

Національна академія медичних наук України
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої
Національної академії медичних наук України»

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

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

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

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


_____ О.Г. Курінна

Науковий керівник – **Бабак Олег Якович**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя - 2018

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – Внутрішні хвороби (22 Охорона здоров'я). ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», Харків, 2018.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) 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 та даних інструментальних досліджень.

Обстежено 105 хворих на НАЖХП (вік 45,00 [37,00; 52,50]; з яких 55 (52,38%) чоловічої статі, 50 (47,62%) – жіночої), що були залучені до проспективного блоку дослідження, і в залежності від наявності ожиріння розділені в групу I (52 хворих на НАЖХП та нормальною вагою) та групу II (53 пацієнта з НАЖХП та супутнім ожирінням). При аналізі клінічних проявів встановлено, що у хворих групи II важкість в правому підребер'ї спостерігалась частіше на 27,28%, а абдомінальний біль – на 11,14% у порівнянні із пацієнтами групи I ($p < 0,05$). Скарги на диспепсичні явища, зокрема метеоризм, та астеничний синдром відзначали частіше у хворих групи II при співставленні із групою I на 22,02% та на 27,33%, відповідно ($p < 0,05$). Визначено статистично значущу залежність між ступенем важкості стеатозу печінки та індексом маси тіла (ІМТ) (за критерієм Краскела-Уоліса,

$H=23,55$, $p<0,01$); окружності талії (ОТ) та співвідношення окружностей талії до окружності стегон (ОТ/ОС) (ОТ: $H=20,45$, $p<0,01$; ОТ/ОС: $H=36,27$, відповідно, $p<0,01$).

Результати ВЕМ продемонстрували, що в групі I у порівнянні із групою II на 29,30% частіше визначали задовільний фізичний стан, а в групі II – на 20,00% поганий фізичний стан ($p<0,05$). У 8(15,09%) хворих групи II рівень толерантності до фізичних навантажень був зниженим до дуже низького рівню, що свідчило про погіршення фізичного стану, пов'язане з низьким рівнем рухової активності та нераціональним харчуванням.

Дослідження вуглеводного обміну показало, що в групі II у порівнянні із групою I спостерігалось підвищення глікемії натще на 12,38% ($p<0,05$), концентрації інсуліну на 74,27% ($p<0,05$), а НОМА в групі II перевищував даний показник групи I в 1,70 рази. В обох групах була визначена залежність вмісту інсуліну від ступеня стеатозу печінки (критерій Краскела-Уолліса, гр. I: $H=33,55$, $p<0,01$; гр. II: $H=37,33$, $p<0,01$). Аналогічні асоціації за ступенем стеатозу мали індекс НОМА (критерій Краскела-Уолліса, гр. I: $H=40,35$, $p<0,01$; гр. II: $H=43,12$, $p<0,01$) та вміст глюкози в сироватці крові натще (критерій Краскела-Уолліса, гр. I: $H=6,72$, $p = 0,030$; гр. II: $H=8,21$, $p = 0,017$).

Дослідження ліпідного спектру показало, що у хворих групи II у порівнянні із групою I вміст ЗХС в 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% ($p<0,05$). Навпаки вміст ХС ЛПВЩ був зниженим на 11,21% ($p<0,05$). Залежність між ступенем стеатозу та обміном ліпідів у хворих обох груп мала характер, повністю аналогічний вуглеводному обміну: значення переважної більшості показників (ТГ, ЗХС, ХС ЛПДНЩ) пацієнтів II групи перевищували відповідні параметри пацієнтів I групи, при чому в межах кожної групи спостерігалось підвищення концентрації у відповідності до прогресування ступеня стеатозу ($p<0,01$). Цілком природний виняток становили лише внутрішньогрупові тенденції показника ЛПВЩ – із зростанням ступеня стеатозу в обох групах значення показника знижувалися.

Дослідження маркерів прозапальної активації продемонструвало, що як у хворих групи I, так і у хворих групи II спостерігалось підвищення концентрацій маркерів прозапальної активації. В групі I сироваткова концентрація СРБ перевищувала вміст у хворих із ізольованим перебігом НАЖХП на 76,22% ($p < 0,05$); ІЛ-6 – на 65,78% ($p < 0,05$). Вікові та гендерні особливості як для СРБ, так і 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 в 2 рази ($p < 0,05$). Гендерних та вікових відмінностей в рівнях ІЛ-15 визначено не було ($p > 0,05$).

Ретроспективний аналіз катамнестичних даних 142 пацієнтів дозволив визначити потенційні предиктори прогресування НАЖХП, з урахуванням яких були розроблені два рівняння логістичної регресії, за якими оцінювали ймовірність розвитку стеатозу 2 та 3 ступенів у хворих зі стеатозом 1 та 2 ступенів відповідно. Найбільш вагомими факторами ризику у хворих із стеатозом 1 ступеня були наступні: індекс НОМА, показник ОТ, а також концентрації ІЛ-6 та СРБ. Для оцінки ризику прогресування стеатозу 2 ступеня в стеатоз 3 ступеня виділено такі чинники ризику: вміст СРБ, індекс НОМА, концентрації ЗХС, ІЛ-15 та ІЛ-6, а також співвідношення ОТ/ОС.

З метою визначення впливу немедикаментозної терапії на патогенетичні ланки НАЖХП, зокрема маркери прозапальної активації, хворі були рандомізовані в групи спостереження, що отримували лише загальні рекомендації стосовно модифікації способу життя (групи IA та IIA) та активної комплексної немедикаментозної терапії (КНТ), що включала в себе корекцію складу та режиму харчування за рекомендаціями дієтолога та розширення фізичної активності під керівництвом реабілітолога (групи IB та IIB). Тривалість лікування склала 24 тижні.

Через 24 тижні спостереження у хворих, як групи I, так і групи II, визначались зміни антропометричних показників, проте цільове зниження ваги (понад 7% від початкового значення) визначалось лише у хворих з груп активного немедикаментозного втручання. В групі хворих із ізольованою

НАЖХП досягнення зниження ваги понад 7% спостерігалось у 44,44% випадків. В групі хворих НАЖХП із супутнім ожирінням цей показник був статистично достовірно більш високий і складав 70,37% ($p < 0,05$).

Проведення КНТ було асоційоване з підвищенням чутливості до інсуліну, що підтверджувалось зниженням його рівня в групі ІБ на 20,99 [15,92; 27,95]% ($p < 0,05$) і в групі ІІБ – 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]% та в групі ІІБ – 47,94 [33,38; 63,84]% ($p < 0,05$). В групах спостереження (ІА та ІІА) була виявлена лише тенденція до зниження зазначених показників ($p > 0,05$).

Вплив НТ на ліпідний профіль продемонстрував, що концентрація ЗХС в групі ІА знизилась на 0,18 [-1,24; 3,51]% ($p > 0,05$), а в групі ІБ – на 5,92 [2,78; 9,93]% ($p < 0,05$). В свою чергу у хворих із супутнім ожирінням концентрація ЗХС знизилась на 1,09 [-1,61; 7,91]% ($p > 0,05$) в групі ІІА та на 25,64 [23,30; 30,38]% ($p < 0,05$) – в групі ІІБ.

В усіх групах спостереження та КНТ рівень ХС ЛПВЩ мав лише тенденцію до підвищення. Проте вміст ХС ЛПДНЩ в групах ІБ та ІІБ вірогідно знизився на 22,58 [14,29; 34,04]% на 39,22 [30,51; 46,15]% відповідно ($p < 0,05$). Так само, як і динаміка концентрації ХС ЛПНЩ, яка під впливом КНТ вірогідно знизилась лише в групах ІБ та ІІБ: на 6,76 [1,06; 10,62]% та на 30,58 [27,62; 38,05]% відповідно ($p < 0,05$).

Дослідження рівня ТГ визначило наступні особливості. В групах ІА та ІІА достовірних відмінностей не було, тоді як в групах КНТ зменшення даної фракції жирів крові досягало 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, що отримували активну НТ, 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 (групі II): в групі ІА рівень СРБ зменшився на 10,58 [-3,96; 23,13]% ($p > 0,05$), а в групі ІБ – статистично значуще, на 68,90 [17,18; 89,21]% ($p < 0,05$).

Динаміка прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-15 в групах ІА та ІА не досягла рівня статистичної значущості. А в групах КНТ зменшення концентрації означених цитокінів було вірогідним ($p < 0,05$), що свідчило про вплив активного немедикаментозного лікування на стан прозапальної активації: в групі ІБ вміст ІЛ-6 знизився 26,84 [19,28; 37,15]% ($p < 0,05$), а в групі ІБ на 37,32 [33,41; 40,61]% відповідно до динаміки ІЛ-15, який в групі ІБ знизився на 2,47 [1,23; 7,25])% ($p < 0,05$), а в групі ІБ – на 37,32 [33,41; 40,61]% ($p < 0,05$).

Наукова новизна отриманих 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. 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), Черкаській клінічній лікарні (м. Черкаси), КЗ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (м. Чернівці), Житомирській обласній клінічній лікарні (м. Житомир), Рівненській обласній клінічній лікарні (м. Ровно), Одеській обласній клінічній лікарні (м. Одеса), Херсонській обласній клінічній лікарні (м. Херсон), а також в навчальну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського Національного медичного університету (м. Харків), ДВНЗ «Івано-Франківській національний медичний університет» (м. Івано-Франківськ) та ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород).

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

ABSTRACT

Kurinna O. 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). State Institution “L. T. Mala National Institute of Therapy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, 2018.

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 progression of non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity and pathogenetic justification of a therapy for this comorbid pathology based on the study of clinical and biochemical markers, proinflammatory activation indices and instrumental examination data.

There were 105 NAFLD patients examined (age 45.00 [37.00; 52.50], of which 55 (52.38%) were males, 50 (47.62%) were females) who were enrolled into a prospective study, and depending on the presence of obesity, they were divided into Group I (52 NAFLD patients with normal weight) and Group II (53 NAFLD patients with concomitant obesity). An analysis of clinical manifestations demonstrated that Group II patients had a feeling of heaviness in the right hypochondrium 27,28% more frequently and abdominal pain 11,14% more frequently compared to Group I patients ($p<0.05$). Complaints on dyspeptic events, in particular flatulence and asthenic syndrome, were noted more frequently in Group II patients when compared to Group I by 22.02% and 27.33%, respectively ($p<0.05$). A statistically significant relationship between the hepatic steatosis

severity grade and the body mass index (BMI) was found (Kruskal-Wallis test, $H=23.55$, $p<0.01$); waist circumference (WC) and waist-hip ratio (W/H) (WC: $H = 20.45$, $p<0.01$; W/H: $H = 36.27$, respectively, $p<0.01$).

The results of a cycle ergometry showed that satisfactory physical condition was observed in Group I 29.30% more frequently than in Group II, while poor physical condition was 20.00% more frequently observed in Group II ($p<0.05$). Eight (15.09%) Group II patients had their exercise tolerance level reduced to a very low level indicating a deterioration in physical condition due to a low level of motor activity and inappropriate nutrition.

A study of carbohydrate metabolism showed an elevation in fasting glycaemia by 12.38% ($p<0.05$), insulin concentration by 74.27% ($p<0.05$) in Group II, while HOMA in Group II exceeded this parameter of Group I by 1.70 times. A dependence of insulin content on liver steatosis grade was determined in both groups (Kruskal-Wallis test, Group I: $H=33.55$, $p<0.01$; Group II: $H=37.33$, $p<0.01$). Similar associations as for steatosis grade were observed for HOMA (Kruskal-Wallis test, Group I: $H = 40.35$, $p<0.01$; Group II: $H = 43.12$, $p<0.01$) and fasting glucose concentration (Kruskal-Wallis test, Group I: $H = 6.72$, $p = 0.030$, Group II: $H = 8.21$, $p = 0.017$).

Studies of the lipid spectrum showed that Group II patients compared to Group I patients had their TCH contents in serum elevated by 14.87% ($p<0.05$), TG - by 20.98% ($p<0.05$), LDL – 25.08% ($p<0.05$), VLDL – by 50% ($p<0.05$). On the contrary, HDL cholesterol content was lower by 11.21% ($p<0.05$). The relationship between the steatosis grade and lipid metabolism in patients of both groups was completely similar to that of carbohydrate metabolism: the values of the overwhelming majority of parameters (TG, TCH, VLDL) in Group II patients exceeded those in Group I patients, wherein increases in concentrations in each group were observed in accordance with the progression of steatosis grade ($p<0.01$). The only natural exception was observed only for the intra-group tendency of HDL – with an increase in steatosis grade the value of this parameter decreased in both groups.

A study of proinflammatory activation markers showed that both Group I and Group II patients had their concentrations of proinflammatory activation markers elevated. The serum concentration of CRP in Group I exceeded the content in NAFLD patients by 76.22% ($p < 0.05$); IL-6 – by 65.78% ($p < 0.05$). Age- and sex-related peculiarities were absent for both CRP and IL-6 ($p > 0.05$). When compared to the control group, IL-15 concentration in Group I was 51.40% higher ($p < 0.05$), and almost twice higher in Group II ($p < 0.05$). No sex and age-related differences were not found for IL-15 levels ($p > 0.05$).

A retrospective analysis of follow up data of 142 patients allowed determining the potential predictors of NAFLD progression, based on which two logistic regression equations were developed, which assessed the likelihood of steatosis grades 2 and 3 development in patients with steatosis grades 1 and 2, respectively. The most important risk factors for patients with steatosis grade 1 were as follows: HOMA, WC, as well as IL-6 and CRP concentrations. To assess the risk of progression of steatosis grade 2 into steatosis grade 3, following risk factors were identified: CRP content, HOMA, TCH, IL-15 and IL-6 concentrations as well as W/H ratio.

In order to determine the effect of non-drug therapy on the pathogenetic links of NAFLD, in particular proinflammation activation markers, the patients were randomized to follow-up groups, which received only general recommendations on lifestyle modification (Groups IA and IIA), and active complex non-drug therapy (CNDT), which included an adjustment of the diet composition and regimen according to the recommendations of a nutritionist and the expansion of physical activity under the guidance of a rehabilitation therapist (Groups IB and IIB). The duration of treatment was 24 weeks.

After 24 weeks of follow up, both Group I and Group II patients had changes in their anthropometric indices, however, the target reduction in weight (more than 7% of the initial value) was detected only in patients of the groups of active non-drug intervention. In the group of patients with isolated NADH, an achievement of more than 7% weight loss was observed in 44.44% of cases. In the

group of NADH patients with concomitant obesity, this value was statistically significantly higher and amounted to 70.37% ($p < 0.05$).

CNDT was associated with increased sensitivity to insulin that was confirmed by a 20.99 [15.92; 27.95]% ($p < 0.05$) reduction in its level in Group IB and by 42.03 [24.03; 50.34]% ($p < 0.05$) in Group IIB, as well as by HOMA dynamics, which decreased by 32.76 [21.93; 46.72]% in Group IB and 47.94 [33.38; 63.84]% ($p < 0.05$) in Group in IIB. In the follow up groups (IA and IIA), only the tendency to a reduction in indicated parameters was detected ($p > 0.05$).

The effect of NDT on lipid profile showed that TCH concentration decreased by 0.18 [-1.24; 3.1]% ($p > 0.05$) in Group IA and by 5.92 [2.78; 9.93]% ($p < 0.05$) in Group IB. In turn, TCH concentration in patients with concomitant obesity decreased by 1.09 [-1.61; 7.91]% ($p > 0.05$) in Group IIA and by 25.64 [23.30; 30.38]% ($p < 0.05$) in Group IIB.

In all follow up and CTDT groups, HDL cholesterol level had a tendency to an increase. However, LDL cholesterol content in Groups IB and IIB significantly decreased by 22.58 [14.29; 34.04]% and 39.22 [30.51; 46.15]%, respectively ($p < 0.05$). The same was observed for the dynamics of LDL cholesterol concentration, which significantly decreased under CST effect only in Groups of IB and IIB: by 6.76 [1.06; 10.62]% and by 30.58 [27.62; 38.05]% respectively ($p < 0.05$).

A study of TG level detected following features. There were no significant differences in Groups IA and IIA, while the reduction in this fraction of blood fats in CNDT groups reached statistical significance: by 6.98 [2.00; 18.93]% ($p < 0.05$) in Group IB and by 40.93 [24.04; 47.92]% ($p < 0.05$) in Group IIB.

An analysis of the effects of CNDT on proinflammatory activation markers showed that CRP content tended to decrease by 25.00 [-2.63; 44.14]% after 24 weeks of follow up in Group IA patients. However, Group IB patients who received active CNDT, had their CRP level decreased by 32.79 [19.05; 53.57]% ($p < 0.05$). Similar changes were also observed in the group of NAFLD patients with concomitant obesity (Group II): CRP decreased by 10.58 [-3.96; 23.13]%

($p > 0.05$) in Group IIA and statistically significantly by 68,90 [17,18; 89.21]% ($p < 0.05$) in Group IIB.

The dynamics of IL-6 and IL-15 proinflammatory cytokines in Groups IA and IIA did not reach the level of statistical significance. In CNDT groups, a decrease in the concentration of these cytokines was significant ($p < 0.05$) indicating the effect of active non-drug treatment on the state of proinflammatory activation.

