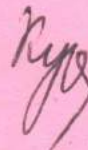


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КУРІННА ОЛЕНА ГРИГОРІВНА



УДК 616.36-003.826-07-037:616-056.52

**УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ  
НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ  
ОЖИРІННЯ ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ  
РОЛІ ПРОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Запоріжжя – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України».

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Бабак Олег Якович**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Степанов Юрій Миронович**, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», директор;

доктор медичних наук, професор **Решетілов Юрій Іванович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та гастроентерології.

Захист відбудеться «25» травня 2018 р. о 14.<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «24» квітня 2018 р.

В. о. ученого секретаря  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор



О.В. Крайдашенко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є важливою медичною і соціальною проблемою у світі та в Україні зокрема, що обумовлено підвищенням загальної смертності як внаслідок прогресування патології печінки, так і розвитку кардіоваскулярних ускладнень (Звягінцева Т.Д. та ін., 2016; Івашкин В.Т. та ін., 2016). За даними популяційних досліджень, НАЖХП є найпоширенішим захворюванням печінки у всьому світі (Ray K., 2013). Незважаючи на доброякісний перебіг, НАЖХП може прогресувати до криптогенного цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми (Степанов Ю.М. та співавт., 2017; McPherson S. et al., 2015; Pais R. et al., 2013). Хоча існують певні досягнення у визначенні механізмів формування і прогресування НАЖХП при коморбідному перебігу з ожирінням (Степанов Ю.М. та співавт., 2016), на сьогодні питання ранньої діагностики, оцінки перебігу захворювання та пошуку ефективних патогенетично-обґрунтованих підходів до лікування даної категорії хворих залишається відкритим.

Протягом останніх років фокус наукових досліджень зосередився на вивченні значення хронічного системного запалення низької градації в розвитку НАЖХП на тлі ожиріння, яке асоційовано із підвищенням накопичення жиру в гепатоцитах, а саме ролі прозапального цитокіну інтерлейкіну-15 (ІЛ-15) (Liu L. et al., 2014). Ряд фундаментальних досліджень показав, що ІЛ-15 впливає на вуглеводний і ліпідний метаболізм, а також на чутливість тканин до інсуліну (Argiles J.M. et al., 2009, Nielsen A.R. et al., 2008). Доведено, що у тварин з генетичним дефіцитом ІЛ-15 спостерігається резистентність до підвищення ваги та зниження накопичення жирів в вісцеральній і підшкірній жирових тканинах поряд зі зменшенням концентрації прозапальних медіаторів (Lacraz G. et al., 2016). Автори вважають, що ІЛ-15 може реалізовувати свої біологічні властивості за рахунок пригнічення адаптивного термогенезу бурої жирової тканини, яке сприяє накопиченню жиру в білій жировій тканині та зниженню утилізації ліпідів. Іншими авторами в експериментальних моделях продемонстровано, що ІЛ-15 призводить до надлишкового надходження ліпідів в гепатоцити з формуванням жирової дистрофії і запальних змін у печінці (Serego-Donates Y. et al., 2016). Отже, дані щодо впливу ІЛ-15 на формування стеатозу і стеатогепатиту на тлі ожиріння обмежені і суперечливі.

Дискутабельним залишається питання впливу цього біомаркера на кількість жирової тканини і відмінності його концентрації у хворих на ожиріння та у осіб з нормальною вагою (Pierce J.R. et al., 2015). Доведено, що у хворих на ожиріння концентрація ІЛ-15 практично в три рази нижча за здорових добровольців (Barra N.G. et al., 2010). Однак це суперечить результатам інших досліджень (Jonas M.I. et al., 2015), які не визначили суттєвих змін у рівні ІЛ-15 у

сироватці хворих на ожиріння у порівнянні зі здоровими особами з нормальною вагою. Незважаючи на існуючі дані про те, що ІЛ-15 є важливим для підтримання оптимального співвідношення м'язової і жирової тканин, необхідні подальші дослідження щодо вивчення інших механізмів реалізації біологічних ефектів ІЛ-15.

Відповідно до чинних вітчизняних і закордонних настанов, лікування як НАЖХП, так і ожиріння повинно включати немедикаментозну терапію, тобто модифікацію способу життя, спрямовану на зниження ваги, яке досягається корекцією складу і режиму харчування, а також розширенням фізичної активності (Marchesini G. et al., 2016). Однак вплив немедикаментозної терапії на маркери прозапальної активації залишається предметом сучасних наукових досліджень. Встановлено, що фізичні вправи підсилюють концентрацію ІЛ-15 у сироватці крові у хворих на ожиріння та у здорових добровольців (Pierce J.R. et al., 2015). Незважаючи на те, що вміст ІЛ-15 у сироватці крові під час тренувань та в ранній період після фізичних навантажень підвищуються, результати дослідження А. Pérez-López та співавт. (2017) показали, що у хворих з більш високим рівнем фізичної активності сироваткові концентрації ІЛ-15 і доступність його рецептора були суттєво нижчими. Крім того, визначення впливу фізичних навантажень на рівень ІЛ-15 виявило пригнічення експресії мРНК ІЛ-15 через 24 години після тренувань з наступною нормалізацією після відновлення фізичних навантажень (Watson E.L. et al., 2017). Проте вплив комплексної немедикаментозної терапії на клінічний стан хворих, метаболічні параметри та стан системного запалення потребує уточнення.

Таким чином, визначення клініко-патогенетичної ролі прозапальної активації, зокрема ІЛ-15, у формуванні і прогресуванні НАЖХП на тлі ожиріння, розробка моделі перебігу та патогенетичне обґрунтування підходів до немедикаментозного лікування даної коморбідної патології є актуальним завданням сучасної клініки внутрішніх хвороб, що й обґрунтовує доцільність даного наукового дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проведене у відділі вивчення захворювань органів травлення і їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями на базі спеціалізованого відділення гастроентерології та терапії ДУ „Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України” в межах науково-дослідної роботи «Встановити генетичний поліморфізм ADIPOR2-гена і особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з кардіоваскулярним ризиком» (№ державної реєстрації 0113U001139). Здобувачем проведено аналіз наукової та патентної літератури з обраної проблеми, набір та обстеження хворих, формування статистичної бази, проведення статистичної обробки, аналіз отриманих результатів лабораторних та інструментальних досліджень.

**Мета дослідження:** удосконалення діагностики і прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння шляхом розробки моделі оцінки ризику прогресування стеатозу та патогенетичного обґрунтування немедикаментозної терапії коморбідної патології.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити особливості клінічного перебігу НАЖХП у хворих із супутнім ожирінням.
2. Визначити рівні маркерів прозапальної активації (С-реактивного білка, ІЛ-6, ІЛ-15) у сироватці крові у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням.
3. Виявити взаємозв'язки між станом прозапальної активації та клініко-метаболічними показниками у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням.
4. Визначити роль прозапальної активації і метаболічних порушень щодо прогнозування перебігу НАЖХП на тлі ожиріння.
5. Оцінити ефективність комплексної немедикаментозної терапії у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням.

