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics): Навчальний посібник. К.:Вістка, 2018. 208 с.

4. Давидова НВ, Мещишен ІФ. Вплив екстракту родіоли рідкого на показники оксидантно–антиоксидантної системи печінки та крові щурів за умов in vitro. Фармац. журн., 2004; 4:95–97.

5. Діденко В.І., Меланіч С.Л., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П., Бочаров Г.І. Нові підходи до діагностики та ведення хворих на метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки з імунною відповіддю до SARS–CoV–2. Гастроентерологія, 2025.59(2): 31–38 doi: 10.22141/2308–2097.59.2.2025.674

6. Магаляс ВМ, Міхеєв АО, Роговий ЮЄ, Щербініна АВ, Турчинець ТГ, Чіпко ТМ. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково–дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Чернівці: Буковинська державна медична академія; 2001. 42 с.

7. Мандрик О, Рачинська І, Баблонюк А. Зміни показників амінотрансфераз у пацієнтів з негоспітальною пневмонією за коморбідності зі стеатотичною хворобою печінки. In: Proceedings of the XIX International Scientific and Practical Conference Introduction of new technologies to improve education; 2024 May 13-15; Rome, Italy. Rome; 2024, p. 215.

8. Мещишен ІФ, Григор'єва НП. Глутатіонова система організму за норми та патології. Укр. біохім. журн, 2002;74(4А):103.

9. Міністерство охорони здоров'я України. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика». Київ, 2019. 94с.

10. Міністерство охорони здоров'я України. Клінічна настанова, заснована на доказах «Ожиріння у дорослих» [Інтернет]. Київ, 2023. 108 с. [цитовано 2021 Сер 08]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp–content/uploads/2023/03/2023–kn–ozhyrinnya.pdf

11. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID–19)» №762 від 02.04.2020.

12. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2009 [цитовано 2021 Вер 03]. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010–09#Text

13. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дорослих». Наказ Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 3.03.2023 № 427 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2023. [цитовано 2023 бер 10]. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0427282–23#Text

14. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико–технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.11.2014 № 826. [Інтернет]. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: «Неалкогольний стеатогепатит». Київ: МОЗ України; 2014 [цитовано 2021 Сер 10]. Доступно: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014_11_06&an=19

15. Перцева Т.О., Бєлослудцева К.О., Кірєєва Т.В., Конопкіна Л.І., Крихтіна М.А., Басіна Б.О., Матикіна Н.Н., Турчин М.О. Негоспітальна пневмонія на тлі коронавірусної хвороби (COVID–19): принципи діагностики й визначення факторів ризику обтяження патологічного процесу. Медичні перспективи. 2020.25(3):50–61

16. Півторак К, Феджага І. Ожиріння, запалення та неалкогольна жирова хвороба печінки. Матеріали конференцій МЦНД, 2022. https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/mcnd/article/view/19058

17. Півторак КВ, Яковлева ОО, Пашинський ЯМ, Мазур ГМ, Маслоїд ТМ. Проблеми діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки та метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2022; 26(2): 335–338. doi: 10.31393/reports–vnmedical–2022–26(2)–28

18. Півторак КВ. Ендотеліальна дисфункція та неалкогольна жирова хвороба печінки: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2022. 192 с.

19. Рачинська І, Хухліна О. Ефективність застосування комплексу похідних амінокислот при жировій хворобі печінки у хворих на негоспітальну пневмонію. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11(57):3570-84. doi: 10.52058/2786-4952-2025-11(57)-3570-3584%20

20. Рачинська І, Хухліна О. Гіперкоагуляційні та фіброзувальні маркери прогресування неалкогольного стеатогепатиту при COVID-19-асоційованій негоспітальній пневмонії. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2026;1:2628-38. doi: 10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2628-2638

21. Рачинська ІВ, Хухліна ОС, Мандрик ОЄ. Вплив гострої коронавірусної хвороби на печінкову тканину (огляд літератури). Art of Medicine. 2023;2:234-7. doi 10.21802/artm.2023.2.26.234

22. Рачинська І, Мандрик О, Гальченко Б. Клінічний перебіг стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією. In: Proceedings of the 5th International scientific and

practical conference «European congress of scientific achievements»; 2024 May 20-22; Barcelona, Spain. Barcelona; 2024, p. 95.

23. Рачинська І, Мандрик О, Йоник В. Особливості впливу вірусу sars-cov-2 на печінкову тканину. In: Proceedings of the 9th International Scientific and Practical Conference «Current challenges of science and education»; 2024 May 6-8; Berlin, Germany. Berlin; 2024, p. 130.

24. Рачинська І, Хухліна О. Динаміка показників ліпідного спектру крові у пацієнтів зі стеатотчиною хворобою печінки та негоспітальною пневмонією. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2025 Лис 5–6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 68.

25. Рачинська І, Хухліна О. Ефективність етилметилгідроксипіридину сукцинату в комплексній терапії негоспітальної пневмонії середньої тяжкості у хворих із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2025 Лис 5–6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 58.

26. Рачинська І, Хухліна О. Зміна показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на стеатотичну хворобу печінки, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування комплексом похідних амінокислот. В: Матеріали XIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Клінічна фармакологія як невід’ємне досягнення позитивного результату роботи лікаря та фармацевта»; 2025 Лис 13-14; Вінниця. Вінниця; 2025, с. 71-3.

27. Рачинська І, Хухліна О. Зміни біохімічних показників маркерів пошкодження та функціонального стану печінки у пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки за ізольованого перебігу та коморбідності з негоспітальною пневмонією. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2024 Лис 6-7; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 29.

28. Рачинська І, Хухліна О. Зміни біохімічних показників у пацієнтів на негоспітальну пневмонію за коморбідності з стеатотичною хворобою печінки, асоційованою з метаболічною дисфункцією. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2025 Лис 5–6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 58.

29. Рачинська І. Features of ultrasonographic changes in liver tissue in comorbid course of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and community-acquired pneumonia. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з між нар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 3, 5, 10; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 140-1.

30. Рачинська І. Вплив вірусу SARS-COV-2 на печінкову тканину за коморбідності зі стеатотичною хворобою печінки. В: Матеріали 105-ї підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (присвячена 80-річчю БДМУ); 2024 Лют 5, 7, 12; Чернівці. Чернівці; 2024, с. 160-1.

31. Рачинська І. Застосування ліпіну в комплексній терапії COVID-асоційованих пневмоній. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з між нар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 6, 8, 13; Чернівці. Чернівці; 2023, с. 160-1.

32. Сагайдак ТК, Скороходова НО, Комісарова ОС. Клінічні прояви негоспітальної пневмонії у пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID–19): огляд літератури. Family medicine. European practices / Сімейна медицина. Європейські практики 2025.3(113): 92–99. doi: 10.30841/2786–720X.3.2025.339912

33. Самчук ОО, Капустинська ОС, Скляров ЄЯ. Поширеність деяких коморбідних станів при коронавірусній хворобі. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(4):66–72. doi:10.24061/1727– 4338.XX.4.78.2021.8.

34. Степанов Ю.М, Косинська С.В, Горбунцова В.І, Кленіна І.А, Петішко О.П. Клініко–лабораторне та інструментальне дослідження ефективності та безпечності гепатотропного комплексу Ліводінол. Гастроентерологія, 2022; 56 (3): 58–66.

35. Степанов Ю.М., Діденко В.І., Кленіна І.А., Галінський О.О., Гайдар Ю.А., Петішко О.П. Оцінка ефективності застосування комплексу адеметіоніну, L–глутатіону, N–ацетилцистеїну (Ліводінол) при токсичному ураженні печінки (експериментальне дослідження). Гастроентерологія. 2023.57(2): 120–126

36. Степанов ЮМ, Косинська СВ, Горбунцова ВІ, Кленіна ІА, Петішко ОП. Особливості впливу комплексу Ліводінол® у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (власне дослідження). Укр. мед. часопис, 2022. 5 (151):2–7. doi: 10.32471/umj.1680–3051.151.235703

37. Ткач СМ, Чеверда Т.Л Перспективні терапевтичні мішені та препарати при лікуванні неалкогольного стеатогепатиту. Гастроентерологія, 2023.57(1): 62–68.

38. Хухліна ОС, Антонів АА, Воєвідка ОС, Кузьмінська ОБ. Ефективність метаболічного впливу аденозилметіоніну та мельдонію на показники ліпідного спектру крові та інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічної хвороби нирок I–II стадії. Запорізький мед. журнал. 2018. 20, 1(106): 51–57. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2018_20_1_11

39. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Смандич В. С. Мандрик ОЄ. Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки в залежності від її форми. Український центр наукової медичної інформації та патентно–ліцензійної роботи (УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ). Перелік наукової (науково–технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 9). Київ, 2023. С.54–55. Реєстр. № 34/9/23

40. Хухліна О, Рачинська І, Мандрик О, Ткач Є. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):46-55. doi: 10.35339/ekm.2024.93.1.krm

41. Хухліна О, Рачинська І. Динаміка клінічних синдромів, показників сатурації кисню та оксидантно-антиоксидантного гомеостазу під впливом етилметилгідроксипіридину сукцинату у хворих на негоспітальну пневмонію середньої тяжкості за коморбідності зі стеатотичною хворобою печінки,

асоційованою з метаболічною дисфункцією. Клінічна та експериментальна патологія. 2025;24(3):47-54. doi: 10.24061/1727-4338.XXIV.3.93.2025.07

42. Хухліна О, Рачинська І. Особливості ліпідного метаболізму та індексів стеатозу печінки у хворих на стеатотичну хворобу печінки, асоційовану з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією. Буковинський медичний вісник. 2025;29(4):95-102. doi: 10.24061/2413-0737.29.4.116.2025.16

43. Хухліна ОС, Рачинська ІВ. Динаміка клінічних та біохімічних синдромів та показників регуляції вуглеводного обміну у хворих на стеатотичну хворобу печінки та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування комплексом похідних амінокислот. Art of Medicine. 2026;(1).

44. Хухліна ОС, Рачинська ІВ. Особливості перебігу негоспітальної пневмонії коронавірусної етіології у хворих на стеатотичну хворобу печінки, асоційовану з метаболічною дисфункцією. Запорізький медичний журнал. 2026;(1).

45. Чурсіна ТЯ, Міхалєв КО. Особливості ведення хворих на негоспітальну пневмонію із супутньою патологією: обґрунтування доцільності використання антигіпоксантів на прикладі етилметилгідроксипіридину сукцинату. Медицина невідкладних станів. 2020;16(7): 19–27.

46. Šisl D, Planinić P, Novak S, Filipović M, Flegar D, Šućur A, et al. Modulation of Notch signaling pathway in activated hepatic stellate cells does not ameliorate the outcome of liver fibrosis in carbon tetrachloride and DDC–feeding models. Front Pharmacol. 2024 Oct 28;15:1440236. doi: 10.3389/fphar.2024.1440236.

47. Abdelhameed F, Kite C, Lagojda L, Dallaway A, Chatha KK, Chaggar SS, et al. Non–invasive scores and serum biomarkers for fatty liver in the era of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD): A comprehensive review from NAFLD to MAFLD and MASLD. Curr Obes Rep. 2024 Sep;13(3):510–531. doi: 10.1007/s13679–024–00574–z.

48. AbiMansour J, Chin JY, Kaur J, Vargas EJ, Abu Dayyeh BK, Law R, et al. Endoscopic ultrasound–based shear wave elastography for detection of advanced liver disease. J Clin Gastroenterol. 2025 Mar 1;59(3):256–261. doi: 10.1097/MCG.0000000000002013.

49. Agarwal B, Cañizares RB, Saliba F, Ballester MP, Tomescu DR, Martin D, et al. Randomized, controlled clinical trial of the DIALIVE liver dialysis device versus standard of care in patients with acute–on– chronic liver failure. J Hepatol. 2023 Jul;79(1):79–92. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.013.

50. Ahmed ES, Mohamed HE, Farrag MA. Luteolin loaded on zinc oxide nanoparticles ameliorates non–alcoholic fatty liver disease associated with insulin resistance in diabetic rats via regulation of PI3K/AKT/FoxO1 pathway. Int J Immunopathol Pharmacol. 2022 Jan–Dec;36:3946320221137435. doi: 10.1177/03946320221137435.

51. Ahn SB. Noninvasive serum biomarkers for liver steatosis in nonalcoholic fatty liver disease: Current and future developments. Clin Mol Hepatol. 2023 Feb;29(Suppl):S150–S156. doi: 10.3350/cmh.2022.0362.

52. Akbar FN, Choirida SR, Muttaqin AZ, Ekayanti F, Nisa H, Hendarto H. Telemedicine as an Option for Monitoring Metabolic Dysfunction–Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) Patients Facing the COVID–19 Pandemic: A Systematic Review and Meta–Analysis. J Pers Med. 2024 Mar 2;14(3):281. doi: 10.3390/jpm14030281.

53. Akkız H, Gieseler RK, Canbay A. Liver fibrosis: From basic science towards clinical progress, focusing on the central role of hepatic stellate cells. Int J Mol Sci. 2024 Jul 18;25(14):7873. doi: 10.3390/ijms25147873.

54. Alahyari S, Rajaeinejad M, Jalaeikhoo H, Chegini L, Almasi Aghdam M, Asgari A, et al. Immunological evaluation of patients with 2019 novel coronavirus pneumonia: CD4+ and CD16+ cells may predict severity and prognosis. PLoS One. 2022 Aug 5;17(8):e0268712. doi: 10.1371/journal.pone.0268712.

55. Almomani A, Kumar P, Onwuzo S, Boustany A, Krishtopaytis E, Hitawala A, et al. Epidemiology and prevalence of lean nonalcoholic fatty liver disease and associated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and cardiovascular outcomes in the United States: a population–based study and review of literature. J Gastroenterol Hepatol. 2023 Feb;38(2):269–273. doi: 10.1111/jgh.16049.

56. American Association for the Study of Liver Diseases, Latin American Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of the Liver. A call for unity:

The path towards a more precise and patient–centric nomenclature for NAFLD. Hepatology. 2023 Jul 1;78(1):3–5. doi: 10.1097/HEP.0000000000000412.

57. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB–4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non–alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. BMC Gastroenterol. 2021 Dec 3;21(1):453. doi: 10.1186/s12876–021–02038–3.

58. An L, Wirth U, Koch D, Schirren M, Drefs M, Koliogiannis D, et al. The role of gut–derived lipopolysaccharides and the intestinal barrier in fatty liver diseases. J Gastrointest Surg. 2022 Mar;26(3):671–683. doi: 10.1007/s11605–021–05188–7.

59. Anstee QM, Lucas KJ, Francque S, Abdelmalek MF, Sanyal AJ, Ratziu V, et al. Tropifexor plus cenicriviroc combination versus monotherapy in nonalcoholic steatohepatitis: Results from the phase 2b TANDEM study. Hepatology. 2023 Oct 1;78(4):1223–1239. doi: 10.1097/HEP.0000000000000439.

60. Ashmawy RE, Blyuss O, Nikolova D, Pavlov CS, Gluud C, Andrenacci PJ. Bile acids for metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2025 Sep 2;9(9):CD014850. doi: 10.1002/14651858.CD014850.

61. Askari M, Faryabi R, Mozaffari H, Darooghegi Mofrad M. The effects of N–Acetylcysteine on serum level of inflammatory biomarkers in adults. Findings from a systematic review and meta–analysis of randomized clinical trials. Cytokine. 2020 Nov;135:155239. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155239.

62. Backer S, Khanna D. The lasting effects of COVID–19 on the progression of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD). Cureus. 2023 Sep 14;15(9):e45231. doi: 10.7759/cureus.45231.

63. Baden KER, McClain H, Craig E, Gibson N, Draime JA, Chen AMH. S–Adenosylmethionine (SAMe) for Liver Health: A Systematic Review. Nutrients. 2024; 16(21):3668. doi.org:10.3390/nu16213668

64. Bandyopadhyay S, Samajdar SS, Das S. Effects of saroglitazar in the treatment of non–alcoholic fatty liver disease or non–alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta–analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2023 Aug;47(7):102174. doi: 10.1016/j.clinre.2023.102174.

65. Barreby E, Chen P, Aouadi M. Macrophage functional diversity in NAFLD – more than inflammation. Nat Rev Endocrinol. 2022 Aug;18(8):461–472. doi: 10.1038/s41574–022–00675–6.

66. Bassal T, Basheer M, Boulos M, Assy N. Nonalcoholic fatty liver disease–a concise review of noninvasive tests and biomarkers. Metabolites. 2022 Nov 5;12(11):1073. doi: 10.3390/metabo12111073.

67. Bellanti F, Vendemiale G. Coronavirus disease 2019 and non–alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2021 Sep 27;13(9):969–978. doi: 10.4254/wjh.v13.i9.969.

68. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID–19: angiotensin–converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS–CoV–2 infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021 May;40(5):905–919. doi: 10.1007/s10096–020–04138–6.

69. Bo T, Gao L, Yao Z, Shao S, Wang X, Proud CG, et al. Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease. Cell Metab. 2024 May 7;36(5):947–968. doi: 10.1016/j.cmet.2024.04.006.

70. Boulos M, Mousa RS, Jeries N, Simaan E, Alam K, Bulus B, Assy N. Hidden in the Fat: Unpacking the Metabolic Tango Between Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease and Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 2025 Apr 7;26(7):3448. doi: 10.3390/ijms26073448.

71. Bourebaba N, Marycz K. Hepatic stellate cells role in the course of metabolic disorders development – A molecular overview. Pharmacol Res. 2021 Aug;170:105739. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105739.

72. Boursier J, Hervé H, Roux M, Abdelmalek MF, Francque SM, Broqua P, et al. Biomarkers of histological response in lanifibranor–treated patients with metabolic dysfunction–associated steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Mar 17:S1542–3565(25)00204–6. doi: 10.1016/j.cgh.2024.12.039.

73. Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP, Castille JM, Poynard T, Soldevila–Pico C, et al. Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. J Investig Med. 2019;67(2):303–11. doi: 10.1136/jim–2018–000864

74. Busuyi SJ, Ajose AO, Ojo OS, Adekanle O, Smith OS, Ajala AO, et al. Assessment of serum laminin and hyaluronic acid as markers of hepatic fibrosis in patients with chronic Hepatitis B. Niger Med J. 2025 Apr 3;66(1):156–164. doi: 10.71480/nmj.v66i1.653.

75. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID–19: Abnormal liver function tests. J Hepatol. 2020 Sep;73(3):566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.

76. Cajanding RJM. Silent hypoxia in COVID–19 pneumonia: State of knowledge, pathophysiology, mechanisms, and management. AACN Adv Crit Care. 2022 Jun 15;33(2):143–153. doi: 10.4037/aacnacc2022448.

77. Calle RA, Amin NB, Carvajal–Gonzalez S, Ross TT, Bergman A, Aggarwal S, et al. ACC inhibitor alone or co–administered with a DGAT2 inhibitor in patients with non–alcoholic fatty liver disease: two parallel, placebo–controlled, randomized phase 2a trials. Nat Med. 2021 Oct;27(10):1836–1848. doi: 10.1038/s41591–021–01489–1.

78. Campos–Murguía A, Ruiz–Margáin A, González–Regueiro JA, Macías–Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non–alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2020 Oct 21;26(39):5919–5943. doi: 10.3748/wjg.v26.i39.5919.

79. Cano Contreras AD, Del Rocío Francisco M, Vargas Basurto JL, Gonzalez–Gomez KD, Amieva–Balmori M, Roesch Dietlen F, Remes–Troche JM. Effect of alpha–lipoic acid and Silybum marianum supplementation with a Mediterranean diet on metabolic dysfunction–associated steatosis. World J Hepatol. 2025 Jan 27;17(1):101704. doi: 10.4254/wjh.v17.i1.101704.

80. Cao P, Wang Y, Zhang C, Sullivan MA, Chen W, Jing X, et al. Quercetin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) via the promotion of AMPK–mediated hepatic mitophagy. J Nutr Biochem. 2023 Oct;120:109414. doi: 10.1016/j.jnutbio.2023.109414.

81. Capelo–Diz A, Lachiondo–Ortega S, Fernández–Ramos D, Cañas–Martín J, Goikoetxea–Usandizaga N, Serrano–Maciá M, et al. Hepatic levels of S–adenosylmethionine regulate the adaptive response to fasting. Cell Metab. 2023 Aug 8;35(8):1373–1389.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2023.07.002.

82. Cataldo I, Sarcognato S, Sacchi D, Cacciatore M, Baciorri F, Mangia A, et al. Pathology of non–alcoholic fatty liver disease. Pathologica. 2021 Jun;113(3):194–202. doi: 10.32074/1591–951X–242.

83. Cavaillon JM. During sepsis and COVID–19, the pro–inflammatory and anti–inflammatory responses are concomitant. Clin Rev Allergy Immunol. 2023 Oct;65(2):183–187. doi: 10.1007/s12016–023–08965–1.

84. Chan WK, Wong VW, Adams LA, Nguyen MH. MAFLD in adults: non–invasive tests for diagnosis and monitoring of MAFLD. Hepatol Int. 2024 Oct;18(Suppl 2):909–921. doi: 10.1007/s12072–024–10661–x.

85. Chang D., Chang X., He Y., Tan K.J.K. The determinants of COVID–19 morbidity and mortality across countries. Sci. Rep. 2022;12:5888. doi: 10.1038/s41598–022–09783–9.

86. Chen H, Chen Q. COVID–19 Pandemic: Insights into Interactions between SARS–CoV–2 Infection and MAFLD. Int J Biol Sci. 2022 Jul 11;18(12):4756–4767. doi: 10.7150/ijbs.72461.

87. Chen Y, Xie C, Lei Y, Ye D, Wang L, Xiong F, et al Theabrownin from Qingzhuan tea prevents high–fat diet–induced MASLD via regulating intestinal microbiota. Biomed Pharmacother. 2024 May;174:116582. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116582.

88. Cho Y, Chang Y, Ryu S, Wild SH, Byrne CD. Synergistic effect of non–alcoholic fatty liver disease and history of gestational diabetes to increase risk of type 2 diabetes. Eur J Epidemiol. 2023 Aug;38(8):901–911. doi: 10.1007/s10654–023–01016–1.

89. Colapietro F, Viganò M, Cerini F, Plebani R, Savino A, Calabrese MP, et al. Incidence and predictors of complications following percutaneous liver biopsy: A large italian multicentre study. Liver Int. 2025 May;45(5):e70078. doi: 10.1111/liv.70078.

90. Collins SP, Shotwell MS, Strich JR, Gibbs KW, de Wit M, Files DC, et al.; ACTIV–4 Host Tissue Investigators. Fostamatinib for hospitalized adults with COVID–19 and hypoxemia: A randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2024 Dec 2;7(12):e2448215. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.48215.

91. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Bull Med Ethics. 2002;182:17–23.