Scientific novelty of the obtained results. Clinical peculiarities of the clinical course of NAFLD associated with obesity, which were manifested as a decrease in patients' exercise tolerance, common physical state impairment and physical endurance on cycle ergometry data and were accompanied by disorders of carbohydrate and lipid metabolism: development of insulin resistance and proatherogenic dyslipidemia, proinflammatory activation were specified. Scientific data on the influence of physical endurance on steatosis degree in NAFLD patients independently of obesity were updated. Scientific data on the clinical and pathogenetic role of proinflammatory activation, in particular IL-15, IL-6 and CRP, in the development and progression of NAFLD associated with obesity were deepened and their relationships with carbohydrate and lipid metabolism disorders in the indicated category of patients were specified.

For the first time, main predictors of the progression of fatty liver dystrophy in patients with concomitant obesity were determined and logistic regression models for prediction of NAFLD course were developed. For the first time, the effectiveness 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, expansion of physical activity) was proved for the correction of metabolic disorders (decrease of insulin by 42.03%, HOMA by 47,94%, TCH by 25,64%, TG by 40,93%, LDL by 30,58%) and proinflammatory activation markers (CRP by 68,90%, IL-6 by 37,32% and IL-15 by 37,32%) in patients with NAFLD associated with obesity.

The practical value of the obtained results. The advisability of the inclusion of the determination of IL-6, IL-15 and CRP levels into a plan of obligatory

methods of the study of patients with NADH associated with obesity was justified for assessing the risk of disease progression.

Main predictors of NAFLD progression were determined and mathematical models for assessing NAFLD course in patients with concomitant obesity were developed, which would allow stratifying patients into the groups of a low or increased risk of disease progression (authorship certificate for the scientific work №70000 of 24.01.2017). Recommendations for the use of at least 24 weeks of active complex non-drug therapy in patients with NAFLD associated with obesity aimed at reducing their body weight by 7%, adjustment of diet composition and regimen as well as the by expanding their physical activity were developed.

The obtained results were implemented in the clinical practice of the Gastroenterological Department of the SI "L.T. Mala National Institute of Therapy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv), Cherkasy Regional Clinical Hospital (Cherkasy), Chernivtsi Regional Clinical Hospital (Chernivtsy), Zhytomyr Regional Clinical Hospital (Zhytomyr), Rivne Regional Clinical Hospital (Rivne), Odessa Regional Clinical Hospital (Odessa), Kherson Regional Clinical Hospital (Kherson), as well as in the academic work of the Department of Internal Medicine № 1 of the Kharkiv National Medical University (Kharkiv), Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk) and Uzhgorod National University (Uzhgorod).

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

Список наукових праць здобувача:

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., Курінна 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. Syntyk. *Obesity Facts*. 2014. Vol. 7 (1). P. 170. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, підготовку тез до друку).*

11. Курінна 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)

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	18
Вступ	19
Розділ 1 Огляд літератури. Неалкогольна жирова хвороба печінки на тлі ожиріння: сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування	26
1.1 Сучасний стан проблеми неалкогольної жирової хвороби печінки	26
1.2 Сучасні аспекти патогенезу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння	30
1.3 Роль субклінічного хронічного запалення у формуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих із супутнім ожирінням	32
1.4 Роль інтерлейкіну-15 в прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки та розвитку ожиріння	33
1.5 Сучасні уявлення про лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутнім ожирінням	46
Розділ 2 Методи та матеріали дослідження	53
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих	53
2.2 Методи дослідження	62
2.3 Статистична обробка результатів дослідження	65
Розділ 3 Особливості клінічного перебігу та стан прозапальної активації у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутнім ожирінням	66
3.1 Особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння	66
3.2 Показники системного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутнім ожирінням	85
3.3 Взаємозв'язок інтерлейкіну-15 з клініко-біохімічними показниками у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки	

	17
із супутнім ожирінням	96
3.4 Метаматична модель прогнозування ризику прогресування неалкогольного стеатозу печінки у хворих із супутнім ожирінням	100
Розділ 4 Вплив немедикаментозного лікування на клініко-антропометричні показники, біохімічні параметри та маркери системного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ожиріння	112
Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	134
Висновки	154
Практичні рекомендації	156
Список використаних джерел	157
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	175
Додаток Б Апробація результатів дисертації	177
Додаток В Акти впровадження результатів дисертаційного дослідження	178

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	– аланінова трансаміназа
Апо-А1	– аполіпопротеїн А1
Апо-В	– аполіпопротеїн В
АСТ	– аспарагінова трансаміназа
ВЖК	– вільні жирні кислоти
ДІ	– довірчий інтервал
ЖК	– жирні кислоти
ІЛ	– інтерлейкін
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НАС	– неалкогольний стеатоз
НОМА	– індекс інсулінорезистентності
ОС	– окружність стегон
ОТ	– окружність талії
СРБ	– С-реактивний білок
ТГ	– тригліцериди
ФНП- α	– фактор некрозу пухлини α
ХС	– холестерин
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	– холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ЦД	– цукровий діабет
EASL	– European association for the study of the liver
HbA1c	– гликозильований гемоглобін
PPAR	– рецептор, що активується активатором пероксисом

ВСТУП

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 [1, 2]. За даними популяційних досліджень, НАЖХП є найпоширенішим захворюванням печінки у всьому світі [3]. Незважаючи на доброякісний перебіг, НАЖХП може прогресувати до криптогенного цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [4-6]. Хоча існують певні досягнення у визначенні механізмів формування і прогресування НАЖХП при коморбідному перебігу з ожирінням [7], 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) [8]. Ряд фундаментальних досліджень показав, що ІЛ-15 впливає на вуглеводний і ліпідний метаболізм, а також на чутливість тканин до інсуліну [9, 10]. 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 [11]. 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 [12]. 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 [13]. Доведено, що у хворих на ожиріння концентрація ІЛ-15 практично в три рази нижча за здорових добровольців [14]. Однак це суперечить результатам інших досліджень [15], 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 [16]. 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 [13]. 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 [17].

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-метаболическими показниками у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням.

4. Визначити роль прозапальної активації і метаболических 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 білірубіну і його фракцій, лужної фосфатази, тимолової проби – з метою оцінки активності цитолізу і холестази; 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, логістичній 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 найменування (13 кирилицею і 190 латиною) і займає 20 сторінок, додатків. Роботу проілюстровано 44 таблицями та 28 рисунками.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ НА ТЛІ
ОЖИРІННЯ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ

1.1 Сучасний стан проблеми неалкогольної жирової хвороби печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим захворюванням печінки у всьому світі, яка включає в себе спектр уражень печінки, починаючи від доброякісного стеатозу (тобто накопичення тригліцеридів в печінці $>5,5\%$ за даними магнітно-резонансної томографії [16]), до більш значного пошкодження печінки, тобто лобулярного запалення, балонної дегенерації гепатоцитів та фіброзу [1]. Потенціально НАЖХП може прогресувати до криптогенного цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [16].

Розповсюдженість НАЖХП серед осіб, що не страждають на цукровий діабет (ЦД), досягла значного рівня [18]. Приблизно у 30% дорослих у США та інших західних країнах спостерігається НАЖХП [19]. Але реальна поширеність даного захворювання невідома, тому що НАЖХП нерідко залишається недіагностованою: більшість пацієнтів з НАЖХП, навіть хворі на ЦД, мають нормальні рівні печінкових амінотрансфераз, а лікарі не приділяють уваги ймовірності розвитку НАЖХП [20].

Якщо для скринінгу НАЖХП використовувати співвідношення концентрацій плазмових аспарагінової та аланінової амінотрансфераз (АСТ/АЛТ), то встановлено, що поширеність НАЖХП в загальній популяції буде складати приблизно 15%-20% [21], проте, якщо для діагностики жирової дистрофії печінки використовувати вже ультразвукове дослідження печінки, даний показник досягає вищих значень і є більш варіабельним (20%-46%) [22]. При використанні вже ще більш точного методу діагностики – магнітно-

резонансної томографії, встановлений показник поширеності складає 34% у загальній популяції [23]. Добре відомо, що ризик розвитку НАЖХП значно вищий (~ в 2 рази) при наявності у хворого ожиріння у порівняно зі здоровими пацієнтами без ожиріння [23, 24].

За результатами дослідження, в якому використовували 2-етапний підхід для діагностики НАЖХП (магнітно-резонансна томографія печінки з наступною біопсією печінки і з гістологічною оцінкою біоптату), поширеність НАЖХП у пацієнтів з ожирінням та підвищеними печінковими амінотрансферазами складає >80% [25, 26].

Розповсюдженість НАЖХП є вищою у хворих із супутнім ожирінням у порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою, а також зростає пропорційно із збільшенням індексу маси тіла. Підвищення концентрації глікозильованого гемоглобіну також було пов'язано з більшою поширеністю НАЖХП і більш значним накопиченням ТГ у печінці. Показники ІР як системної (печінки/м'язи), так і жирової тканини (натще/після прийому їжі) у хворих на НАЖХП суттєво перевищували дані параметри пацієнтів без жирової дистрофії печінки ($p < 0,01$ для всіх показників) [27]. Результати даних досліджень узгоджуються з висновками, отриманими в інших роботах. Так, за даними інших авторів, поширеність НАЖХП зростає до 57% у хворих на ожиріння, 70% у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу) і 90% – серед осіб з морбідним ожирінням [28, 29]. В Європі за даними Європейської асоціації по дослідженню печінки (EASL) розповсюдженість НАЖХП в загальній популяції складає 2-44% та підвищується до 42,6-69,5% – у хворих на ЦД 2-го типу [30].

В Російській Федерації НАЖХП також досить розповсюджена: згідно з результатами клініко-епідеміологічного дослідження DIREG L 01903 (2007 р.), поширеність НАЖХП серед пацієнтів ($n = 30\ 754$), які звернулися до терапевтів поліклінік, склала 26,1% : серед них цироз печінки виявлений у 3% хворих, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1%. У віковій групі до 48

років НАЖХП відзначалась у 2305/15336 (15%) пацієнтів; у віковій групі від 48 років – у 5638/15095 (37,4%) пацієнтів [31].

Наявність НАЖХП сприяє підвищенню ризику загальної смертності та смертності, пов'язаної з серцево-судинними захворюваннями і патологією печінки. У датському дослідженні після поправки на стать, наявність ЦД і цирозу, стандартизовані показники смертності, пов'язаної з НАЖХП, склали 2,3 (95% ДІ: 2,1-2,6) для всіх причин, 19,7 (95% ДІ: 15,3-25,0) – для гепатобілярної патології, і 2,1 (95% ДІ 1,8-2,5) – для серцево-судинних захворювань [32]. В дослідженні SHIP показники відношення ризику смертності від усіх причин та від серцево-судинних захворювань у чоловіків з ознаками стеатозу за даними УЗД та підвищеннями гамаглутамілтранспептидази склали 1,98 (95% ДІ: 1,21-3,27) і 2,41 (95% ДІ: 1,05-5,55), відповідно [33]. Слід відмітити, що у жінок дані показники не підвищувались [33]. У іншому шведському дослідженні відношення шансів для показника смертності складало 1,69 (95% ДІ: 1,24-2,25) для НАЖХП порівняно до загальної популяції, навіть після виключення з аналізу пацієнтів з цирозом. Найчастіші причини летального виходу включали: серцево-судинні захворювання, злоякісні пухлини і захворювання печінки [34]. В італійському дослідженні Строна, в якому проводилося спостереження за більше ніж 2000 осіб середнього віку протягом 15 років, результати логістичної регресії показали, що ступінь стеатозу суттєво корелював з більш високою смертністю від печінкових ускладнень [35].

Таким чином, НАЖХП є причиною суттєвого економічного збитку в країнах в усьому світі, зокрема, в Європі: економічний аналіз когорти пацієнтів проекту SHIP показав, що витрати на охорону здоров'я за 5 років в когорті пацієнтів з ознаками НАЖХП за даними УЗД та підвищеними рівнями АЛТ перевищували даний показник загальної популяції на 26% [36].

Широка розповсюдженість та значні економічні витрати роблять вивчення особливостей клінічного перебігу та патогенетичних ланок НАЖХП у поєднанні з ожирінням актуальним питанням сучасної медицини.

Результатами багатьох досліджень встановлено, що розвиток НАЖХП асоційований з наявністю ожиріння, підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та інших неінфекційних захворювань, зокрема ЦД 2-го типу, хронічного захворювання нирок, ускладненнями після оперативних втручань та онкологічної патології [37-39].

Формування та прогресування НАЖХП тісно пов'язане з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння: поширеність жирової дистрофії печінки у пацієнтів з ІМТ більше 30 кг/м^2 досягає 80% і складає лише 16% у осіб із нормальним ІМТ і без метаболічних факторів ризику [40, 22]. В свою чергу, ожиріння – хронічне захворювання, поширеність якого збільшується як серед дорослих, так і серед дітей, і, згідно з прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, досягла масштабів глобальної епідемії: даний патологічний стан спостерігається у приблизно 500 мільйонів дорослих, а надлишкова маса тіла або ожиріння – у 1,5 млрд людей у всьому світі [41]. Ожиріння асоційоване із зростанням показника загальної смертності і зниженням тривалості життя в середньому на 20 років [42] завдяки зв'язку з розвитком та прогресуванням серцево-судинних захворювань [43].

Клінічна значущість НАЖХП також обумовлена наявністю тісних інтеграційних взаємозв'язків жирової дистрофії печінки з розвитком атеросклеротичних уражень судинного русла [44-46]. Результати останніх досліджень вітчизняних і зарубіжних дослідників довели, що НАЖХП не тільки підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, незалежно від предикторів і проявів метаболічного синдрому, а й визначає їх перебіг у набагато більшому ступені, ніж перебіг власне захворювання печінки [47-49]. Залучаючись до патологічного процесу, печінка стає незалежним фактором ризику розвитку та прогресування кардіоваскулярної патології [49].

У зв'язку з цим уточнення патофізіологічних механізмів коморбідного перебігу НАЖХП та ожиріння з визначенням додаткових факторів, що поглиблюють уявлення про патогенез формування жирової дистрофії печінки

та дозволяють прогнозувати її перебіг, є актуальною проблемою клініки внутрішніх хвороб.

1.2 Сучасні аспекти патогенезу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння

На сьогодні патогенез НАЖХП повністю не з'ясований. Нині розвиток НАЖХП все більше пов'язують з гіпотезою мультифакторного впливу або «множинних ударів». За даною гіпотезою патогенез НАЖХП представляється моделлю, узагальнюючою взаємодію таких складних факторів, як ІР, формування ВЖК і дизбалансу адипоцитокінів [50].

Первісний етап – в умовах ІР відбувається накопичення ВЖК в гепатоцитах, яке призводить до стеатозу печінки [50]. На тлі стеатозу і утворення реактивних форм кисню за рахунок комплексних взаємодій між цитокінами, ендотоксинами, макрофагами і гепатоцитами збільшується ліполіз в жировій тканині. В результаті кількість ЖК в цитоплазмі гепатоцитів зростає, формується жирова дистрофія гепатоцитів. Одночасно або послідовно розвивається окисний стрес – «множинний другий удар» із формуванням запальної реакції і трансформацією стеатозу в стеатогепатит і далі в неалкогольний цироз печінки [50, 51].

Вміст ТГ при НАЖХП може досягати 40% від маси печінки (при нормі близько 5%). Спочатку жир накопичується в цитоплазмі гепатоцитів і відтісняє ядро до периферії клітини [52]. У міру накопичення ТГ гепатоцити розриваються і утворюються позаклітинно розташовані жирові кісти [52]. Раніше вважалось, що деструкція гепатоцитів є причиною первинної міграції лейкоцитів: спочатку нейтрофілів і макрофагів, а потім і лімфоцитів, а також запуску хронічного запалення, яке стає найважливішим незалежним фактором прогресування НАЖХП до стеатогепатиту і фіброзу печінки [53].

Ліпотоксичність є ще одним характерним результатом активації ліполізу з утворенням великої кількості ВЖК, переважно – насичених стеаринової та пальмітинової кислот. ВЖК не володіють власною токсичністю, але призводять до оксидативного стресу та активації перекисного окислення ліпідів клітинних мембран мітохондрій, інших органел і зовнішньої клітинної мембрани внаслідок їх бурхливого метаболізму в тканинах-мішенях: скелетних м'язах, кардіоміоцитах, тромбоцитах і печінці [53]. Безпосереднім результатом збільшення титрів ВЖК також є накопичення в організмі необхідних для їх транспорту ЛПДНЩ і ЛПНЩ, які одночасно служать транспортними формами холестерину і активно беруть участь в атерогенезі. НАЖХП призводить до розвитку «ліпідного квартету» – варіанту високоатерогенної дисліпідемії з високими титрами ТГ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, низьким вмістом ЛПВЩ і великою концентрацією в плазмі небезпечних для ендотелію частинок – ліпопротеїдів проміжної щільності, молекулярна маса яких знаходиться між ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Підвищений вміст ВЖК в сироватці підтримує стан хронічної активації імунної системи і субклінічного запалення, а також є причиною гальмування активації Т-лімфоцитів. Як причина системного прозапального стану, перекисне окислення ліпідів сьогодні розцінюється і як основний тригер прогресування НАЖХП, і як причина розвитку неалкогольного стеатогепатиту [54].

Зв'язок між стеатозом, стеатогепатитом і розвитком фіброзу печінки досі не вивчений. Перекисне окислення ліпідів в печінці може спричинити утворення потенційно токсичних проміжних продуктів, які можуть викликати запальні процеси в органі. Однак жирова дистрофія печінки без запалення спостерігається частіше, ніж стеатогепатит. Таким чином, залишається невідомим, чи то накопичення жирів в печінці призводить до запалення, чи, навпаки, запалення викликає порушення функції гепатоцитів і приводить до стеатозу [55].