*Об'єкт дослідження:* НАЖХП: стеатоз печінки 1-3 ступенів у поєднанні з ожирінням.

*Предмет дослідження:* клініко-антропометричні показники, особливості фізичного стану і витривалості, параметри вуглеводного і ліпідного обміну, маркери прозапальної активації, ефективність активного комплексного немедикаментозного лікування у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням.

*Методи дослідження:* клініко-анамнестичні дані (збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження) – з метою діагностики та виключення вторинного ураження печінки; біохімічні методи: концентрації АЛТ та АСТ, загального білірубину і його фракцій, лужної фосфатази, тимолової проби – з метою оцінки активності цитолізу і холестазу; показники ліпідного обміну – загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів низької, дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) та холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ); параметри вуглеводного метаболізму – глікемія натще, глікозильований гемоглобін (HbA1c), інсулін з розрахунком індексу інсулінорезистентності (НОМА – Homeostasis Model Assesment); імуноферментні – для визначення інтенсивності прозапальної активації (С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та ІЛ-15), ультразвуковий метод (діагностика НАЖХП та оцінка ступеня стеатозу), велоергометрія (оцінка фізичної витривалості пацієнтів і виявлення критеріїв виключення), аналітико-статистичний аналіз – із включенням параметричних і непараметричних методів, кореляційний аналіз, факторний аналіз, логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уточнено особливості клінічного перебігу НАЖХП на тлі супутнього ожиріння, які характеризувались зниженням толерантності до фізичних навантажень, погіршенням загального

фізичного стану і фізичної витривалості хворих за даними ВЕМ та супроводжувались порушеннями вуглеводного і ліпідного обмінів з формуванням інсулінорезистентності і проатерогенної дисліпідемії, розвитком прозапальної активації. Доповнено наукові дані про вплив фізичної витривалості на ступінь стеатозу печінки у хворих на НАЖХП незалежно від наявності ожиріння. Поглиблено наукові дані щодо клініко-патогенетичної ролі ІЛ-15, ІЛ-6 і СРБ у формуванні і прогресуванні НАЖХП, коморбідної з ожирінням, та уточнено їх взаємозв'язки з порушеннями вуглеводного і ліпідного обмінів в означеній категорії хворих.

Вперше визначено основні предиктори прогресування жирової дистрофії печінки у пацієнтів із супутнім ожирінням та побудовано моделі логістичної регресії для прогнозування перебігу НАЖХП. Вперше доведено ефективність призначення активної комплексної немедикаментозної терапії тривалістю не менше 24 тижнів (модифікація способу життя, зниження ваги, корекція складу і режиму харчування, розширення фізичної активності) з метою поліпшення клінічного перебігу захворювання, підвищення фізичної витривалості хворого, зниження ступеня стеатозу печінки, корекції метаболічних порушень (зменшення інсуліну на 42,03%, індексу НОМА на 47,94%, ЗХС на 25,64%, ТГ на 40,93%, ЛПНЩ на 30,58%), а також пригнічення інтенсивності прозапальної активації (СРБ на 68,90%, ІЛ-6 на 37,32% та ІЛ-15 на 37,32%) у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням.

**Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.** Обґрунтовано доцільність включення до плану обов'язкових методів дослідження хворих на НАЖХП, коморбідної з ожирінням, визначення рівня ІЛ-6, ІЛ-15 і СРБ з метою оцінки ризику прогресування захворювання. Визначено основні чинники прогнозування перебігу НАЖХП та розроблено математичні моделі, що дозволяють стратифікувати хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням до групи низького або підвищеного ризику прогресування захворювання (авторське свідоцтво на науковий твір №70000 від 24.01.2017). Розроблено рекомендації щодо застосування протягом щонайменше 24 тижнів активної комплексної немедикаментозної терапії у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням, яка спрямована на зниження маси тіла на 7%, оптимізацію складу і режиму харчування, а також розширення фізичної активності.

Отримані результати впроваджено в клінічну практику гастроентерологічного відділення ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), Черкаської клінічної лікарні (м. Черкаси), КЗ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (м. Чернівці), Житомирської обласної клінічної лікарні (м. Житомир), Рівненської обласної клінічної лікарні (м. Рівно), Одеської обласної клінічної лікарні (м. Одеса), Херсонської обласної клінічної лікарні (м. Херсон), а також у навчальну роботу кафедри внутрішньої медицини №1

Харківського Національного медичного університету МОЗ України (м. Харків), ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (м. Івано-Франківськ) та ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород).

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем розроблено дизайн дослідження, основні завдання та методологію дослідження. Проведено відбір хворих та клінічне спостереження за ними, здійснено безпосередню участь в інструментальній діагностиці, створено базу даних та виконано статистичну обробку матеріалу, проаналізовано результати досліджень, теоретичне узагальнення отриманих даних, їх упровадження в практичну діяльність закладів охорони здоров'я та навчальний процес кафедр медичних вишів. Здобувачем підготовлені доповіді про результати дослідження, написані та подані до друку статті та тези в матеріалах конференцій та з'їздів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на конгресах, конференціях, симпозиумах: the 50th the International liver congress (м. Відень, Австрія, 2015 р.), the 21th European Congress on Obesity (м. Софія, Болгарія, 2014 р.), the 22th European Congress on Obesity (м. Прага, Чехія, 2015 р.), науково-практичній конференції «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (м. Харків, Україна, 2016 р.), науковому симпозиумі «Профілактика – основа комплексного підходу до здоров'я людини» (м. Харків, Україна, 2016 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 5 статей – у фахових наукових виданнях України (1 стаття – у журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття – в іноземному журналі, 1 авторське свідоцтво на науковий твір, 4 тези – в матеріалах конгресів, конференцій та симпозиумів, 5 робіт – без співавторів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 188 сторінках друкованого тексту і складається із анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 203 найменувань (13 кирилицею і 190 латиною), додатків. Роботу проілюстровано 44 таблицями та 28 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** Відповідно до мети та завдань було розроблено дизайн дослідження, який складався з двох блоків: блок I – проспективне 24-тижневе моноцентрове дослідження в паралельних групах; блок II – ретроспективний аналіз катамнестичних даних.

В межах проспективного блоку роботи було проведено комплексне обстеження 105 хворих на НАЖХП (55 чоловіків та 50 жінок віком

45,00 [37,00; 52,50] років), які знаходились на амбулаторному спостереженні в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». В залежності від наявності ожиріння хворі були розділені на дві основні групи: 52 пацієнта з НАЖХП і нормальною вагою (група I) та 53 пацієнта із НАЖХП та супутнім ожирінням (група II). У контрольну групу увійшли 23 особи (12 чоловіків та 11 жінок, віком 38,00 [36,00; 41,00] років), які не мали жодних скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку системи органів травлення, ознак стеатозу печінки та з нормальною вагою тіла.