92. Cui WT, Xue HR, Wei DF, Feng XY, Wang K. Prospects of elafibranor in treating alcohol–associated liver diseases. World J Gastroenterol. 2025 Jan 14;31(2):99549. doi: 10.3748/wjg.v31.i2.99549.

93. Díaz LA, Idalsoaga F, Cannistra M, Candia R, Cabrera D, Barrera F, et al. High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in COVID–19: A systematic review and meta–analysis of autopsy data. World J Gastroenterol. 2020 Dec 28;26(48):7693–7706. doi: 10.3748/wjg.v26.i48.7693.

94. da Silva Pereira ENG, Franco RLC, Santos RDCD, Daliry A. Statins and non–alcoholic fatty liver disease: A concise review. Biomed Pharmacother. 2025 Feb;183:117805. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117805.

95. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta–analysis. World J Clin Cases. 2020 Nov 6;8(21):5235–5249. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5235.

96. Do A, Zahrawi F, Mehal WZ. Therapeutic landscape of metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (MASH). Nat Rev Drug Discov. 2025 Mar;24(3):171–189. doi: 10.1038/s41573–024–01084–2.

97. Ebrahimi–Mameghani M, Asghari S, Naeini F, Taghizadeh M, Hamedi–Shahraki S, Amirkhizi F. Assessing the clinical and biochemical efficacy of alpha–lipoic acid in patients with non–alcoholic fatty liver disease: A randomized placebo–controlled clinical trial. Journal of Functional Foods, 2024;114:106050. doi.org:10.1016/j.jff.2024.106050.

98. Erdogan MM, Erdogan MA, Koc S, Yalcin A, Turk A, Yetkin EA. Hepatoprotective effects of N–acetylcysteine on liver injury by irisin upregulation and oxidative stress reduction in diabetic rats. Egypt Liver Journal, 2023;13:33. doi.org:10.1186/s43066–023–00271–x.

99. Erhardtsen E, Rasmussen DGK, Frederiksen P, Leeming DJ, Shevell D, Gluud LL, et al. Determining a healthy reference range and factors potentially influencing PRO–C3 – A

biomarker of liver fibrosis. JHEP Rep. 2021 Jul 10;3(4):100317. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100317.

100. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus–driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. Gastroenterology. 2020 May;158(7):1999–2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.

101. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD). J. Hepatol. 2024 Jun 7;81(3):492–542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.

102. Falamarzi K, Malekpour M, Tafti MF, Azarpira N, Behboodi M, Zarei M. The role of FGF21 and its analogs on liver associated diseases. Front Med (Lausanne). 2022 Nov 15;9:967375. doi: 10.3389/fmed.2022.967375.

103. Fang J, Yu CH, Li XJ, Yao JM, Fang ZY, Yoon SH, et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Nov 8;12:997018. doi: 10.3389/fcimb.2022.997018.

104. Farhadi S, Mohammadi S, AlKindi AY, Al–Amri IS. Therapeutic potential of elafibranor in alcohol–associated liver disease: Insights into macrophage modulation and fibrosis reduction. World J Biol Chem. 2025 Mar 5;16(1):104535. doi: 10.4331/wjbc.v16.i1.104535.

105. Fassan M, Mescoli C, Sbaraglia M, Guzzardo V, Russo FP, Fabris R, et al. Liver histopathology in COVID–19 patients: A mono–Institutional series of liver biopsies and autopsy specimens. Pathol Res Pract. 2021 May;221:153451. doi: 10.1016/j.prp.2021.153451.

106. Feng G, Targher G, Byrne CD, Yilmaz Y, Wai–Sun Wong V, Adithya Lesmana CR, et al. Global burden of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease, 2010 to 2021. JHEP Rep. 2024 Nov 14;7(3):101271. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101271.

107. Frączek J, Sowa A, Agopsowicz P, Migacz M, Dylińska–Kala K, Holecki M. Non–invasive tests as a replacement for liver biopsy in the assessment of MASLD. Medicina (Kaunas). 2025 Apr 16;61(4):736. doi: 10.3390/medicina61040736.

108. Fujimoto S, Endo M, Tonomura S, Tsuji F, Haraguchi H, Hasegawa K, et al. Therapeutic Potential of Emricasan, a Pan–Caspase Inhibitor, in Reducing Cell Death and Extracellular Matrix Accumulation in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. Cells. 2025; 14(7):498. https://doi.org/10.3390/cells14070498

109. Gîlcă–Blanariu GE, Budur DS, Mitrică DE, Gologan E, Timofte O, Bălan GG, et al. Advances in noninvasive biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease. Metabolites. 2023 Oct 29;13(11):1115. doi: 10.3390/metabo13111115.

110. Gancheva S, Roden M, Castera L. Diabetes as a risk factor for MASH progression. Diabetes Res Clin Pract. 2024 Nov;217:111846. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111846.

111. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. J Dig Dis. 2020 Mar;21(3):125–126. doi: 10.1111/1751–2980.12851.

112. Gawrieh S, Wilson LA, Yates KP, Cummings OW, Vilar–Gomez E, Ajmera V, et al. Relationship of ELF and PIIINP with liver histology and response to vitamin E or pioglitazone in the PIVENS trial. Hepatol Commun. 2021 Feb 5;5(5):786–797. doi: 10.1002/hep4.1680.

113. Genazzani AD, Battipaglia C, Rusce L, Prampolini G, Aio C, Ricciardiello F, et al. Alpha lipoic acid administration improved both peripheral sensitivity to insulin and liver clearance of insulin reducing potential risk of diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese PCOS patients. Gynecol Endocrinol. 2024 Apr 15;40(1):2341701. doi: 10.1080/09513590.2024.2341701.

114. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? Clin Mol Hepatol. 2023 Feb;29(Suppl):S17–S31. doi: 10.3350/cmh.2022.0367.

115. Graf M, Graf C, Ziegelmayer S, Marka AW, Makowski M, Teumer Y, et al. Complications of image–guided liver biopsies: Results of a nationwide database analysis. PLoS One. 2025 Jun 2;20(5):e0323695. doi: 10.1371/journal.pone.0323695.

116. Graupera I, Thiele M, Serra–Burriel M, Caballeria L, Roulot D, Wong GL, et al.; Investigators of the LiverScreen Consortium. Low accuracy of FIB–4 and NAFLD fibrosis scores for screening for liver fibrosis in the population. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Nov;20(11):2567–2576.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.034.

117. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. Anal Biochem. 1982;126(1):131–8. doi: 10.1016/0003–2697(82)90118–X

118. Green V, Lin J, McGrath M, Lloyd A, Ma P, Higa K, et al. FIB–4 reliability in patients with severe obesity: Lower cutoffs needed? J Clin Gastroenterol. 2024 Sep 1;58(8):825–829. doi: 10.1097/MCG.0000000000001937.

119. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al.; China Medical Treatment Expert Group for COVID–19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID–19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J. 2020 May 14;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547–2020.

120. Guarino M, Cossiga V, Cutolo FM, Attanasio MR, Lieto R, Morisco F. COVID–19 and Fatty Liver Disorders. J Clin Med. 2023 Jun 27;12(13):4316. doi: 10.3390/jcm12134316.

121. Gubergrits NB Ademetionine: from pharmacology to the clinical efficacy. Clinical application and its perspectives based on evidence–based medicine. Herald of Pancreatic Club, 2025.66(1): https://doi.org/10.33149/vkp.2025.01.02

122. Han AL. Validation of fatty liver index as a marker for metabolic dysfunction–associated fatty liver disease. Diabetol Metab Syndr. 2022 Mar 22;14(1):44. doi: 10.1186/s13098–022–00811–2.

123. Har–Zahav A, Tobar A, Fried S, Sivan R, Wilkins BJ, Russo P, et al. Oral N–acetylcysteine ameliorates liver fibrosis and enhances regenerative responses in Mdr2 knockout mice. Sci Rep. 2024 Nov 3;14(1):26513. doi: 10.1038/s41598–024–78387–2.

124. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. N Engl J Med. 2024 Feb 8;390(6):497–509. doi: 10.1056/NEJMoa2309000.

125. Hepatology Group, Chronic Disease Management Branch, China Medicinal Biotechnology Association. Multidisciplinary expert consensus on bicyclol in prevention and treatment of inflammatory liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1746–1756. doi: 10.12449/JCH240906

126. Hernández A, Geng Y, Sepúlveda R, Solís N, Torres J, Arab JP, et al. Chemical hypoxia induces pro–inflammatory signals in fat–laden hepatocytes and contributes to cellular crosstalk with Kupffer cells through extracellular vesicles. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020 Jun 1;1866(6):165753. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165753.

127. Horn P, Tacke F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis. Cell Metab. 2024 Jul 2;36(7):1439–1455. doi: 10.1016/j.cmet.2024.05.003.

128. Hosseini Shabanan S, Martins VF, Wolfson T, Weeks JT, Ceriani L, Behling C, et al. MASLD: What we have learned and where we need to go–a call to action. Radiographics. 2024 Nov;44(11):e240048. doi: 10.1148/rg.240048.

129. Hosseinpour–Arjmand S, Hamedi–Shahraki S, Ebrahimi–Mameghani M, et al. The effect of alpha–lipoic acid on liver function and metabolic markers in obese patients with non–alcoholic fatty liver disease: A double – blind randomized controlled trial. Iranian Red Crescent Medical Journal (IRCMJ),2024,20(3):1–11.10.5812/ircmj.65925.

130. Hu Y, Sun C, Chen Y, Liu YD, Fan JG. Pipeline of new drug treatment for non–alcoholic fatty liver disease/metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease. J Clin Transl Hepatol. 2024 Sep 28;12(9):802–814. doi: 10.14218/JCTH.2024.00123.

131. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30183–5.

132. Huttasch M, Roden M, Kahl S. Obesity and MASLD: Is weight loss the (only) key to treat metabolic liver disease? Metabolism. 2024 Aug;157:155937. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155937.

133. Huttman M, Parigi TL, Zoncapè M, Liguori A, Kalafateli M, Noel–Storr AH, et al. Liver fibrosis stage based on the four factors (FIB–4) score or Forns index in adults with chronic hepatitis C. Cochrane Database Syst Rev. 2024 Aug 13;8(8):CD011929. doi: 10.1002/14651858.CD011929.pub2.

134. Hydes T, Alam U, Cuthbertson DJ. The impact of macronutrient intake on non–alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Too much fat, too much carbohydrate, or just too many calories? Front Nutr. 2021 Feb 16;8:640557. doi: 10.3389/fnut.2021.640557.

135. Idalsoaga F, Ayares G, Arab JP, Díaz LA. COVID–19 and indirect liver injury: A narrative synthesis of the evidence. J Clin Transl Hepatol. 2021 Oct 28;9(5):760–768. doi: 10.14218/JCTH.2020.00140.

136. Inoue T, Fu B, Nishio M, Tanaka M, Kato H, Tanaka M, et al. Novel therapeutic potentials of taxifolin for obesity–induced hepatic steatosis, fibrogenesis, and tumorigenesis. Nutrients. 2023 Jan 10;15(2):350. doi: 10.3390/nu15020350.

137. Ismaiel A, Dumitrascu DL. Surrogate markers in non–alcoholic steatohepatitis. Med Pharm Rep. 2021 Nov;94(Suppl No 3):S34–S37. doi: 10.15386/mpr–2511.

138. Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. Steatotic liver disease. Lancet. 2024 Nov 2;404(10464):1761–1778. doi: 10.1016/S0140–6736(24)01811–7.

139. Jagirdhar GSK, Qasba RK, Pattnaik H, Rama K, Banga A, Reddy ST, et al. Association of non–alcoholic fatty liver and metabolic–associated fatty liver with COVID–19 outcomes: A systematic review and meta–analysis. World J Gastroenterol. 2023 Jun 7;29(21):3362–3378. doi: 10.3748/wjg.v29.i21.3362.

140. Javanbakht M, Fishman J, Moloney E, Rydqvist P, Ansaripour A. early cost–effectiveness and price threshold analyses of resmetirom: an investigational treatment for management of nonalcoholic steatohepatitis. Pharmacoecon Open. 2023 Jan;7(1):93–110. doi: 10.1007/s41669–022–00370–2.

141. Jayachandran M, Qu S. Non–alcoholic fatty liver disease and gut microbial dysbiosis– underlying mechanisms and gut microbiota mediated treatment strategies. Rev Endocr Metab Disord. 2023 Dec;24(6):1189–1204. doi: 10.1007/s11154–023–09843–z.

142. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non–alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID–19: A retrospective study. J Hepatol. 2020 Aug;73(2):451–453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.

143. Jiang JJ, Zhang GF, Zheng JY, Sun JH, Ding SB. Targeting Mitochondrial ROS–Mediated Ferroptosis by Quercetin Alleviates High–Fat Diet–Induced Hepatic Lipotoxicity. Front Pharmacol. 2022 Apr 12;13:876550. doi: 10.3389/fphar.2022.876550.

144. Jiang L, Yi R, Chen H, Wu S. Quercetin alleviates metabolic–associated fatty liver disease by tuning hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammation. Animal Biotechnology, 2025;36(1):2442351. doi: 10.1080/10495398.2024.2442351.

145. Jiao B, Wang B, Liu B, Zhao J, Zhang Y. Potential impact of ezetimibe on patients with NAFLD/NASH: a meta–analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Oct 8;15:1468476. doi: 10.3389/fendo.2024.1468476. eCollection 2024.

146. Kabisch S, Markova M, Hornemann S, Sucher S, Pivovarova–Ramich O, Machann J, et al. Liver fat scores do not reflect interventional changes in liver fat content induced by high–protein diets. Sci Rep. 2021 Apr 23;11(1):8843. doi: 10.1038/s41598–021–87360–2.

147. Kakde SP, Mushtaq M, Liaqat M, Ali H, Mushtaq MM, Sarwer MA, et al. Emerging therapies for non–alcoholic steatohepatitis (NASH): A comprehensive review of pharmacological and non–pharmacological approaches. Cureus. 2024 Sep 10;16(9):e69129. doi: 10.7759/cureus.69129.

148. Kamisako T, Tanaka Y. Oltipraz ameliorates the progression of steatohepatitis in Nrf2–null mice fed a high–fat diet. J Clin Biochem Nutr. 2022 Mar;70(2):147–153. doi: 10.3164/jcbn.21–58.

149. Kamm DR, McCommis KS. Hepatic stellate cells in physiology and pathology. J Physiol. 2022 Apr;600(8):1825–1837. doi: 10.1113/JP281061.

150. Kanwal F, Neuschwander–Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2024;79(5):1212–1219. doi: 10.1097/HEP.0000000000000670.

151. Katsaros I, Sotiropoulou M, Vailas M, Papachristou F, Papakyriakopoulou P, Grigoriou M, et al. The effect of quercetin on non–alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the role of Beclin1, P62, and LC3: An experimental study. Nutrients. 2024 Dec 11;16(24):4282. doi: 10.3390/nu16244282.

152. Kaur S, Sojitra V, Zahra A, Hutchinson J, Folawemi O, Bittla P, et al. Efficacy of SGLT2 inhibitors versus pioglitazone in the treatment of non–alcoholic fatty liver disease or non–alcoholic steatohepatitis: A systematic review. Cureus. 2023 Sep 22;15(9):e45789. doi: 10.7759/cureus.45789.

153. Ke Y, Wu T, Lei X, Zhang C, Zhou J, Li J, et al. Reduced glutathione ameliorates liver function, oxidative stress and inflammation after interventional therapy for hepatocellular carcinoma. J BUON. 2020 May–Jun;25(3):1361–1367.

154. Ke Z, Fan C, Li J, Wang L, Li H, Tian W, Yu Q. Nobiletin Intake Attenuates Hepatic Lipid Profiling and Oxidative Stress in HFD–Induced Nonalcoholic–Fatty–Liver–Disease Mice. Molecules. 2023 Mar 12;28(6):2570. doi: 10.3390/molecules28062570.

155. Khukhlina O S, Hryniuk OYe, Antoniv AA. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ожирінням за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності. Сучасна гастроентерологія, 2020;4 (114): 29–36 doi: http://doi.org/10.30978/MG–2020–4–29

156. Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, Andersen P, Hansen JK, Kastrup N, et al. Using the ELF test, FIB–4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. J Hepatol. 2023 Aug;79(2):277–286. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.002.

157. Konings LAM, Miguelañez–Matute L, Boeren AMP, van de Luitgaarden IAT, Dirksmeier F, de Knegt RJ, et al. Pharmacological treatment options for metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. Eur J Clin Invest. 2025 Apr;55(4):e70003. doi: 10.1111/eci.70003.

158. Kouvari M, Valenzuela–Vallejo L, Guatibonza–Garcia V, Polyzos SA, Deng Y, Kokkorakis M, et al. Liver biopsy–based validation, confirmation and comparison of the diagnostic performance of established and novel non–invasive steatotic liver disease indexes: Results from a large multi–center study. Metabolism. 2023 Oct;147:155666. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155666.

159. Kulkarni A, Gangdany ZM, Ramagundam R, Sharma M, Padaki NR. Saroglitazar Versus Simvastatin for Metabolic and Alcohol–Associated Liver Disease (MetALD). Cureus. 2025 Jun 9;17(6):e85652. doi: 10.7759/cureus.85652.

160. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, et al. Systematic review with meta–analysis: liver manifestations and outcomes in COVID–19. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Aug;52(4):584–599. doi: 10.1111/apt.15916.

161. Kurniawan A, Hariyanto TI. Non–alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and COVID–19 outcomes: A systematic review, meta–analysis, and meta–regression. Narra J. 2023 Apr;3(1):e102. doi: 10.52225/narra.v3i1.102.

162. López–Sánchez GN, Montalvo–Javé E, Domínguez–Perez M, Antuna–Puente B, Beltrán–Anaya FO, Hidalgo–Miranda A, et al. Hepatic mir–122–3p, mir–140–5p and mir–148b–5p expressions are correlated with cytokeratin–18 serum levels in MAFLD. Ann Hepatol. 2022 Nov–Dec;27(6):100756. doi: 10.1016/j.aohep.2022.100756.

163. Lau HC, Zhang X, Yu J. Gut microbiome in metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease and associated hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2025 Sep;22(9):619–638. doi: 10.1038/s41575–025–01089–1.

164. Laudatio auf Rüdiger E. Scharf. Hamostaseologie. 2021 Dec;41(6):425–426. doi: 10.1055/a–1370–0394.

165. Lee J, Vali Y, Boursier J, Duffin K, Verheij J, Brosnan MJ, et al. Accuracy of cytokeratin 18 (M30 and M65) in detecting non–alcoholic steatohepatitis and fibrosis: A systematic review and meta–analysis. PLoS One. 2020 Sep 11;15(9):e0238717. doi: 10.1371/journal.pone.0238717.

166. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, Zafarmand MH. Prognostic accuracy of FIB–4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD–related events: A systematic review. Liver Int. 2021 Feb;41(2):261–270. doi: 10.1111/liv.14669.

167. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non–alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. Clin Mol Hepatol. 2023 Jan;29(1):77–98. doi: 10.3350/cmh.2022.0237.

168. Li G, Zhang X, Lin H, Liang LY, Wong GL, Wong VW. Non–invasive tests of non–alcoholic fatty liver disease. Chin Med J (Engl). 2022 Jan 27;135(5):532–546. doi: 10.1097/CM9.0000000000002027.

169. Li HY, Huang SY, Zhou DD, Xiong RG, Luo M, Saimaiti A, et al. Theabrownin inhibits obesity and non–alcoholic fatty liver disease in mice via serotonin–related signaling pathways and gut–liver axis. J Adv Res. 2023 Oct;52:59–72. doi: 10.1016/j.jare.2023.01.008.

170. Li L, Yu J, Zhou Z. Association between platelet indices and non–alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta–analysis. Rev Esp Enferm Dig. 2024. Vol. 116, No 5. P. 264–273. doi: 10.17235/ reed.2022.9142/2022.

171. Li N, Cui C, Xu J, Mi M, Wang J, Qin Y. Quercetin intervention reduced hepatic fat deposition in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double–blind, placebo–controlled crossover clinical trial. Am J Clin Nutr. 2024 Sep;120(3):507–517. doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.07.013.

172. Li SZ, Zhang NN, Yang X, Huang TQ, Lin Y, Jiang ZM, et al. Nobiletin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by regulating gut microbiota and myristoleic acid metabolism. J Agric Food Chem. 2023 May 17;71(19):7312–7323. doi: 10.1021/acs.jafc.2c08637.

173. Li W, Yang Y, Yang L, Chang N, Li L. Monocyte–derived Kupffer cells dominate in the Kupffer cell pool during liver injury. Cell Rep. 2023 Oct 31;42(10):113164. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113164.

174. Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, Wu J, Wang Y. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. Lipids Health Dis. 2024 Apr 22;23(1):117. doi: 10.1186/s12944–024–02108–x.

175. Lin X, Mai M, He T, Huang H, Zhang P, Xia E, et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta–analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2022 Jun;16(6):537–545. doi: 10.1080/17474124.2022.2083605.

176. Liu F, Lv J, Chen Y, Wang L, Liu Z, Li X. Lipoic acid in metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease: a review. Nutr Metab (Lond). 2025 Jun 7;22(1):56. doi: 10.1186/s12986–025–00954–9.

177. Liu H, Yang Z, Li J, Zhang J, Sun C. Expanding the horizons of bicyclol in multiple diseases: Mechanisms, therapeutic implications and challenges. Eur J Pharmacol. 2025 Apr 15;993:177381. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.177381.

178. Lonardo A, Bril F, Caldwell SH, Eslam M, Fan JG, Gish RG, et al. Researchers call for more flexible editorial conduct rather than abruptly adopting only the new MASLD nomenclature. J Hepatol. 2024 May;80(5):e192–e194. doi: 10.1016/j.jhep.2024.01.012.

179. Loomba R, Huang DQ, Wong VWS, Rinella ME, Boursier J, Lazarus JV, Yki–Järvinen H. Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease in adults. Nat Rev Dis Primers. 2025 Mar 6;11(1):14. doi: 10.1038/s41572–025–00599–1.

180. Loomba R, Wong VW. Implications of the new nomenclature of steatotic liver disease and definition of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2024 Jan;59(2):150–156. doi: 10.1111/apt.17846.

181. Méndez–Sánchez N, Bugianesi E, Gish RG, Lammert F, Tilg H, Nguyen MH, et al; Global multi–stakeholder consensus on the redefinition of fatty liver disease. Global multi–stakeholder endorsement of the MAFLD definition. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 May;7(5):388–390. doi: 10.1016/S2468–1253(22)00062–0.

182. Ma J, Ma Y, Wan X, Li J, Zhang Y, Liu J, Gao Y. Metabolic and genetic mechanisms of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease: an integrative perspective from molecular pathways to clinical challenges. Front Endocrinol (Lausanne). 2025 Sep 10;16:1639064. doi: 10.3389/fendo.2025.1639064. eCollection 2025.