1.3 Роль субклінічного хронічного запалення у формуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих із супутнім ожирінням

Результати досліджень останніх років показали, що патогенез НАЖХП на тлі метаболічного синдрому включає не тільки ІР та ліпотоксичність. Одним із нових виявлених механізмів формування НАЖХП є підвищення прозапальної активації в організмі [56]. Численні запальні медіатори (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6) і маркери (високочутливий СРБ, фібриноген) високо корелюють зі ступенем ожиріння і маркерами ІР [57].

В останні роки в багатьох дослідженнях вивчалось місце ФНП- α в патогенезі ожиріння і розвитку метаболічного синдрому [58]. Оскільки він секретується в жировій тканині адипоцитами і клітинами стромы, то переважно реалізує свої ефекти локально в місцях синтезу: знижує чутливість жирової тканини до інсуліну, стимулює ліпогенез і зростання адипоцитів. Опосередковано ФНП- α може викликати і системні ефекти [59]. Патогенетична роль субклінічного запалення у виникненні та прогресуванні метаболічного синдрому потребує подальшого вивчення. Важливим є встановлення зв'язку запалення з патофізіологічними процесами розвитку НАЖХП: змінами в системах ліпідного та вуглеводного обміну [60].

При ожирінні збільшені адипоцити продукують ФНП- α [47], який активує білок, що стимулює захисні запальні реакції – інгібітор каппа-кінази-бета в адипоцитах і гепатоцитах, що веде до порушення зв'язування інсуліну з рецептором. Сироватковий рівень ФНП- α неоднаковий у пацієнтів зі стеатозом печінки і НАСГ, і, як правило, вище у хворих з НАСГ [61]. ФНП- α надає ауто- і паракринну дію і має найбільше значення для розвитку ІР в жировій тканині. У печінці ФНП- α пригнічує експресію генів, що беруть участь в поглинанні і метаболізмі глюкози, окисленні жирних кислот; збільшує експресію генів, залучених до синтезу холестерину *de novo* та ЖК [62].

Можна припустити, що запальний стан, що формується на тлі метаболічного синдрому, є важливим фактором ризику для розвитку жирового гепатозу. Таким чином, запальна модель формування метаболічного синдрому може бути коротко представлена наступним чином: жирова тканина секретує адипокіни з протилежними властивостями, насамперед ФНП- α , який сприяє запаленню, і адипонектин – який його пригнічує [1]. ФНП- α через активацію внутрішньоклітинних кіназ (ЖКК, ІКК) і ядерного фактора- κB стимулює розвиток оксидативного стресу, підвищене вироблення прозапальних цитокінів та молекул адгезії, все це підсилює патологічні процеси при метаболічному синдромі й веде до окислення ЛПНЩ і дисліпідемії, ІР і гіперглікемії [63]. Крім того, виявлений значний взаємозв'язок рівня ФНП- α з різним ступенем жирової дистрофії печінки, що свідчить про потужний запальний цитокіновий каскад в патогенезі НАЖХП [64].

Таким чином, патогенез розвитку субклінічного хронічного запалення та розуміння чинників, що можуть впливати на перебіг запального процесу остаточно не з'ясовані. Одним з важливих цитокінів, що впливає на перебіг запального процесу та зокрема на синтез ФНП- α є інтерлейкін-15 (ІЛ-15).

1.4 Роль інтерлейкіну-15 в прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки та розвитку ожиріння

Інтерлейкін 15 – цитокін, що належить до 1-го типу родини цитокінів та має 4- α -геліксну структуру, характерну для інших інтерлейкінів: ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-7, ІЛ-9, ІЛ-13 та ІЛ-21 [65]. Вперше ІЛ-15 був виявлений в надосадковій рідині епітеліальних клітин мавп лінії CV-1/EBNA завдяки його здатності стимулювати проліферацію Т-клітин [66, 9]. ІЛ-15 має масу 14-15кДа та містить 114 амінокислот. Ген, кодуючий ІЛ-15, локалізується в 4q31 хромосомі, та в центральному регіоні хромосоми 8 у мишей. Генетична структура ІЛ-15 людини складається із 9 екзонів (7 кодуючих екзонів), що

мають подібну структуру інтронів/екзонів [67]. Загальний склад інтронів/екзонів ІЛ-15 подібний до структури гену ІЛ-2 та генів інших 4- α -геліксних цитокінів. Але на нуклеотидному або білковому рівнях гомологія ІЛ-2 та ІЛ-15 низька [67].

Білок-попередник ІЛ-15 містить довгий сигнальний пептид, що складається із 48 амінокислот, та зрілий білок – із 114 амінокислот [68]. Порівняння ІЛ-15 людини, мавпи та мишей виявило високий ступінь гомологічності, що було підтверджено 97% ідентичністю між структурами ІЛ-15 людини та мавпи та 73% – між структурами ІЛ-15 людини та мишей [69]. Альтернативний попередник ІЛ-15 експресує короткий сигнальний пептид, що складається із 21 амінокислоти, у порівнянні з попередником, що був визначений спочатку, – з довгим сигнальним пептидом із 48 амінокислот. Обидві ізоформи ІЛ-15 кодують ідентичний зрілий білок ІЛ-15 як у людини, так і у мишей. Обидва варіанти ІЛ-15 як із коротким, так і з довгим сигнальним пептидом, мають секрецію, що в 2-3 рази нижча за секрецію ІЛ-2 [68].

Дослідження з ІЛ-15, що був помічений флуоресціюючим зеленим, показали, що ІЛ-15 з довгим сигнальним пептидом відповідав за секреторний шлях (ендоплазматичний ретикулум/апарат Гольджи), в той час як ІЛ-15 із коротким сигнальним пептидом був обмежений цитоплазмою та ядром. мРНК ІЛ-15 із коротким сигнальним пептидом експресується в серці, тимусі, аппендиксі та яєчках, тоді як ІЛ-15 із довгим сигнальним пептидом – в скелетних м'язах, плаценті, серці, легенях, печінці, тимусі та нирках. Біологічна значущість даних ізоформ досі залишається не визначеною [70].

ІЛ-15 реалізує свої біологічні функції після взаємодії зі своїм тримірним рецептором ІЛ-15 $\alpha\beta\gamma$ [71, 72]. Структура четвертичного комплексу ІЛ-15/ІЛ-15Р подібна до комплексу двох інших комплексів γ_c -вміщуючих цитокінів та їх рецепторів, тобто ІЛ-2 та ІЛ-4. Четвертичний комплекс ІЛ-15, що містить свою власну α -рецепторну субодиницю та спільні сигнальні рецептори ІЛ-2Р β (CD122) та γ_c , збирається шляхом, що

подібний до ІЛ-2 четвертичного комплексу [69]. ІЛ-15Р α структурно подібний ІЛ-2Р α та має позаклітинний домен із 173 амінокислот, трансмембранний регіон – із 21 амінокислот та цитоплазматичний домен – із 37 амінокислот. Концентрації повнодовжинного ІЛ-15Р α визначаються в багатьох тканинах та клітинних лініях [73]. ІЛ-15Р α опосередкує проліферативні функції та функції хоумінгу, що необхідно для гомеостазу зрілих лімфоцитів. Залежність активації рецепторів лімфоцитів від ІЛ-15Р α дозволяє припустити, що інші цитокіни (наприклад, ІЛ-7) можуть частково компенсувати ІЛ-15 в диференціації натуральних кілерів та інтраепітеліальних лімфоцитів [74].

ІЛ-15 після взаємодії з рецептором призводить до активації кінази JAK та сигнального шляху STAT. CD122 взаємодіє з JAK1, що призведе до фосфорилювання STAT3. γ_c -субодиниця взаємодіє та фосфорилює JAK3, що веде до фосфорилювання STAT5. А результати фосфорелювання STAT3 та STAT5 формують гомо- та гетеродімери, які транслокуються в ядро, де активують відповідні гени [70].

ІЛ-15 спочатку визначали завдяки його здатності мімікрувати проліферацію Т-клітин, індуковану ІЛ-2 [67]. У такий спосіб механізми, що відповідають за реалізацію функцій ІЛ-15, визначали в світлі взаємозв'язку між цими двома цитокінами [70]. ІЛ-15 також може експресуватись в трансформованих клітинах, що експресують ІЛ-15Р α та клітинами, що відповідають на ІЛ-15 та експресують ІЛ-2Р β та γ_c . Пізніше було визначено, що відповідь на ІЛ-15 не потребувала експресії ІЛ-15Р α лімфоцитами, проте в негемапоетичних клітинах цей процес цілковито залежав від експресії рецептору [65]. Враховуючи, що ІЛ-15 має прямий вплив на Т-клітини, були створені спроби дослідити роль експресії ІЛ-15Р α в інших клітинах. Продемонстровано більш тривалий вплив ІЛ-15 на Т-клітини у порівнянні з ІЛ-2 завдяки більш тривалій наявності ІЛ-15Р на поверхні моноцитів [75]. Крім того, ІЛ-15 та його α -рецептор взаємодіють в ендоплазматичному ретикулумі. Визначено, що ІЛ-15Р транспортує ІЛ-15 до поверхні клітини,

що свідчить про те, що ІЛ-15 не секретується, та пояснює нездатність визначати ІЛ-15 в біологічних рідинах [65]. Таким чином, транс-презентація – механізм, що пояснює, як експресія ІЛ-15Р α сусідніми клітинами може бути необхідною для реалізації сигналу ІЛ-15 через $\beta\gamma_c$. [74] Теорія транс-презентації була заснована на даних експериментів *in vitro*, але пізніше результати експериментів *in vivo* надали додаткової інформації [76]. Формування антиген-специфічних CD $^{8+}$ Т-клітин пам'яті та їх гомеостатична проліферація *in vivo* не залежала від експресії ІЛ-15Р α на Т-клітинах, але розвиток відповіді потребував експресії ІЛ-15Р α клітинами організму хазяїна. Подібний феномен був визначений в розвитку та гомеостазі натуральних кілерів. За допомогою клітинних технологій було доведено, що клітини натуральних кілерів потребують експресію ІЛ-15Р в оточуючих тканинах, але не самими клітинами [70].

Транс-презентація ІЛ-15 є головним механізмом реалізації функції ІЛ-15 [76]. Наприклад, ІЛ-15Р α може стабілізувати конформацію ІЛ-15, що більш здатний зв'язувати ІЛ-2Р β , подібно впливу ІЛ-2Р α для ІЛ-2. Зв'язування ІЛ-15Р α підвищує афінність ІЛ-15 до ІЛ-2Р β приблизно в 150 разів [69].

ІЛ-15Р α широко експресується в тканинах. ІЛ-15 існує в організмі головним чином у комплексі з ІЛ-15Р α та піддається транс-презентації клітинами, що експресують ІЛ-2Р β та γ_c . [76]. Цитоплазматичний домен ІЛ-15Р α , як і цитоплазматичний домен ІЛ-2Р α , не є обов'язковим для передачі сигналу. Високі концентрації ІЛ-15 можуть формувати сигнал в клітинах, що експресують лише ІЛ-2Р β та γ ланцюги, як і ІЛ-2 [12].

Інші дослідницькі групи запропонували альтернативні механізми для реалізації функцій ІЛ-15 [77]. Дослідження з вірусом везикулярного стоматиту показало, що після інфікування спостерігалось часткове порушення міграції CD $^{8+}$ Т-клітин; проте через відсутність ІЛ-15Р α , порушень даного процесу не спостерігалось. Це можна інтерпретувати, як те, що в запальному контексті наявність поверхневого ІЛ-15 може реалізовувати

свої функції через комплекс $\beta\gamma_c$ та минає ІЛ-15 α транс-презентацію [76]. Отже, для даної схеми ІЛ-15Р α не є потрібним. В експресії ІЛ-15Р α на ІЛ-15-залежних клітинах немає необхідності (наприклад, CD⁸⁺ Т-клітини, натуральні кілери та інтраепітеліальні лімфоцити). Утім, лімфоцити експресують одні з найбільших рівнів ІЛ-15Р α , але значущість даного феномену досі не визначена [78].

Дослідження кристалічної структури ІЛ-15Р α дозволило визначити регіон, збагачений треонін/проліном, трансмембранний домен та регіон, що пов'язує ІЛ-15, які забезпечують гнучкість [79]. Це також свідчить, що під час сіс-презентації ІЛ-15 може зв'язувати рецептор $\beta\gamma_c$ в тій же самій клітині. Фізіологічна відповідність даного процесу ще не визначена. Експерименти із CD⁸⁺ Т-клітинами, яким було реалізовано трансфекцією ІЛ-15Р α , показали, що відповідь на додавання ІЛ-15 в клітинах після трансфекції посилена у порівнянні з клітинами без трансфекції [80]. З іншого боку, було показано, що в Т клітинах, knock-in за ІЛ-15Р α , спостерігались підвищені рівні гомеостатичної проліферації [81]. Таким чином, можна допустити, що сіс-процесинг також може опосередковувати відповіді, індуковані ІЛ-15 [12].

Як вже було сказано раніше, ІЛ-15 має суттєвий вплив на Т-клітини. ІЛ-15 індукує проліферацію наївних CD⁸⁺ Т-клітин, а також клітин пам'яті CD⁴⁺ та CD⁸⁺ Т-клітин. В присутності ІЛ-15, CD⁴⁺ та CD⁸⁺ Т-клітини резистентні до впливу Tregs. ІЛ-15 також продемонстрував здатність індукувати хемотаксис CD⁴⁺ та CD⁸⁺ Т-клітин [12].

Антиапоптотичний вплив ІЛ-15 на лімфоцити опосередковується підвищенням експресії антиапоптотичних протеїнів сімейства BCL-2. Стимуляція ІЛ-15 сприяла підвищенню концентрації антиапоптотичних білків BCL-2, BCL-xL, MCL-1, та зниженням вмісту проапоптотичних білків BAX, BID, BIM, NOXA та PUMA [82]. ІЛ-15 може також попереджати апоптоз шляхом активації ядерного фактору kB та пригніченням активності каспази-3 та -8. Довгострокове виживання, проліферація та відновлення CD⁸⁺ Т-клітин пам'яті шляхом ІЛ-15 опосередковане підвищенням експресії Bcl-2.

Таким чином, у тварин, генетично створених П15-/- та П15га-/-, спостерігаються знижені концентрації CD⁸⁺ Т-клітин [83].

ІЛ-15 має вплив також і на неімунні клітини. Мезенхімальні стовбурові клітини, остеобласти, адипоцити, ендотеліальні клітини та міобласти експресують великі кількості мРНК ІЛ-15, що свідчить про те, що ІЛ-15 може мати певний вплив на функційний стан цих неімунних клітин [12]. Фібробласти є основним джерелом секреції ІЛ-15, що сприяє підвищенню його рівня у пацієнтів з ревматоїдним артритом [84]. У пацієнтів з ревматоїдним артритом ІЛ-15 погіршує знищення кісткової тканини, стимулюючи надмірну резорбцію кісток остеокластами [84].

Міоцити експресують високі рівні мРНК ІЛ-15 [85], що сприяє гіпертрофії скелетних м'язів *in vitro*. Загальне зменшення протеолізу, індукованого ІЛ-15, може бути основним механізмом, пов'язаним з його анаболічними ефектами. Також існують дані стосовно ролі ІЛ-15 в якості міокіну, що має вплив на жирову тканину [14]. Ендокринна ось між м'язами та жировою тканиною відповідає за склад тіла, включаючи жирову тканину, та чутливість до інсуліну. Відомо, що чутливість ІЛ-15 відрізняється в різних субпопуляціях адипоцитів також залежить від стадії розвитку клітини. Наприклад, у преадипоцитах 3T3-L1, ІЛ-15 інгібує відкладення ліпідів, проте у повністю диференційованих клітинах 3T3-L1 подібного ефекту не спостерігається [66].

ІЛ-15 має інші властивості, які впливають на активацію та функціонування інших імунних клітин – наприклад, сприяння проліферації В-лімфоцитів, CD⁴⁺ та CD⁸⁺ лімфоцитів та натуральних кілерів [86, 87, 65, 88] та попереджаючи їх апоптоз [65].

ІЛ-15 також активний відносно інших цитокінів – таких, як гамма-інтерферон (ІФН- γ) та ФНП- α , а саме, регулює їх секрецію та потенціює їх дію [88-90]. Зміни рівня ІЛ-15 пов'язані зі змінами концентрації ФНП- α [88], і наводять на думку про те, що при цьому типі захворювання ІЛ-15 та ФНП- α являють собою взаємопов'язаний регуляторний механізм. З іншого боку,

підвищений синтез ІЛ-15 пов'язаний із такими аутоімунними захворюваннями, як ЦД 1-го та 2-го типу, саркоїдоз, псоріаз, ревматоїдний артрит та запальні захворювання кишківника: виразковий коліт та хвороба Крона [88, 65, 89, 72]. Саме тому вивчення змін ІЛ-15 при метаболічних захворюваннях, які є частинами метаболічного синдрому, дуже важливе для розуміння того, як розвивається та підтримується прозапальний процес у цих пацієнтів.