Діагноз «Неалкогольна жирова хвороба печінки» встановлювали, враховуючи клініко-анамнестичні дані, результати об'єктивного і лабораторно-інструментального обстеження, згідно з діючою настановою «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014), рекомендаціями «Діагностика та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: практичне керівництво Американської асоціації з вивчення хвороб печінки Коледжу Гастроентерології та Американської гастроентерологічної асоціації» (2012) та EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease (2016). Діагноз ожиріння встановлювали згідно з класифікацією Міжнародної групи з ожиріння ВООЗ (1997) за розрахунковим показником індексу маси тіла (ІМТ). Тип анатомічного розподілу жиру оцінювали за антропометричними показниками: окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС) та їх співвідношення (ОТ/ОС). При наборі клінічного матеріалу керувалися такими критеріями виключення: зловживання алкоголем (споживання >50 г етанолу/тиждень для чоловіків, >30 г етанолу/тиждень для жінок протягом останнього року); ознаки хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекцією; наявність аутоімунного та/або медикаментозного гепатиту. До групи обстеження не включали пацієнтів з наявністю хвороби Коновалова-Вільсона, ідіопатичного гемохроматозу, природженою недостатністю  $\alpha$ 1-антитрипсину. У дослідження також не були включені пацієнти з ішемічною хворобою серця, важкими стадіями фіброзу печінки і цирозом, хворі з декомпенсацією цукрового діабету та ті, що потребують інсулінотерапії.

Дослідження проведено відповідно до міжнародних стандартів етичної складової досліджень та взяття біологічного матеріалу. Усі обстежені хворі не мали супутньої патології шлунково-кишкового тракту у фазі загострення, а також захворювань з боку інших органів і систем, які могли б вплинути на результати обстеження.

З метою визначення впливу комплексної немедикаментозної терапії (КНТ) на перебіг НАЖХП у хворих із супутнім ожирінням всі пацієнти були рандомізовані в групи активної КНТ та групи порівняння. До груп активної КНТ включено 27 хворих на НАЖХП (група ІБ) та 27 хворих на НАЖХП із супутнім



ожирінням (група ІІБ). До груп порівняння включено 25 хворих на НАЖХП (група ІА) та 26 хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням (група ІІА).

Комплексна немедикаментозна терапія, відповідно до існуючих стандартів лікування хворих на НАЖХП та ожиріння, була спрямована на зниження ваги на 7% та більше і включала в себе первинну консультацію дієтолога щодо корекції харчування і рекомендації лікаря-реабілітолога щодо розширення фізичної активності (150-200 хвилин на тиждень аеробних фізичних вправ помірної інтенсивності, які розділені на 3-5 сесій; зниження тривалих періодів гіподинамії і денного сну) та 24 тижні спостереження, яке складалось з періодичних (кожні 14 днів) відвідувань лікаря з метою контролю комплаєнса терапії. Первинна консультація дієтолога щодо корекції харчування складалась з аналізу кількості прийомів їжі та якісного складу раціону пацієнта; визначення особистих енергетичних потреб з урахуванням зросту, статі, віку та рівня фізичної активності; розрахунку енергетичної цінності добового раціону та його якісного складу, враховуючи зниження його енергетичної цінності на 500-1000 ккал від отриманих розрахункових значень. Макронутрієнтний склад дієти відповідав середньоземноморському раціону з виключенням вживання напоїв і продуктів з додаванням фруктози. Усім хворим проводилось навчання загальним принципам складання щоденного меню з урахуванням правил раціонального харчування та веденню щоденника реєстрації прийомів їжі. Комплаєнс хворих вважали достатнім, якщо було здійснено більше 50% візитів, а фізичний стан за К. Купером (що було визначено на контрольному візиті через 24 тижні) покращився. Якщо хворий не мав достатньої кількості візитів або фізичний стан не покращився, його виключали з дослідження, а отримані дані не використовували в остаточному аналізі. Групі порівняння було проведено одноразове консультування з навчанням принципам раціонального харчування.

Як в групі КНТ, так і в групі порівняння під час первинної консультації та під час повторного візиту визначали: клінічну симптоматику, антропометричні показники (зріст, вага, ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС); проводили ВЕМ (з метою визначення фізичної витривалості і фізичного стану за К. Купером), УЗД (з метою визначення ступеня стеатозу) та відбирали зразки крові для визначення лабораторних показників: АЛТ, АСТ, параметрів вуглеводного обміну (глікемії натще, HbA1c, інсуліну з розрахунком індексу НОМА), ліпідного спектру (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ) та маркерів прозапальної активації (СРБ, ІЛ-6, ІЛ-15).

Блок ретроспективного аналізу включав в себе дослідження катамнестичних даних 142 хворих, які знаходились на амбулаторному спостереженні в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Для оцінки ризику прогресування стеатозу використовували вибірку

75 пацієнтів зі стеатозом 1 ступеня та 67 хворих із стеатозом 2 ступеня, серед яких через 24 тижні було констатовано прогресування захворювання у 37 (49,33%) та 30 (44,78%) осіб відповідно.

Дослідження гепатобіліарної системи з визначенням ступеня стеатозу печінки проводили на ультразвуковій діагностичній системі „Phillips IU” (США) конвексним мультичастотним датчиком (2-5 МГц). Визначали краніо-каудальні розміри правої і лівої частки печінки, довжину і ширину жовчного міхура, довжину і ширину селезінки. Ступінь стеатозу печінки встановлювали за даними ультразвукового дослідження (Mottin С.С., 2004). Додатково для уточнення ступеня стеатозу печінки визначали гепаторенальний індекс (Колеснікова, 2013).

Велоергометричну пробу (ВЕМ) проводили відповідно до стандартної методики (Амосов Н.М., 1989) на діагностичному автоматизованому комплексі «BIOSET 6000» (Україна) з визначенням показників загального обсягу роботи (кГм), часу роботи (хв.), максимальної потужності (Вт), тривалості останнього ступеня навантаження (хв.), максимальної і вихідної частоти серцевих скорочень, максимального вживання кисню (л/хв) та кількості метаболічних еквівалентів (МЕТ), толерантності до фізичних навантажень, реакції апарату кровообігу на фізичне навантаження, відновлення артеріального тиску і частоти серцевих скорочень до п'ятої хвилини, з визначенням результату проби та фізичного стану за К. Купером.

Стан вуглеводного обміну вивчали за рівнем глікемії натще, HbA1c, інсуліну та кількісної оцінки ступеня інсулінорезистентності (індекс НОМА). Стан ліпідного обміну досліджували ферментативним методом за концентрацією ЗХС і його фракцій: ХС ЛПВЩ і ТГ; концентрацію ХС ЛПДНЩ визначали за співвідношенням ТГ/2,22; ХС ЛПНЩ і коефіцієнт атерогенності розраховували за стандартними формулами.