183. Makhoul E, Aklinski JL, Miller J, Leonard C, Backer S, Kahar P, et al. A review of COVID–19 in relation to metabolic syndrome: Obesity, hypertension, diabetes, and dyslipidemia. Cureus. 2022 Jul 29;14(7):e27438. doi: 10.7759/cureus.27438.

184. Maksymets T, Sorochka–Sirko M, Bondarenko O, Karpyshyn N, Bochar O, Bochar V, et al. Analysis the metabolic status of patients with coronary artery disease and nonalcoholic fatty liver disease depending on body mass index. Wiad Lek. 2023;76(1):41–45. doi: 10.36740/WLek202301105.

185. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS 4th, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, et al. COVID–19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 May;18(5):348–364. doi: 10.1038/s41575–021–00426–4.

186. Markowska J, Kasprzak–Drozd K, Niziński P, Dragan M, Kondracka A, Gondek E et al. Quercetin: A Promising Candidate for the Management of Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) Molecules. 2024 Nov 6;29(22):5245. doi: 10.3390/molecules29225245.

187. Martínez–Gili L, Fucho R, Caballero F, Núñez S, Jaara HS, Alarcón–Vila C, et al. l–cysteine–glutathione mixed disulfide, a novel bioavailable sulfhydryl–modified

glutathione precursor, protects against early liver injury induced by short–term hypercholesterolemia. Chem Res Toxicol. 2025 Nov 17;38(11):1961–1976. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5c00272.

188. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta–cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28(7):412–9. doi: 10.1007/bf00280883

189. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, et al. Gut–liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: A review of the literature. Int J Mol Sci. 2019 Jan 17;20(2):395. doi: 10.3390/ijms20020395.

190. Minetti ET, Hamburg NM, Matsui R. Drivers of cardiovascular disease in metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease: the threats of oxidative stress. Front Cardiovasc Med. 2024 Oct 1;11:1469492. doi: 10.3389/fcvm.2024.1469492.

191. Moeed A, Larik MO, Fahim MAA, Rahman HAU, Najmi L, Changez MIK, et al. Impact of non–alcoholic fatty liver disease on coronavirus disease 2019: A systematic review. World J Hepatol. 2024 Aug 27;16(8):1185–1198. doi: 10.4254/wjh.v16.i8.1185.

192. Mostafa AM, Pan Z, Yu ML, Örmeci N, Fouad Y, Eslam M. MAFLD: A comprehensive review of the link between metabolic dysfunction and cardiovascular risk. Hepat Med. 2025 Aug 19;17:75–90. doi: 10.2147/HMER.S506402.

193. Mu Q, Wang H, Tong L, Fang Q, Xiang M, Han L, et al. Betulinic acid improves nonalcoholic fatty liver disease through YY1/FAS signaling pathway. FASEB J. 2020 Sep;34(9):13033–13048. doi: 10.1096/fj.202000546R.

194. Naeini F, Namkhah Z, Ostadrahimi A, Tutunchi H, Hosseinzadeh–Attar MJ. A comprehensive systematic review of the effects of naringenin, a citrus–derived flavonoid, on risk factors for nonalcoholic fatty liver disease. Adv Nutr. 2021 Mar 31;12(2):413–428. doi: 10.1093/advances/nmaa106.

195. Naeini F, Namkhah Z, Tutunchi H, Rezayat SM, Mansouri S, Yaseri M, Hosseinzadeh–Attar MJ. Effects of naringenin supplementation on cardiovascular risk factors in overweight/obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a pilot double–

blind, placebo–controlled, randomized clinical trial. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022 Mar 1;34(3):345–353. doi: 10.1097/MEG.0000000000002323.

196. Nardo AD, Schneeweiss–Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID–19. Liver Int. 2021 Jan;41(1):20–32. doi: 10.1111/liv.14730.

197. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, treatments, and biomarkers. Biomolecules. 2022 Jun 13;12(6):824. doi: 10.3390/biom12060824.

198. Nath P, Kumar R, Mallick B, Das S, Anand A, Panigrahi SC, et al. Effect of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) on COVID–19: A single–center study of 3983 patients with review of literature. Cureus. 2022 Jul 9;14(7):e26683. doi: 10.7759/cureus.26683.

199. Ndakotsu A, Vivekanandan G. The role of thiazolidinediones in the amelioration of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. Cureus. 2022 May 27;14(5):e25380. doi: 10.7759/cureus.25380.

200. Nelwan EJ, Tunjungputri RN, Tetrasiwi EN, Lauditta RK, Nainggolan L. Extrapulmonary manifestations COVID–19. Acta Med Indones. 2022 Apr;54(2):314–315. PMID: 35818654.

201. Nguyen MT, Lian A, Guilford FT, Venketaraman V. A Literature Review of Glutathione Therapy in Ameliorating Hepatic Dysfunction in Non–Alcoholic Fatty Liver Disease. Biomedicines. 2025 Mar 6;13(3):644. doi: 10.3390/biomedicines13030644.

202. Nie K, Gao Y, Chen S, Wang Z, Wang H, Tang Y, et al. Diosgenin attenuates non–alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes through regulating SIRT6–related fatty acid uptake. Phytomedicine. 2023 Mar;111:154661. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154661.

203. Nie WY, Ye Y, Tong HX, Hu JQ. Herbal medicine as a potential treatment for non–alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2025 Mar 7;31(9):100273. doi: 10.3748/wjg.v31.i9.100273.

204. Nie Y, Liu Q, Zhang W, Wan Y, Huang C, Zhu X. Ursolic acid reverses liver fibrosis by inhibiting NOX4/NLRP3 inflammasome pathways and bacterial dysbiosis. Gut Microbes. 2021 Jan–Dec;13(1):1972746. doi: 10.1080/19490976.2021.1972746.

205. Nikbaf–Shandiz M, Adeli S, Faghfouri AH, Khademi F, Jamilian P, Zarezadeh M et al. The efficacy of N–acetylcysteine in improving liver function: A systematic review and meta–analysis of controlled clinical trials. PharmaNutrition, 2023; (24):100343, https://doi.org/10.1016/j.phanu.2023.100343.

206. Niranjan S, Phillips BE, Giannoukakis N. Uncoupling hepatic insulin resistance – hepatic inflammation to improve insulin sensitivity and to prevent impaired metabolism–associated fatty liver disease in type 2 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jun 15;14:1193373. doi: 10.3389/fendo.2023.1193373.

207. Nowroozi A, Momtazmanesh S, Rezaei N. COVID–19 and MAFLD/NAFLD: An updated review. Front Med (Lausanne). 2023 Mar 24;10:1126491. doi: 10.3389/fmed.2023.1126491.

208. Ntamo Y, Ziqubu K, Chellan N, Nkambule BB, Nyambuya TM, Mazibuko–Mbeje SE, et al. Drug–induced liver injury: Clinical evidence of N–acetylcysteine protective effects. Oxid Med Cell Longev. 2021 Dec 6;2021:3320325. doi: 10.1155/2021/3320325.

209. Okanoue T, Ebise H, Kai T, Mizuno M, Shima T, Ichihara J, et al. A simple scoring system using type IV collagen 7S and aspartate aminotransferase for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis. J Gastroenterol. 2018 Jan;53(1):129–139. doi: 10.1007/s00535–017–1355–9.

210. Otte A, Maier–Lenz H, Dierckx RA. Good clinical practice: historical background and key aspects. Nucl Med Commun. 2005;26(7):563–74. doi: 10.1097/01.mnm.0000168408.03133.e3

211. Padole P, Arora A, Sharma P, Chand P, Verma N, Kumar A. Saroglitazar for nonalcoholic fatty liver disease: A single centre experience in 91 patients. J Clin Exp Hepatol. 2022 Mar–Apr;12(2):435–439. doi: 10.1016/j.jceh.2021.06.015.

212. Palekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2006 Mar;26(2):151–6. doi: 10.1111/j.1478–3231.2005.01209.x.

213. Pan Y. Angiotensin–converting enzyme 2 G8790A polymorphisms are associated with COVID–19 severity. J Infect Dev Ctries. 2023 Jun 30;17(6):819–825. doi: 10.3855/jidc.17762.

214. Panera N, Braghini MR, Crudele A, Smeriglio A, Bianchi M, Condorelli AG, et al. Combination treatment with hydroxytyrosol and vitamin E improves NAFLD–related fibrosis. Nutrients. 2022; 14(18):3791. doi:10.3390/nu14183791

215. Patel VS, Mahmood SF, Bhatt KH, Khemkar RM, Jariwala DR, Harris B, et al. Ursodeoxycholic acid's effectiveness in the management of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta–analysis. Euroasian J Hepatogastroenterol. 2024 Jan–Jun;14(1):92–98. doi: 10.5005/jp–journals–10018–1434.

216. Pathangey G, Fadadu PP, Hospodar AR, Abbas AE. Angiotensin–converting enzyme 2 and COVID–19: patients, comorbidities, and therapies. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2021 Mar 1;320(3):L301–L330. doi: 10.1152/ajplung.00259.2020.

217. Peng Y, Yin Q, Yuan M, Chen L, Shen X, Xie W, et al. Role of hepatic stellate cells in liver ischemia–reperfusion injury. Front Immunol. 2022 Jul 28;13:891868. doi: 10.3389/fimmu.2022.891868.

218. Popescu M, Bratu A, Agapie M, Borjog T, Jafal M, Sima RM, et al. The use and potential benefits of N–acetylcysteine in non–acetaminophen acute liver failure: An Etiology–Based Review. Biomedicines. 2024 Mar 18;12(3):676. doi: 10.3390/biomedicines12030676.

219. Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Di Ciaula A. Hepatic consequences of COVID–19 infection. Lapping or biting? Eur J Intern Med. 2020 Jul;77:18–24. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.035.

220. Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W, Lammert F, Di Ciaula A. COVID–19 and non–alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. Eur J Clin Invest. 2020 Oct;50(10):e13338. doi: 10.1111/eci.13338.

221. Poynard T, Lassailly G, Diaz E, Clement K, Caïazzo R, Tordjman J, et al. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data. PLoS One [Internet]. 2012 [cited 2021 Jul 15];7(3):e30325. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303768/pdf/pone.0030325.pdf doi: 10.1371/journal.pone.0030325

222. Poynard T, Peta V, Munteanu M, Charlotte F, Ngo Y, Ngo A, et al.; FLIP consortium, the FibroFrance–CPAM group, the FibroFrance–Obese group, and the Selonsertib group. The diagnostic performance of a simplified blood test (SteatoTest–2) for the prediction of liver steatosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Mar;31(3):393–402. doi: 10.1097/MEG.0000000000001304.

223. Prikhodko VA, Bezborodkina NN, Okovityi SV. Prikhodko VA, Bezborodkina NN, Okovityi SV. Pharmacotherapy for non–alcoholic fatty liver disease: Emerging targets and drug candidates. Biomedicines. 2022 Jan 26;10(2):274. doi: 10.3390/biomedicines10020274.

224. Puigdellívol–Sánchez A, Juanes–González M, Calderón–Valdiviezo A, Valls–Foix R, González–Salvador M, Lozano–Paz C, et al. COVID–19 in relation to polypharmacy and immunization (2020–2024). Viruses. 2024 Sep 27;16(10):1533. doi: 10.3390/v16101533.

225. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non–alcoholic fatty liver disease and non–alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta–analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Jan;8(1):20–30. doi: 10.1016/S2468–1253(22)00317–X.

226. Quinn C, Rico MC, Merali C, Merali S. Dysregulation of S–adenosylmethionine metabolism in nonalcoholic steatohepatitis leads to polyamine flux and oxidative stress. Int J Mol Sci. 2022 Feb 11;23(4):1986. doi: 10.3390/ijms23041986.

227. **Rachynska IV.** Clinical features of community-acquired pneumonia associated with COVID-19. In: Khukhlina OS, editor. Clinical course and pathomorphological features of coronavirus disease comorbid to community-acquired pneumonia and anemic conditions: monograph. Chernivtsi; 2026, p. 33-51. URL: https://dspace.bsmu.edu.ua/handle/123456789/27833

228. Ramírez–Mejía MM, Jiménez–Gutiérrez C, Eslam M, George J, Méndez–Sánchez N. Breaking new ground: MASLD vs. MAFLD–which holds the key for risk stratification? Hepatol Int. 2024 Feb;18(1):168–178. doi: 10.1007/s12072–023–10620–y.

229. Reinshagen M, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Spranger J. Liver fat scores for noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic fatty liver disease in epidemiological and clinical studies. J Clin Transl Hepatol. 2023 Oct 28;11(5):1212–1227. doi: 10.14218/JCTH.2022.00019.

230. Rekalova OM. COVID–19–associated changes in immunity and lung lesions. Ukr Pulmonol J. 2023;31(2):13–23. doi: 10.31215/2306–4927–2023–31–2–13–23.

231. Rezaei A, Neshat S, Heshmat–Ghahdarijani K. Alterations of lipid profile in COVID–19: A narrative review. Curr Probl Cardiol. 2022 Mar;47(3):100907. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100907.

232. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta–analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep;7(9):851–861. doi: 10.1016/S2468–1253(22)00165–0.

233. Riebensahm C, Brocker J, Berzigotti A, Günthard HF, Tarr PE, Furrer H, et al.; Swiss HIV Cohort Study. External validation of serologic scores for the detection of liver steatosis among people with HIV. Open Forum Infect Dis. 2024 Jul 31;11(9):ofae411. doi: 10.1093/ofid/ofae411.

234. Rinella ME, Dufour JF, Anstee QM, Goodman Z, Younossi Z, Harrison SA et al. Non–invasive evaluation of response to obeticholic acid in patients with NASH: Results from the REGENERATE study. Hepatol. 2022 Mar;76(3):536–548. doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.029.

235. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol. 2024 Jan–Feb;29(1):101133. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101133.

236. Rinella ME, Neuschwander–Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023 May 1;77(5):1797–1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.

237. Roy A, Chakraborty S, Jajodia S, Goenka U, Tewari A, Sonthalia N, et al Impact of saroglitazar on liver stiffness measurements in metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD) with compensated cirrhosis: A single–arm study. Cureus. 2025 Sep 14;17(9):e92313. doi: 10.7759/cureus.92313.

238. Sangsefidi ZS, Hosseinzadeh M, Ranjbar AM, Akhondi–Meybodi M, Fallahzadeh H, Mozaffari–Khosravi H. The effect of total anthocyanin–base standardized (Cornus mas L.) fruit extract on liver function, tumor necrosis factor α, malondealdehyde, and adiponectin in patients with non–alcoholic fatty liver: a study protocol for a double–blind randomized clinical trial. Nutr J. 2019 Jul 19;18(1):39. doi: 10.1186/s12937–019–0465–z.

239. Santacroce G, Gentile A, Soriano S, Novelli A, Lenti MV, Di Sabatino A. Glutathione: Pharmacological aspects and implications for clinical use in non–alcoholic fatty liver disease. Front Med (Lausanne). 2023 Mar 22;10:1124275. doi: 10.3389/fmed.2023.1124275.

240. Sanyal AJ, Castera L, Wong VW. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Jul;21(8):2026–2039. doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.042.

241. Sanyal AJ, Ratziu V, Loomba R, Anstee QM, Kowdley KV, Rinella ME, et al. Results from a new efficacy and safety analysis of the REGENERATE trial of obeticholic acid for treatment of pre–cirrhotic fibrosis due to non–alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2023 Nov;79(5):1110–1120. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.014.

242. Savari F, Mard SA. Nonalcoholic steatohepatitis: A comprehensive updated review of risk factors, symptoms, and treatment. Heliyon. 2024 Mar 25;10(7):e28468. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28468.

243. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al.; LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta–analysis. J Hepatol. 2021 Oct;75(4):770–785. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.044.

244. Shchulkin AV, Abalenikhina YV, Mylnikov PY The study of the effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate in acute alcohol intoxication. Bull Exp Biol Med. 2024;177:51–56. doi:10.1007/s10517–024–06130–y.

245. Shi Z, Zhang C, Lei H, Chen C, Cao Z, Song Y, et al. Structural insights into amelioration effects of quercetin and its glycoside derivatives on NAFLD in mice by modulating the gut microbiota and host metabolism. J Agric Food Chem. 2022 Nov 23;70(46):14732–14743. doi: 10.1021/acs.jafc.2c06212.

246. Shiina S, Maikhuu J, Deng Q, Batsaikhan T, Canseco LM, Tobari M, et al Liver disease trends in the Asia–Pacific region for the next 50 years. Clin Mol Hepatol. 2025 Jul;31(3):671–684. doi: 10.3350/cmh.2025.0043.

247. Shiraishi C, Kato H, Ogura T, Iwamoto T. An investigation of broad–spectrum antibiotic–induced liver injury based on the FDA Adverse Event Reporting System and retrospective observational study. Sci Rep. 2024 Aug 6;14(1):18221. doi: 10.1038/s41598–024–69279–6.

248. Sikora JP, Karawani J, Sobczak J. Neutrophils and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Int J Mol Sci. 2023 Aug 30;24(17):13469. doi: 10.3390/ijms241713469.

249. Singh KP, Zerbato JM, Zhao W, Braat S, Deleage C, Tennakoon GS, et al. Intrahepatic CXCL10 is strongly associated with liver fibrosis in HIV–Hepatitis B co–infection. PLoS Pathog. 2020 Sep 8;16(9):e1008744. doi: 10.1371/journal.ppat.1008744.

250. Sivakumar P, Saul M, Robinson D, King LE, Amin NB. SomaLogic proteomics reveals new biomarkers and provides mechanistic, clinical insights into Acetyl coA Carboxylase (ACC) inhibition in Non–alcoholic Steatohepatitis (NASH). Sci Rep. 2024 Jul 24;14(1):17072. doi: 10.1038/s41598–024–67843–8.

251. Sklyarova O, Maksymets T, Kapustynskyi O, Yuzych I, Kapustynska O, Sklyarov Y. Cardio–metabolic risk factors and insulin resistance. Emergency medicine, 2025; 21(3), 277–283. doi:10.22141/2224–0586.21.3.2025.1870

252. Sklyarova OY, Mahiiovych SR, Denysenko NV, Kobylinska LI, Sklyarov YY. The level of nitric oxide and arginase activity in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus during COVID–19. Ukr.Biochem.J. 2022;94(5):18–27. doi:10.15407/ubj94.05.018

253. Stan SI, Biciuşcă V, Clenciu D, Mitrea A, Boldeanu MV, Durand P, et al. The therapeutic mechanisms and beneficial effects of ursodeoxycholic acid in the treatment of

nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. Med Pharm Rep. 2024 Jan;97(1):12–25. doi: 10.15386/mpr–2629.

254. Steinberg GR, Valvano CM, De Nardo W, Watt MJ. Integrative metabolism in MASLD and MASH: Pathophysiology and emerging mechanisms. J Hepatol. 2025 Aug;83(2):584–595. doi: 10.1016/j.jhep.2025.02.033.

255. Stepanov YuM, Zinych OV, Klenina IA, Shyshkan–Shyshova KO, Kushnarova NM Ефективність застосування ліраглутиду в пацієнтів із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки при цукровому діабеті 2 типу. Гастроентерологія, 2025;59(2):39–45. doi: https://doi.org/10.22141/2308–2097.59.2.2025.675

256. Stern C, Castera L. Identification of high–risk subjects in nonalcoholic fatty liver disease. Clin Mol Hepatol. 2023 Feb;29(Suppl):S196–S206. doi: 10.3350/cmh.2022.0431.

257. Stoffers P, Guckenbiehl S, Welker MW, Zeuzem S, Lange CM, Trebicka J, et al. Diagnostic and prognostic significance of cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. PLoS One. 2022 Feb 17;17(2):e0263989. doi: 10.1371/journal.pone.0263989.

258. Sun J, Jin X, Li Y. Current strategies for nonalcoholic fatty liver disease treatment (Review). Int J Mol Med. 2024 Oct;54(4):88. doi: 10.3892/ijmm.2024.5412.

259. Tamber SS, Bansal P, Sharma S, Singh RB, Sharma R. Biomarkers of liver diseases. Mol Biol Rep. 2023 Sep;50(9):7815–7823. doi: 10.1007/s11033–023–08666–0.

260. Taru V, Szabo G, Mehal W, Reiberger T. Inflammasomes in chronic liver disease: Hepatic injury, fibrosis progression and systemic inflammation. J Hepatol. 2024 Nov;81(5):895–910. doi: 10.1016/j.jhep.2024.06.016.

261. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Mol Hepatol. 2023 Feb;29(Suppl):S32–S42. doi: 10.3350/cmh.2022.0365.

262. Teslenko OB, Fedorov SV, Bielinskyi MV, Herashchenko AS, Stoika IV. The combined effects of ursodesoxycholic acid and quercetin on liver health and cardiac function in patients with non–alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation. Pathologia [Internet]. 2024 Aug.30 [cited 2025 Dec.29];21(2):100–5. https://pat.zsmu.edu.ua/article/view/298891

263. Tiegs G, Horst AK. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation. Semin Immunopathol. 2022 Jul;44(4):445–459. doi: 10.1007/s00281–022–00910–2.

264. Tincopa MA, Loomba R. Non–invasive diagnosis and monitoring of non–alcoholic fatty liver disease and non–alcoholic steatohepatitis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Jul;8(7):660–670. doi: 10.1016/S2468–1253(23)00066–3.

265. Tsai CC, Chen YJ, Yu HR, Huang LT, Tain YL, Lin IC, et al. Long term N–acetylcysteine administration rescues liver steatosis via endoplasmic reticulum stress with unfolded protein response in mice. Lipids Health Dis. 2020 May 25;19(1):105. doi: 10.1186/s12944–020–01274–y.

266. Tsujita Y, Sofue K, Ueshima E, Ueno Y, Hori M, Murakami T. Clinical application of quantitative MR imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Magn Reson Med Sci. 2023 Oct 1;22(4):435–445. doi: 10.2463/mrms.rev.2021–0152.

267. Tutunchi H, Arefhosseini S, Ebrahimi–Mameghani M. Clinical effectiveness of α–lipoic acid, myo–inositol and propolis supplementation on metabolic profiles and liver function in obese patients with NAFLD: A randomized controlled clinical trial. Clin Nutr ESPEN. 2023 Feb 23;54:412–420. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.02.016.

268. Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Ferrigno A, Berardo C. Changes in glutathione content in liver diseases: An update. Antioxidants (Basel). 2021 Feb 28;10(3):364. doi: 10.3390/antiox10030364.

269. van Dalem J, Driessen JHM, Burden AM, Stehouwer CDA, Klungel OH, de Vries F, et al. Thiazolidinediones and glucagon–like peptide–1 receptor agonists and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: A cohort study. Hepatology. 2021 Nov;74(5):2467–2477. doi: 10.1002/hep.32012.