Нещодавно було описано, що ІЛ-15 відіграє певну роль у прозапальному процесі та безпосередньо впливає на вуглеводний та ліпідний метаболізм, а також на чутливість до інсуліну [9, 87, 10]. До цих його функцій належить збільшення засвоєння глюкози поперечно-посмугованими м'язами [9, 91]. ІЛ-15 покращує синтез протеїну та зменшує розщеплення білків у м'язовій тканині [9, 87, 10, 66, 91, 85]. З іншого боку, ІЛ-15 покращує чутливість до інсуліну в тканинах, особливо у скелетних м'язах [91]. Така його дія була відмічена в експериментальному дослідженні аліментарного ожиріння на мишах. Підвищене утворення ІЛ-15 через вірусний вектор в організмі мишей призвело як до покращення чутливості до інсуліну, так і до збільшення ваги [91].

ІЛ-15 викликає зниження синтезу триацилгліцеридів та пригнічує зберігання триацилгліцеридів в жировій тканині, а його присутність пов'язана зі зниженням маси та модифікацією функційного стану жирової клітковини [9, 86, 10]. Показано, що ІЛ-15 може зменшувати масу абдомінальної жирової тканини [9, 92, 66]. Така дія спостерігалася у дорослих щурів, яким вводили ІЛ-15 протягом 7 днів, що призвело до зменшення маси білої жирової тканини [92, 91]. Введення ІЛ-15 мишам з ожирінням та дефіцитом лептину викликало зменшення кількості білої жирової тканини й активності ліпопротеїн-ліпази, що, однак, не впливає на споживання їжі [92].

Відомо, що у людей, які страждають на ожиріння або ЦД 2-го типу, внаслідок підвищеного утворення ФНП- α та ІЛ-6, що в свою чергу викликає

резистентність до інсуліну та розщеплення жирової тканини, розвивається хронічний запальний процес низького ступеня [93, 94]. Завдяки розщепленню білків у м'язовій тканині у таких пацієнтів слід очікувати підвищений рівень глюкози та ліпідів, а також м'язову атрофію. Таким чином, вплив ІЛ-15 (який продемонстрував здатність регулювати біологічний вплив ФНП- α , первинного цитокіну, пов'язаного з розвитком резистентності до інсуліну) на перебіг асоційованих станів, зокрема НАЖХП, не визначений.

В дослідженні, що було проведене S. Balducci (2010), було показано, що регулярні вправи у пацієнтів з ЦД 2-го типу були пов'язані зі зменшенням таких прозапальних цитокінів, як ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α , однак рівень ІЛ-15 у цих пацієнтів не був оцінений [95]. Попри вищезгадані докази та те, що фізичні вправи є важливим елементом для сприяння синтезу ІЛ-15 [85], вірогідно, що ІЛ-15 був задіяний у зниженні інших прозапальних цитокінів, які були оцінені.

З іншого боку, ми знаємо, що ІЛ-15 бере участь у регуляції вуглеводного та ліпідного метаболізму [86, 87, 66] і тому може також викликати зменшення ожиріння у пацієнтів з ЦД 2-го типу, асоційованим з ІР. Виправданим було б припустити, що підвищений рівень синтезу ІЛ-15, вторинного відносно фізичних вправ у пацієнтів з діабетом, може стимулювати засвоєння глюкози та зменшити м'язову атрофію шляхом блокування процесу розщеплення білка, який виникає внаслідок підвищеного рівня ФНП- α [9, 87, 10]. Цей процес може мати позитивний вплив завдяки зменшенню маси жирової тканини і, таким чином, синтезу ФНП- α , що в свою чергу викликає збільшення засвоєння глюкози і фізіологічну відповідь на наявність інсуліну [9, 87, 92, 10, 85]. З огляду на вищезгадане можна припустити, що стимулювання ендогенного синтезу ІЛ-15 шляхом фізичних вправ у пацієнтів із синдромом ІР може регулювати біологічну активність ФНП- α та знижувати його шкідливий вплив, тим самим покращуючи перебіг НАЖХП [85].

L.S. Quinn (2009) з колегами продемонстрував, що надлишковий синтез внутріклітинного ІЛ-15 в скелетній мускулатурі щурів не призводив до жодних змін складу тіла, проте підвищення вмісту ІЛ-15 в сироватці крові сприяло суттєвому зменшенню кількості жирової тканини у тварин обох статей [96].

Проведені на людях дослідження показали, що у пацієнтів із ожирінням спостерігались нижчі концентрації ІЛ-15 у порівнянні із особами з нормальною вагою [14, 10] та сироватковий вміст ІЛ-15 негативно корелював з кількістю жирової тканини в організмі [10]. Відповідно, була створена гіпотеза, що у людини секреція ІЛ-15 скелетною мускулатурою відповідає за зміни вмісту ІЛ-15 в плазмі. Проте було встановлено, що секреція ІЛ-15 міоцитами не відповідала за плазмову концентрацію ІЛ-15 [10], а це означає, що скелетні м'язи істотно не впливають на системну біодоступність ІЛ-15.

Існуючи дані щодо синтезу ІЛ-15 адипоцитами [13] й асоціація розвитку ожиріння з хронічним запаленням низької градації [97] дозволили припустити, що саме жирова тканина може слугувати джерелом більш інтенсивного синтезу ІЛ-15 у порівнянні із особами з нормальною вагою.

Зменшення кількості жирової тканини на тлі підвищення експресії ІЛ-15 потенційно може бути пояснене зниженням захвату та інкорпорації ліпідів, також як і підвищенням мобілізації ліпідів, що було показано при експериментальних роботах із використанням супрафізіологічних концентрацій ІЛ-15 [14, 13].

Дослідження К. М. Ajuwon та М. Е. Spurlock (2004) показало, що при обробці адипоцитів свиней ІЛ-15 спостерігалась інтенсифікація ліполізу з наступним його пригніченням після блокади сигнальних шляхів рецептора ІЛ-15, опосередкованих JAK та PKA [98].

Незважаючи на спроби визначити роль ІЛ-15 в розвитку ожиріння, джерело ІЛ-15 в крові та тригери його секреції у людини залишаються не повністю дослідженими. Фізичні вправи підвищують ліполіз та можуть бути

потенційним тригером секреції ІЛ-15, але результати щодо взаємозв'язку між фізичним навантаженням та змінами концентрацій ІЛ-15 суперечливі: спостерігалось як підвищення його вмісту [99], так і відсутність змін [100].

Таким чином, вміст ІЛ-15 в сироватці крові може бути поясненим ліполізом, індукованим фізичною активністю, лише частково. Синтез ІЛ-15 жировою тканиною та реалізація його функцій всередині тканини може репрезентувати важливу аутокринну/паракринну вісь, відповідно до якої жирні кислоти вивільняються з адипоцитів для інших потреб [13].

Інші питання, що потребують пояснення, включають в себе метаболічні та анаболічні функції даного цитокіну. Ряд фундаментальних досліджень показав, що ІЛ-15 впливає на вуглеводний та ліпідний метаболізм, а також на чутливість до інсуліну [9, 87, 10]. До цих його функцій належить збільшення засвоєння глюкози поперечно-посмугованими м'язами [9, 91]. Визначено, що ІЛ-15 покращує синтез протеїну та зменшує розщеплення білків у м'язовій тканині [9, 87, 10, 66, 91, 85]. З іншого боку, ІЛ-15 покращує чутливість до інсуліну в тканинах, особливо у скелетних м'язах [91]. Дані, отримані в інших подібних експериментах на м'язовій тканині щурів, показують, що лікування тварин із використанням ІЛ-15 зменшує розщеплення білків у м'язовій тканині [91]. ІЛ-15 викликає зниження синтезу тріацилгліцеридів та пригнічує зберігання тріацилгліцериду в жировій тканині, а його присутність пов'язана зі зниженням маси та регулюванням жирової клітковини [9, 86, 10]. Це було підтверджено результатами дослідження, яке показало, що у хворих на ожиріння концентрація ІЛ-15 практично в три рази нижча ніж у здорових добровольців [14].

В свою чергу, дослідження хворих на ожиріння, проведене J. R. Pierce (2015) [13] не визначило суттєвих змін в концентрації ІЛ-15 в сироватці хворих на ожиріння у порівнянні зі здоровими добровольцями з нормальною вагою. Крім того, авторами було досліджено механізми реалізації функцій даного цитокіну. Результати даного дослідження не підтвердили наявності ендокринної осі ІЛ-15 (м'язовий ІЛ-15 – центральний кровоток – жирова

тканина), проте запропонували більш суттєву аутокринну/паракринну роль ІЛ-15 (тобто реалізації функцій ІЛ-15 всередині жирової тканини). Було визначено суттєві зміни метаболічної (ліполітичної) відповіді, асоційованої з ІЛ-15, між хворими на ожиріння та особами з нормальною вагою, біологічне значення даної осі у пацієнтів досі залишається невизначеною. Зміни активності ліполізу, асоційованого з ІЛ-15, можуть бути пояснені іншими факторами, такими як ІЛ-15R α субодиниця, що може існувати як розчинний рецептор, спроможний змінювати локальні/системні концентрації ІЛ-15 [101]. Навіть якщо ІЛ-15 справді важливий для підтримання складу тіла, необхідні подальші дослідження щодо інших метаболічних механізмів зменшення жирової тканини на тлі введення ІЛ-15, а саме, зменшення захвату та відкладення ліпідів, або підвищення окислення жирних кислот в тканинах людини, також як і зміни експресії різних субодиниць рецептора ІЛ-15 в жировій тканині людини, що відповідає за реалізацію біологічних функцій ІЛ-15 [13]. Крім того, для визначення істотного потенціалу ІЛ-15 впливати на метаболізм жирової тканини та склад тіла з точки зору практичного застосування необхідні фармакокінетичні дослідження на людях [13].

Також дослідженню жирової тканини в якості джерела синтезу ІЛ-15 та інших чинників прозапальної активації, що сприяють розвитку ускладнень ожиріння, було присвячено і наукову працю М. І. Jonas (2015) [15]. Як і в попередньому дослідженні, автор визначив посилення експресії ІЛ-15 в обох компартментах жирової тканини (як підшкірній, так і вісцеральній), проте набагато інтенсивніше – в підшкірній. Як і в попередньому дослідженні, достовірних змін сироваткових концентрацій ІЛ-15 у хворих на ожиріння та у осіб з нормальною вагою визначити не вдалося. На відміну від ІЛ-6: у пацієнтів з ожирінням концентрація даного цитокіну була значно вищою.

Інший механізм, який потенційно може пояснювати здатність ІЛ-15 сприяти розвитку ожиріння, був досліджений в експериментальній роботі, проведеної G. Lacraz (2016) [11]. Авторами було показано, що у тварин із

генетичним дефіцитом ІЛ-15 спостерігалися резистентність до підвищення ваги на тлі харчування з більш високим вмістом жирів та зниження накопичення жирів у вісцеральній та підшкірній жирових тканинах, і зменшення концентрації прозапальних медіаторів. Крім того, у мишей, генетично нездатних синтезувати ІЛ-15, було виявлено підвищення термогенезу жирової тканини та зменшення інтенсивності прозапальної активації. Таким чином, ІЛ-15 може реалізовувати свої біологічні властивості за рахунок пригнічення адаптивного термогенезу бурої жирової тканини, що сприяє накопиченню жиру в білій жировій тканині та зниженню утилізації ліпідів [11].

Літературні дані щодо впливу ІЛ-15 на формування НАЖХП обмежені та суперечливі. Наукові результати Н. Sun (2015) [102] засвідчили множинні позитивні зміни в результаті перенесення гену ІЛ-15 мишам: призупинку набору ваги, покращення жирової дистрофії печінки та гомеостазу глюкози. Дані ефекти автори пояснювали пригніченням експресії генів, залучених до ліпогенезу та глюконеогенезу (Scd-1, Fas, Pdk4, Perck та G6p), а також посиленням експресії генів, що відповідають за ліполіз та метаболізм глюкози (Cpt1- α , Cpt1- β , Acadm, Acadl та Glut-4). Ці дані надали можливість розглядати трансфер гену ІЛ-15 в якості потенційно ефективного заходу для попередження розвитку індукованого харчуванням ожиріння та асоційованих ускладнень [102].

Результати експериментальної роботи на щурах, проведеної Y. Serero-Donates (2016), дозволили зробити протилежний висновок, що ІЛ-15 сприяє накопиченню ліпідів у печінці та формуванню запальних змін [12]. Проте, дані відносно впливу ІЛ-15 на формування стеатозу та стеатогепатиту у людей, зокрема на тлі ожиріння, обмежені. Тобто, досі залишається невизначеним, чи має ІЛ-15 вплив на кількість жирової тканини, та чи різняться концентрації ІЛ-15 між хворими на ожиріння та особами з нормальною вагою.

Відповідно до існуючих стандартів, одним із методів лікування як НАЖХП, так і ожиріння є модифікація образу життя, спрямована на зниження ваги, яке досягається корекцією харчування та розширенням фізичної активності [16]. Встановлено, що фізичні вправи посилюють концентрації ІЛ-15 в сироватці крові у хворих на ожиріння і у здорових добровольців, що було продемонстровано J. R. Pierce (2015) [13]. Результати даної роботи показали, що плазмовий вміст ІЛ-15 протягом 60 хвилинного аеробного тренування підвищувався з максимумом на 30-й та 60-й хвилині, проте концентрація ІЛ-15 відновлювалась до стартових значень протягом години.

Попри те, що вміст ІЛ-15 в сироватці крові під час тренувань та в ранній період після фізичних навантажень підвищується, результати обстеження 276 добровольців, отримані A. Pérez-López (2017), показали, що у хворих із більш високим рівнем фізичної активності сироваткові концентрації ІЛ-15 та його рецептору були суттєво нижчими. Відмінностей вмісту ІЛ-15 між добровольцями з ожирінням та нормальною вагою з однаковим рівнем фізичної активності виявлено не було [103]. Крім того, було визначено кореляційний взаємозв'язок між рівнем експресії α -субодиниці рецептора ІЛ-15 та концентрацією глюкози сироватки крові, інсуліном, глікозильованим гемоглобіном, та індексом інсулінорезистентності НОМА, що свідчить про залученість сигнального шляху ІЛ-15 в регуляції вуглеводного обміну [103].

Визначення впливу фізичних навантажень на рівень експресії ІЛ-15 було проведено в дослідженні, проведеному E. L. Watson (2017) [17]. Авторами було показано, що експресія мРНК ІЛ-15 була значно пригнічена через 24 години після тренування нетренованих пацієнтів, але надалі після наступних тренувань подібні відмінності не визначались. Парне порівняння рівня експресії ІЛ-15 через 8 тижнів силових тренувань достовірних змін не визначило.

Таким чином, враховуючи суперечливі результати щодо ролі ІЛ-15 в формуванні та прогресуванні НАЖХП у хворих із супутнім ожирінням, виникає необхідність у подальшому поглибленому вивченні патогенезу цього захворювання, уточнення клініко-патогенетичної ролі прозапальної активації, зокрема ІЛ-15, у формуванні та 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.

1.5 Сучасні уявлення про лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутнім ожирінням

Відповідно до рекомендацій актуальної адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (ГСТ2014-826-3а, 2014), рекомендацій «Діагностика та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: практичний посібник Американської гастроентерологічної асоціації, Американської асоціації з вивчення хвороб печінки та Американської колегії гастроентерологів» (2012) та рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (the European Association for the Study of the Liver, EASL) «Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease» Європейської асоціації по вивченню печінки (EASL) 2016 року [104] ефективна терапевтична стратегія НАЖХП повинна бути спрямована на покращення показників захворюваності та смертності, пов'язаних із НАЖХП. Проте доступною є лише обмежена кількість рандомізованих контрольних досліджень (РКД), де відповідно до дизайну в якості головної сурогатної кінцевої точки досліджували гістологічні показники: покращення / регрес некрозапального процесу та / або печінкового фіброзу [16].

Сучасні рекомендації свідчать, що медикаментозну терапію слід призначати лише за наявності прогресуючого перебігу НАСГ (при

формуванні мостовидного фіброзу і цирозу), а також на ранній стадії НАСГ у хворих із підвищеним ризиком розвитку та прогресування фіброзу (вік >50 років; ЦД, метаболічний синдром, підвищення АЛТ) або при НАСГ з вираженою некрозапальною активністю [16].

Відповідно до існуючих настанов, нині ще жоден лікарський препарат не пройшов оцінку в дослідженні III фази чи був затвердженим регулюючими органами для лікування НАЖХП [16]. Отже, призначати специфічне медикаментозне лікування неможна, а всі представлені на ринку препарати застосовуються за незареєстрованим показанням.

Безпека та переносимість медикаментозної терапії – необхідні умови при наявності коморбідних станів, асоційованих з НАЖХП. Слід також уникати і поліпрагмазії, що потенційно може призводити до комплексних взаємодій лікарських засобів, впливаючи на результати лікування [16].

Однією з найбільш досліджених груп препаратів, що потенційно можуть використовуватись в лікуванні НАЖХП, є препарати, що підвищують чутливість до інсуліну. Проте, результати щодо ефективності метформіну, зокрема його вплив на гістологічні ознаки, суперечливі [105]. Метформін не має значного впливу на вміст жиру в печінці, оскільки не здатний відновлювати рівень сироваткового адипонектину в короткостроковому періоді. На сьогодні метформіну при НАСГ недостатньо. Деякі доклінічні дані свідчать про протипухлинні властивості метформіну [106-108], однак зниження частоти ГЦК виявлене лише в ретроспективних дослідженнях і не може слугувати основою для розробки достовірних рекомендацій.