Дослідження прозапальної активації включало вимірювання концентрацій СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-15 імуноферментним методом на напівавтоматичному аналізаторі «Immunochem-2100» в лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» відповідно до інструкцій, які додавались до набору. Визначення рівня СРБ у сироватці крові проводилося із застосуванням наборів реагентів DRG International Inc. (США); вмісту ІЛ-6 – за допомогою реагентів виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (Росія); рівня ІЛ-15 – із застосуванням наборів реагентів виробництва «RayBiotech.Inc» (США).

Статистична обробка даних виконувалась за допомогою пакету статистичних програм SPSS (version 17.0 for Windows; SPSS, Chicago, IL). Для перевірки ознаки на нормальність використовували критерій Колмогорова-Смірнова. Для описання і порівняння показників, розподіл яких відрізнявся від

нормального, використовували непараметричні методи: обчислення медіани та інтерквартильного розмаху  $Me$  [25; 75]; критерій Манна-Уїтні. Порівняння якісних ознак, а також дослідження частоти виявлення показників проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  з аналізом таблиць спряженості. Аналіз динаміки досліджуваних показників проводили з використанням критерію Уїлкоксона для зв'язаних вибірок. Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона для кількісних ознак, розподілених за нормальним законом, та за коефіцієнтом Кендала для якісних і кількісних показників. Для оцінки впливу фактора на досліджувані ознаки використовували непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоллеса (H-критерій). Для побудови моделі використовували логістичний регресійний аналіз, в якому значущість використаних в моделі предикторів оцінювали за статистикою Вальда. Для перевірки якості моделі використовували критерій Нейджелкерка ( $R^2$ ) і Хосмера-Лемешова (HL), а для оцінки ефективності моделі та порівняння її з монопредикторами використовували ROC-аналіз (а саме, площу під кривою, AUC). Розходження між порівнюваними показниками вважались достовірними, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95% ( $p < 0,05$ ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати обстеження хворих на НАЖХП показали, що у хворих групи II (із супутнім ожирінням) вірогідно частіше ( $p < 0,05$ ) спостерігались важкість у правому підребер'ї, на 27,28 %, та абдомінальний біль – на 11,14%, у порівнянні із пацієнтами групи I (з нормальною вагою). Скарги на астеничний синдром відзначались частіше у хворих групи II при зіставленні з групою I на 27,33% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

У групі I стеатоз печінки 1 ступеня визначали у 26 (50,00%) хворих, стеатоз 2 ступеня – у 18 (34,62%), стеатоз 3 ступеня – у 8 (15,38%). У групі II стеатоз печінки 1 ступеня визначали у 12 (22,64%) хворих, стеатоз 2 ступеня – у 19 (35,85%), стеатоз 3 ступеня – у 22 (41,51%). Встановлено, що зі зростанням ступеня ожиріння збільшується частка хворих зі стеатозом 2 та 3 ступеня. Середні значення показників, які відображують функціональний стан печінки – активність печінкових ферментів, рівень загального білірубіну і його фракцій, тимолової проби, у хворих обох груп не перевищували аналогічні параметри групи контролю, що пов'язано з відсутністю пацієнтів із НАЖХП у стадії стеатогепатиту в обстежених групах.

У хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням, у порівнянні з пацієнтами з НАЖХП і нормальною вагою, спостерігалось вірогідне збільшення антропометричних показників, що свідчить про формування абдомінального типу розподілу жирової тканини: ОТ на 27,61% ( $p < 0,05$ ), співвідношення ОТ/ОС – на 24,10% ( $p < 0,05$ ). Визначено статистично значущу залежність між ступенем важкості стеатозу печінки та ІМТ (за критерієм Краскела-Уоллеса;  $H=23,55$ ;  $p < 0,01$ ); ОТ та ОТ/ОС (ОТ:  $H=20,45$  та ОТ/ОС:  $H=36,27$  відповідно;  $p < 0,01$ ).

Результати ВЕМ продемонстрували (рис. 1.), що у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням спостерігається зниження загальної фізичної витривалості (6,40 [5,30; 7,35] MET) у порівнянні з групою хворих з ізольованим перебігом НАЖХП (7,75 [7,10; 9,03] MET;  $p < 0,05$ ) і групою контролю (9,5 [9,00; 10,80] MET;  $p < 0,05$ ).

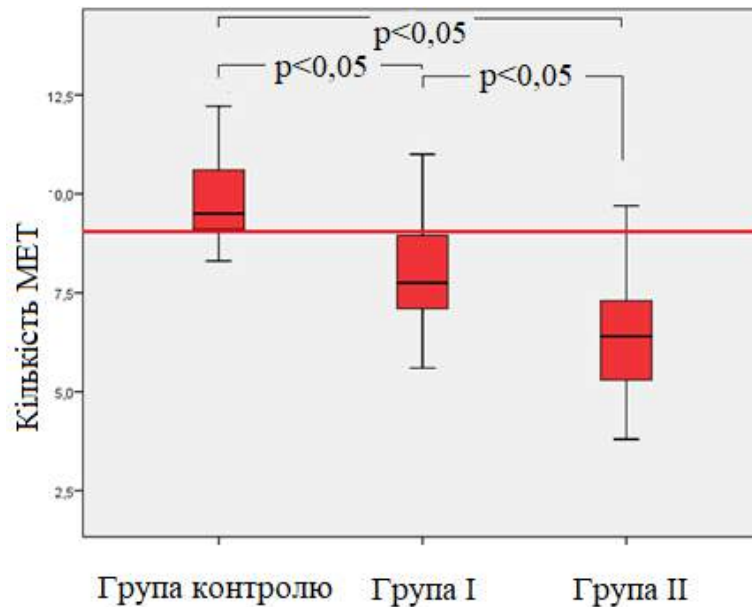


Рисунок 1 – Стан фізичної витривалості хворих на НАЖХП в залежності від наявності ожиріння.

У хворих з поєднаним перебігом НАЖХП та ожирінням достовірно частіше діагностований поганий і дуже поганий фізичний стан за К. Купером (60,38% і 15,09%;  $p < 0,05$ ), в той час, як у хворих з ізольованою НАЖХП – частіше задовільний і добрий стан (53,84% і 5,77%;  $p < 0,05$ ). Доведено вплив фізичної витривалості на ступінь вираженості стеатозу печінки у хворих із НАЖХП й ожирінням ( $N=29,60$ ;  $p < 0,05$ ) та ізольованим перебігом НАЖХП ( $N = 29,60$ ;  $p < 0,05$ ).

Дослідження вуглеводного обміну показало, що в групі II, у порівнянні з групою I, спостерігалось підвищення глікемії натще на 12,38% ( $p < 0,05$ ), концентрації інсуліну на 74,27% ( $p < 0,05$ ), а індекс НОМА в групі II перевищував даний показник групи I в 1,70 рази ( $p < 0,05$ ). В обох групах була визначена залежність вмісту інсуліну від ступеня стеатозу печінки (гр. I:  $N=33,55$ ;  $p < 0,01$  та гр. II:  $N=37,33$ ;  $p < 0,01$ ). Аналогічні асоціації зі ступенем стеатозу мали індекс НОМА (гр. I:  $N=40,35$ ;  $p < 0,01$  та гр. II:  $N=43,12$ ;  $p < 0,01$ ) та вміст глюкози у сироватці крові натще (гр. I:  $N=6,72$ ;  $p < 0,01$  та гр. II:  $N=8,21$ ;  $p < 0,05$ ).