270. van den Hoek AM, Verschuren L, Caspers MPM, Worms N, Menke AL, Princen HMG. Beneficial effects of elafibranor on NASH in E3L.CETP mice and differences between mice and men. Sci Rep. 2021 Mar 3;11(1):5050. doi: 10.1038/s41598–021–83974–8.

271. Veracruz N, Hameed B, Saab S, Wong RJ. The association between nonalcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease, stroke, and extrahepatic cancers. J Clin Exp Hepatol. 2021 Jan–Feb;11(1):45–81. doi: 10.1016/j.jceh.2020.04.018.

272. Vogli S, Naska A, Marinos G, Maria–Iosifina Kasdagli Orfanos P The effect of vitamin E supplementation on serum aminotransferases in non–alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta–analysis. Nutrients 2023 15(17):3733 doi: 10.3390/nu15173733.

273. Von–Hafe M, Borges–Canha M, Vale C, Leite AR, Sérgio Neves J, Carvalho D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and endocrine axes–a scoping review. Metabolites. 2022 Mar 29;12(4):298. doi: 10.3390/metabo12040298.

274. Wadhwa K, Pahwa R, Kumar M, Kumar S, Sharma PC, Singh G, et al. Mechanistic insights into the pharmacological significance of silymarin. Molecules. 2022 Aug 21;27(16):5327. doi: 10.3390/molecules27165327.

275. Wan X, Ma J, Bai H, Hu X, Ma Y, Zhao M, Liu J, Duan Z. Drug advances in NAFLD: Individual and combination treatment strategies of natural products and small–synthetic–molecule drugs. Biomolecules. 2025; 15(1):140. doi: 10.3390/biom15010140.

276. Wang G, Wu S, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, et al. Association between non–alcoholic fatty liver disease with the susceptibility and outcome of COVID–19: A retrospective study. J Cell Mol Med. 2021 Dec;25(24):11212–11220. doi: 10.1111/jcmm.17042.

277. Wang S, Li XY, Ji HF, Shen L. Modulation of gut microbiota by glycyrrhizic acid may contribute to its anti–NAFLD effect in rats fed a high–fat diet. Life Sci. 2022 Dec 1;310:121110. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121110.

278. Wang T, Xu Q, Cao Y, Zhang C, Chen S, Zhang Y, et al. Luteolin Ameliorates Hepatic Steatosis and Enhances Mitochondrial Biogenesis via AMPK/PGC–1α Pathway in Western Diet–Fed Mice. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2023;69(4):259–267. doi: 10.3177/jnsv.69.259.

279. Wang W, Yang C, Xia J, Tan Y, Peng X, Xiong W, et al. Novel insights into the role of quercetin and kaempferol from Carthamus tinctorius L. in the management of nonalcoholic fatty liver disease via NR1H4–mediated pathways. Int Immunopharmacol. 2024 Dec 25;143(Pt 1):113035. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113035.

280. Wang X, Jin Y, Di C, Zeng Y, Zhou Y, Chen Y, et al. Supplementation of silymarin alone or in combination with salvianolic acids B and puerarin regulates gut microbiota and

its metabolism to improve high–fat diet–induced NAFLD in mice. Nutrients. 2024 Apr 14;16(8):1169. doi: 10.3390/nu16081169.

281. Wei H, Zhao T, Liu X, Ding Q, Yang J, Bi X, et al. Mechanism of action of dihydroquercetin in the prevention and therapy of experimental liver injury. Molecules. 2024 Jul 27;29(15):3537. doi: 10.3390/molecules29153537.

282. Wei Q, Zhao J. Therapeutic effects of reduced glutathione on liver function, fibrosis, and HBV DNA clearance in chronic hepatitis B patients. BMC Gastroenterol. 2025 Feb 7;25(1):68. doi: 10.1186/s12876–025–03600–z.

283. Wei X, Qi S, Wei X, Qiu L, Du X, Liu Y, et al. Inflammation activity affects liver stiffness measurement by magnetic resonance elastography in MASLD. Dig Liver Dis. 2024 Oct;56(10):1715–1720. doi: 10.1016/j.dld.2024.04.031.

284. Wen H, Deng H, Yang L, Li L, Lin J, Zheng P, Bjelakovic M, Ji G. Vitamin E for people with non-alcoholic fatty liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 10. Art. No.: CD015033. doi: 10.1002/14651858.CD015033.pub2. Accessed 29 December 2025.

285. Wiering L, Subramanian P, Hammerich L. Hepatic stellate cells: Dictating outcome in nonalcoholic fatty liver disease. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023;15(6):1277–1292. doi: 10.1016/j.jcmgh.2023.02.010.

286. Wu Q, Wang T, Li Q, Gao F, Liu C, Qi X. Pharmacological therapy for drug–induced liver injury [Internet]. Understanding Hepatotoxicity – Causes, Symptoms and Prevention. IntechOpen; 2025. Available from: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1009951.

287. Wu W, Wu D, Cao C, Zhou R, Ding S, Ying Y, et al. Lipoprotein combine index is associated with non–alcoholic fatty liver disease: a 5–year longitudinal cohort study in non–obese Chinese populations with normal lipids. Front Med (Lausanne). 2025 Aug 15;12:1618576. doi: 10.3389/fmed.2025.1618576.

288. Xu D, Zhao W, Feng Y, Wen X, Liu H, Ping J. Pentoxifylline attenuates nonalcoholic fatty liver by inhibiting hepatic macrophage polarization to the M1 phenotype. Phytomedicine. 2022 Nov;106:154368. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154368.

289. Xu Y, Yang X, Bian H, Xia M. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease and coronavirus disease 2019: clinical relationship and current management. Lipids Health Dis. 2021 Oct 3;20(1):126. doi: 10.1186/s12944–021–01564–z.

290. Yan M, Zhao Y, Man S, Dai Y, Ma L, Gao W. Diosgenin as a substitute for cholesterol alleviates NAFLD by affecting CYP7A1 and NPC1L1–related pathway. Phytomedicine. 2024 Mar;125:155299. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155299.

291. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Iida S, Katsuyama H. Metabolic–dysfunction–associated steatotic liver disease – its pathophysiology, association with atherosclerosis and cardiovascular disease, and treatments. Int J Mol Sci. 2023 Oct 23;24(20):15473. doi: 10.3390/ijms242015473.

292. Yang T, Wang Y, Cao X, Peng Y, Huang J, Chen L, et al. Targeting mTOR/YY1 signaling pathway by quercetin through CYP7A1–mediated cholesterol–to–bile acids conversion alleviated type 2 diabetes mellitus induced hepatic lipid accumulation. Phytomedicine. 2023 May;113:154703. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154703.

293. Yi M, Peng W, Feng X, Teng F, Tang Y, Kong Q, et al. Extrahepatic morbidities and mortality of NAFLD: an umbrella review of meta–analyses. Aliment Pharmacol Ther. 2022 Oct;56(7):1119–1130. doi: 10.1111/apt.17165.

294. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owrangi S, Gundu–Rao N, Satchi R, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Oct;22(10):1999–2010.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.006.

295. Younossi ZM, Paik JM, Stepanova M, Ong J, Alqahtani S, Henry L. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease and non–alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2024 May;80(5):694–701. doi: 10.1016/j.jhep.2024.01.014.

296. Zamani M, Alizadeh–Tabari S, Ajmera V, Singh S, Murad MH, Loomba R. Global prevalence of advanced liver fibrosis and cirrhosis in the general population: A systematic review and meta–analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Jun;23(7):1123–1134. doi: 10.1016/j.cgh.2024.08.020.

297. Zargar AH, Bhansali A, Majumdar A, Maheshwari A, Bhattacharyya A, Dasgupta A, et al. Management of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD)–An expert consensus statement from Indian diabetologists' perspective. Diabetes Obes Metab. 2025 Jun;27 Suppl 4(Suppl 4):3–20. doi: 10.1111/dom.16496.

298. Zeng G, Wang P, Xu W, Li Q, Li T, Tian Y, et al. Steatotic liver disease as a risk enhancer in the presence of metabolic syndrome. Eur J Prev Cardiol. 2025 Jun 12:zwaf330. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf330.

299. Zeng Y, Luo Y, Wang L, Zhang K, Peng J, Fan G. Therapeutic Effect of Curcumin on Metabolic Diseases: Evidence from Clinical Studies. Int J Mol Sci. 2023 Feb 7;24(4):3323. doi: 10.3390/ijms24043323.

300. Zhang LX, Burgio MD, Vilgrain V, Fang C, Sidhu PS, Cloutier G, et al. Quantitative ultrasound and ultrasound–based elastography for chronic liver disease: Practical Guidance, From the AJR Special Series on Quantitative Imaging. AJR Am J Roentgenol. 2025 Jul;225(1):e2431709. doi: 10.2214/AJR.24.31709.

301. Zhang W, Tang Y, Huang J, Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta–analysis of randomized controlled trials. Asia Pac J Clin Nutr. 2020;29(4):696–705. doi: 10.6133/apjcn.202012_29(4).0004.

302. Zhang YC, Lyu ZY, Ma B, Li LM, Wang W, Sheng C, et al. A new risk stratification strategy for fatty liver disease by incorporating MAFLD and fibrosis score in a large US population. Hepatol Int. 2022 Aug;16(4):835–845. doi: 10.1007/s12072–022–10362–3.

303. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, et al. Recapitulation of SARS–CoV–2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. Protein Cell. 2020 Oct;11(10):771–775. doi: 10.1007/s13238–020–00718–6.

304. Zhao J, Li B, Zhang K, Zhu Z. The effect and safety of obeticholic acid for patients with nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2024 Feb 16;103(7):e37271. doi: 10.1097/MD.0000000000037271.

305. Zhao L, Tang H, Cheng Z. Pharmacotherapy of liver fibrosis and hepatitis: Recent advances. Pharmaceuticals. 2024; 17(12):1724. doi:10.3390/ph17121724.

306. Zhao T, Mao L, Yu Z, Hui Y, Feng H, Wang X, et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. Int Immunopharmacol. 2021 Feb;91:107308. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107308.

307. Zheng Y, Huang C, Zhao L, Chen Y, Liu F. Regulation of decorin by ursolic acid protects against non–alcoholic steatohepatitis. Biomed Pharmacother. 2021 Nov;143:112166. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112166.

308. Zhong XC, Liu YM, Gao XX, Krausz KW, Niu B, Gonzalez FJ, Xie C. Caffeic acid phenethyl ester suppresses intestinal FXR signaling and ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting bacterial bile salt hydrolase activity. Acta Pharmacol Sin. 2023 Jan;44(1):145–156. doi: 10.1038/s41401–022–00921–7.

309. Zinellu A, Paliogiannis P, Fois AG, Solidoro P, Carru C, Mangoni AA. Cholesterol and triglyceride concentrations, COVID–19 severity, and mortality: A systematic review and meta–analysis with meta–regression. Front Public Health. 2021 Aug 18;9:705916. doi: 10.3389/fpubh.2021.705916.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Хухліна О, **Рачинська І**, Мандрик О, Ткач Є. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):46-55. doi: 10.35339/ekm.2024.93.1.krm **(Фахове видання категорії Б)** (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

2. Рачинська І, Хухліна О. Ефективність застосування комплексу похідних амінокислот при жировій хворобі печінки у хворих на негоспітальну пневмонію. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11(57):3570-84. doi: 10.52058/2786-4952-2025-11(57)-3570-3584%20 **(Фахове видання категорії Б)** (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

3. Хухліна О, **Рачинська І.** Динаміка клінічних синдромів, показників сатурації кисню та оксидантно-антиоксидантного гомеостазу під впливом етилметилгідроксипіридину сукцинату у хворих на негоспітальну пневмонію середньої тяжкості за коморбідності зі стеатотичною хворобою печінки, асоційованою з метаболічною дисфункцією. Клінічна та експериментальна патологія. 2025;24(3):47-54. doi: 10.24061/1727-4338.XXIV.3.93.2025.07 **(Фахове видання категорії Б)** (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

4. Khukhlina OS, **Rachynska IV**. Features of lipid metabolism and liver steatosis indices in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with comorbid community-acquired pneumonia. Буковинський медичний вісник.

2025;29(4):95-102. doi: 10.24061/2413-0737.29.4.116.2025.16 **(Фахове видання категорії Б)** (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

5. **Рачинська І,** Хухліна О. Гіперкоагуляційні та фіброзувальні маркери прогресування неалкогольного стеатогепатиту при COVID-19-асоційованій негоспітальній пневмонії. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2026;1:2628-38. doi: 10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2628-2638 **(Фахове видання категорії Б)** (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. **Рачинська І.** Застосування ліпіну в комплексній терапії COVID-асоційованих пневмоній. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 6, 8, 13; Чернівці. Чернівці; 2023, с. 160-1.

7. **Рачинська І.** Вплив вірусу SARS-COV-2 на печінкову тканину за коморбідності зі стеатотичною хворобою печінки. В: Матеріали 105-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (присвячена 80-річчю БДМУ); 2024 Лют 5, 7, 12; Чернівці. Чернівці; 2024, с. 160-1.

8. **Рачинська І,** Мандрик О, Йоник В. Особливості впливу вірусу sars-cov-2 на печінкову тканину. In: Proceedings of the 9th International Scientific and Practical Conference «Current challenges of science and education»; 2024 May 6-8; Berlin, Germany. Berlin; 2024, p. 130. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

9. Мандрик О, **Рачинська І,** Баблонюк А. Зміни показників амінотрансфераз у пацієнтів з негоспітальною пневмонією за коморбідності зі стеатотичною хворобою печінки. In: Proceedings of the XIX International Scientific and Practical Conference «Introduction of new technologies to improve education»; 2024 May 13-15; Rome, Italy. Rome; 2024, p. 215. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

10. **Рачинська І,** Мандрик О, Гальченко Б. Клінічний перебіг стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією. In: Proceedings of the 5th International scientific and practical conference «European congress of scientific achievements»; 2024 May 20-22; Barcelona, Spain. Barcelona; 2024, p. 95. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

11. **Рачинська І**, Хухліна О. Зміни біохімічних показників маркерів пошкодження та функціонального стану печінки у пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки за ізольованого перебігу та коморбідності з негоспітальною пневмонією. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації». Погляд молодих вчених; 2024 Лис 6-7; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 29. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

12. **Рачинська І.** Features of ultrasonographic changes in liver tissue in comorbid course of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and community-acquired pneumonia. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з між нар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 3, 5, 10; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 140-1.

13. Декальчук С, **Рачинська І.** Особливості перебігу негоспітальної пневмонії у осіб, інфікованих коронавірусом. В: Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Харків. Інновації у медицині: сучасні виклики

та розвиток науки молодими вченими в умовах військового часу»; 2025 Тра 15–16; Харків. Харків; 2025, с. 20. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

14. **Рачинська І,** Хухліна О. Динаміка показників ліпідного спектру крові у пацієнтів зі стеатотчиною хворобою печінки та негоспітальною пневмонією. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2025 Лис 5–6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 68. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку)*

15. **Рачинська І**, Хухліна О. Ефективність етилметилгідроксипіридину сукцинату в комплексній терапії негоспітальної пневмонії середньої тяжкості у хворих із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2025 Лис 5–6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 58. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

16. **Рачинська І**, Хухліна О. Зміни біохімічних показників у пацієнтів на негоспітальну пневмонію за коморбідності з стеатотичною хворобою печінки, асоційованою з метаболічною дисфункцією. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2025 Лис 5–6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 58. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

17. **Рачинська І,** Хухліна О. Зміна показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на стеатотичну хворобу печінки, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування комплексом похідних амінокислот. В: Матеріали XIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Клінічна фармакологія як

невід'ємне досягнення позитивного результату роботи лікаря та фармацевта»; 2025 Лис 13-14; Вінниця. Вінниця; 2025, с. 71-3. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

18. **Рачинська І**. Efficacy of the amino acid comples in the correction of the metabolic and oxidative disorders in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic disease and COVID-19-associated community-acquired pneumonia. В: Матеріали 107-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2026 Лют 2, 4, 9; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2026, с. 126-7.

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

19. **Рачинська ІВ,** Хухліна ОС, Мандрик ОЄ. Вплив гострої коронавірусної хвороби на печінкову тканину (огляд літератури). Art of Medicine. 2023;2:234-7. doi 10.21802/artm.2023.2.26.234 **(Фахове видання категорії Б)** (*Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку*).

20. **Rachynska IV.** Clinical features of community-acquired pneumonia associated with COVID-19. In: Khukhlina OS, editor. Clinical course and pathomorphological features of coronavirus disease comorbid to community-acquired pneumonia and anemic conditions: monograph. Chernivtsi; 2026, p. 33-51. URL: https://dspace.bsmu.edu.ua/handle/123456789/27833 *(Дисертантка виконала дослідження, статистично опрацювала, проаналізувала та узагальнила отримані результати, підготувала розділ монографії до друку).*

Додаток А1
Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. 104-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 6, 8, 13 лютого, 2023) – *публікація тез*.
2. 105-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (присвячена 80-річчю БДМУ) (м. Чернівці, 5, 7, 12 лютого, 2024) – *публікація тез, усна доповідь*.
3. The 9th International scientific and practical conference «Current challenges of science and education» (м. Берлін, 6-8 травня, 2024) – *публікація тез*.
4. The XIX International Scientific and Practical Conference «Introduction of new technologies to improve education» (м. Рим, 13-15 травня, 2024) – *публікація тез*.
5. The 5th International scientific and practical conference «European congress of scientific achievements» (м. Барселона, 20-22 травня, 2024) – *публікація тез*.
6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (м. Чернівці, 6-7 листопада 2024) – *публікація тез*.
7. 106-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 3, 5, 10 лютого, 2025) – *публікація тез, усна доповідь*.
8. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Харків. Інновації у медицині: сучасні виклики та розвиток науки молодими вченими в умовах військового часу» (м. Харків, 15-16 травня, 2025) – *публікація тез*.

9. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (м. Чернівці, 5-6 листопада, 2025) – *публікація тез, усна доповідь*.

10. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна фармакологія як невід'ємне досягнення позитивного результату роботи лікаря та фармацевта» (м. Вінниця, 13-14 листопада, 2025) – *публікація тез*.

11. 107-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 2, 4, 9 лютого, 2026) – *публікація тез, усна доповідь*.

Додаток Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
КНП "Тернопільська комунальна міська лікарня №2"
Левчук Р.Д.
«01»__11__2025 р.

Акт впровадження

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Використання дослідження частоти виникнення клінічних та біохімічних синдромів стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, на тлі ожиріння залежно від наявності коморбідної пневмонії середньої тяжкості».
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна
3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Рачинська Іванна Василівна.
4. Джерело інформації: Хухліна О.С., Рачинська І.В., Мандрик О.Є., Ткач Є.П. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина. 2024; 93(1):46-55.
5. Назва лікувального закладу: _терапевтичне відділення №2 КНП "Тернопільська комунальна міська лікарня №2"

6. Термін впровадження: з 01.05. 2025. по 01.11.2025.
7. Загальна кількість спостережень: 42.
8. Ефективність впровадження: використання дослідження частоти виникнення клінічних та біохімічних синдромів стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, на тлі ожиріння за наявності коморбідної пневмонії середньої тяжкості дозволяє швидко та ефективно корегувати лікування.

Показники	***За даними розробників***	***За даними організації, яка впроваджує***
Підвищення якості ранньої діагностики	на 9,5%	10%

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

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувачка
терапевтичного відділення №2
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2» Р.П. Дуць

«01»__11__2025 р.

Додаток Б2

«Затверджую»
Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного
медичного університету
професор Валентин ДВОРНИК
«04» 11 2026 р.

Акт впровадження
матеріалів дисертаційної роботи Рачинської Іванни Василівни
в науково-педагогічний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Використання дослідження частоти виникнення клінічних та біохімічних синдромів стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, на тлі ожиріння залежно від наявності коморбідної пневмонії середньої тяжкості».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Рачинська Іванна Василівна.

4. Джерело інформації: Хухліна О.С., Рачинська І.В., Мандрик О.Є., Ткач Є.П. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина. 2024; 93(1):46-55.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини № 2 Полтавського державного медичного університету.

6. Термін впровадження: з 01.01. 2025. по 01.11.2025.

7. Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини та клінічної фармакології щодо коморбідного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, та негоспітальної пневмонії.

8. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Рачинської І.В. у науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів про особливості клінічного перебігу та взаємообтяжувальних патогенетичних механізмів розвитку, зокрема частоту виникнення клінічних та біохімічних синдромів стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, на тлі ожиріння за наявності коморбідної пневмонії середньої тяжкості.

9. Результати впровадження: Обговорені та затверджені на засіданні кафедри внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету (Протокол №6 від 10.11.2025 р.)

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

11. Відповідальний за впровадження: доц. Гуцаленко О.О.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2
Полтавського державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор Іван КАТЕРЕНЧУК

«04» 11 2025 р.

Додаток Б3

«Затверджую»
Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної та
лікувальної роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова
професор Василь Погорілий
«01» 11 2025 р.

Акт впровадження
матеріалів дисертаційної роботи Рачинської Іванни Василівни
в науково-педагогічний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Використання дослідження ультрасонографічного дослідження печінки у хворих на стеатотичну хворобу печінки залежно від наявності негоспітальної пневмонії».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Рачинська Іванна Василівна.

4. Джерело інформації: Хухліна О.С., Рачинська І.В., Мандрик О.Є., Ткач Є.П. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина. 2024; 93(1):46-55.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

6. Термін впровадження: з 01.05. 2025. по 01.11.2025.

7. Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини та клінічної фармакології щодо коморбідного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, та негоспітальної пневмонії.

8. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Рачинської І.В. у науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів про особливості зміни ультрасонографічної картини, зокрема розмір правої та лівої часток, гепаторенального індексу, у хворих на стеатотичну хворобу печінки за наявності негоспітальної пневмонії.

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

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувач федри внутрішньої медицини
медичного факультету №2
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова
доктор медичних наук, професор Вадим ЖЕБЕЛЬ

«01» 11 2025 р.

Додаток Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Вінницький обласний клінічний реабілітаційний центр ветеранів війни та радіаційного захисту населення вінницької обласної ради»
Світлана ГОЛОДЮК

«01» 11 2025 р.

Акт впровадження

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Використання дослідження ультрасонографічного дослідження печінки у хворих на стеатотичну хворобу печінки залежно від наявності негоспітальної пневмонії».
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна
3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Рачинська Іванна Василівна.
4. Джерело інформації: Хухліна О.С., Рачинська І.В., Мандрик О.Є., Ткач Є.П. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина. 2024; 93(1):46-55.
5. Назва лікувального закладу: КНП «Вінницький обласний клінічний реабілітаційний центр ветеранів війни та радіаційного захисту населення вінницької обласної ради»
6. Термін впровадження: з 01.05. 2025. по 01.11.2025.
7. Загальна кількість спостережень: 52.
8. Ефективність впровадження: використання дослідження зміни ультрасонографічної картини у хворих на стеатотичну хворобу печінки за наявності негоспітальної пневмонії дозволяє швидше виявляти розвиток можливих патологічних змін.