У дослідженні PIVENS було вивчено ефективність іншої групи з властивостями інсуліносенситайзерів – тiazолідиндіонів, агоністів PPAR- γ [109]. Протягом 2 років автори спостерігали за хворими без ознак ЦД, що отримували низькі дози піоглітазону, вітаміну E або плацебо. Лікування піоглітазоном сприяло поліпшенню усіх гістологічних показників (за винятком фібротичних змін) і в порівнянні з плацебо частіше призводило до

зменшення прозапальних змін, характерних для НАСГ. Гістологічний ефект спостерігався разом із поліпшенням рівня АЛТ і частковою корекцією ІР [109, 16]. Аналогічні результати були отримані в двох менших і більш коротких клінічних дослідженнях. Довготривала терапія (до 2 років) росиглітазоном не покращила гістологічні показники [16]. Застосування глітазонів обмежено також відносно частими побічними ефектами: збільшенням маси тіла, переломами кісток у жінок і, рідше, хронічною серцевою недостатністю. Проте у деяких пацієнтів з НАСГ, асоційованому з ЦД 2-го типу, застосування піоглітозону доречно: використання препарату при цьому захворюванні схвалено [16].

В останні роки досліджується ефективність та релевантість застосування в лікуванні НАЖХП інкретіноміметиків, зокрема ліраглутиду. В ході експериментального дослідження щодо застосування щоденних ін'єкцій ліраглутиду було продемонстровано покращення гістологічних ознак НАСГ без погіршення явищ фіброзу [110, 111].

Іншими важливими результатами дослідження PIVENS стала демонстрація ефективності відносно гістологічних ознак НАСГ вітаміну Е (800 МО на добу). Результати даної роботи показали, що у хворих, які отримували вітамін Е, спостерігалось достовірне зниження інтенсивності стеатозу, запалення і балонної дистрофії, а також інволюція НАСГ [109, 112]. Зниження активності АЛТ було асоційоване з покращенням гістологічних ознак [113]. У дослідженні ефективності вітаміну Е у дітей [114] на тлі лікування спостерігалось покращення клінічних ознак НАЖХП у порівнянні з метформіном. Використання в клінічній практиці вітаміну Е обмежене інформацією щодо довгострокової безпеки вітаміну Е, який, як було показано, сприяє збільшенню загальної смертності, частоти геморагічного інсульту та раку простати у чоловіків старше 50 років [16]. Таким чином, експертна група EASL не знайшла можливим рекомендувати лікування вітаміном Е, акцентуючи увагу на необхідності подальших досліджень.

Ефективність урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) досліджували в декількох РКД впродовж 2 років, однак відзначалася позитивна динаміка лише деяких біохімічних показників без гістологічного поліпшення [63]. Відомо, що синтетичні агоністи фарнезоїд-х-рецепторів, – обетихолева кислота, сприяють подоланню ІР при ЦД 2-го типу [115]. У дослідженні Ів фази FLINT лікування обетихолевою кислотою протягом 72 тижнів пацієнтів з НАСГ і без цирозу призводило до зменшення інтенсивності НАСГ та фібротичних змін [116]. Проте звертало на себе увагу підвищення рівня ЛПНЩ і свербіж, що обмежує використання даної категорії лікарських засобів у клінічній практиці.

Попередні дані невеликих або неконтрольованих досліджень дозволяють припустити, що омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) можуть зменшити вміст жиру в печінці [117], але результати двох досліджень з оцінки впливу ПНЖК на гістологічний результат були негативними [118, 119]. Комплексний мета-аналіз продемонстрував, що омега-3 ПНЖК є високо ефективними препаратами для зниження АЛТ, ТГ та підвищення ХС ЛПВЩ. Омега-3 ПНЖК мають позитивний вплив на АСТ, ГГТП, та ХС ЛПНЩ. Проте для внесення даної групи препаратів до рекомендацій необхідно проведення більш масштабних досліджень [120]. Наявні дані про ефективність пентоксифіліну, орлістата та езетімібу обмежені або неостаточні [121-124]. Незважаючи на істотний потенціал, використання статинів обмежено через суперечливі результати та підвищений ризик гепатотоксичності [125-127].

На думку експертів EASL до нових перспективних лікарських засобів, що можуть використовуватися в лікуванні НАЖХП та мають протизапальні, антифіброзні і інсулін-сенситизуючі властивості, відносяться подвійні агоністи PPAR- α/γ , подвійні антагоністи хемокінових рецепторів [CCR]2/CCR5 і кон'югати жирних та жовчних кислот, а також антифібротичні препарати (анти-LOXL2 моноклональні антитіла), які на теперішній час є предметом рандомізованих клінічних випробувань [16].

Таким чином, враховуючи складні питання медикаментозної терапії і обмежені дані стосовно її ефективності, хворим без ознак неалкогольного стеатогепатиту або фіброзу слід надавати лише рекомендації щодо здорового харчування та фізичної активності, та не слід призначати медикаментозне лікування з метою корекції їх стану печінки (рівень доказів B2) [104].

Відомо, що недостатній рівень фізичної активності та нераціональне харчування – є одними з найважливіших факторів ризику НАЖХП [128]. Проте варто зазначити, що відповідно до існуючих настанов [16] щоденне вживання до 30 г (чоловіків) або 20 г (жінки) алкоголю недостатнє, щоб викликати алкогольний стеатоз, і в таких дозах алкоголь навіть має протективний вплив у відношенні фіброгенезу у порівнянні з повною відмовою від нього [16].

Навіть відносно невелике зниження ваги асоційоване зі зменшенням кількості тригліцеридів у гепатоцитах та сприяє покращенню чутливості тканин до інсуліну [129, 130]. Встановлено, що застосування когнітивно-поведінкової терапії в корекції харчування та розширення фізичної активності сприяє більш вираженому зниженню ваги та зменшенню активності НАСГ за кількістю балів NAS [131]. Зниження маси тіла на 7% або більше асоційоване з поліпшенням гістологічних ознак НАЖХП. Дослідження 261 пацієнтів, яким було проведено біопсію печінки на початку та через 12 місяців немедикаментозного лікування, показало, що помірне зниження маси тіла за допомогою корекції образу життя корелює зі зменшенням вираженості НАСГ (25% загальної кількості випадків) без прогресування фіброзу [132]. Відомо, що для досягнення більш ефективних результатів лікування, корекції харчування слід доповнювати розширенням фізичної активності, бо фізичні навантаження впливають на вміст ТГ в гепатоцитах незалежно від інтенсивності зменшення ваги [133].

Аеробні вправи, у порівнянні зі стандартним лікуванням, сприяють поліпшенню більшості показників функційного стану печінки, тоді як у хворих, що використовували вправи з посиленням або їх поєднання,

спостерігалось лише зменшення вмісту жиру в печінці. Що стосується інтенсивності вправ, безперервні тренування високої інтенсивності продемонстрували більш виражену ефективність у зменшенні кількості ТГ в печінці у порівнянні з інтервальними навантаженнями відповідної інтенсивності або безперервними тренуваннями помірної інтенсивності [133]. Аналіз впливу тривалості тренування показав, що безперервне тренування помірної інтенсивності більше 180 хвилин/добу має більш виражений вплив на вміст жиру в печінці порівняно з відповідними тренуваннями низької або середньої тривалості (тобто, від 120 до 180 хвилин/добу) або інтервальними навантаженнями [133]. Було визначено вплив фізичних вправ на активність функційних проб печінки, а саме: АЛТ та АСТ, однак, подібна тенденція скоріше була обумовлена зниженням маси тіла, оскільки в дослідженнях, в яких не було досягнуто зниження ваги, поліпшення даних ферментів виявлено не було. Але незалежно від інтенсивності зменшення маси тіла, фізичні тренування призводили до покращення чутливості до інсуліну: зменшенню показника інсулінорезистентності НОМА та концентрації НbA1c. Проте зниження ваги само по собі також впливає на показники гомеостазу глюкози, і його слід заохочувати у всіх людей з надлишковою масою тіла [134, 135]. На жаль, досі залишається невизначеним вплив фізичних вправ на покращення гістологічних ознак НАЖХП.

Механізми, що обумовлюють визначений позитивний вплив фізичних навантажень на перебіг НАЖХП, також залишаються предметом активних досліджень. Крім відомого покращення метаболізму глюкози та поліпшення чутливості до інсуліну [136], експерименти на щурах показують, що фізичні вправи впливають на низку метаболічних шляхів, в тому числі: зменшення надходження субстратів всередину клітин (сироваткових ТГ та / або ВЖК), збільшення окислення ліпідів мітохондріями; пригнічення анаболічних процесів, зменшення відкладення жиру в гепатоцитах [137], а також ослаблення та / або реверсію стресу ER, пов'язаного із формуванням стеатозу печінки, резистентності до інсуліну, окисного стресу та процесів запалення

[138]. Проте остаточні молекулярні процеси, що лежать в основі визначеного позитивного взаємозв'язку, досі остаточно не деталізовані і залишаються актуальним предметом досліджень.

Таким чином, відповідно до існуючих рекомендацій хворим на НАЖХП із супутніми надлишковою вагою або ожирінням, метою більшості тактик немедикаментозного лікування є зниження ваги від 7 до 10%, що поліпшує рівні печінкових ферментів та гістологічних ознак (рівень доказів B1) [104]. Дієтичні рекомендації повинні включати досягнення енергетичного дефіциту раціону та виключення продуктів харчування, що сприяють розвитку НАЖХП (харчові продукти, що пройшли технологічну обробку, та їжа і напої з високим додатковим вмістом фруктози). Макронутрієнтний склад повинен відповідати середземноморській дієті (рівень доказів B1) [104]. Доведено, що аеробні фізичні навантаження та вправи з посиленням ефективно знижують вміст жиру в печінці; а вибір фізичних тренувань повинен бути адаптованим в залежності від уподобань пацієнтів з метою підтримки в довгостроковій перспективі (рівень доказів B2) [104]. Як частина модифікації образу життя у хворих на НАЖХП, додатково до дієтичних рекомендацій та фізичної активності, використовують когнітивну терапію, що не тільки сприяє покращенню результатів щодо зниження ваги, але й приводить до зниження вмісту жиру в печінці [139]. Відповідно, у хворих на ожиріння когнітивна терапія є невід'ємною частиною лікувальної тактики [140].

Таким чином, враховуючи відсутність єдиного експертного погляду та рекомендацій на медикаментозне лікування НАЖХП, а також велику кількість небажаних явищ, асоційованих з використанням лікарських засобів, а також істотну ефективність немедикаментозного лікування в контексті НАЖХП та ожиріння, для проведення дослідження було вибрано саме останнє.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Дослідження проведено у відділі вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями на базі спеціалізованого відділення гастроентерології та терапії ДУ „Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України”. Дослідження (рис. 2.1) складалося з двох блоків: блок I мав дизайн проспективного 24-тижневого моноцентрового дослідження в паралельних групах, а блок II – ретроспективного аналізу.

Дослідження було схвалено комітетом з біоетики ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України» та проведено відповідно до принципів, позначених в Гельсінській декларації. Перед початком дослідження всі пацієнти підписали інформовану згоду.

У проспективний блок дослідження було включено 105 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з нормальною масою тіла та ожирінням. Діагноз «Неалкогольна жирова хвороба печінки» встановлювали згідно діючої настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (ГСТ2014-826-3а, 2014), рекомендацій «Діагностика та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: практичний посібник Американської гастроентерологічної асоціації, Американської асоціації з вивчення хвороб печінки та Американської колегії гастроентерологів» (2012) та EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (2016).

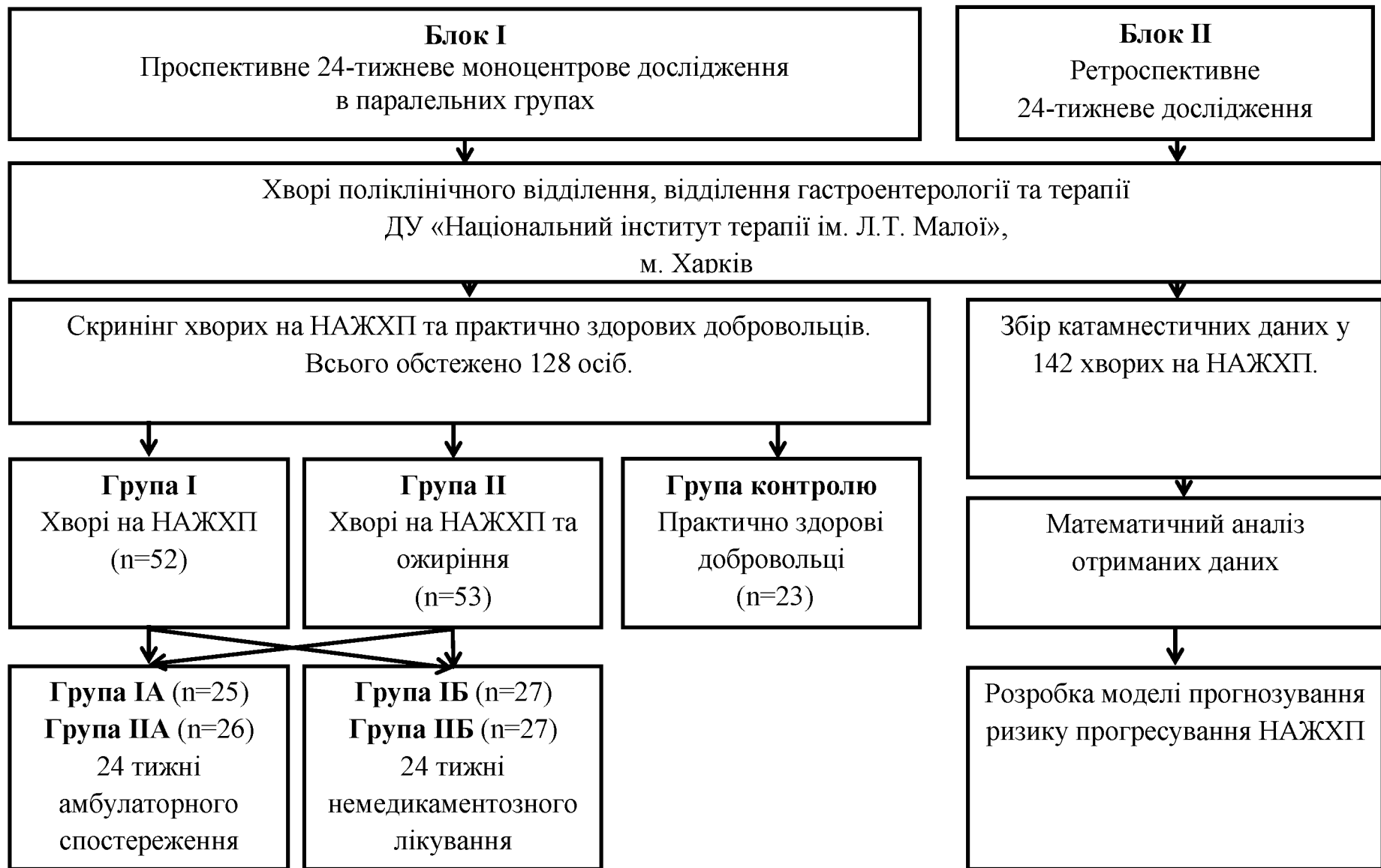


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Діагноз ожиріння встановлювали згідно з класифікацією Міжнародної групи з питань ожиріння ВООЗ (1997) за розрахунковим показником індексу маси тіла (ІМТ). Тип анатомічного розподілу жиру оцінювали за антропометричними показниками – окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС) і їх співвідношення (ОТ/ОС).

Всім суб'єктам, що були включені до досліджень, було проведено ретельне обстеження, що включало збір скарг, вивчення анамнезу шляхом опитування з метою з'ясування причинно значущих факторів для розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки та ожиріння. Всім хворим було проведено традиційні методи дослідження, що включають аналіз антропометричних параметрів (ІМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОС), вимір рівня САТ і ДАТ, біохімічний аналіз крові (АСТ, АЛТ, загальний білірубін, ЛФ, загальний білок і його фракції, загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ), діагностика порушень толерантності до вуглеводів і ЦД (глюкоза в плазмі крові натще та гликозильований гемоглобін), УЗ-дослідження органів черевної порожнини з метою оцінки ступеня стеатозу печінки.

При наборі клінічного матеріалу керувалися наступними 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 α 1-антитрипсина. 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. Усі обстежені хворі не мали супутньої патології шлунково-кишкового тракту у фазі загострення, а також захворювань з боку інших органів і систем, які могли би вплинути на результати обстеження.

Медіана та інтерквартильний розмах віку пацієнтів з НАЖХП в основній групі склали 45,00 [37,00; 52,50] років. Загальна характеристика обстежених хворих за віком та статтю наведена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл основної групи хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки за віком і статтю, абс. (%)

Стать	Вікові групи				Загальна кількість
	Вік 20-29 років	Вік 30-39 років	Вік 40-49 років	Вік 50-59 років	
Чоловіча	3 (23,08)	13 (65,00)	18 (56,25)	21 (52,50)	55 (52,38)
Жіноча	10 (76,92)	7 (35,00)	14 (43,75)	19 (47,50)	50 (47,62)
Загальна кількість	13 (100,00)	20 (100,00)	32 (100,00)	40 (100,00)	105 (100,00)

Враховуючи розподіл хворих за віком та статтю, можна зробити висновок, що НАЖХП зустрічається у всіх вікових групах та в рівній кількості серед жінок та чоловіків. Обстежені склали групу, репрезентативну за всіма віковими періодами та гендерним розподілом. Усі пацієнти були молодшими за 60 років – тобто за класифікацією ВООЗ репрезентували молодшу та середню вікові групи, які мають найбільшу соціальну активність. Найбільша кількість хворих із числа обстежених – n=40 (38,10%) була у групі від 50 до 59 років. Медико-соціальне значення цього вікового періоду полягає в необхідності збереження працездатності хворих та проведення заходів щодо профілактики загальної захворюваності та смертності. Саме в цей час відбуваються зміни способу життя, що характеризуються прогресуючим зниженням фізичної активності та нераціональним харчуванням, і створюються умови для маніфестації та прогресування неінфекційних хвороб, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинних захворювань.