Дослідження ліпідного спектру показало, що у хворих групи II, у порівнянні із групою I, вміст ЗХС у сироватці крові був підвищеним на

14,87% ( $p < 0,05$ ), ТГ – на 20,98% ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ – на 25,08% ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПДНЩ – на 50,00% ( $p < 0,05$ ). Навпаки, вміст ХС ЛПВЩ був зниженим на 11,21% ( $p < 0,05$ ). Залежність між ступенем стеатозу та обміном ліпідів у хворих групи I і групи II мала характер, повністю аналогічний вуглеводному обміну: значення переважної більшості показників (ТГ, ЗХС, ХС ЛПДНЩ) у пацієнтів як I, так і II групи зростали у відповідності до прогресування ступеня стеатозу печінки ( $p < 0,01$ ). Зміни показника ЛПВЩ мали протилежний характер: із зростанням ступеня стеатозу в обох групах його значення знижувалось ( $p < 0,05$ ). Отже, одним з факторів варіабельності показників вуглеводного і ліпідного спектрів можна вважати саме ступінь стеатозу печінки.

У хворих на НАЖХП як групи I, так і групи II спостерігалось підвищення концентрацій маркерів прозапальної активації порівняно з контрольною групою. При цьому в групі I сироваткова концентрація СРБ перевищувала його вміст у хворих з ізольованим перебігом НАЖХП на 76,22% ( $p < 0,05$ ); ІЛ-6 – на 65,78% ( $p < 0,05$ ). Вікові і гендерні особливості змін концентрації СРБ та ІЛ-6 були відсутні ( $p > 0,05$ ). При порівнянні із групою контролю в групі I концентрація ІЛ-15 була вищою на 51,40% ( $p < 0,05$ ), а в групі II – практично у 2 рази ( $p < 0,05$ ). У свою чергу, в групі II вміст ІЛ-15 вірогідно перевищував даний показник групи I на 29,15% ( $p < 0,05$ ). Гендерних і вікових відмінностей в рівнях ІЛ-15 не визначено ( $p > 0,05$ ).

Встановлено взаємозв'язок виявлених метаболічних порушень і маркерів системного запалення зі ступенем стеатозу печінки у хворих на НАЖХП з нормальною вагою (група I, рис. 2) та пацієнтів із супутнім ожирінням (група II, рис. 3), який свідчить про більш суттєву роль прозапальної активації у формуванні стеатозу печінки у хворих із наявним ожирінням.

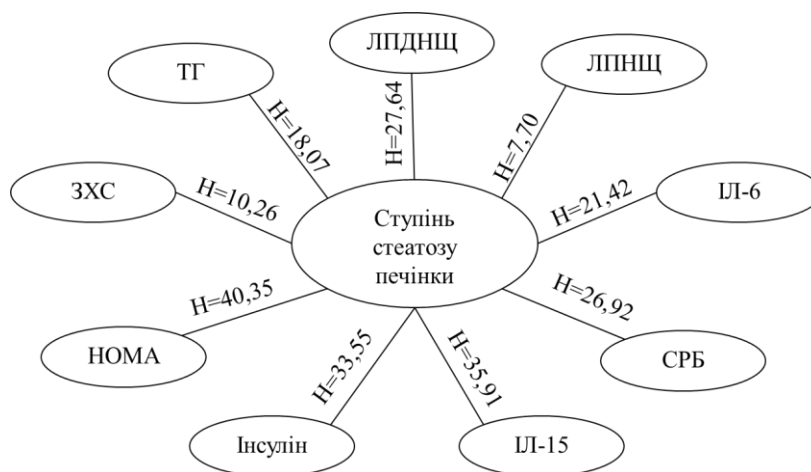


Рисунок 2 – Взаємозв'язок ступеня стеатозу печінки з метаболічними параметрами і маркерами прозапальної активації у групі I.

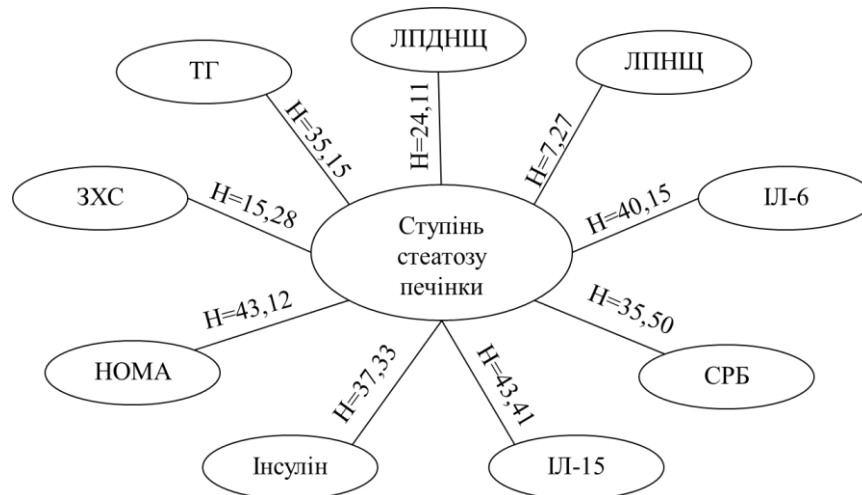


Рисунок 3 – Взаємозв'язок ступеня стеатозу печінки з метаболічними параметрами і маркерами прозапальної активації у групі ІІ.

Використання ROC-аналізу дозволило визначити потенційні предиктори прогресування НАЖХП. Найбільш вагомі фактори ризику прогресування стеатозу 1 ступеня, які характеризувалися максимальною площею під ROC-кривою, були такі: індекс НОМА (AUC: 0,964), показник ОТ (AUC: 0,599), а також концентрації ІЛ-6 (AUC: 0,920) та СРБ (AUC: 0,848). Для оцінки ризику прогресування стеатозу 2 ступеня виділено такі чинники: вміст СРБ (AUC: 0,885), індекс НОМА (AUC: 0,950), концентрації ЗХС (AUC: 0,743), ІЛ-15 (AUC: 0,920) та ІЛ-6 (AUC: 0,801), а також співвідношення ОТ/ОС (AUC: 0,788).

З урахуванням означених чинників були розроблені рівняння логістичної регресії з метою оцінки ймовірності розвитку стеатозу 2 та 3 ступенів у хворих зі стеатозом 1 та 2 ступенів відповідно. Розроблені моделі мали вигляд багатовимірного виразу:

$$P = [1 + \exp(-z)]^{-1},$$

де  $P$  – ймовірність прогресування НАЖХП;

$z$  – значення аргументу логістичної функції, яке представляється формулою:

$$z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + b_0,$$

де  $X_i$  – фактори (предиктори),

$b$  – розрахункові коефіцієнти до визначених факторів.