Показники	*За даними розробників*	*За даними організації, яка впроваджує*
Підвищення якості ранньої діагностики	на 9,5%	10%

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

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичного відділення Тетяна ЛЮТА

«01» 11 2025 р.

Додаток Б5

«Затверджую»
Перший проректор з науково-педагогічної роботи
ДНП «Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького», доцент
_____Ірина СОЛОНИНКО
«23» 10 2025 р.

Акт впровадження
матеріалів дисертаційної роботи Рачинської Іванни Василівни
в науково-педагогічний процес

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Використання змін біохімічних показників маркерів пошкодження печінки та її функціонального стану у хворих на стеатотичну хворобу печінки залежно від наявності негоспітальної пневмонії».
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Рачинська Іванна Василівна.
4. **Джерело інформації:** Хухліна О.С., Рачинська І.В., Мандрик О.Є., Ткач Є.П. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):46-55.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №2 ДНП «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького».
6. **Термін впровадження:** з 01.05. 2025 по 20.10.2025.
7. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини для студентів 4-6 курсів медичного факультету щодо особливостей коморбідного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, та негоспітальної пневмонії та їхньої діагностики.
8. **Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Рачинської І.В. у науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків щодо особливостей клінічного перебігу та діагностики з використанням біохімічних маркерів пошкодження печінки у пацієнтів з поєднанням стеатотичної хвороби печінки та негоспітальної пневмонії.
9. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2
ДНП «Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького»
к.мед.н., доцент Орест КОМАРИЦЯ

«23» жовтня 2025 р.

Додаток Б6

«Затверджую»
Медичний директор
відокремленого підрозділу «Лікарня Князя Лева»
КНП Львівського територіального
медичного об'єднання № 2
«Клінічна лікарня планового лікування,
реабілітації та паліативної допомоги»

_____ Тарас СТАСІВ
«__»_____2025 р.

Акт впровадження

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Використання змін біохімічних показників маркерів пошкодження печінки та її функціонального стану у хворих на стеатотичну хворобу печінки залежно від наявності негоспітальної пневмонії».
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна
3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Рачинська Іванна Василівна.
4. Джерело інформації: Хухліна О.С., Рачинська І.В., Мандрик О.Є., Ткач Є.П. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):46-55.
5. Назва лікувального закладу: терапевтичне відділення «Лікарні Князя Лева» КНП Львівського територіального медичного об'єднання № 2 «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги»
6. Термін впровадження:з 01.05. 2025. по 01.11.2025.
7. Загальна кількість спостережень: 56.
8.Ефективність впровадження: використання біохімічних маркерів пошкодження печінки у хворих на негоспітальну пневмонію за умов супутньої стеатотичної хвороби печінки дозволяє швидше виявляти можливі зміни та ефективніше проводити профілактики погіршення функції печінки.

Показники	***За даними розробників***	***За даними організації, яка впроваджує***
Підвищення якості ранньої діагностики	на 10,5 %	10 %

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

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувачка центру „Терапія" Ірина СТРУЖ

«23» жовтня 2025 р.

Додаток Б7

«Затверджую»
Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету ім. І.Я.Горбачевського
професор А.Г. Шульгай
«01» 11 2025 р.

Акт впровадження
матеріалів дисертаційної роботи Рачинської Іванни Василівни
в науково-педагогічний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Використання дослідження частоти виникнення клінічних та біохімічних синдромів стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, на тлі ожиріння залежно від наявності коморбідної пневмонії середньої тяжкості».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Рачинська Іванна Василівна.

4. Джерело інформації: Хухліна О.С., Рачинська І.В., Мандрик О.Є., Ткач Є.П. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина. 2024; 93(1):46-55.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра терапії та ссімейної медицини Тернопільського національного медичного університету.імені І.Я. Гробачевського МОЗ України

6. Термін впровадження: з 01.05. 2025. по 01.11.2025.

7. Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини та клінічної фармакології щодо коморбідного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, та негоспітальної пневмонії.

8. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Рачинської І.В. у науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів про особливості клінічного перебігу та взаємообтяжувальних патогенетичних механізмів розвитку, зокрема частоту виникнення клінічних та біохімічних синдромів стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, на тлі ожиріння за наявності коморбідної пневмонії середньої тяжкості.

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

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного медичного
Університету ім. І.Я.Горбачевського,
доктор медичних наук, професор Лілія БАБІНЕЦЬ
«01» 11 2025 р.

Додаток Б8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
ОКНП "Чернівецька Лікарня Швидкої Медичної Допомоги"
Олександр ГРУШКО

«03» 03 2026 р.

Акт впровадження

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Використання дослідження впливу комплексу похідних амінокислот на перебіг неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння у осіб, хворих на негоспітальну вірусно-бактеріальну пневмонію, соційовану з коронавірусною хворобою».
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна
3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Рачинська Іванна Василівна.
4. Джерело інформації: Рачинська І, Хухліна О. Ефективність застосування комплексу похідних амінокислот при жировій хворобі печінки у хворих на негоспітальну пневмонію. Перспективи та інновації науки. 2025;11(57):3570-84.
5. Назва лікувального закладу: ОКНП "Чернівецька Лікарня Швидкої Медичної Допомоги"
6. Термін впровадження: з 01.11. 2025. по 01.03.2026.
7. Загальна кількість спостережень: 42.
8. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Рачинської І.В. у науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів про особливості лікувальної тактики у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння за наявності коморбідної пневмонії середньої тяжкості.

Показники	***За даними розробників***	***За даними організації, яка впроваджує***
Підвищення якості лікування	на 11,5%	12%

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

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичного відділення №2 Олена ДИРДА

«03» 03 2026 р.

Додаток Б9

«Затверджую»
Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
«16» 03 2026 р.

Акт впровадження
матеріалів дисертаційної роботи Рачинської Іванни Василівни
в науково-педагогічний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Використання дослідження впливу комплексу похідних амінокислот на перебіг неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння у осіб, хворих на негоспітальну вірусно-бактеріальну пневмонію, соційовану з коронавірусною хворобою».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Рачинська Іванна Василівна.

4. Джерело інформації: Рачинська І, Хухліна О. Ефективність застосування комплексу похідних амінокислот при жировій хворобі печінки у хворих на негоспітальну пневмонію. Перспективи та інновації науки. 2025;11(57):3570-84.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини, клінічно фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету.

6. Термін впровадження: з 01.11.2025. по 01.03.2026.

7. Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини та клінічної фармакології щодо особливостей лікувальної тактики за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та негоспітальної пневмонії.

8. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Рачинської І.В. у науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів про особливості лікувальної тактики у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння за наявності коморбідної пневмонії середньої тяжкості.

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

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор Оксана ХУХЛІНА

«15» 03 2026 р.

ДОДАТОК В

Таблиці

Таблиця 3.1

Частота виникнення клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння залежно від наявності коморбідної пневмонії середньої тяжкості, (n, %)

Синдроми	Групи обстежених хворих				OR	
	НАСГ із НГП, n=90		НАСГ, n=35		OR	95% CI
	Абс.	%	Абс.	%		
Астено–вегетативний	82	91,1	14	40,0	2,28*	1,14–4,53
Диспепсичний	68	75,6	7	20,0	3,78*	1,58–9,02
Холестатичний	47	52,2	5	15,6	3,66*	1,34–9,95
Абдомінально–Больовий	64	71,1	3	8,6	8,29*	2,45–28,15
Гепатомегалія	90	100,0	35	100,0	1,0	0,58–1,74
Спленомегалія	24	26,7	4	11,4	2,33	0,76–7,21
Цитоліз	90	100,0	35	100	1,0	0,58–1,74
Холестаз б/х	48	53,3	5	15,6	3,73*	1,37–10,15
Мезенхімальне запалення	90	100,0	15	52,5	2,33*	1,19–4,57
ПКН	42	46,7	7	20,0	2,33	0,96–5,68
Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у групі хворих на НАСГ із НГП ($p<0,05$)						

Таблиця 3.2

Біохімічні показники маркерів пошкодження печінки та її функціонального стану у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ПЗО залежно від наявності негоспітальної пневмонії

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	НАСГ із НГП, n=90	НАСГ, n=35
Білірубін заг. мкмоль/л	19,20± 1,15	45,27± 2,23 *	33,10± 2,29 */**
Білірубін кон'югований, мкмоль/л	4,51± 0,27	17,87± 1,25*	9,54± 1,30 */**
Білірубін некон'югов, мкмоль/л	14,69± 0,43	27,40± 1,37*	23,56± 1,25*
АсАТ, Од/л	25,33 ± 1,53	78,25± 1,47*	51,63 ± 1,23 */**
АлАТ, Од/л	22,71 ±1,48	85,44 ± 2,53*	67,12 ± 2,31 */**
Коеф. де Рітіса	1,11± 0,01	0,92± 0,01*	0,77± 0,01*/**
ГГТ, Од/л	34,52 ± 5,27	132,75 ± 7,17 *	103,63 ± 5,88 */**
ЛФ, Од/л	58,52 ± 4,36	108,53 ± 5,39 *	72,15 ± 4,46 */**
Тимолова проба, у.о.	2,50± 0,17	6,27 ± 0,17*	3,97 ± 0,23 */**
Загальний білок, г/л	75,53 ± 4,35	54,38 ± 2,42*	65,22 ± 2,31**
Альбумін, г/л	43,22 ± 2,65	29,38 ± 1,34*	37,51 ± 1,45 **
Примітки: 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із НГП ($p < 0,05$)			

Таблиця 3.3

Результати ультрасонографічного дослідження печінки хворих на стеатогепатит залежно від наявності коморбідної негоспітальної пневмонії, (M ± m)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	НАСГ із НГП, n=90	НАСГ, n=35
Розмір правої частки печінки, мм	112,1 ± 2,4	178,2 ± 2,3 *	167,9 ± 2,5 */**
Розмір лівої частки печінки, мм	74,7 ± 1,3	116,5 ± 1,6 *	106,8 ± 1,5 */**
ГРІ, у.о.	1,15 ± 0,07	2,47 ± 0,01 *	1,82 ± 0,02 */**
Примітки: 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із НГП (p<0,05)			

Таблиця 3.4

Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит за ступенем стеатозу печінки (за показником Steato–тесту) залежно від наявності коморбідної негоспітальної пневмонії (n, %)

Ступінь стеатозу печінки	НАСГ із НГП, n=90, n,%	НАСГ, n=35, n,%	OR	CI 95 %
S0	5/5,6	16/45,7	8,23 *	2,80–24,17
S1	17/18,9	9/25,7	1,36	0,55–3,34
S2	37/41,1	7/20,0	2,06	0,34–5,04
S3	31/34,4	3/8,6	4,02*	1,15–13,99
Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із НГП (p<0,05).				

Таблиця 3.5

Показники біохімічних індексів стеатозу печінки та фіброзу печінки у хворих на СХП та СХП із НГП у порівнянні з групою практично здорових осіб (M±m).

Показники, од. Вимірювання	ПЗО, n=20	Групи обстежених хворих	
		Хворі на НАСГ, n=35	Хворі на НАСГ із НГП, n=90
HSI	23,32±1,19	47,35±1,34 */**	54,71±1,13 */**
LFS	–0,32± 0,01	2,51± 0,02*/**	4,18±0,03 */**
NAFLD FS	–1,16± 0,01	0,49± 0,01 */**	0,68±0,01 */**
Примітки: 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p < 0,05); 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p < 0,05)			

Таблиця 4.1

Показники глікемії та регуляції вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння, залежно від наявності коморбідної негоспітальної пневмонії, (M ± m)

Показники	ПЗО, n = 30	НАСГ та НГП, n=90	НАСГ, n=35
Глюкоза натще, ммоль/л	4,43 ± 0,13	5,82 ± 0,13 *	5,23 ± 0,07 */**
Глюкоза ч–з 2 год.	6,75 ± 0,12	9,91 ± 0,35*	8,15 ± 0,21*/**
Інсулін, мкОД/мл	9,53 ± 1,29	21,61 ± 2,18 *	16,43 ± 1,27 *
HOMA IR	1,88 ± 0,06	5,60 ± 0,09 *	3,82 ± 0,07 */**
Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із НГП (p<0,05).			

Таблиця 4.2

Показники ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння залежно від наявності коморбідної негоспітальної пневмонії, (M ± m)

Показники	ПЗО, n = 30	НАСГ та НГП, n=90	НАСГ, n=35
Заг. ХС, ммоль/л	4,26 ± 0,10	7,45 ± 0,17*	6,34 ± 0,16 */**
ТГ, ммоль/л	1,25 ± 0,04	3,12 ± 0,08 *	2,95 ± 0,06 */**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,21 ± 0,02	4,63 ± 0,14 *	3,91 ± 0,05 */**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,67 ± 0,05	1,03 ± 0,01 *	1,18 ± 0,01 */**
ІА	1,54 ± 0,03	6,23±0,23*	4,37±0,16*/**
Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$); ** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із НГП ($p<0,05$).			

Таблиця 4.3

Показники оксидантно–антиоксидантного гомеостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння залежно від наявності коморбідної негоспітальної пневмонії, (M ± m)

Показники	ПЗО (n = 30)	НАСГ та НГП, n=90	НАСГ, n=35
ІПЗ, Е220/мл	2,54 ± 0,04	5,91 ± 0,10*	3,85 ± 0,05 */**
ДК, Е232/мл	1,51 ± 0,02	3,35±0,04*	2,17 ± 0,03 */**
К/СТ, Е278/мл	0,83 ± 0,03	1,53 ± 0,05*	1,17 ± 0,01*/**
МА ер., мкмоль/л	5,25 ± 0,11	10,93±0,23 *	8,55 ± 0,15*/**
ГВ, мкмоль/л	0,91 ± 0,01	0,55±0,03*	0,67 ± 0,02 */**
Каталаза, ммоль /1хв.×1гНb	14,83±0,65	24,20±1,12*	19,36±0,33*/**
Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із НГП (p<0,05).			

Таблиця 4.4

Показники інтенсивності ендогенної інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння залежно від наявності коморбідної негоспітальної пневмонії, (M ± m)

Показники	ПЗО (n = 30)	НАСГ та НГП, n=90	СХП, n=35
СМП 254, у.о./л	0,23 ±0,002	0,65 ± 0,002*	0,42 ± 0,001 */**
ЛІІ Кальф–Каліфа	0,85±0,03	5,74±0,04*	2,23 ± 0,03 */**
Індекс зсуву ЛК (Гран/мон+лімф)	1,52±0,05	3,88 ± 0,05*	2,57 ± 0,06*/**
Індекс Кребса (Гран/лімф.)	1,87±0,11	3,97±0,13 *	2,53 ± 0,17*/**
Індекс сист. запалення (Тр х нейтр /лімф)	0,83±0,02	5,64±0,22*	3,38± 0,23 */**
Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із НГП (p<0,05).			

Таблиця 4.5

Стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену, плазмового гемостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від коморбідної негоспітальної пневмонії, (M±m)

Показник, од. вимірювання	ПЗО (n=30)	Групи обстежених хворих	
		НАСГ та НГП, n=90	НАСГ, n=35
ІЛАА, мкг/мл×год	2,37±0,06	3,92±0,03*	3,49±0,01*/**
ІЛАК, мкг/мл×год	2,09±0,04	3,58±0,04*	2,77±0,03*/**
СФА, E_{440}/мл×год	1,73±0,03	1,20±0,02*	1,49±0,01*/**
ФФА, E_{440}/мл×год	1,24±0,02	0,74±0,01*	0,86±0,02*/**
НФА, E_{440}/мл×год	0,49±0,01	0,46±0,002	0,63±0,003*/**
NO, ммоль/л	17,25±1,15	8,13±1,02*	12,47±1,11*/**
Фібриноген, г/л	2,96±0,05	5,87±0,04*	4,12±0,03*/**
ПТІ, %	81,61±2,38	127,36±3,13*	105,76±2,88*/**
Д–димер, мкг FEU/мл	0,42±0,01	8,23±0,04 *	0,62±0,01 */**
АТ III, %	95,33±2,09	54,75±3,61*	69,73±4,12 */**
Тромбоцити, $\times 10^9$/л	271,65±8,39	148,51±7,64*	254,13±8,62
Примітки: * − різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p <0,05); ** − різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05).			

Таблиця 4.6

Результати дослідження вмісту в крові вуглеводних та білкових продуктів обміну компонентів сполучної тканини у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння залежно від наявності НГП (M±m)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=30	НГП n=35	НАСГ, n=35	НАСГ із НГП, n=90
БЗОП, мкмоль/л	40,21± 3,45	55,38± 3,67 *	76,95± 4,35 *	89,73± 5,72 */**
ВОП, мкмоль/л	12,82± 0,03	15,98± 0,18 *	9,04± 0,26 *	9,32±0,11 */**
Фукоза НБ, у.о.	37,13± 5,36	51,75± 5,37 *	88,41± 4,59 *	97,21± 5,56 */**
ГА, ммоль/л	5,23± 0,15	6,77± 0,29 *	8,36± 0,43 *	8,59±0,57 */**
КЛА, мкМ/лхгод	0,85± 0,03	1,18± 0,05*	0,61± 0,03 */**	0,67±0,02 */**
Примітки: * − різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p <0,05); ** − різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НГП (p<0,05); *** − різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05).				

Таблиця 5.1

Частота виявлених скарг в обстежених осіб, хворих на НГП, асоційовану з SARS CoV2, без коморбідних станів та за коморбідності з НАСГ (n, %)

Клінічні симптоми	НГП, n=100	НГП із НАСГ, n=100	OR, 95% CI
Біль в грудній клітці	45 (45,0 %)	78 (78,0 %)	1,73* 1,09–2,15]
Кашель	92 (92,0 %)	97 (97,0 %)	1,05 [0,71–1,57]
Харкотиння	56 (56,0 %)	87 (87,0 %)	1,55* [1,01–2,40]
Задишка	51 (51,0 %)	86 (86,0 %)	1,69* [1,08–2,63]
Лихоманка	57 (57,0 %)	94 (94,0 %)	1,65* [1,07–2,54]
Головний біль	59 (59,0 %)	96 (96,0 %)	1,63* [1,06–2,49]
Втрата свідомості	23 (23,0 %)	57 (57,0 %)	2,48* [1,42–4,33]
Аносмія	61 (61,0 %)	27 (27,0 %)	2,26* [1,33–3,84]
Загальна слабкість	62 (62,0 %)	99 (99,0 %)	1,59* [1,05–2,43]
Міалгія	21 (21,0 %)	68 (68,0 %)	3,24* [1,85–5,68]
Біль у горлі	27 (27,0 %)	53 (53,0 %)	1,96* [1,14–3,37]
Нудота, блювання	58 (58,0 %)	25 (25,0 %)	2,32* [1,35–4,0]
Діарея	47 (47,0 %)	12 (12,0 %)	3,92* [1,96–7,8, 2]
Примітка: *– різниця відношення шансів між групами вірогідна ($p < 0,05$).			

Таблиця 5.2

Частота виявлених об’єктивних клінічних симптомів у хворих на НГП, асоційовану з SARS CoV2, за відсутності та наявності коморбідного НАСГ, (n, %)

Клінічні симптоми	НГП, n=100	НГП + НАСГ, n=100	OR, 95% CI
t тіла вище 38,5 С	57 (57,0 %)	89 (89,0 %)	1,56* [1,01–2,41]
ЧСС >90 з 1 хв	38 (38,0 %)	76 (76,0 %)	2,0* [1,24–3,23]
ЧД >25 за 1 хв	33 (33,0 %)	72 (72,0 %)	2,18* [1,33–3,59]
Sp O2 90–92 %	45 (45,0 %)	79 (79,0 %)	1,76* [1,11–2,78]
Примітка: * – різниця відношення шансів між групами вірогідна (p<0,05).			

Таблиця 5.3

Частота виявлених лабораторних та біохімічних маркерів запалення у хворих на НГП залежно від наявності коморбідного НАСГ, (n, %)

Клінічні симптоми	НГП, n=100	**НГП + НАСГ, n=100**	**OR, 95% CI**
Лейкоцити < 4,0 Г/л	39 (39,0 %)	52 (52,0 %)	1,33 [0,81–2,19]
Лімфоцити < 0,9 Г/л	37 (37,0 %)	77 (77,0 %)	2,08* [1,29–3,36]
Тромбоцити < 1,2 Г/л	29 (29,0 %)	61 (61,0 %)	2,10* [1,25–3,54]
Фібриноген >4,0 г/л	62 (62,0 %)	35 (35,0 %)	1,77* [1,08–2,92]
СРБ >20,0 мг/л	55 (55,0 %)	67 (67,0 %)	1,22 [0,78–1,91]
ШОЕ >20 мм/год	34 (34,0 %)	58 (58,0 %)	1,71* [1,03–2,83]
Феритин >300,0 мкг/л	37 (37,0 %)	65 (65,0 %)	1,76* [1,08–2,87]
Примітка: * – різниця показника відношення шансів між групами вірогідна (p<0,05).			

Таблиця 5.4

Частота розвитку одно– та двобічної пневмонії, реактивного плевриту в обстежених хворих на НГП, залежно від наявності коморбідного НАСГ (n, %)

Клінічні симптоми	НГП, n=100	НГП + НАСГ, n=100	OR, 95% CI
Однобічна	62 (62,0%)	33 (33,0 %)	1,88* [1,13–3,711
Двобічна	38 (38,0 %)	67 (67,0 %)	1,76* [1,09–2,18]
Плеврит	42 (42,0 %)	54 (54,0 %)	1,29 [0,78–2,09]
Примітка: * – різниця показника відношення шансів між групами вірогідна (p<0,05).			

Таблиця 5.5

Частота виявлення бактеріальних та грибкових коінфекцій та суперінфекцій у хворих на НГП, залежно від наявності НАСГ (n, %)

Клінічні симптоми	НГП, n=100	НГП + НАСГ, n=100	OR, 95% CI
K. pneumoniae	5 (5,0 %)	17 (17,0 %)	3,40* CI [1,21–9,57]
Streptococcus pneumoniae	31 (31,0 %)	27 (27,0 %)	1,15 [0,64 – 2,06]
S. aureus	7 (7,0 %)	18 (18,0 %)	2,57* [1,03– 6,43]
H. influenzae	17 (17,0 %)	16 (16,0 %)	1,06 [0,51–2,22]
Mycoplasma pneumoniae	19 (19,0 %)	15 (15,0 %)	1,27 [0,61–52,63]
Acinetobacter spp.	3 (3,0 %)	7 (7,0 %)	2,33 [0,59–9,28]
Escherichia coli	4 (4,0 %)	13 (13,0 %)	3,25* [1,03–10,31]
Pseudomonas aeruginosa	3 (3,0 %)	6 (6,0 %)	2,0 [0,49–8,22]
Chlamydia pneumoniae	2 (2,0 %)	10 (10,0 %)	5,0* [1,07–23,40]
M. catarrhalis	2 (2,0 %)	12 (12,0 %)	6,0* [1,31–28,50]
Bordetella	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	1,0 [0,06–16,21]
S. pyogenes	7 (7,0 %)	18 (18,0 %)	2,57* [1,03–6,43]
Aspergillus	4 (4,0 %)	10 (10,0 %)	2,50 [0,76–8,24]
Candida	2 (2,0 %)	6 (6,0 %)	3,0 [0,59–15,27]
Примітка: * – різниця показника відношення шансів між групами вірогідна (p<0,05).			