У контрольну групу увійшли 23 особи, які не мали жодних скарг чи клінічно значущих відхилень з боку системи органів травлення, ознак

стеатозу печінки та з нормальною вагою тіла. Ця категорія становила 17,97% обстежених. Групу контролю склали 12 чоловіків (52,20%) та 11 жінок (47,80%). Медіана та інтерквартильний розмах віку обстежених склали 38,00 [36,00; 41,00] років. Тобто контрольна група за гендерним та віковим складом була репрезентативною когорті хворих на НАЖХП. Аналіз антропометричних показників цієї групи виявив, що ІМТ обстежених пацієнтів відповідав 22,32 [21,63; 23,51] кг/м².

В залежності від наявності ожиріння хворі були розділені на дві основні групи. У групу I увійшли хворі на НАЖХП та з нормальною вагою, що за кількістю склало 52 пацієнта (49,52% від усіх обстежених). До групи II було включено 53 пацієнта із НАЖХП та супутнім ожирінням (50,48% від усіх обстежених). Тобто за кількісним складом групи були відповідні.

За ІМТ всі обстежені пацієнти з групи II (хворі на НАЖХП із супутнім ожирінням, n=53) були розділені на підгрупи в залежності від ступеня ожиріння (рис. 2.2). У 26 хворих (49,06%) було діагностовано 1-й ступінь ожиріння (ІМТ від 30,0 до 34,9 кг/м²). У 17 хворих (32,07%) на НАЖХП було визначено супутнє ожиріння 2-го ступеня (ІМТ від 35,0 до 39,9 кг/м²). У 10 (18,86%) пацієнтів із НАЖХП – ожиріння 3-го ступеня (ІМТ більше 40,0 кг/м²).

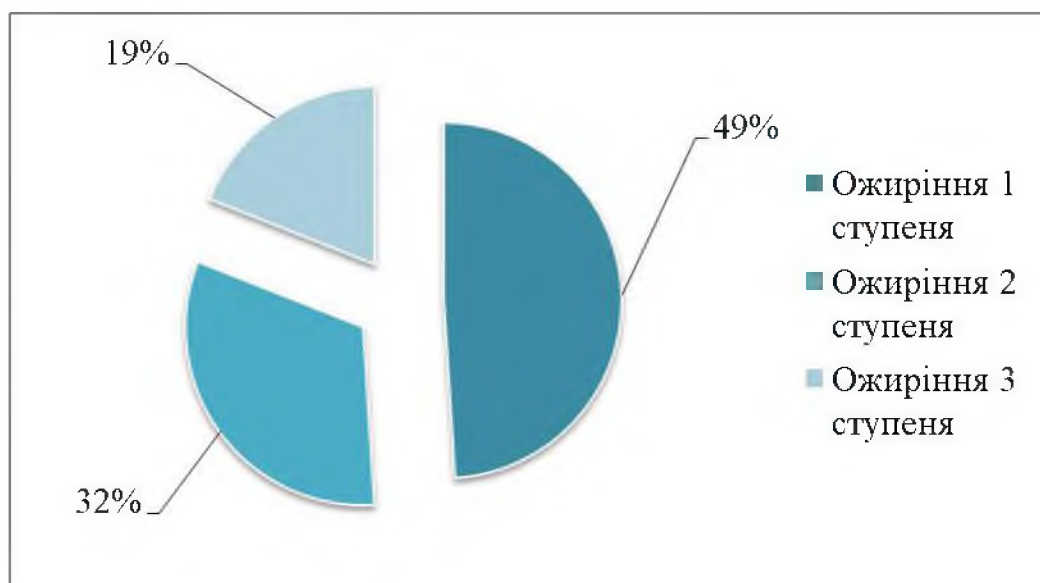


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих на НАЖХП в залежності від ступеня ожиріння

Тобто хворі на НАЖХП та ожиріння склали групу, репрезентативну за усіма ступенями ожиріння.

Пацієнтам, які були включені до дослідження, було проведено ультразвукове дослідження брюшної черевини з визначенням ступеня стеатозу печінки. На рис. 2.3 наведено розподіл хворих за ступенем стеатозу печінки.

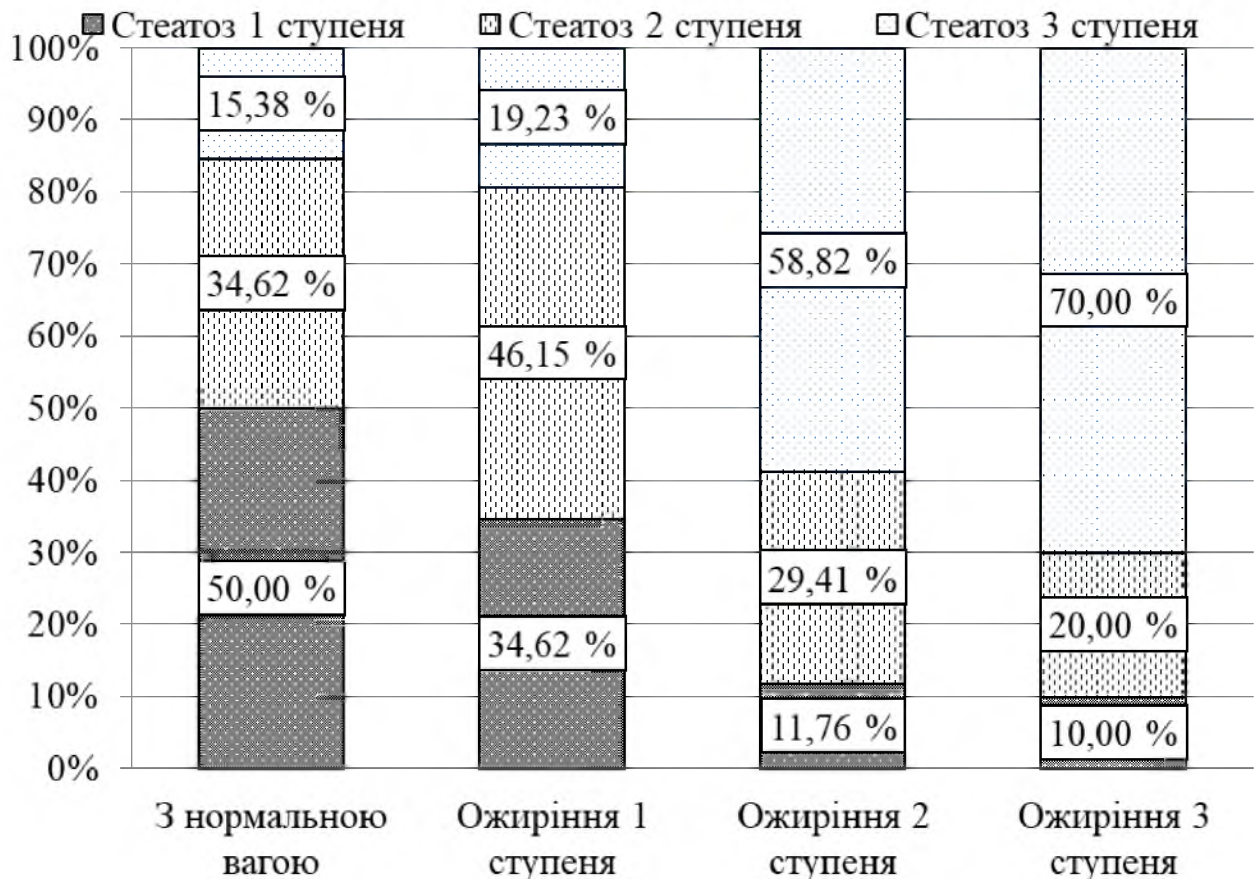


Рисунок 2.3 – Розподіл хворих на НАЖХП за ступенем стеатозу печінки в залежності від наявності ожиріння

В групі I стеатоз печінки 1-го ступеня визначали у 26 хворих (50,00%), стеатоз 2-го ступеня – у 18 хворих (34,62%), та стеатоз 3-го ступеня – у 8 хворих (15,38%). В групі II стеатоз печінки 1-го ступеня визначали у 12 (22,64%) хворих, стеатоз 2-го ступеня – у 19 (38,84%), та стеатоз 3-го ступеня – у 22 (41,51%). Аналіз розподілу хворих за ступенем стеатозу печінки продемонстрував, що зі зростанням ступеня ожиріння зростає частка хворих

зі стеатозом 2-го та 3-го ступеня, що відповідає літературним даним відносно ролі ожиріння стосовно прогресування жирової дистрофії печінки. Проте, усі групи репрезентативні за всіма стадіями ожиріння, що дозволяє аналізувати отримані дані.

Дані про інші ультрасонографічні ознаки різних ступенів жирової інфільтрації печінки пацієнтів обстежених груп наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Ультрасонографічні ознаки стеатозу печінки у хворих групи I та II, абс. (%)

Дані УЗД	Група I n (%)	Група II n (%)
1. Збільшення печінки:		
– печінка не збільшена	6 (11,54 %)	0 (0,00 %)
– збільшення печінки до 1 см	24 (46,15 %)	29 (54,72 %)
– збільшення печінки від 1 до 2 см	20 (38,46 %)	17 (32,08 %)
– збільшення печінки від 2 до 3 см	2 (3,85 %)	7 (13,21 %)
2. За поширеністю та формою інфільтрації:		
– дифузний стеатоз	50 (96,15 %)	49 (92,45 %)
– вогнищевий стеатоз	2 (3,85 %)	4 (7,55 %)

Дослідження УЗД ознак гепатобіліарної системи групи I показало, що у 24 випадках (46,15%) спостерігалось збільшення печінки до 1 см; збільшення від 1 до 2 см мало місце у 20 (38,46 %) хворих, збільшення печінки від 2 до 3 см спостерігалось у 2 (3,85 %) хворих; зміни структури печінки без збільшення її розмірів виявлено лише у 6 (11,54 %) пацієнтів. У переважного числа, 50 (96,15 %), хворих був виявлений дифузний стеатоз печінки, вогнищевий стеатоз – лише у 2 (3,85 %) пацієнтів.

У хворих групи II за даними УЗД виявлено, що у 29 випадках (54,72%) спостерігалось збільшення печінки до 1 см; збільшення від 1 до 2 см мало місце у 17 (32,08 %) хворих, збільшення печінки від 2 до 3 см спостерігалось у 7 (13,21 %) хворих; зміни структури печінки без збільшення її розмірів

виявлені не були. У переважного числа 49 (92,45 %) хворих був виявлений дифузний стеатоз печінки, вогнищевий стеатоз – лише у 2 (7,55 %) пацієнтів.

Результати біохімічного аналізу крові наведені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3 – Біохімічні показники у обстежених хворих

Показник, одиниці вимірювання	Група I, (n = 52)	Група II, (n = 53)	Контрольна група, (n = 23)
АЛТ, Од/л	23,00 [17,50; 28,50]	28,00 [21,00; 33,00]	25,00 [23,00; 27,00]
АСТ, Од/л	26,00 [18,50; 35,00]	25,00 [22,00; 30,00]	25,00 [21,00; 28,00]

При аналізі біохімічних проб печінки у пацієнтів обох груп спостерігалось тенденція до підвищення концентрації АЛТ та АСТ у порівнянні з контрольною групою, яка не досягала статистичної значущості.

Тривалість скарг з приводу органів травлення у хворих на НАЖХП коливалась у межах від 1 до 30 років, її медіана та інтерквартильний розмах складають 7,00 [4,00; 10,00] років. Розподіл хворих за тривалістю захворювання наведений в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Розподіл основної групи за тривалістю захворювання, абс. (%)

Стать	Тривалість захворювання			Загальна кількість
	тривалість захворювання від 0 до 5 років	тривалість захворювання від 5 до 10 років	тривалість захворювання більше 10 років	
Жіноча	14 (46,67%)	23 (56,10%)	18 (52,94%)	55 (52,38%)
Чоловіча	16 (53,33%)	18 (43,90%)	16 (47,06%)	50 (47,62%)
Загальна кількість	30 (100,00%)	41 (100,00%)	34 (100,00%)	105 (100,00%)

У більшості хворих (39,05%) скарги тривали від 5 до 10 років. У 30 пацієнтів (28,57%) клінічні прояви маніфестували менше ніж 5 років тому. У 34 випадках (32,38%) тривалість захворювання перевищувала 10 років. Таким чином, в основній групі наведені всі терміни захворювання, що дозволяє інтерпретувати когорту як репрезентативну за даним критерієм.

У більшості хворих обох груп спостерігались супутні патологічні стани. Найбільш часто зустрічалися: хронічний панкреатит, хронічний гастрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Кардіоваскулярна патологія, зокрема ішемічна хвороба серця, була критерієм виключення і в жодному випадку не діагностована. У 45 хворих було діагностовано цукровий діабет 2-го типу, а у 2 пацієнтів – порушення толерантності до глюкози. У таблиці 2.5 наведена кількісна характеристика даних нозологій у хворих на НАЖХП.

Таблиця 2.5 – Наявність порушень вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП, абс. (%)

Наявність порушень вуглеводного обміну	Хворі на НАЖХП		Загальна кількість
	Група I (n=52)	Група II (n=53)	
Порушень вуглеводного обміну не виявлено	42 (80,77%)	16 (30,18%)	58 (95,24%)
Цукровий діабет 2-го типу	8 (15,38%)	37 (69,81%)	45 (45,86%)
Порушення толерантності до глюкози	2 (3,85%)	---	2 (1,90%)
Загальна кількість	52 (100,00%)	53 (100,00%)	105 (100,00%)

При об'єктивному загально-клінічному обстеженні було виявлено низку перкуторних та пальпаторних ознак неалкогольної жирової хвороби печінки. У всіх хворих на НАЖХП при перкусії було визначено гепатомегалію. У всіх хворих НАЖХП при пальпації було виявлено зміни: край печінки визначали як закруглений, стовшений, рівний, м'якоеластичної

консистенції; у більшості хворих пальпація правого підребер'я не спричиняла болю (86,67%).

2.2 Методи дослідження

Клінічні та біохімічні дослідження проводилися в лабораторії імунно-біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень ДУ „Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України”. Клінічне обстеження хворих включало оцінку параметрів об'єктивного огляду: зокрема антропометричні дані та артеріальний тиск (АТ).

Визначення антропометричних показників включало вимірювання зросту (Р) в метрах (м); визначення маси тіла (МТ) в кілограмах (кг) за допомогою ваг медичних РП-150, № 175304/80. Розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) проводився за формулою Кетле: $ІМТ = МТ / Р^2$. Вимірювання довжини окружності талії (ОТ) проводилося гнучкою стрічкою на рівні пупка та довжини окружності стегон (ОС) на рівні трохантерних відростків. Співвідношення окружності талії до окружності стегна (ОТ/ОС) вираховували за формулою: $(ОТ/ОС) = ОТ/ОС$.

Стан вуглеводного обміну оцінювали у хворих за рівнем глікемії натще та гликозильованого гемоглобіну. Концентрацію глюкози у зразках венозної крові визначали фотометричним методом (автоматичний біохімічний аналізатор – фотометр загального призначення „Humalyzer 2000”, зав. № 18300 5397, Німеччина).

Для оцінки довгострокової компенсації вуглеводного обміну визначали концентрацію гликозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) з використанням набору “Реагент” (Україна) за реакцією з тіобарбитуровою кислотою та загального гемоглобіну за допомогою спектрофотометра „Specol-11” (Германия). Також за допомогою радіоімунологічного методу визначали рівні імунореактивного інсуліну з використанням стандартних наборів виробництва DRG Instruments GmbH (Німеччина).

Для кількісної оцінки ступеня вираженості ІР використовували математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assesment - HOMA) з

визначенням індексу HOMA-IR за формулою: $HOMA-IR = (\text{інсулін натще} \times \text{глюкоза натще}) / 22,5$.

Концентрацію загального холестерину та його фракцій: ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом на біохімічному аналізаторі “Humalyzer 2000” (зав. № 18300 5397, Німеччина) з використанням набору реактивів фірми “Human” та “Cormay” (Німеччина). Концентрацію ХС у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за співвідношенням $TG/2,22$. ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за стандартною формулою Friedewald W. T., коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за стандартною формулою.

Визначення рівнів СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-15 у сироватці крові проводилося імуноферментним методом. Метод визначення базується на трьохстадійному «сандвіч» – варіанті твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моно- та поліклональних антитіл до СРБ, ІЛ-6 або ІЛ-15, відповідно. Для вимірювання концентрації ІЛ-6 застосовували набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові людей виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (Росія) відповідно до його інструкції. Визначення рівнів ІЛ-15 у сироватці крові також проводилося за використанням набору реагентів для імуноферментного визначення концентрації ІЛ-15 сироватці крові людей виробництва «RayBiotech» (США). Концентрацію СРБ в сироватці крові проводили із застосуванням наборів реагентів hs-CRP ELISA KIT – DRG International Inc. (США).