Для факторів, включених в модель прогресування стеатозу 1 ступеня, були розраховані такі коефіцієнти: для індексу НОМА – 3,32; показника ОТ – (-0,130), ІЛ-6 – 1,295, СРБ – (-0,025), значення константи – (-8,814). В моделі прогресування стеатозу 2 ступеня коефіцієнти регресії для включених чинників склали:

СРБ – 2,086, індексу НОМА – 15,129, ЗХС – (-12,976), ІЛ-15 – 183,317, ІЛ-6 – (-4,112), співвідношення ОТ/ОС – (-412,579); значення константи – (-266,89).

Використання розроблених моделей дозволяє кількісно оцінити ризик прогресування стеатозу та відповідно до значення  $P$  віднести хворого до групи низького ( $P < 0,5$ ) або підвищеного ризику ( $P \geq 0,5$ ) прогресування захворювання. Визначення ризику дозволить призначати пацієнтам диференційовану терапію в залежності від імовірності прогресування НАЖХП.

З метою визначення впливу немедикаментозної терапії на патогенетичні ланки НАЖХП, зокрема маркери прозапальної активації, усі хворі були рандомізовані в групи спостереження: групи ІА (з нормальною вагою) та ІА (з ожирінням) отримували лише одноразове консультування із наданням загальних рекомендацій стосовно модифікації способу життя; пацієнтам групи ІБ (з нормальною вагою) та ІБ (з ожирінням) призначалась активна комплексна немедикаментозна терапія, яка включала в себе корекцію складу і режиму харчування за рекомендаціями дієтолога та розширення фізичної активності під керівництвом реабілітолога з наступним контролем призначеної КНТ кожні 14 днів. Тривалість лікування склала 24 тижні.

Активна КНТ сприяла зниженню маси тіла, що в середньому складало 6,76 [3,33; 10,45] %, від початкового рівня в групі ІБ та 13,89 [6,88; 19,62]% – в групі ІБ. У пацієнтів груп ІА та ІА була визначена лише тенденція до зниження ваги, яка не досягла статистичної значущості. Через 24 тижні спостереження цільове зниження ваги (понад 7% від початкового значення) визначалось тільки у хворих на НАЖХП з груп активного немедикаментозного втручання (групи ІБ та ІБ) і було більш суттєвим в групі із супутнім ожирінням (у 70,37% проти 44,44% хворих;  $p < 0,05$ ). Зниження ваги супроводжувалось покращенням клінічної симптоматики, загального фізичного стану за К. Купером і фізичної витривалості хворих на НАЖХП: в групі ІБ цей показник зріс на 19,56%, а в групі ІБ – на 26,58%.

Проведення КНТ протягом 24 тижнів сприяло зниженню ступеня стеатозу печінки, що спостерігалось у 7 (25,93%) хворих групи ІБ ( $p < 0,05$ ) та у 7 (25,93%) пацієнтів групи ІБ ( $p < 0,05$ ). Крім цього, проведення КНТ було асоційовано з підвищенням чутливості до інсуліну, що підтверджувалось зниженням його рівня в групі ІБ на 20,99 [15,92; 27,95]% ( $p < 0,05$ ), в групі ІБ – на 42,03 [24,03; 50,34]% ( $p < 0,05$ ), а також динамікою індексу НОМА, який зменшився в групі ІБ на 32,76 [21,93; 46,72]%, в групі ІБ – на 47,94 [33,38; 63,84]% ( $p < 0,05$ ). В групах ІА та ІА була виявлена лише тенденція до зниження зазначених показників ( $p > 0,05$ ).

Аналіз динаміки ЗХС показав, що зниження його концентрації спостерігалось в усіх групах, проте вірогідні зміни були виявлені лише в групі активного немедикаментозного втручання: в групі ІБ – на 5,92 [2,78; 9,93]%

( $p < 0,05$ ), в групі ІБ – на 25,64 [23,30; 30,38]% ( $p < 0,05$ ). В усіх групах спостереження рівень ХС ЛПВЩ мав лише тенденцію до підвищення, тоді як вміст ХС ЛПДНЩ в групах ІБ і ІІБ вірогідно знизився на 22,58 [14,29; 34,04]% і на 39,22 [30,51; 46,15]% відповідно ( $p < 0,05$ ). Концентрація ХС ЛПНЩ під впливом КНТ також зазнала вірогідних змін: на 6,76 [1,06; 10,62]% в групі ІБ та на 30,58 [27,62; 38,05]% в групі ІІБ ( $p < 0,05$ ). Достовірних змін концентрації ТГ в групах ІА та ІІА в динаміці спостереження не відбувалось, тоді як в групах КНТ зменшення даної фракції жирів досягло статистичної значущості: в групі ІБ – на 6,98 [2,00; 18,93]% ( $p < 0,05$ ), а в групі ІІБ – на 40,93 [24,04; 47,92]% ( $p < 0,05$ ).

Аналіз впливу КНТ на маркери прозапальної активації показав, що через 24 тижні спостереження у хворих групи ІА вміст СРБ мав тенденцію до зниження на 25,00 [-2,63; 44,14]%. Проте у хворих із групи ІБ, які отримували активну КНТ, рівень СРБ знизився на 32,79 [19,05; 53,57]% ( $p < 0,05$ ). Відповідні зміни спостерігались і в групі хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням: в групі ІІА рівень СРБ зменшився на 10,58 [-3,96; 23,13]% ( $p > 0,05$ ), а в групі ІІБ – статистично вірогідно, на 68,90 [17,18; 89,21]% ( $p < 0,05$ ).

Динаміка маркерів прозапальної активації СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-15 в групах ІА та ІІА не досягла рівня статистичної значущості. В групах КНТ зменшення концентрації означених біомаркерів було вірогідним ( $p < 0,05$ ): в групі ІБ концентрація СРБ знизилась на 32,79 [19,05; 53,57]%, ІЛ-6 – на 26,84 [19,28; 37,15]%, ІЛ-15 – на 2,47 [1,23; 7,25]%; в групі ІІБ рівень СРБ зменшився на 68,90 [17,18; 89,21]%, ІЛ-6 – на 37,32 [33,41; 40,61]%, ІЛ-15 – на 37,32 [33,41; 40,61]%, що свідчило про вплив активного немедикаментозного лікування на стан персистуючого системного запалення.

Отже, активна комплексна немедикаментозна терапія впродовж 24 тижнів є патогенетично обґрунтованим лікуванням у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням, оскільки сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, підвищенню толерантності до фізичних навантажень, поліпшенню загального фізичного стану і фізичної витривалості пацієнтів за даними ВЕМ, зменшенню антропометричних показників, ступеня стеатозу печінки, а також відновленню чутливості тканин до інсуліну, корекції показників ліпідного обміну та пригніченню активності системного запалення.