Таблиця 6.1

Частота скарг та клінічних синдромів у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, за коморбідності з неалкогольним стеатогепатитом у динаміці лікування (n, %)

Клінічні симптоми	Група хв	НГП із НАСГ до лік, n = 30	НГП із НАСГ 10–й день лік, n = 30	OR, 95 % CI
Біль у грудній клітці	К	21 (70,0 %)	9 (30,0 %)	2,33 [0,92 – 5,92]
	О	22 (73,0 %)	1 (33,3 %)	22,0* [2,79– 173,80] 9,0** [1,07– 75,51]
Кашель	К	29 (96,7 %)	15 (50,0 %)	1,93 [0,87– 4,32]
	О	29 (96,7 %)	4 (13,3 %)	7,25* [2,27– 23,16] 3,75** [1,11– 12,62]
Харкотиння	К	23 (76,7 %)	10 (33,3 %)	2,30 [0,94– 5,65]
	О	24 (80,0 %)	2 (6,67 %)	12,0* [2,60– 55,75] 5,0** [1,01–24,77]
Задишка	К	25 (83,3 %)	4 (13,3 %)	6,25* [1,94 – 20,15]
	О	25 (83,3 %)	1 (3,33 %)	25,0* [3,18–196,50] 4,0 [0,42– 37,91]
Підвищена температура тіла	К	27 (90,0 %)	9 (30,0 %)	3,0* [1,21– 7,44]
	О	28 (93,3 %)	1 (3,33 %)	28,0* [3,58– 219,20] 9,0** [1,07– 75,51]
Загальна кволість	К	30 (100,0 %)	12 (40,0 %)	2,50* [1,08– 5,79]
	О	30 (100,0 %)	2 (6,67 %)	15,0* [3,29– 68,46] 6,0** [1,24– 29,14]

Продовження таблиці №6.1

	О	17 (56,7 %)	1 (3,33 %)	17,0* [2,13– 136,0] 9,0** [1,07– 75,51]
Примітка: * – різниця відношення шансів вірогідна у порівнянні з частотою симптому до лікування ($p < 0,05$); ** – різниця відношення шансів вірогідна у порівнянні з частотою симптому після лікування у хворих К групи ($p < 0,05$).				

Таблиця 6.2

Показники індексу тяжкості пневмонії (PSI), сатурації кисню та показники оксидантно–антиоксидантного гомеостазу, ендогенної інтоксикації у хворих на негоспітальну пневмонію та НАСГ у динаміці лікування (n, %)

Показники	НГП із НАСГ, n=30 (контрольна група)		НГП із НАСГ, n=30 (основна група)	
	До лікування, n=30	Після лікування, n=30	До лікування, n=30	Після лікування, n=30
PSI	112,37±6,19	86,71±3,21 *	112,24±6,52	23,31±1,42 */**
SpO2, %	91,41±1,20	94,15±1,05	91,53±1,11	98,34±1,03 */**
МА ер., мкмоль/л	10,94±0,21	8,22±0,17 *	10,91±0,23	6,75±0,12 */**
ДК, Е232/мл	3,35±0,04	2,91±0,03*	3,33±0,05	2,15±0,02 */**
ГВ, ммоль/л	0,58±0,02	0,61±0,01	0,55±0,03	0,81±0,01 */**
СМП, у.о./л	0,65 ±0,002	0,51 ± 0,001 *	0,64 ±0,002	0,26 ± 0,001 */**
ЛІІ Кальф–Каліфа	5,74±0,04	4,32±0,02 *	5,75±0,04*	2,12±0,03 */**
Примітки: 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих після лікування контрольної групи (p<0,05)				

Таблиця 6.3

Динаміка клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння у хворих на негоспітальну пневмонію середньої тяжкості, (n, %)

Синдроми	Групи обстежених хворих				OR	
	НАСГ із НГП К гр 10 д. лік, n=30		НАСГ із НГП О гр 10 д. лік, n=30		OR	95% CI
	Абс.	%	Абс.	%		
Астено–вегетативний	28	93,3	11	36,7	2,55*	1,08–6,03
Диспепсичний	25	83,3	10	33,3	2,50 *	1,03–6,09
Холестатичний	14	46,7	6	20,0	2,33	0,79–6,89
Абдомінально–Больовий	23	76,7	9	30,0	2,56*	1,02–6,43
Гепатомегалія	29	96,7	25	83,3	1,16	0,56–2,42
Спленомегалія	12	40,0	4	13,3	3,0	0,87–10,36
Цитоліз	25	83,3	10	33,3	2,5*	1,03–6,09
Холестаз б/х	14	46,7	6	20,0	2,33	0,79–6,89
Мезенхімальне запалення	25	83,3	10	33,3	2,78*	1,11–6,93
ПКН	12	40,0	4	13,3	3,0	0,87–10,36
Примітки: 1. % – частка хворих із наявними проявами синдрому; 2. * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у групі хворих на НАСГ із НГП К групи ($p<0,05$)						

Таблиця 6.4

Маркери пошкодження та функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування, (M ± m)

Показник	ПЗО, n = 30	Група	До лікування	10 день лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,20±1,15	К	45,31± 2,25 *	40,18 ± 2,21 */**
		О	45,35± 2,22 *	31,34 ± 1,16 */**/#
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,51± 0,27	К	17,62± 1,21*	12,86±0,63 */**
		О	17,74± 1,26*	10,15±0,59*/**/#
Білірубін непрямий мкмоль/л	14,69± 0,43	К	27,69±0,97*	27,32±0,91*
		О	27,57±0,93*	21,19±0,73*/**/#
АсАТ, од/л	25,33 ± 1,53	К	78,21± 1,39*	66,32 ± 2,16 */**
		О	78,25± 1,47*	44,83 ± 1,47 */**/#
АлАТ, од/л	22,71 ±1,48	К	85,42 ± 2,50*	71,79 ± 1,73 */**
		О	85,45 ± 2,53*	48,37 ± 1,24 */**/#
ГГТ, Од/л	34,52 ± 5,27	К	132,75 ± 7,31 *	102,48 ± 3,29 *
		О	133,43 ± 7,26 *	68,54 ± 2,43 */**/#
ЛФ, од/л	58,52 ± 4,36	К	108,36 ± 5,27 *	97,12±3,48 *
		О	107,53 ± 4,31 *	75,34±2,65 */**/#
Тимолова проба, у.о.	2,50± 0,17	К	6,25 ± 0,24*	5,68 ± 0,23*
		О	6,21 ± 0,23*	4,69 ± 0,19 */**/#

Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО;

** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником до лікування;

– різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у К групі ($p<0,05$)

Таблиця 6.5

Показники ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування, (M ± m)

Показники	ПЗО, n = 30	Групи	До лікування	На 10–й день лікування
Заг. ХС, ммоль/л	4,26 ± 0,10	К	7,45 ± 0,17*	6,75 ± 0,16 *
		О	7,52 ± 0,15 *	6,12 ± 0,14 */**/#
ТГ, ммоль/л	1,25 ± 0,04	К	3,12 ± 0,08 *	2,86 ± 0,06 *
		О	3,15 ± 0,07 *	2,34± 0,03 */**/#
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,21 ± 0,02	К	4,63 ± 0,14 *	4,06 ± 0,05 *
		О	4,67 ± 0,13 *	3,63 ± 0,03 */**/#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,67 ± 0,05	К	1,03 ± 0,01 *	1,11 ± 0,01 *
		О	0,99 ± 0,01 *	1,23 ± 0,01 */**/#
ІА	1,54 ± 0,03	К	6,23±0,23*	5,08±0,21*/**
		О	6,55±0,26*	3,98±0,23*/**/#

Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО;

** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником до лікування;

– різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у К групі ($p<0,05$).

Таблиця 6.6

Стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену, окремих показників гемостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит та негоспітальну пневмонію в динаміці лікування, (M±m)

Показники	ПЗО, n = 30	Групи	До лікування	На 10–й день лікування
ІЛАА, мкг/мл×год	2,37±0,06	К	3,92±0,03*	3,51 ± 0,04 */**
		О	3,91 ± 0,05 *	2,77 ± 0,03 */**/#
ІЛАК, мкг/мл×год	2,09±0,04	К	3,58±0,04*	3,26 ± 0,03 */**
		О	3,61 ± 0,05 *	2,54 ± 0,03 */**/#
СФА, E_{440}/мл×год	1,73±0,03	К	1,20±0,02*	1,35 ± 0,03 */**
		О	1,19±0,02*	1,67 ± 0,03 **/#
ФФА, E_{440}/мл×год	1,24±0,02	К	0,75±0,01*	0,88 ± 0,01 */**
		О	0,74±0,01*	1,12 ± 0,01 */**/#
НФА, E_{440}/мл×год	0,49±0,01	К	0,45±0,03	0,47±0,02
		О	0,45±0,02	0,55±0,02 **/#
NO, ммоль/л	17,25±1,15	К	8,11±1,02*	8,32±1,04 *
		О	8,13±1,02*	12,78±0,85 */**/#
Фібриноген, г/л	2,96±0,05	К	5,85±0,04*	5,41±0,04 */**
		О	5,87±0,03*	4,64±0,03 */**/#
ПТІ, %	81,61±2,38	К	127,36±3,13*	118,27±3,05 *
		О	125,53±3,22*	96,21±2,75 */**/#
Д–димер, мкг FEU/мл	0,42±0,01	К	8,20±0,03 *	6,32±0,03 */**
		О	8,23±0,04 *	3,54±0,03 */**/#
АТ ІІІ, %	95,33±2,09	К	54,75±3,62*	59,37±3,44 *
		О	54,72±3,59*	73,26±3,15 */**/#

Продовження таблиці №6.6

Тромбоцити, $\times 10^9$/л	271,65±8,39	К	147,50±7,64*	187,23±6,57 */**
		О	148,49±7,62*	214,65±4,88 */**/#
Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО; ** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником до лікування; # – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у К групі ($p<0,05$).				

Таблиця 6.7

Динаміка клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння у хворих на негоспітальну пневмонію середньої тяжкості, (n, %)

Синдроми	Групи обстежених хворих				OR	
	НАСГ із НГП К гр після лік, n=30		НАСГ із НГП О2 гр після лік, n=30		OR	95% ДІ
	Абс.	%	Абс.	%		
Астено–вегетативний	12	40,0	2	6,7	6,0*	1,24–29,14
Диспепсичний	21	67,7	5	16,1	4,20*	1,41–12,55
Холестатичний	11	36,7	4	13,3	2,75	0,79–9,58
Абдомінально–Больовий	13	43,3	3	10,0	4,33*	1,12–16,78
Гепатомегалія	29	96,7	12	40,0	2,42 *	1,05–5,58
Спленомегалія	5	16,7	1	3,3	5,0	0,55–45,31
Цитоліз	23	76,7	8	26,7	2,88*	1,12–7,41
Холестаз б/х	11	36,75	4	13,3	2,75	0,79–9,58
Мезенхімальне запалення	16	53,3	3	10,0	5,33*	1,41–20,16
ПКН	8	26,7	1	3,33	8,0	0,94–67,84
Примітка: % – частка хворих із наявними проявами синдрому після лікування; * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у групі хворих на НАСГ із НГП К групи ($p<0,05$)						

Таблиця 6.8

Маркери пошкодження та функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування, (M ± m)

Показник	ПЗО, n = 30	Група	До лікування	Після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,20±1,15	К	45,31± 2,25 *	32,25 ± 2,10 */**
		О2	45,26± 2,22 *	20,18 ± 1,31 **/#
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,51± 0,27	К	17,62± 1,21*	7,23±0,45 */**
		О2	17,87± 1,25*	4,29±0,26**/#
Білірубін непрямий мкмоль/л	14,69± 0,43	К	27,69±0,97*	25,02±0,91*
		О2	27,39±0,98*	15,89±0,73 **/#
АсАТ, од/л	25,33 ± 1,53	К	78,21± 1,39*	45,13 ± 2,16 */**
		О2	78,22± 1,33*	24,71 ± 1,53 **/#
АлАТ, од/л	22,71 ±1,48	К	85,42 ± 2,50*	35,18 ± 1,65 */**
		О2	85,43 ± 2,47*	21,95 ± 1,31 **/#
ГГТ, Од/л	34,52 ± 5,27	К	132,75 ± 7,31 *	67,87 ± 3,45 */**
		О2	133,44 ± 7,15 *	35,12 ± 1,28 **/#
ЛФ, од/л	58,52 ± 4,36	К	108,36 ± 5,27 *	86,61±2,31 */**
		О2	107,29 ± 4,78 *	55,03±2,14 **/#
Тимолова проба, у.о.	2,50± 0,17	К	6,25 ± 0,24*	4,55 ± 0,17*/**
		О2	6,27 ± 0,25*	2,61 ± 0,16 **/#

Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО;

** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником до лікування;

– різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у К групі ($p<0,05$)

Таблиця 6.9

Показники ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування, (M ± m)

Показники	ПЗО, n = 30	Групи	До лікування	На 30–й день лікування
Заг. ХС, ммоль/л	4,26 ± 0,10	К	7,45 ± 0,17*	5,94 ± 0,16 */**
		О2	7,52 ± 0,15 *	5,30 ± 0,14 */**/#
ТГ, ммоль/л	1,25 ± 0,04	К	3,12 ± 0,08 *	2,45 ± 0,06 */**
		О2	3,15 ± 0,07 *	1,83± 0,03 */**/#
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,21 ± 0,02	К	4,63 ± 0,14 *	3,61 ± 0,05 */**
		О2	4,67 ± 0,13 *	2,74 ± 0,03 */**/#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,67 ± 0,05	К	1,03 ± 0,01 *	1,21 ± 0,01 */**
		О2	0,99 ± 0,01 *	1,38 ± 0,01 */**/#
ІА	1,54 ± 0,03	К	6,23±0,23*	3,91±0,16*/**
		О2	6,55±0,26*	2,84±0,13*/**/#

Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО;

** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником до лікування;

– різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у К групі ($p<0,05$).

Таблиця 6.10

Показники глікемії та регуляції вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування, (M ± m)

Показники	ПЗО, n = 30	Групи	До лікування	На 30–й день лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	4,43 ± 0,13	К	5,81 ± 0,13 *	5,43 ± 0,07 *
		О2	5,82 ± 0,15 *	5,11 ± 0,06 */**/#
Глюкоза ч–з 2 год.	6,75 ± 0,12	К	9,91 ± 0,34*	8,04 ± 0,21*/**
		О2	9,94 ± 0,35*	7,25 ± 0,17**/#
Інсулін, мкОД/мл	9,53 ± 1,29	К	21,61 ± 2,18 *	18,43 ± 1,27 *
		О2	20,65 ± 2,15 *	10,56 ± 1,13 **/#
HOMA IR	1,90 ± 0,06	К	5,61 ± 0,09 *	4,51 ± 0,08 */**
		О2	5,30 ± 0,10 *	2,40 ± 0,07*/**/#

Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО;

** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником до лікування;

– різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у К групі ($p<0,05$).

Таблиця 6.11

Показники оксидантно–антиоксидантного гомеостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування, (M ± m)

Показники	ПЗО (n = 30)	Групи	До лікування	На 30–й день лікування
ІПЗ, Е220/мл	2,54 ± 0,04	К	5,91 ± 0,10*	3,85 ± 0,05 */**
		О2	5,89 ± 0,11*	2,83 ± 0,04 */**/#
ДК, Е232/мл	1,51 ± 0,02	К	3,35±0,04*	2,17 ± 0,03 */**
		О2	3,32±0,05*	1,64 ± 0,02 */**/#
К/СТ, Е278/мл	0,83 ± 0,03	К	1,53 ± 0,05*	0,97 ± 0,01*/**
		О2	1,56 ± 0,04*	0,85 ± 0,02 **/#
МА ер., мкмоль/л	5,25 ± 0,11	К	10,93±0,23 *	7,49 ± 0,15*/**
		О2	10,95±0,21 *	5,33 ± 0,11*/**/#
ГВ, мкмоль/л	0,91 ± 0,01	К	0,55±0,03*	0,66 ± 0,02 */**
		О2	0,53±0,03*	0,94 ± 0,01**/#
Каталаза, ммоль /1хв.×1гНb	14,83±0,65	К	24,20±1,12*	19,17±0,58*/**
		О2	24,18±1,09*	15,34±0,43**/#

Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО;

** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником до лікування;

– різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у К групі ($p<0,05$).

Таблиця 6.12

Стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену, окремих показників гемостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит та негоспітальну пневмонію в динаміці лікування, (M±m)

Показники	ПЗО, n = 30	Групи	До лікування	На 10–й день лікування
ІЛАА, мкг/мл×год	2,37±0,06	К	3,92±0,03*	3,43 ± 0,05 */**
		О2	3,90 ± 0,04 *	2,45 ± 0,04 **/#
ІЛАК, мкг/мл×год	2,09±0,04	К	3,58±0,04*	3,03 ± 0,03 */**
		О2	3,54 ± 0,04 *	2,17 ± 0,03 **/#
СФА, E_{440}/мл×год	1,73±0,03	К	1,20±0,02*	1,38 ± 0,03 */**
		О2	1,18±0,02*	1,71 ± 0,03 **/#
ФФА, E_{440}/мл×год	1,24±0,02	К	0,75±0,01*	0,95 ± 0,01 */**
		О2	0,76±0,01*	1,22 ± 0,01 **/#
НФА, E_{440}/мл×год	0,49±0,01	К	0,45±0,03	0,47±0,02
		О2	0,42±0,02	0,49±0,02 **/#
NO, ммоль/л	17,25±1,15	К	8,11±1,02*	10,27±1,08 *
		О2	8,13±1,02*	16,53±0,89 **/#
Фібриноген, г/л	2,96±0,05	К	5,85±0,04*	5,21±0,03 */**
		О2	5,87±0,03*	3,48±0,03 */**/#
ПТІ, %	81,61±2,38	К	127,36±3,13*	98,27±3,22 */**
		О2	125,53±3,22*	83,14±2,07 **/#
Д–димер, мкг FEU/мл	0,42±0,01	К	8,20±0,03 *	4,55±0,03 */**
		О2	8,23±0,04 *	1,12±0,03 */**/#
АТ ІІІ, %	95,33±2,09	К	54,75±3,62*	68,75±3,31 */**
		О2	54,72±3,59*	93,29±2,42 **/#

Продовження таблиці №6.12

Тромбоцити, $\times 10^9$/л	271,65±8,39	К	147,50±7,64*	197,15±6,29 */**
		О2	148,49±7,62*	258,33±4,62 **/#
Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО; ** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником до лікування; # – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у К групі ($p<0,05$).				

Таблиця 6.13

Показники гомеостазу вуглеводних та білково–вуглеводних компонентів сполучної тканини у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування, (M ± m)

Показники	ПЗО (n = 30)	Групи	До лікування	На 30–й день лікування
БЗОП, мкмоль/л	40,21± 3,45	К	89,71± 5,65 *	65,34 ± 5,28 */**
		О2	89,73± 5,72 *	47,82 ± 4,21 **/#
ВОП, мкмоль/л	12,82± 0,23	К	9,33±0,53 *	10,16 ± 0,47 *
		О2	9,32±0,51 *	11,95 ± 0,36 */**/#
Фукоза НБ, у.о.	37,13± 5,36	К	97,18± 5,52 *	76,27 ± 5,21 *
		О2	97,21± 5,56 *	45,31 ± 4,67 **/#
ГА, ммоль/л	5,23± 0,15	К	8,55±0,57 *	7,49 ± 0,45 *
		О2	8,59±0,54 *	5,20 ± 0,31 **/#
КЛА, мкМ/лхгод	0,85± 0,03	К	0,66±0,04 *	0,69 ± 0,02 *
		О2	0,67±0,03 *	0,87 ± 0,01 **/#

Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО;

** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником до лікування;

– різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у К групі ($p<0,05$).

Таблиця 6.14

Показники інтенсивності ендогенної інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування, (M ± m)

Показники	ПЗО (n = 30)	Групи	До лікування	На 30–й день лікування
СМП 254, у.о./л	0,23 ±0,002	К	0,65 ± 0,002*	0,42 ± 0,002 */**
		О2	0,64 ± 0,001*	0,25 ± 0,001 **/#
ЛІІ Кальф–Каліфа	0,85±0,03	К	5,76±0,04*	3,27 ± 0,05 */**
		О2	5,74±0,05*	1,03 ± 0,03 */**/#
Індекс сист. запалення (Тр х нейтр /лімф)	0,83±0,02	К	5,63±0,25*	3,19 ± 0,21 */**
		О2	5,64±0,22*	0,95 ± 0,05 **/#

Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО;

** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником до лікування;

– різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у К групі ($p<0,05$).

Таблиця 6.15

Показники біохімічних індексів стеатозу печінки та фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та негоспітальну пневмонію у динаміці лікування, (M ± m)

Показники	ПЗО (n = 30)	Групи	До лікування	На 30–й день лікування
HSI	23,32±1,19	К	54,70±1,15 *	45,39 ± 1,23 *
		О2	54,71±1,13 *	34,88 ± 1,05 */**/#
LFS	–0,32± 0,01	К	4,18±0,03 *	3,23 ± 0,02 */**
		О2	4,19±0,02 *	2,57 ± 0,02 */**/#
NAFLD FS	–1,16± 0,01	К	0,67±0,01 *	0,56 ± 0,01 */**
		О2	0,68±0,01 *	0,45 ± 0,05 **/#
Примітка: * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО; ** – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником до лікування; # – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником після лікування у К групі (p<0,05).				