Функціональні дослідження були виконані у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики. Для діагностики неалкогольного стеатозу використовували ультразвуковий метод дослідження, який дозволяє не тільки оцінити стан печінки (як морфологічний компонент, так і акустичні властивості), але й виявити відхилення з боку жовчного міхура, судин печінки та підшлункової залози. Наявність стеатогепатиту діагностували при поєднанні ультразвукових ознак жирової дистрофії печінки з підвищенням рівнів печінкових трансаміназ.

Дослідження гепатобіліарної системи проводили на ультразвуковій діагностичній системі „Phillips IU”, США, №02XL20, конвексним мультичастотним датчиком (2-5) МГц. Визначали краніо-каудальні розміри правої та лівої частин печінки, довжину та ширину жовчного міхура, довжину та ширину селезінки. Ступінь стеатозу печінки встановлювали за даними ультразвукового дослідження [141, 142]: I ступінь – незначне підвищення ехогенності паренхіми печінки, нормальна візуалізація внутрішньопечінкових судин і діафрагми; II ступінь – помірне дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, незначне порушення візуалізації внутрішньопечінкових судин та діафрагми; III ступінь – виражене підвищення ехогенності паренхіми печінки, візуалізація внутрішньопечінкових судин, діафрагми та задньої частини правої долі значно порушена або взагалі відсутня.

Велоергометрія (ВЕМ) проводилася усім хворим з метою визначення толерантності до фізичного навантаження. Проби з фізичним навантаженням проводилися на діагностичному автоматизованому комплексі «BIOSET 6000» (Україна) в положенні хворого сидячи методом безперервного ступінчастого навантаження, починаючи з потужності 25 Вт із подальшим збільшенням на 25 Вт через кожні 3 хв до досягнення кінцевих точок проби навантаження. До початку ВЕМ у всіх обстежених у спокої записували ЕКГ в 12 загальноприйнятих відведеннях, вимірювали АТ та ЧСС. Контроль ЕКГ при проведенні ВЕМ здійснювали безперервно візуально по екрану 2-канального осцилоскопа. Наприкінці кожної хвилини навантаження і в момент її припинення реєстрували ЕКГ у відведеннях з V1 по V6 зі швидкістю 50 мм/с, вимірювали АТ і ЧСС. Аналіз результатів ВЕМ включав такі параметри: показників загального обсягу роботи (кГм), часу роботи (хв.), максимальної потужності (Вт), тривалості останнього ступеня навантаження (хв.), максимальної та 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 та частоти серцевих

скорочень до п'ятої хвилини, визначенням результату проби та фізичного стану за К. Купером.

2.3 Статистична обробка результатів дослідження

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-Смирнова. Враховуючи розподіл досліджуваних ознак, для описання та 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 χ^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, що розподілені за нормальним законом, за коефіцієнтом Спірмена при інших видах розподілу та коефіцієнтом Кендала для якісних та кількісних показників. Для оцінки впливу фактору 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) та Хосмера-Лемешова (HL), а для оцінки ефективності моделі та порівняння її з моно-предикторами використовували ROC-аналіз (а саме, площу під кривою, AUC).

Розходження між порівнюваними показниками вважалися достовірними, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95% ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА СТАН ПРОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

3.1 Особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння

При аналізі суб'єктивних проявів захворювання (рис. 3.1) у пацієнтів з НАЖХП обох груп дослідження (з нормальною вагою та з ожирінням, n = 105) були виділені скарги, обумовлені абдомінально-больовим синдромом (біль та дискомфорт у правому підребер'ї), диспептичні явища (здуття та урчання в животі); симптоми астено-невротичного характеру (стомлюваність неадекватна до фізичного навантаження, загальна слабкість, підвищена дратівливість, порушення сну, пітливість, почуття жару).

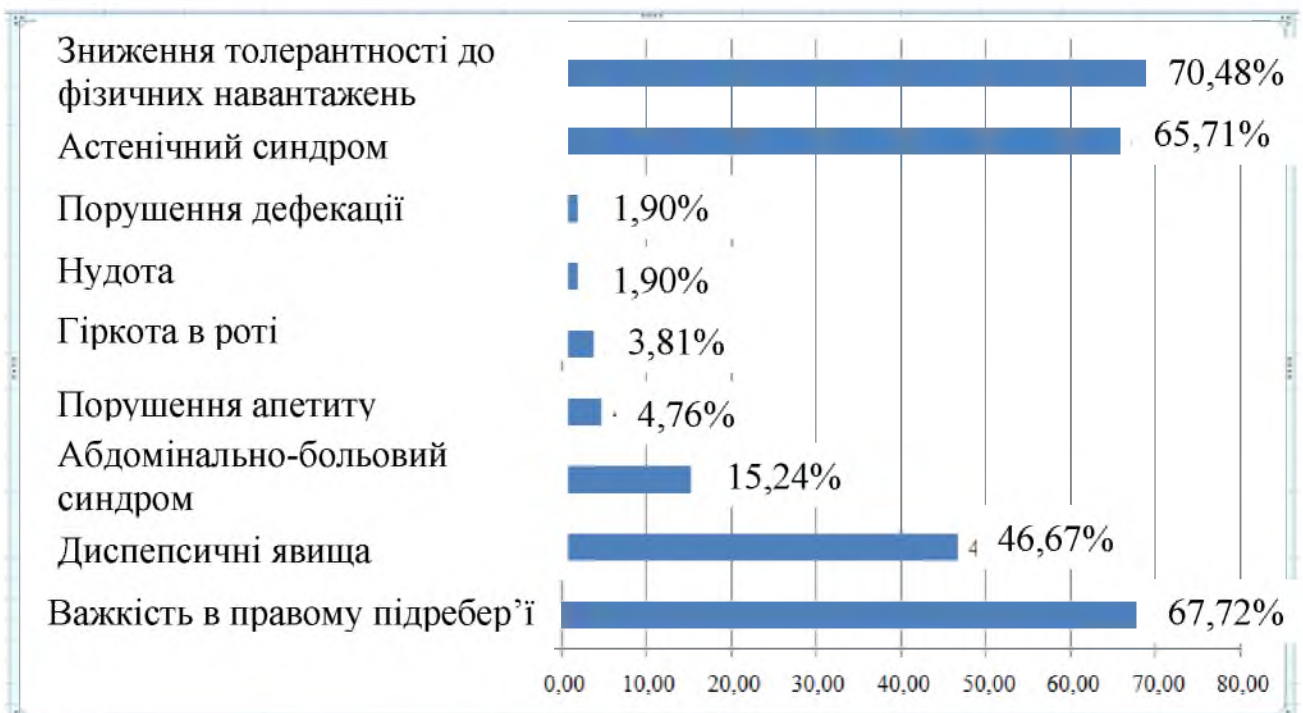


Рисунок 3.1 – Структура суб'єктивних проявів з боку шлунково-кишкового тракту у хворих НАЖХП (n=105)

У більшості випадків скарги (97,14%) пацієнтів носили змішаний характер, а їх інтенсивність значно варіювала. Частіше скарги носили постійний характер, але в деяких випадках хворі пов'язували погіршення стану з фізичними навантаженнями (25,71%).

Детальний аналіз структури клінічної симптоматики, характерної для захворювань шлунково-кишкового тракту у хворих на НАЖХП визначив малосимптомний перебіг даного захворювання: більше ніж у половини хворих на НАЖХП (67,62%) спостерігались скарги на важкість в правому підребер'ї. Такі симптоми, як диспепсичні прояви, зокрема метеоризм, та абдомінально-больовий синдром у хворих на НАЖХП спостерігались рідше: у 46,67% та 15,24% випадків; найменш часто хворі скаржились на порушення апетиту, гіркоту в роті, нудоту, схильність до порушення акту дефекації (закрепи або схильність до діареї). У більшості обстежених хворих на НАЖХП незалежно від наявності ожиріння було виявлено загальні скарги, що характеризувались астеничним синдромом: пацієнти відмічали швидку втомлюваність, безсилля, зміну настрою з рисами примхливості та невдоволення, слабкість, порушення сну, втрату здатності до тривалого розумового та фізичного напруження. Хворі на НАЖХП також скаржились на зниження толерантності до фізичних навантажень.

Під час об'єктивного обстеження у всіх хворих з НАЖХП виявляли збільшення розмірів печінки: гепатомегалія спостерігалась у всіх хворих НАЖХП. У всіх хворих на НАЖХП визначали закругленість краю печінки та підвищення її щільності; крім того, у 80,00% хворих на НАЖХП спостерігалось підвищення чутливості краю печінки під час його пальпації. У хворих на НАЖХП незалежно від наявності ожиріння зустрічалися ксантоми та ксантелазми (66,67 %).

Порівняльний аналіз суб'єктивних проявів у хворих НАЖХП в залежності від наявності / відсутності ожиріння (за групою I та II) проводився із використанням таблиць спряженості, статистична значущість критерієм χ^2 (Chisquare) (табл. 3.1). Отримані дані свідчать, що в когорті

пацієнтів із супутнім ожирінням спостерігається тенденція до зростання кількості хворих, які мають скарги, характерні для захворювань шлунково-кишкового тракту і, в першу чергу, печінки.

Таблиця 3.1 – Структура скарг у хворих НАЖХП у залежності від наявності ожиріння (за критерієм χ^2)

Симптоми захворювання або скарги хворих	$P_{I,II}$	Група I		Група II	
		n	%	N	%
Важкість у правому підребер'ї	0,003	28	53,85%	43	81,13%
Диспепсичні явища, зокрема метеоризм	>0,05	20	38,46%	29	54,71%
Абдомінально-больовий синдром	>0,05	5	9,62%	11	20,76%
Порушення апетиту	>0,05	2	3,84%	3	5,66%
Гіркота в роті	>0,05	2	3,84%	2	3,77%
Нудота	>0,05	1	1,92%	1	1,89%
Порушення акту дефекації	>0,05	1	1,92%	1	1,89%
Астенічний синдром	0,003	27	51,92%	42	79,25%
Зниження толерантності до фізичних навантажень	>0,05	33	63,46%	41	77,36%

У хворих НАЖХП із супутнім ожирінням важкість у правому підребер'ї визначали на 27,28 %, а астенічний синдром – на 27,33% частіше у порівнянні із пацієнтами з НАЖХП та нормальною вагою ($p < 0,05$). У свою чергу, скарги на диспепсичні явища, зокрема метеоризм, відзначали на 22,02% частіше хворі НАЖХП із супутнім ожирінням у порівнянні з групою хворих із нормальною вагою ($p > 0,05$).

Порушення апетиту – тобто, його зменшення або підвищення, гіркота в роті, нудота, порушення акту дефекації – клінічні прояви, що зустрічались доволі рідко (менше 10,00%), спостерігались з однаковою частотою як у хворих із супутнім ожирінням, так і з нормальною вагою.

Отже, однією з клінічних особливостей НАЖХП є малосимптомний перебіг. Основні клінічні прояви у хворих на НАЖХП включають астеничний, абдомінально-больовий та диспепсичний синдроми, які статистично достовірно зустрічаються у хворих із супутнім ожирінням. Прогресування ожиріння асоційовано зі зростанням ступеня стеатозу.

Аналіз антропометричних характеристик хворих на НАЖХП виявив статистично значущу залежність ОТ та ОТ/ОС від групи (за критерієм Краскела-Уолліса; $H=88,82$; $p<0,01$ та $H=88,15$; $p<0,01$).

Основні антропометричні характеристики обстежених хворих НАЖХП та статистична значущість результатів наведені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Основні антропометричні характеристики хворих на НАЖХП і здорових добровольців та статистична значущість відмінностей показників за критерієм Манна-Уїтні

Показник, одиниці вимірюван ня	Група I (n=52)	Група II (n=53)	Контроль (К) (n=23)
ОТ, см	81,50 [75,00; 94,00]	104,00 [98,00; 108,56] $p_{П,Г}<0,01$, $U=53,50$ $p_{П,К}<0,01$, $U=0,00$	82,00 [73,00; 89,00]
ОТ/ОС, ум. од.	0,83 [0,76; 0,92]	1,03 [0,98; 1,09] $p_{П,Г}<0,01$, $U=62,50$ $p_{П,К}<0,01$, $U=0,00$	0,79 [0,77; 0,84]

Вивчення антропометричних показників показало, що у хворих на НАЖХП в поєднанні з ожирінням спостерігається максимальне значення ОТ, показники якого склали 104,00 [98,00; 108,56] см. ОТ групи хворих із супутнім ожирінням на статистично значущому рівні перевищувало даний параметр хворих НАЖХП і нормальною масою тіла на 27,61% (104,00 [98,00; 108,56] см проти 81,50 [75,00; 94, 00] см, $p<0,05$). Порівняння показників ОТ

групи хворих НАЖХП і нормальною масою тіла з групою контролю статистично значущих відмінностей не виявило (81,50 [75,00; 94,00] см та 82,00 [73,00; 89,00] см відповідно; $p > 0,05$).

У хворих НАЖХП також спостерігалися більш високі значення ще одного важливого антропометричного індексу, що відображає абдомінальний тип ожиріння, – співвідношення ОТ/ОС. Максимальні значення ОТ/ОС спостерігалися також у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням і становили 1,03 [0,98; 1,09]. При порівнянні груп показник співвідношення ОТ/ОС хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням також статистично значуще перевищував даний індекс групи хворих із нормальною масою тіла на 24,10 % (1,03 [0,98; 1,09] проти 0,83 [0,76; 0,92]; $p < 0,05$) і групи контролю на 30,38 % (1,03 [0,98; 1,09] проти 0,79 [0,77; 0,84]; $p < 0,05$).

Черговим етапом дослідження було виявлення взаємозв'язків між антропометричними показниками хворих на НАЖХП та ступенем стеатозу печінки. Розрахунки, проведені на загальній вибірці ($n = 105$ осіб, рис. 3.2) продемонстрували наявність статистично значущого зв'язку (за критерієм Краскела-Уолліса; $H = 23,55$; $p < 0,01$) між ступенем стеатозу печінки та ІМТ: медіальні тенденції від 1-го до 3-го ступеня монотонно збільшувалися від 24,70 до 35,50 із проміжним значенням у 31,30 одиниць вимірювання.

Аналогічні статистично значущі залежності мали місце по відношенню до показників ОТ та співвідношення ОТ/ОС: зростання 85 см, 93 см, 108 см та 0,83, 0,97, 1,07 відповідно. Спостерігаємі залежності за критерієм Краскела-Уолліса мали статистично значущий характер (для ОТ: $H = 20,45$; $p < 0,01$; для ОТ/ОС: $H = 36,27$; $p < 0,01$).

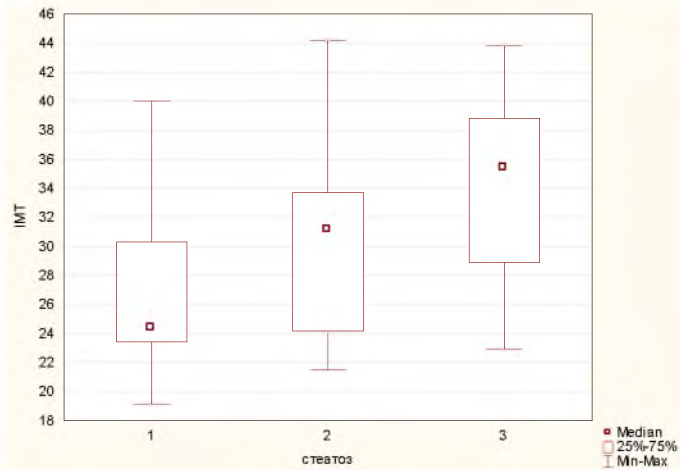


Рисунок 3.2 – Коробчасті графіки залежності ІМТ (кг/м²) від ступеня стеатозу у хворих об'єднаної групи (n = 105)

Статистично значущий характер ($\chi^2=11,71$; $p<0,05$) мала залежність частоти реєстації стеатозу 1-3 ступеня в групах дослідження. Якщо у пацієнтів групи контролю стеатоз був відсутнім, то у пацієнтів груп I та II він мав дзеркальний вигляд, представлений на гістограмах розподілу (рис. 3.3).