## ВИСНОВКИ

1. Неалкогольна жирова хвороба печінки – важлива медична і соціальна проблема у світі та в Україні, що обумовлено підвищенням загальної смертності як внаслідок прогресування патології печінки, так і розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Патогенетичні механізми формування і маніфестації НАЖХП у хворих із супутнім ожирінням, зокрема роль запалення низької градації,



достеменно не визначені, а результати сучасних наукових досліджень суперечливі. Отже, удосконалення діагностики і прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння за допомогою розробки моделі оцінки ризику прогресування захворювання та патогенетичного обґрунтування терапії даної коморбідної патології на підставі вивчення клініко-біохімічних маркерів, показників прозапальної активації і даних інструментальних досліджень є важливим завданням сучасної клініки внутрішніх хвороб.

2. У хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням найбільш частими клінічними проявами є тяжкість у правому підребер'ї (81,13%), астеничний синдром (79,25%), які супроводжуються зниженням толерантності до фізичних навантажень (77,36%). У хворих на НАЖХП, коморбідну з ожирінням, достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) діагностовано поганий і дуже поганий фізичний стан за К. Купером (60,38% і 15,09% відповідно), тоді як у хворих з ізольованою НАЖХП частіше визначався задовільний і добрий стан (53,84% і 5,77% відповідно). Доведено вплив фізичної витривалості на ступінь вираженості стеатозу печінки у хворих на НАЖХП з ожирінням ( $N=29,60$ ;  $p < 0,001$ ) та з нормальною масою тіла ( $N=29,60$ ;  $p < 0,001$ ).

3. У хворих на НАЖХП, коморбідну з ожирінням, у порівнянні з пацієнтами з НАЖХП і нормальною вагою, спостерігається достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищення активності маркерів прозапальної активації: ІЛ-15 на 29,15 %, СРБ на 76,21 % та ІЛ-6 на 65,78 %. Визначено вплив ІЛ-15 на формування і прогресування жирової дистрофії печінки у хворих на НАЖХП як з ожирінням ( $N=44,75$ ;  $p < 0,01$ ), так і з нормальною вагою ( $N=30,71$ ;  $p < 0,01$ ).

4. У хворих на НАЖХП, поєднану з ожирінням, виявлено взаємозв'язок між ІЛ-15 і метаболічними порушеннями: концентрацією глюкози ( $N=10,97$ ;  $p < 0,05$ ), інсуліну ( $N=30,48$ ;  $p < 0,01$ ), індексом НОМА ( $N=44,58$ ;  $p < 0,01$ ), ЗХС ( $N=17,98$ ;  $p < 0,05$ ), ТГ ( $N=29,37$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПДНЩ ( $N=17,09$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про негативний вплив прозапальної активації на процеси формування резистентності до інсуліну та проатерогенної дисліпідемії.

5. За результатами ROC-аналізу виділено найбільш важливі чинники прогресування стеатозу печінки 1 ступеня: вміст СРБ, ІЛ-6, індекс НОМА, ОТ; та стеатозу 2 ступеня: концентрація СРБ, ІЛ-15, ІЛ-6, ЗХС, індекс НОМА, співвідношення ОТ/ОС. За допомогою логістичної регресії розроблені моделі прогнозування перебігу НАЖХП у хворих із супутнім ожирінням, які дозволяють стратифікувати пацієнтів до групи низького або підвищеного ризику прогресування захворювання.

6. При використанні активної комплексної немедикаментозної терапії спостерігається позитивна динаміка клінічного перебігу захворювання: поліпшення фізичної витривалості та рівня толерантності до фізичних навантажень за даними ВЕМ, зниження ступеня стеатозу, поліпшення чутливості до інсуліну, а також вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження рівня ЗХС на 25,64%, ТГ на 40,93%, ЛПНЩ на 30,58% та ЛПДНЩ на 39,22%; активності маркерів системного запалення: ІЛ-15 на 37,32%, ІЛ-6 на 37,32% та СРБ на 68,9%.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При первинному обстеженні хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням поряд з обов'язковими методами загальноклінічного, лабораторного та інструментального обстеження з метою оцінки ризику прогресування захворювання доцільно визначати активність маркерів прозапальної активації, а саме: концентрацію ІЛ-15, ІЛ-6 та СРБ у сироватці крові.

2. Для прогнозування перебігу НАЖХП рекомендовано використовувати розроблені математичні моделі, які включають концентрацію СРБ, ІЛ-6, індекс НОМА та значення ОТ для кількісної оцінки прогресування стеатозу 1 ступеня; а також концентрацію СРБ, ІЛ-15, ІЛ-6, ЗХС, індексу НОМА та співвідношення ОТ/ОС – для стеатозу 2 ступеня. Отримані значення дозволять стратифікувати хворих до групи низького або підвищеного ризику прогресування захворювання.

3. Хворим на НАЖХП у поєднанні з ожирінням, особливо пацієнтам з групи підвищеного ризику прогресування захворювання, з метою зниження ступеня стеатозу, корекції порушень вуглеводного і ліпідного обмінів та зменшення інтенсивності прозапальної активації рекомендована активна комплексна немедикаментозна терапія, яка спрямована на зниження маси тіла понад 7% завдяки корекції режиму і складу харчування та розширення фізичної активності протягом щонайменш 24 тижнів.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Куринная Е. Г. Роль интерлейкина 15 в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ожирением. *Актуальні проблеми сучасної медицини = Вісник Укр. мед. стомат. академії*. 2017. Т. 17, вип. 1 (57). С. 121–124.

2. Курінна О. Г. Взаимосвязь маркеров системного воспаления и показателей обмена липидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением. *Вісник морської медицини*. 2016. № 4 (73). С. 17–23.

3. Kurinna O. H. Chronic systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 4. С. 7–14.

4. Куринная Е. Г. Нарушение метаболизма липидов и аполипопротеина А1 у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 6. С. 30–37.

5. Бабак О. Я., Куринна О. Г. Вплив немедикаментозного лікування на антропометричні показники пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 6 (92). С. 18–23. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

6. Колесникова Е. В., Куринная Е. Г. Особенности обмена липидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. *Новый армянский мед. журн.* 2013. Т. 7, № 2. С. 23–31. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовку статті до друку).

7. Role of interleukin 15 in liver fat accumulation in patients with concomitant obesity / G. D. Fadiencko, O. Y. Babak, O. V. Kolesnikova, T. A. Solomentseva, O. G. Kurinna, K. O. Sytnyk. *Obesity Facts*. 2015. Vol. 8, suppl. 1 : 22nd European Congress on Obesity (ECO2015) : abstracts. Prague, 6-9 May 2015. Prague, 2015. P. 69. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, підготовку тез до друку)

8. Interleukin 15 in nonalcoholic fatty liver disease and obesity / O. Kurinna, G. Fadiencko, O. Babak, T. Solomentseva, K. Sytnyk. *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62, suppl. 2. P. S751. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих даних).