ДОДАТОК Г

Рисунки

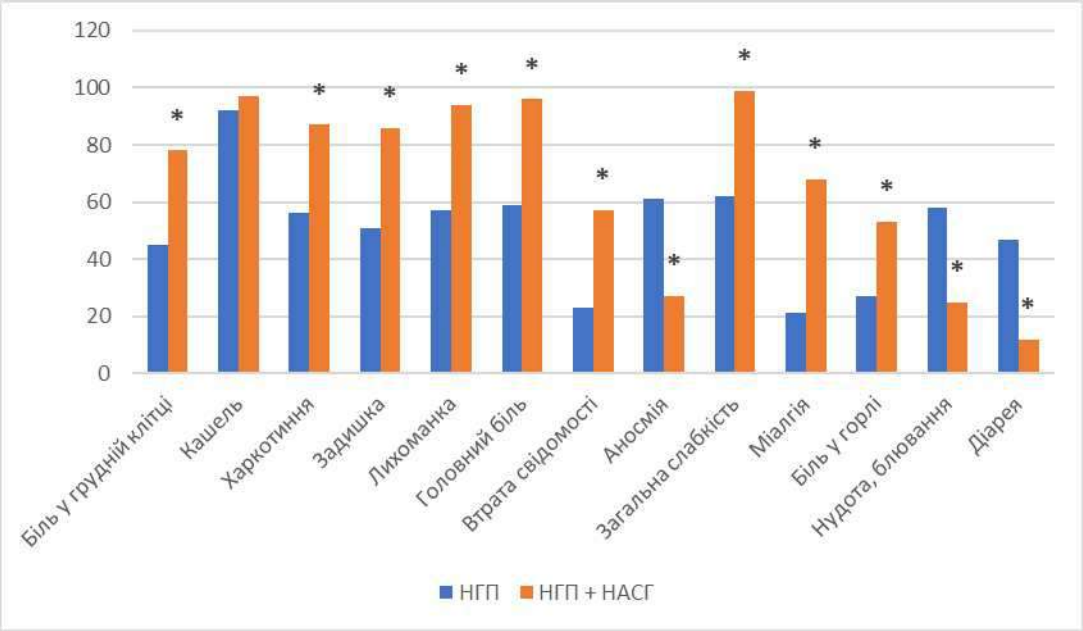

Рис. 2.1 – Частота маніфестації клінічних симптомів негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, за наявності та відсутності коморбідного неалкогольного стеатогепатиту

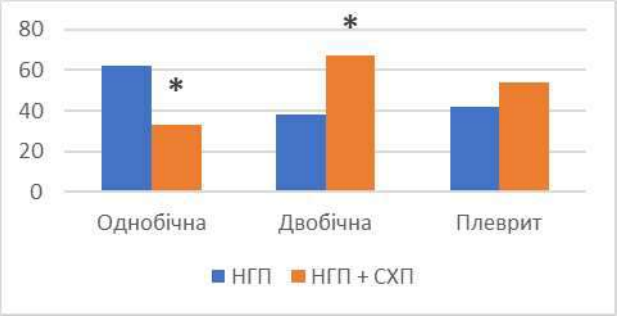

Рис. 2.2 – Частота одно– та двобічних уражень легень, наявність плевриту у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, за наявності та відсутності коморбідного неалкогольного стеатогепатиту

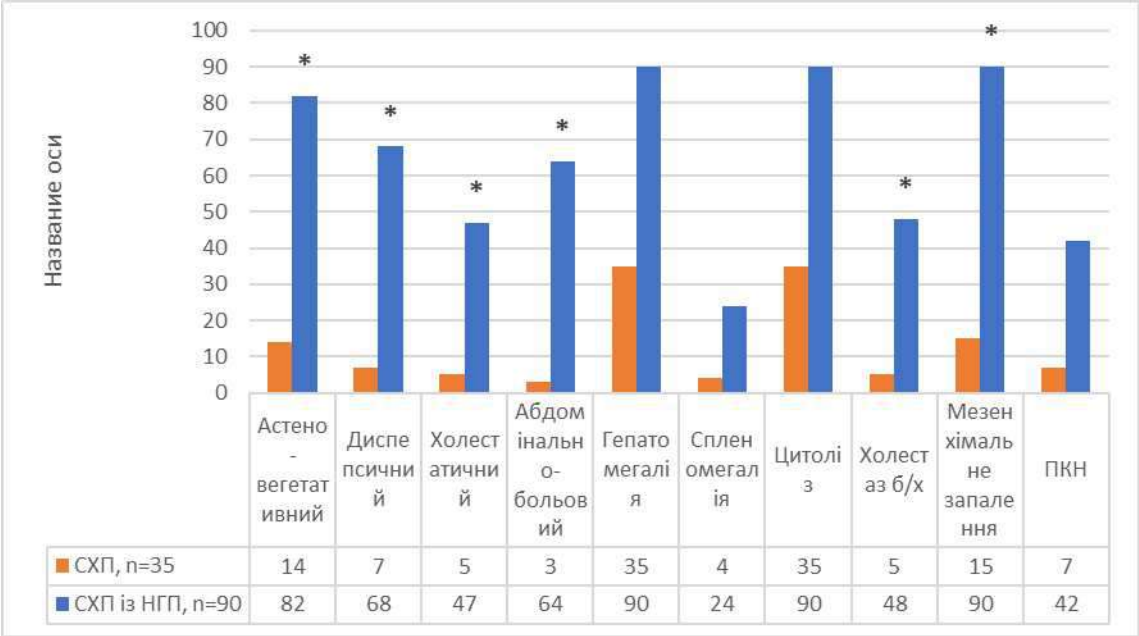

Рис. 2.3 – Частота маніфестації клінічних симптомів неалкогольного стеатогепатиту за наявності та відсутності коморбідної негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою

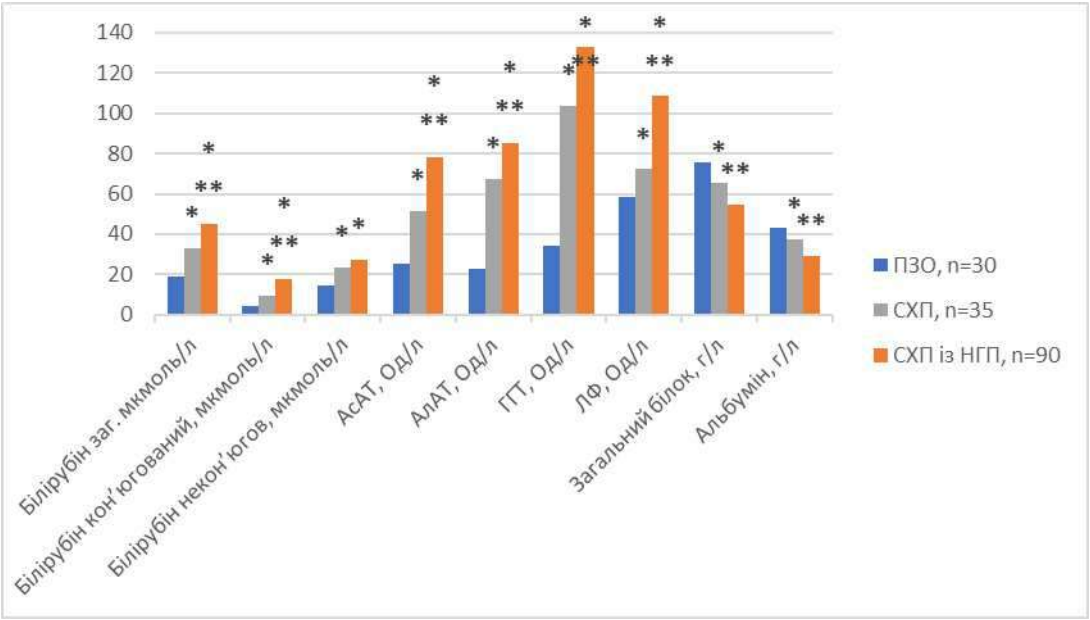

Рис. 3.1 – Показники функціонального стану печінки та маркери пошкодження печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за наявності та відсутності коморбідної негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, та у здорових осіб.

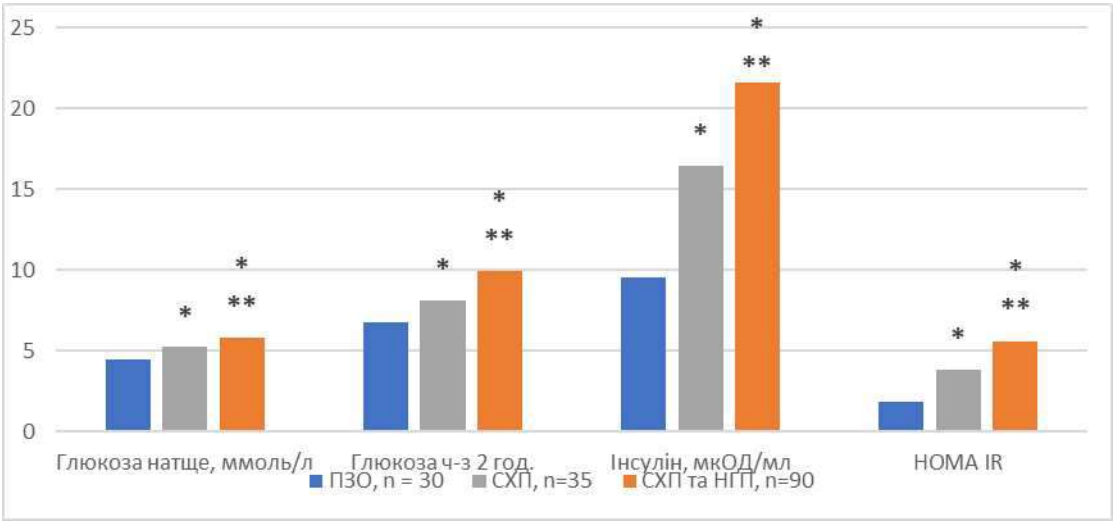

Рис. 4.1 – Показники глікемії, вмісту інсуліну натще та ступеня інсулінорезистентності (HOMA IR) у хворих на неалкогольний стеатогепатит за наявності та відсутності коморбідної негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, та у здорових осіб.

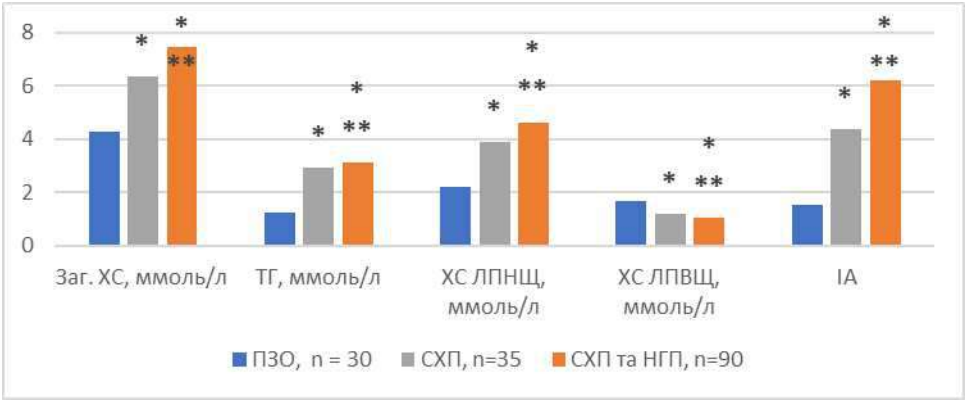

Рис. 4.2 – Показники ліпідограми та індексу атерогенності у хворих на неалкогольний стеатогепатит за наявності та відсутності коморбідної негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, та у здорових осіб.

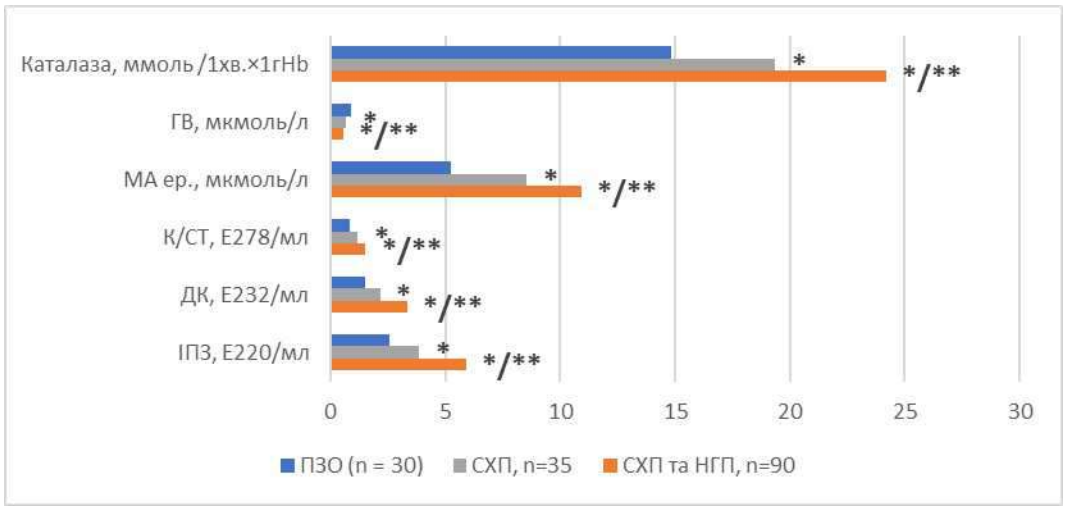

Рис. 4.3 – Показники вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів, чинників системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит за наявності та відсутності коморбідної негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, та у здорових осіб.

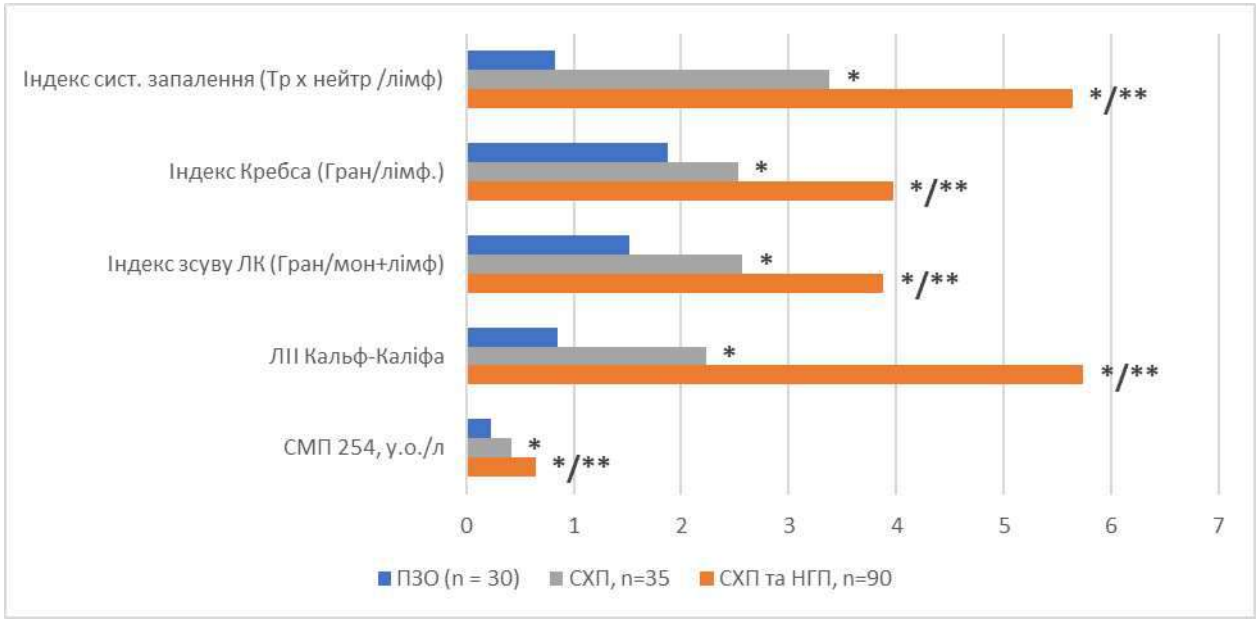

Рис. 4.4 – Показники вмісту в крові середньомолекулярних пептидів та лейкоцитарних індексів інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит за наявності та відсутності коморбідної негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, та у здорових осіб.

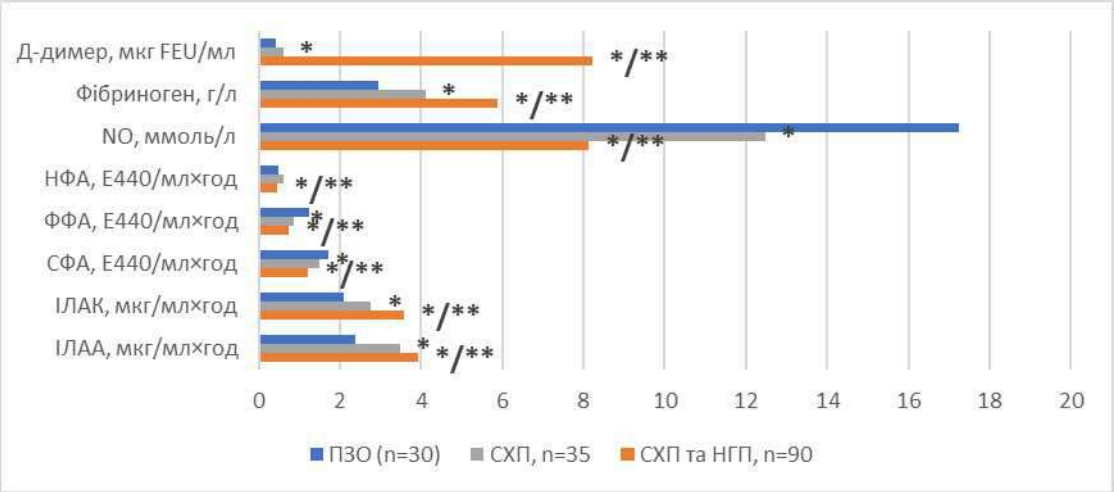

Рис. 4.5 – Показники вмісту в крові Д–димеру, фібриногену, монооксиду нітрогену, інтенсивності фібринолізу та протеолізу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за наявності та відсутності коморбідної негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, та у здорових осіб.

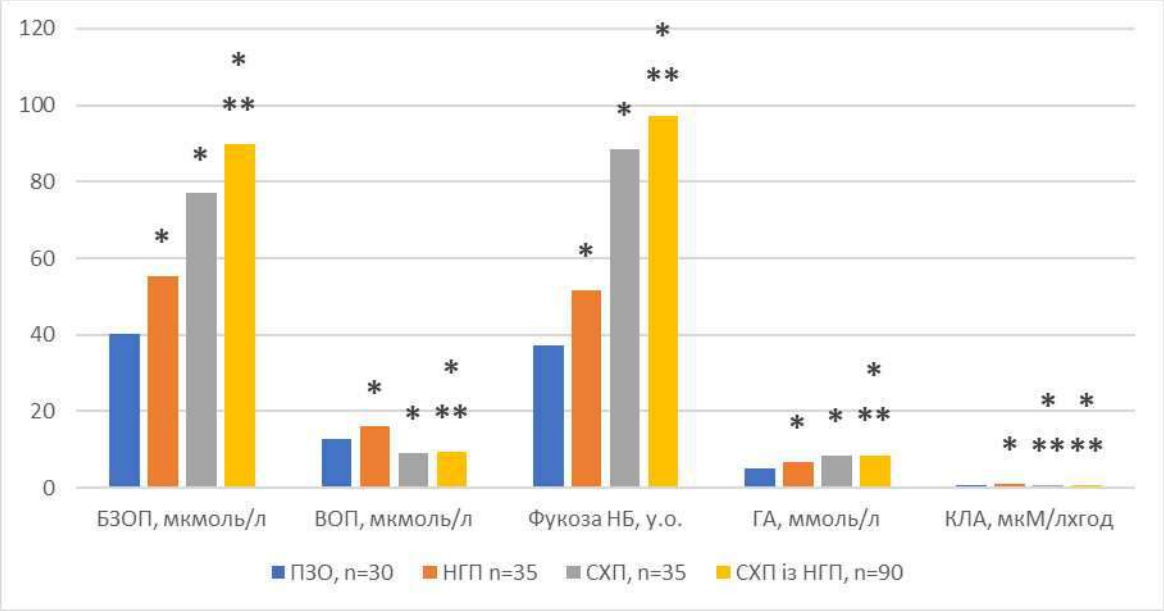

Рис. 4.6 – Показники вмісту в крові маркерів ана– та катаболізму колагену (БЗОП, ВОП, КЛА), інтенсивності деградації фукоглікопротеїнів, вмісту в крові гексозамінів у хворих на стеатогепатит за наявності та відсутності коморбідної негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, та у здорових осіб.