9. Влияние диетотерапии на течение неалкогольной жировой болезни печени / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, К. А. Сытник, Е. Г. Куринная. *Щорічні терапевтичні читання: Лікувально-діагностичні технології сучасної терапії* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. пам'яті акад. Л.Т. Малої, 25-26 квіт. 2013 р., м. Харків. Х., 2013. С. 18. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).

10. Cardiovascular risk factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease / O. Kurinna, O. Babak, O. Kolesnikova, T. Solomentseva, K. Sytnyk. *Obesity Facts*. 2014. Vol. 7 (1). P. 170. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, підготовку тез до друку).

11. Куринна О.Г. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір "Модель прогнозування ризику прогресування неалкогольного стеатозу печінки у хворих із супутнім ожирінням" (№70000 від 24.01.2017).

## АНОТАЦІЯ

**Курінна О.Г. Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння шляхом визначення клініко-патогенетичної ролі прозапальної активації. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики і прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на тлі ожиріння шляхом розробки моделі оцінки ризику прогресування захворювання та патогенетичного обґрунтування терапії.

Встановлено особливості клінічного перебігу НАЖХП на тлі супутнього ожиріння, які характеризувались зниженням фізичної витривалості хворих за даними ВЕМ, порушеннями вуглеводного і ліпідного обмінів з формуванням інсулінорезистентності і проатерогенної дисліпідемії. Визначено роль прозапальної активації у формуванні і прогресуванні НАЖХП, коморбідної з ожирінням. Встановлено основні предиктори прогресування жирової дистрофії печінки у пацієнтів із супутнім ожирінням. Доведено доцільність призначення активної комплексної немедикаментозної терапії тривалістю не менше 24 тижнів (модифікація способу життя, зниження ваги, корекція складу і режиму харчування, розширення фізичної активності) з метою зниження ступеня стеатозу, корекції метаболічних порушень, а також зменшення інтенсивності прозапальної активації у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, ожиріння, прозапальна активація, немедикаментозна терапія.

## АННОТАЦИЯ

**Куринная Е.Г. Усовершенствование диагностики и прогнозирования течения неалкогольной жировой болезни печени на фоне ожирения путем определения клинико-патогенетической роли провоспалительной активации. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2018.

Диссертация посвящена усовершенствованию диагностики и прогнозирования течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на

фоне ожирения с помощью разработки модели оценки риска прогрессирования заболевания и патогенетического обоснования терапии данной коморбидной патологии на основании изучения клинико-биохимических маркеров, показателей провоспалительной активации и данных инструментальных исследований.

В проспективном моноцентровом исследовании в параллельных группах обследовано 105 больных НАЖБП. Выявлено, что у больных НАЖБП с сопутствующим ожирением наиболее частыми клиническими проявлениями являются тяжесть в правом подреберье (81,13%), астенический синдром (79,25%), сопровождающийся снижением толерантности к физическим нагрузкам (77,36%), ухудшением физического состояния и физической выносливости. Доказано влияние физической выносливости на степень выраженности стеатоза печени у больных НАЖБП независимо от наличия ожирения.

Показано, что у больных НАЖБП, коморбидной с ожирением, по сравнению с пациентами с нормальным весом, наблюдается достоверное повышение активности маркеров провоспалительной активации: ИЛ-15 на 29,15%, СРБ на 76,21% и ИЛ-6 на 65,78%. Определено влияние ИЛ-15 на формирование и прогрессирование жировой дистрофии печени у больных НАЖБП. У больных НАЖБП с ожирением выявлена взаимосвязь между ИЛ-15 и метаболическими нарушениями, что свидетельствует о негативном влиянии провоспалительной активации на процессы формирования резистентности к инсулину и проатерогенной дислипидемии.

По результатам логистической регрессии установлены наиболее важные факторы для оценки риска прогрессирования стеатоза печени 1 степени: уровень СРБ, ИЛ-6, индекс НОМА, ОТ; а для стеатоза 2 степени – концентрация СРБ, ИЛ-15, ИЛ-6, ОХС, индекс НОМА, соотношение ОТ/ОБ. Разработанные регрессионные модели прогнозирования течения НАЖБП у больных с сопутствующим ожирением позволяют стратифицировать пациентов к группе низкого или повышенного риска прогрессирования заболевания.

Установлена положительная динамика клинического течения заболевания при использовании активной комбинированной немедикаментозной терапии: улучшение физической выносливости и уровня толерантности к физическим нагрузкам по данным ВЭМ, снижение степени стеатоза, улучшение чувствительности к инсулину, а также достоверное снижение уровня ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП и активности маркеров системного воспаления.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, ожирение, провоспалительная активация, немедикаментозная терапия.

**ABSTRACT**

**Kurinna O.G. Improvement of the diagnostics and prediction of the course of non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity by determining the clinical and pathogenetic role of proinflammatory activation. – Qualifying scientific work, published as a manuscript.**

Thesis for a Candidate of Medical Sciences (PhD) degree in Medicine, specialty 14.01.02 – Internal Diseases (22 Public Health). – Zaporizhzhya State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2018.

The dissertation is devoted to the improvement of the diagnostics and prediction of the course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated with obesity through the development of a model for assessing the risk of disease's progression and pathogenetic justification of a therapy.

The peculiarities of the clinical course of NAFLD associated with obesity, which were manifested as a decrease in patients' physical endurance by cycle ergometry, disorders of carbohydrate and lipid metabolism with development of insulin resistance and proatherogenic dyslipidemia, were specified. The role of proinflammatory activation in the development and progression of NAFLD associated with obesity were specified. The main predictors of fatty liver progression in patients with concomitant obesity were determined. The advisability of the prescription of an active complex non-drug therapy with a duration of at least 24 weeks (lifestyle modification, weight reduction, adjustment of the diet composition and regimen, an expansion of physical activity) aimed to steatosis reduction, correction of metabolic disorders and inhibition intensity of proinflammatory activation in patients with NAFLD associated with obesity was proved.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, obesity, proinflammatory activation, non-drug therapy.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	– аланінова трансаміназа
АСТ	– аспарагінова трансаміназа
ВЕМ	– велоергометрія
ЗХС	– загальний холестерин
ІЛ-6	– інтерлейкін-6
ІЛ-15	– інтерлейкін-15
ІМТ	– індекс маси тіла
КНТ	– комплексна немедикаментозна терапія
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
МЕТ	– метаболічний еквівалент
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
ОТ	– окружність талії
ОС	– окружність стегон
ОТ/ОС	– співвідношення окружності талії до окружності стегон
СРБ	– С-реактивний білок
ТГ	– тригліцериди
НbA1c	– глікозилований гемоглобін
НОМА	– Homeostasis Model Assesment, індекс інсулінорезистентності

Підписано до друку 23.04.2018. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60x90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,83

Наклад – 100 прим. Замовлення № 7737.

Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.