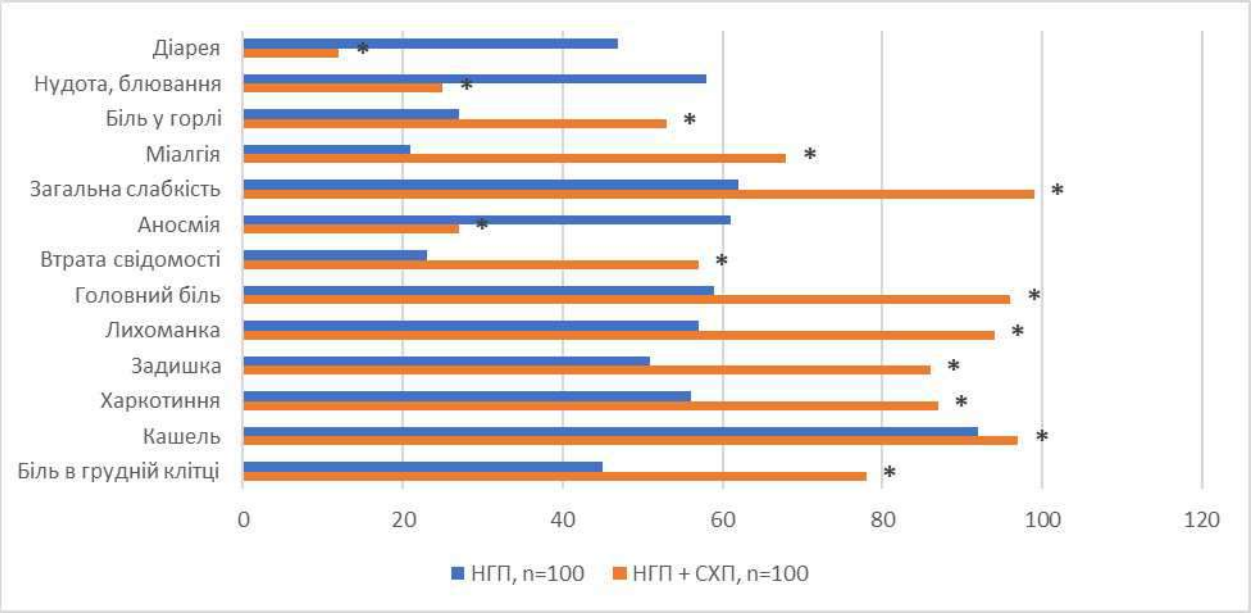

Рис. 5.1 – Частота маніфестації клінічних симптомів негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, за наявності та відсутності коморбідного неалкогольного стеатогепатиту

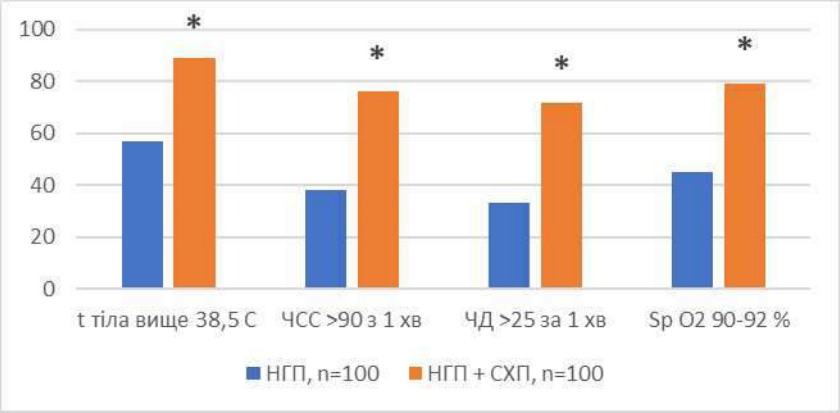

Рис. 5.2 – Частота маніфестації лихоманки, тахікардії, тахіпное, сатурації кисню в межах 90–92 % у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, за наявності та відсутності коморбідного неалкогольного стеатогепатиту

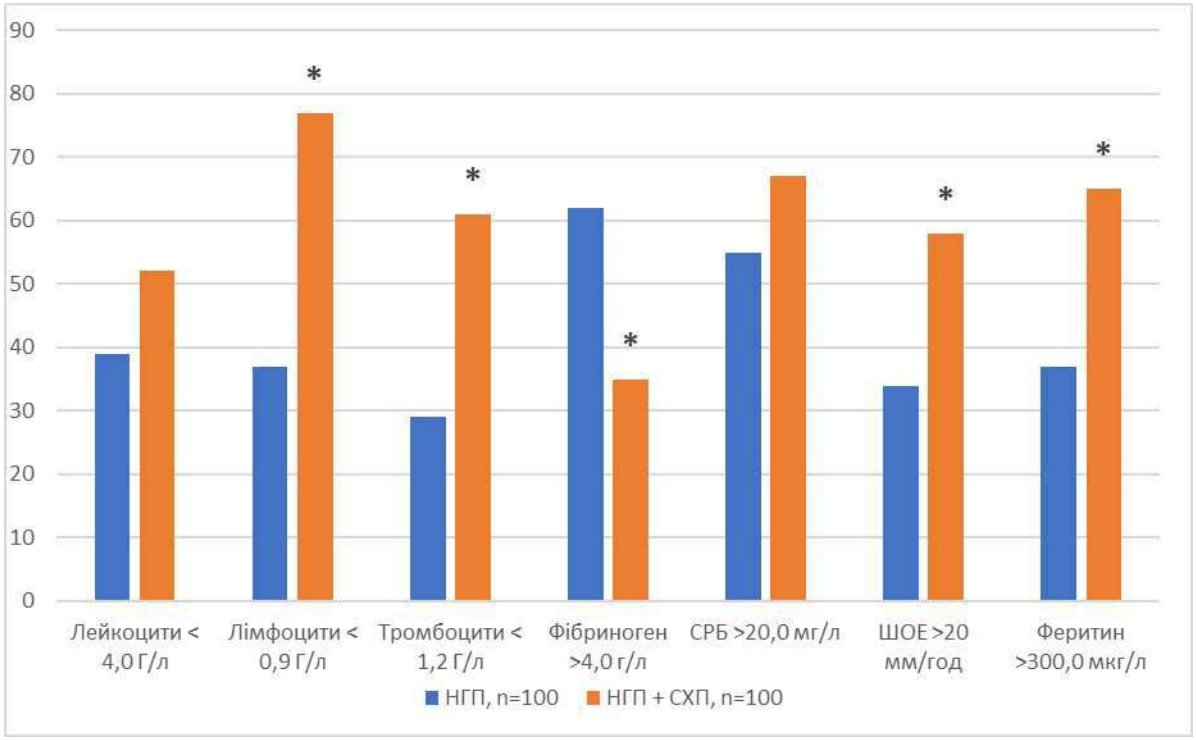

Рис. 5.3 – Порівняльна характеристика маркерів інтенсивності запалення у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, за наявності та відсутності коморбідного неалкогольного стеатогепатиту

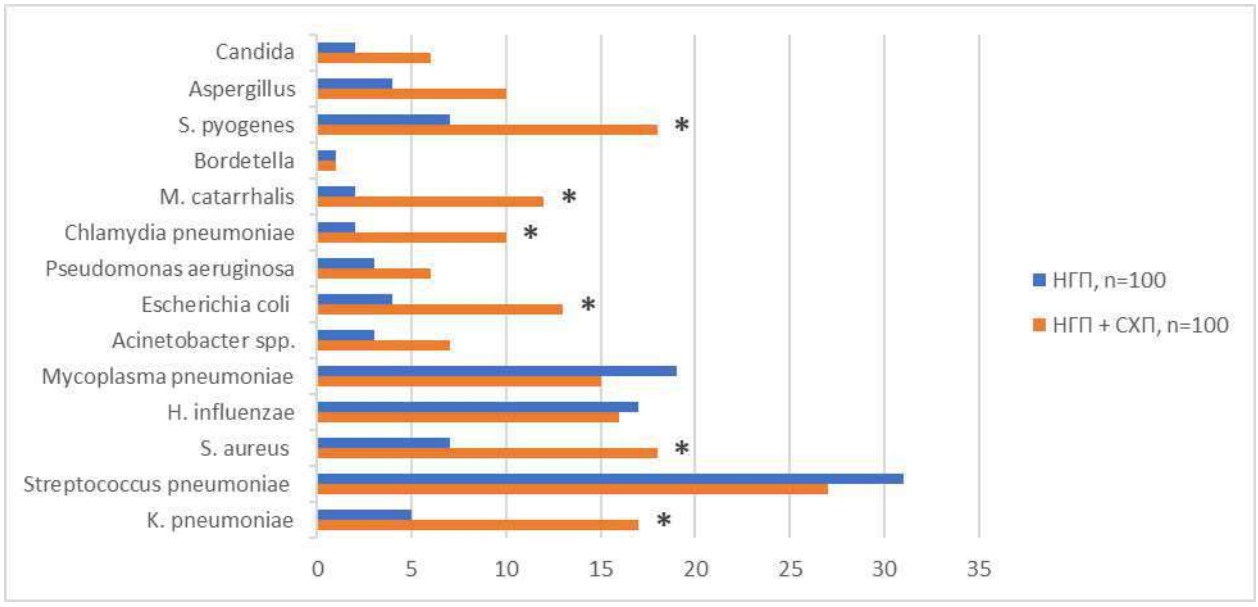

Рис. 5.4 – Порівняльна характеристика бактеріальних та грибкових збудників негоспітальної пневмонії (коінфекція, суперінфекція), асоційованої з коронавірусною хворобою, за наявності та відсутності коморбідного неалкогольного стеатогепатиту

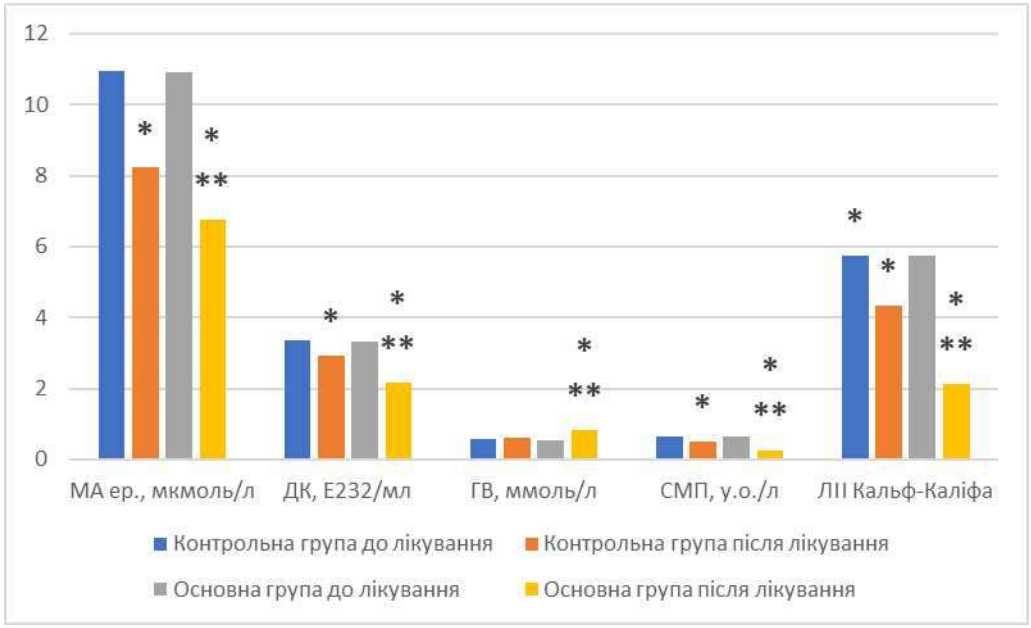

Рис. 6.1 – Показники вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів, середньомолекулярних пептидів та лейкоцитарних індексів інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит та коморбідну негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, у динаміці лікування етилметилгідроксипіридину сукцинатом (О група).

Рис. 6.2 – Показники вмісту в крові загального холестеролу (ммоль/л) у хворих на неалкогольний стеатогепатит та коморбідну негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, у динаміці лікування етилметилгідроксипіридину сукцинатом (О група)

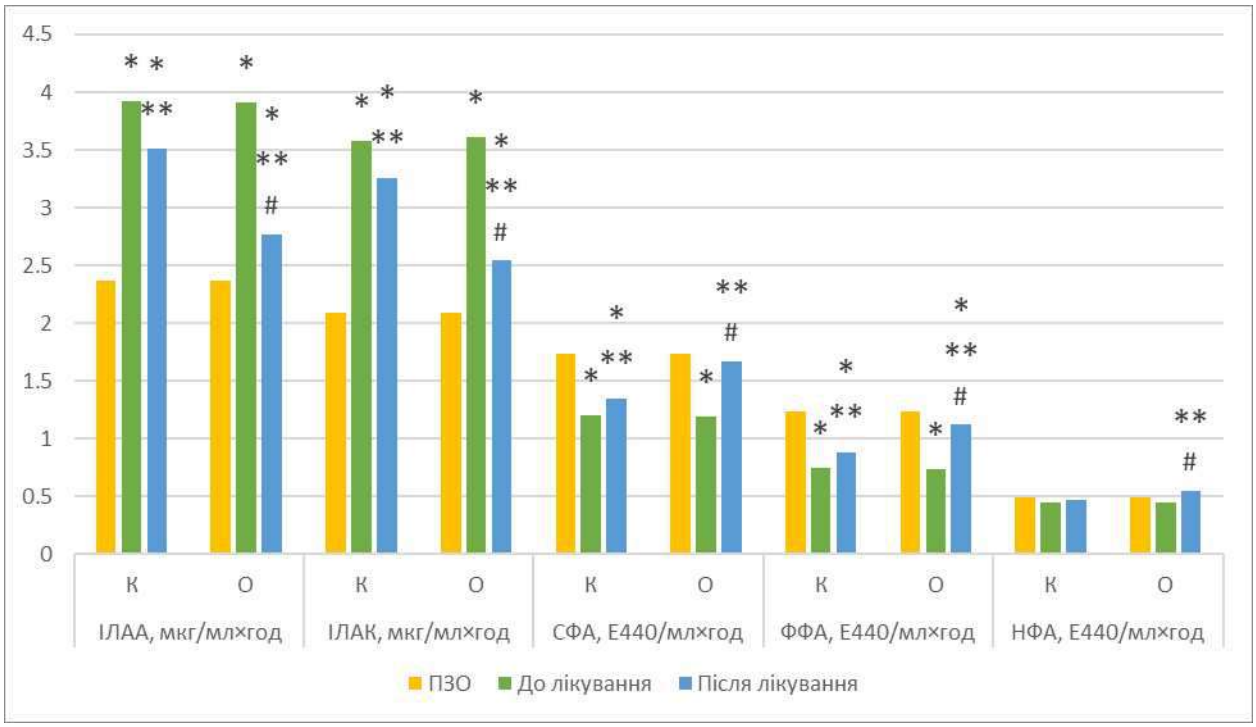

Рис. 6.3 – Показники плазмового фібринолізу та протеолізу у хворих на неалкогольний стеатогепатит та коморбідну негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, у динаміці лікування етилметилгідроксипіридину сукцинатом (О група)

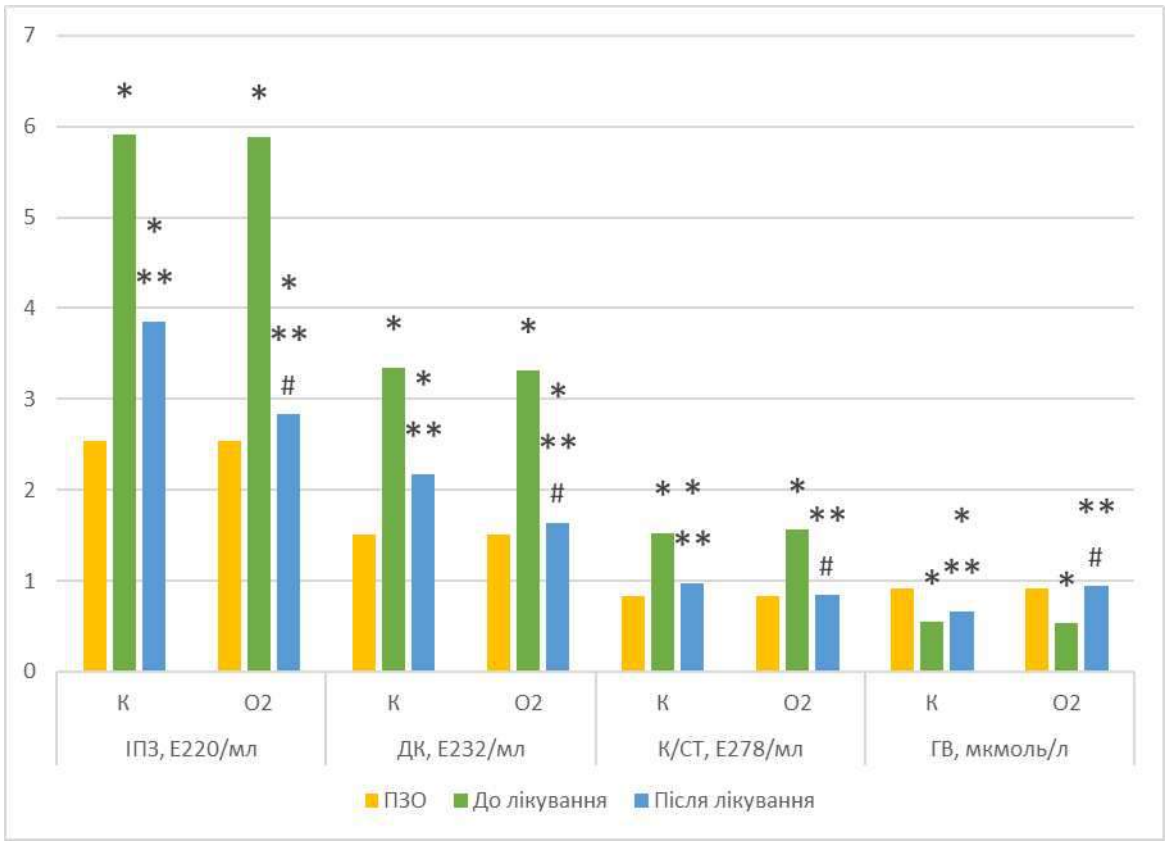

Рис. 6.4 – Показники вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів, вмісту в крові глутатіону відновленого у хворих на неалкогольний стеатогепатит та коморбідну негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, у динаміці лікування комплексом похідних амінокислот і глутатіону (О2 група)

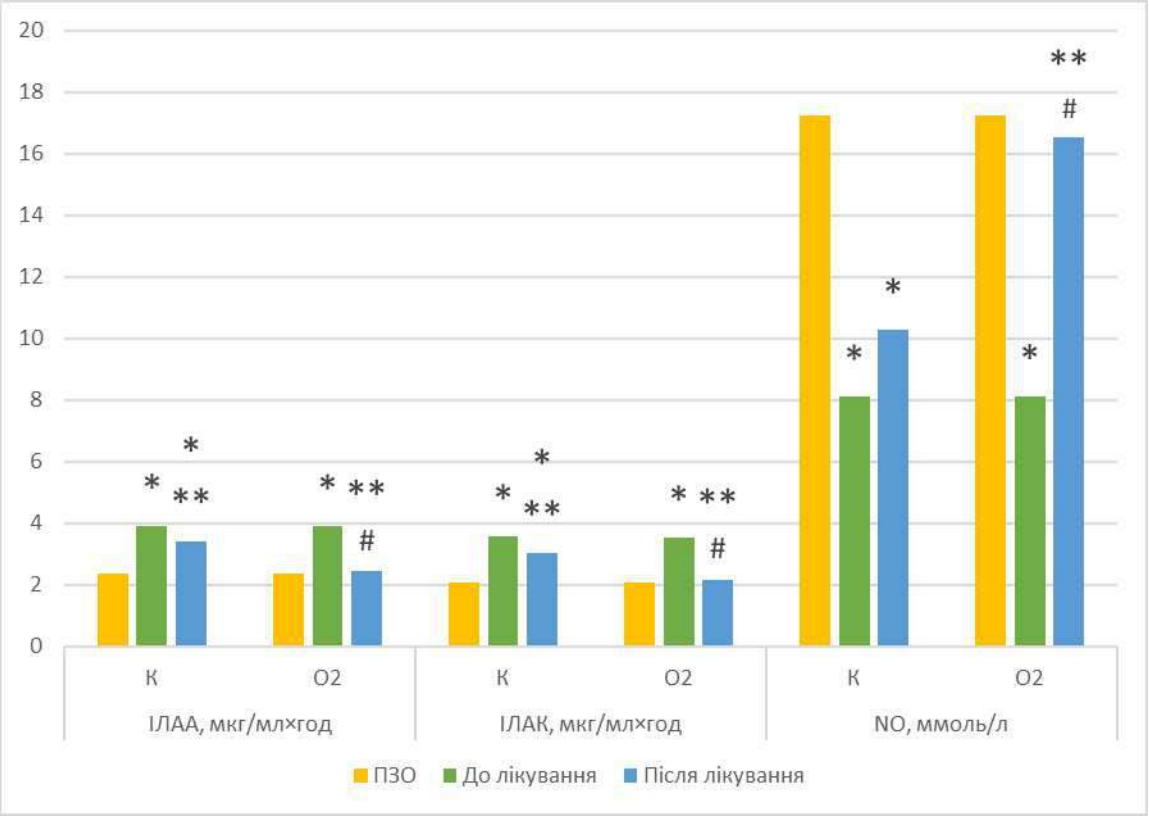

Рис. 6.5 – Показники інтенсивності лізису високо– та низькомолекулярних білків, вмісту в крові метаболітів монооксиду нітогену у хворих на неалкогольний стеатогепатит та коморбідну негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, у динаміці лікування комплексом похідних амінокислот і глутатіону (О2 група)

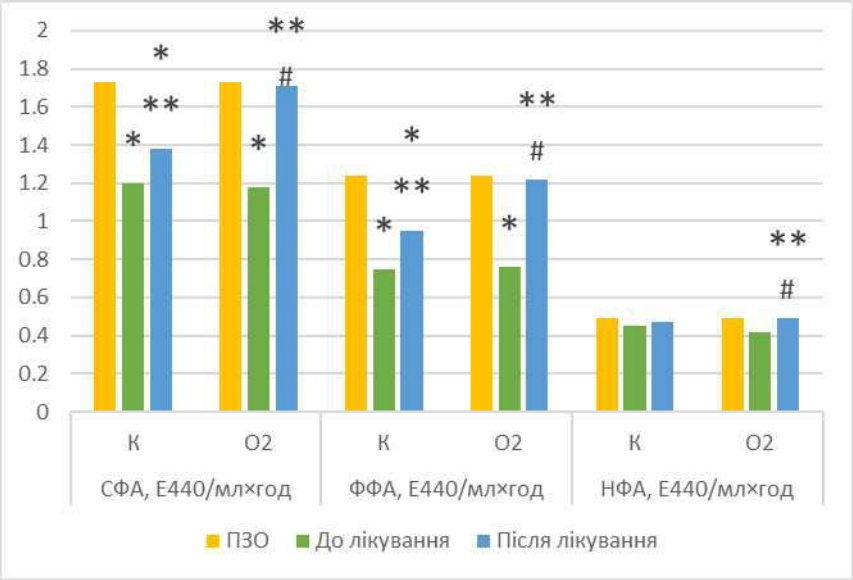

Рис. 6.6 – Показники фібринолітичної активності плазми крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та коморбідну негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, у динаміці лікування комплексом похідних амінокислот і глутатіону (О2 група)

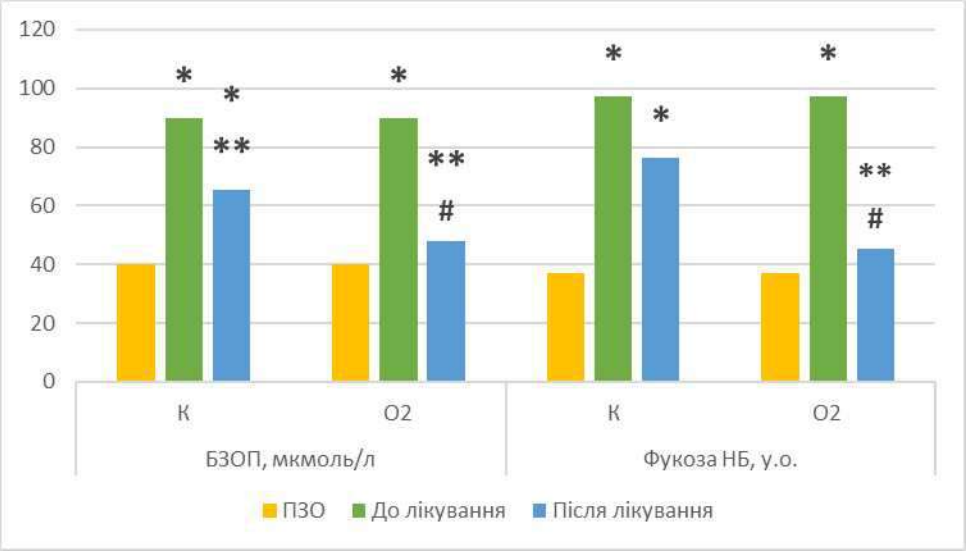

Рис. 6.7 – Показники інтенсивності анаболізму колагену, вмісту в крові фукози, не зв’язаної з білком у хворих на неалкогольний стеатогепатит та коморбідну негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, у динаміці лікування комплексом похідних амінокислот і глутатіону (О2 група)