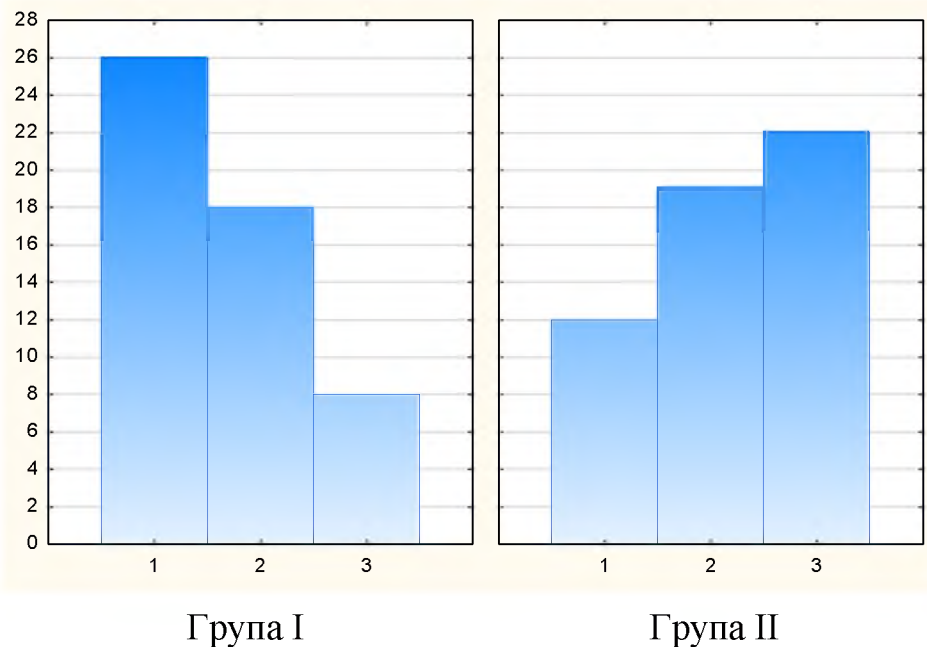


Рисунок 3.3 – Гістограми розподілу кількості випадків стеатозу 1-3 ступеня у пацієнтів I (зліва) та II (справа) групи дослідження

Тобто, якщо максимальна кількість пацієнтів групи I мали стеатоз 1-го ступеня (50 %, 26 осіб), а мінімальна – (15 %, 8 осіб) стеатоз 3-го ступеня, то у пацієнтів групи II – навпаки: максимальна кількість пацієнтів мала стеатоз 3-го ступеня (42 %, 22 особи), а мінімальна (23 %, 12 осіб) – стеатоз 1-го ступеня.

При проведенні ВЕМ було встановлено, що у всіх пацієнтів обох груп та групи контролю проби були негативними. Практично за всіма параметрами ВЕМ, що відображають здатність пацієнта переносити фізичне навантаження, у хворих НАЖХП спостерігались негативні зміни (табл. 3.3)

Таблиця 3.3 – Результати ВЕМ хворих на НАЖХП і здорових добровольців та статистична значущість відмінностей показників за критерієм Манна-Уїтні

Показник, одиниці вимірювання	Група I (n=52)	Група II (n=53)	Група контролю (К) (n=23)
Загальний обсяг роботи, кГм	4500,00 [3600,00; 6000,00]	3600,00 [2700,00; 4500,00] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	4950,00 [4500,00; 5622,00]
Максимальна потужність, Вт	150,00 [100,00; 150,00]	100,00 [100,00; 137,50] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	150,00 [100,00; 150,00]
Максимальне споживання кисню, л/хв	2,26 [1,90; 2,39]	1,87 [1,75; 2,28] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	2,29 [1,87; 2,38]

У хворих групи II у порівнянні з групою I спостерігалось зниження загального обсягу роботи на 20,00% ($p < 0,05$), максимальної потужності на 30,00% ($p < 0,05$), максимального споживання кисню на 18,34% ($p < 0,05$). В

обох групах спостерігалось вірогідне порушення фізичної витривалості (рис. 3.4): кількість MET в групі II була знижена на 18,42% ($p < 0,05$), у пацієнтів групи I – на 32,63% ($p < 0,05$).

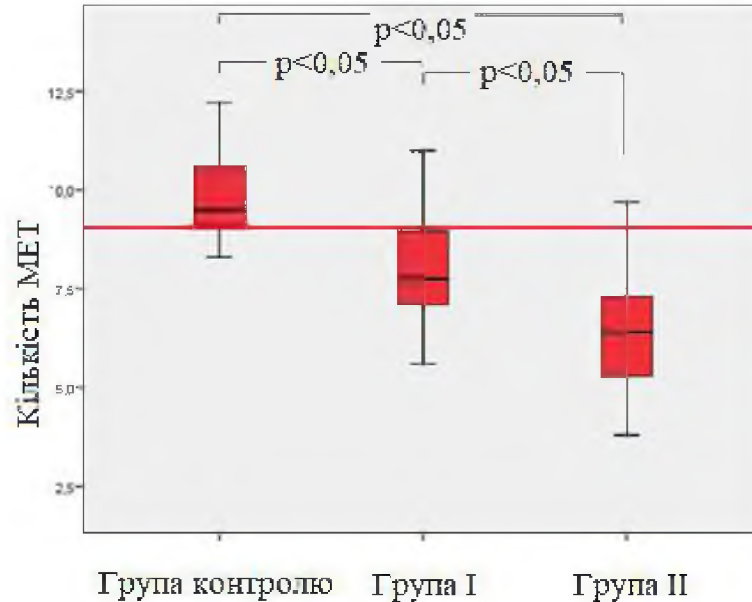


Рисунок 3.4 – Залежність кількості MET за даними ВЕМ у пацієнтів I (зліва) та II (справа) групи дослідження

Результати дослідження фізичного стану за К.Купером [24] наведені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Розподіл обстежених хворих за фізичним станом за К. Купером (за результатами ВЕМ) та статистична значущість відмінностей показників за критерієм χ^2

Фізичний стан за К. Купером	Група I (n = 53)	Група II (n = 52)	$p_{II,I}$
Дуже поганий	–	8 (15,09%)	$p_{II,I} < 0,05$
Поганий	21 (40,38%)	32 (60,38%)	$p_{II,I} < 0,05$
Задовільний	28 (53,84%)	13 (24,53%)	$p_{II,I} < 0,05$
Добрий	3 (5,77%)	–	$p_{II,I} < 0,05$
Дуже добрий	–	–	$p_{II,I} > 0,05$

Аналіз рівня толерантності до фізичних навантажень дозволив встановити, що в групі хворих на НАЖХП із нормальною вагою частіше спостерігався задовільний фізичний стан – на 29,30 %, а у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням – поганий фізичний стан на 20,00% ($p < 0,05$). Хворих із дуже поганою та дуже доброю здатністю переносити фізичне навантаження в групі пацієнтів з НАЖХП та нормальною вагою виявлено не було. Проте в групі хворих із коморбідним перебігом НАЖХП та ожирінням у 8 (15,09%) випадках хворих рівень толерантності до фізичних навантажень був дуже поганим, і навпаки – добрий та дуже добрий фізичний стан виявити не вдалось. Отримані результати свідчать про погіршення фізичного стану та рівня толерантності до фізичних навантажень у хворих НАЖХП із супутнім ожирінням, чому сприяють низький рівень фізичної активності та нераціональне харчування.

Мінімальні значення глікемії натще визначали в групі контролю, в якій даний показник склав 4,21 [3,98; 4,79] ммоль/л. У групі хворих із коморбідним перебігом НАЖХП та ожиріння вміст глюкози в сироватці крові натще набував максимальних значень і на 12,38% перевищував даний показник пацієнтів групи з ізольованим перебігом НАЖХП (5,63 [5,20; 6,00] ммоль/л проти 5,01 [4,71; 5,52] ммоль/л; $p < 0,05$). При цьому показники концентрації глюкози в сироватці крові хворих НАЖХП із нормальною масою тіла були статистично достовірно вищими за показники групи контролю на 19,00% (5,01 [4,71; 5,52] ммоль/л проти 4,21 [3,98; 4,79] ммоль/л; $p < 0,05$).

На тлі підвищення глікемії у пацієнтів НАЖХП незалежно від наявності ожиріння спостерігалось підвищення концентрацій інсуліну. В групі контролю рівень інсуліну складав 6,83 [5,82; 8,16]. У хворих групи II були виявлені максимальні рівні інсуліну, які статистично достовірно перевищували показники групи I в 1,70 рази (24,52 [17,18; 28,81] мкОд/мл проти 14,07 [10,66; 22,54] мкОд/мл; $p < 0,05$). При порівнянні груп було визначено, що вміст інсуліну в сироватці крові хворих НАЖХП без ожиріння

статистично достовірно перевищував відповідний показник групи контролю в 2,06 рази (14,07 мкОд/мл проти 6,83 мкОд/мл; $p < 0,05$).

При дослідженні показників вуглеводного обміну встановлено, що рівень глікемії натще залежав від групової приналежності пацієнтів (за критерієм Краскела-Уолліса; $H=8,21$; $p < 0,05$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Показники вуглеводного обміну у хворих НАЖХП і здорових добровольців та статистична значущість відмінностей показників за критерієм Манна-Уїтні

Показник, одиниці вимірювання	Група I (n=52)	Група II (n=53)	Група контролю (К) (n=23)
Глікемія натще, ммоль/л	5,01 [4,71; 5,52]	5,63 [5,20; 6,00] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	4,21 [3,98; 4,79]
Інсулін, мкОд/мл	14,07 [10,66; 22,54]	24,52 [17,18; 28,81] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	6,83 [5,82; 8,16]
НОМА, ум. од.	3,43 [2,35; 4,95]	5,82 [4,25; 8,02] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	1,26 [1,08; 1,84]

Актуальним питанням у межах даного дослідження було виявлення взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну та ступенем стеатозу печінки у хворих НАЖХП обох груп дослідження. Залежність між концентрацією інсуліна в сироватці крові у пацієнтів обох груп наведено на рис. 3.5.

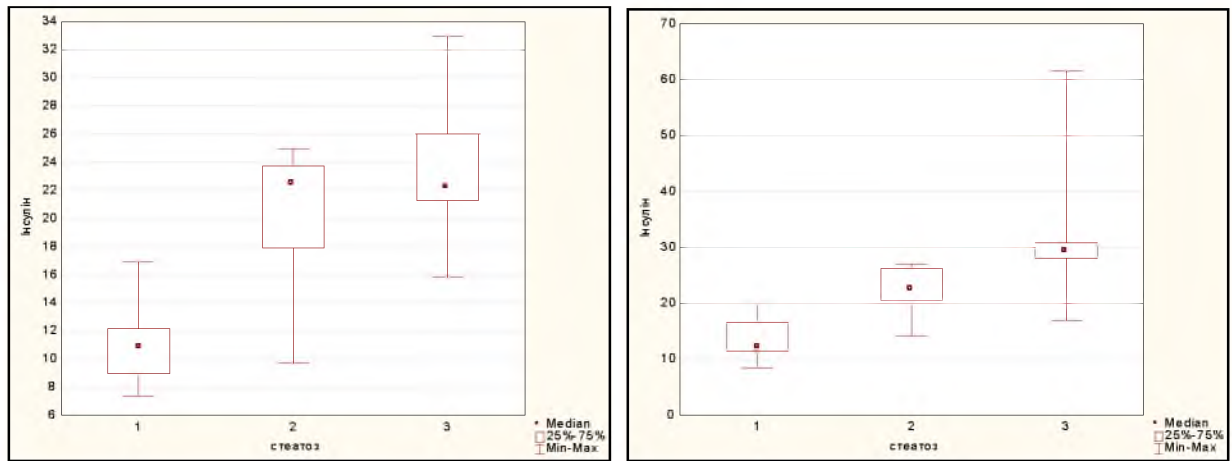


Рисунок 3.5 – Залежність концентрації інсуліна (мкОд/мл) в сироватці крові від ступеня стеатозу у пацієнтів I (зліва) та II (справа) групи дослідження

В обох групах залежність мала статистично значущий характер (за критерієм Краскела-Уолліса, гр. I: $N=33,55$; $p<0,01$ та гр. II: $N=37,33$; $p<0,01$). В групі I медіальні тенденції при стеатозах 1 – 3-го ступенів становили 11,21, 22,91 та 22,49 мкОд/мл відповідно, сягаючи максимального значення 33,12 мкОд/мл. У групі II ступінчастість зростання була більш вираженою (12,91, 23,97 та 29,18 мкОд/мл), сягаючи максимального рівня при стеатозі 3-го ступеня у 62,53 мкОд/мл.

Аналогічний характер залежності спостерігався для індексу НОМА (рис. 3.6) та вмісту глюкози в сироватці крові натще (рис. 3.7).

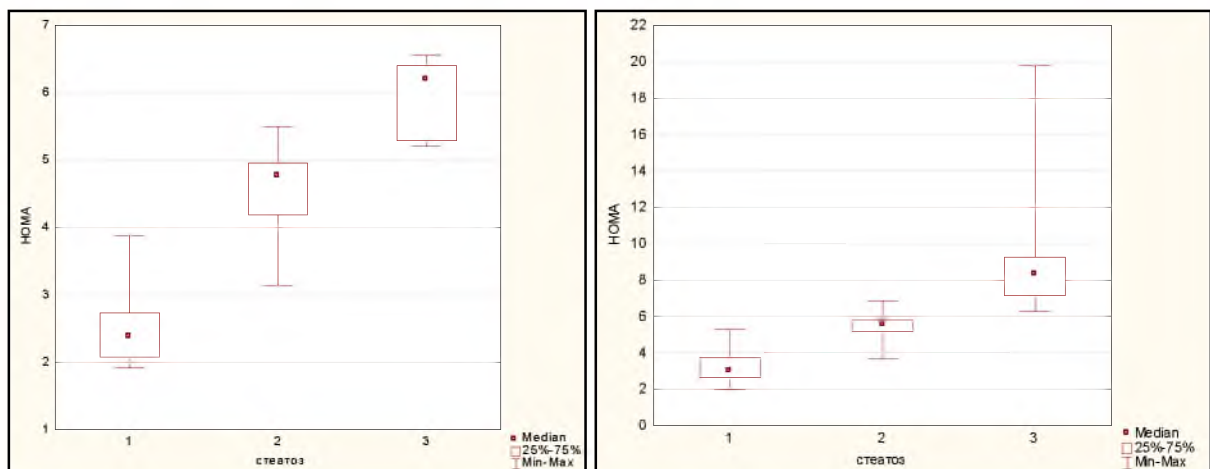


Рисунок 3.6 – Залежність індексу НОМА (ум.од.) від ступеня стеатозу у пацієнтів I (зліва) та II (справа) групи дослідження

В обох групах залежність індексу НОМА мала статистично значущий характер (за критерієм Краскела-Уолліса; гр. I: $N=40,35$; $p<0,01$ та гр. II: $N=43,12$; $p<0,01$). Максимальне значення показника становило 19,58 та відповідало 3-го ступеня стеатозу групи НАЖХП з ожирінням.

Залежність показника вмісту глюкози в сироватці крові натще мала статистично значущий характер (за критерієм Краскела-Уолліса, гр. I: $N=6,72$; $p = 0,030$ та гр. II: $N=8,21$; $p = 0,017$). Привертав увагу той факт, що в обох групах (I та II) не спостерігалось статистично значущої різниці між вмістом глюкози у пацієнтів з 1-м та 2-м ступенем стеатозу, а коливання мали випадковий характер. Спостерігались поодинокі випадки збільшення вмісту глюкози у пацієнтів групи II зі стеатозом 3-го ступеня до надвисоких значень ($p>0,05$).

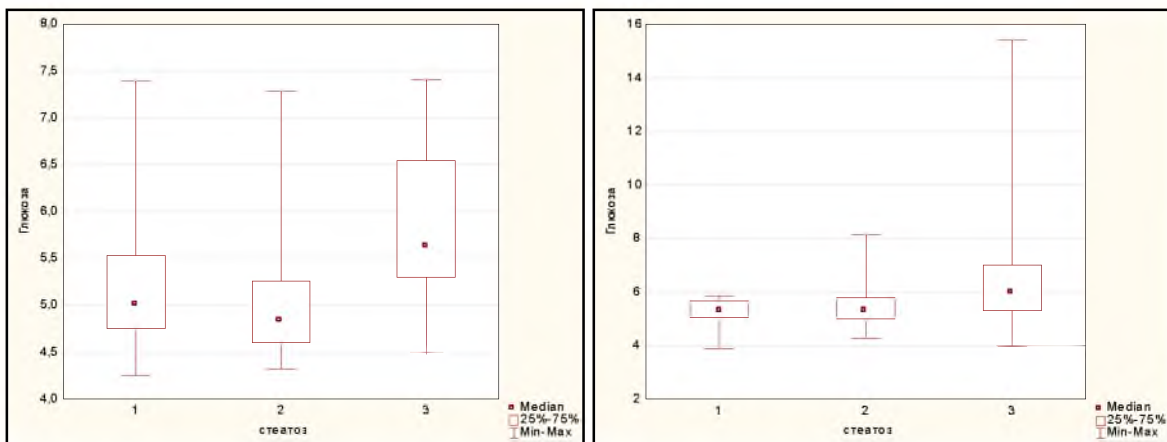


Рисунок 3.7 – Залежність вмісту глюкози (ммоль/л) в сироватці крові натще від ступеня стеатозу у пацієнтів I (зліва) та II (справа) груп дослідження

Вивчення показників метаболізму жирів показало, що у хворих з обох груп спостерігались ознаки порушення ліпідного обміну (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Показники обміну ліпідів у хворих на НАЖХП і здорових добровольців та статистична значущість відмінностей показників за критерієм Манна-Уїтні

Показник, одиниці вимірювання	Група I (n=52)	Група II (n=53)	Група контролю (n=23)
Загальний холестерин, ммоль/л	4,91 [4,38; 5,49]	5,64 [5,06; 7,06] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	4,44 [4,04; 4,97]
Тригліцериди, ммоль/л	1,43 [0,72; 1,74]	1,73 [1,29; 2,41] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	0,80 [0,61; 1,46]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,07 [1,03; 1,45]	0,95 [0,93; 1,16] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	1,72 [1,56; 1,92]
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,50 [0,37; 0,74]	0,75 [0,55; 1,19] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	0,36 [0,26; 0,66]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,99 [2,66; 3,68]	3,74 [3,29; 4,79] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	2,42 [1,98; 2,68]

Концентрації ЗХС у хворих на НАЖХП досягали максимальних значень у групі із коморбідним перебігом НАЖХП та ожирінням, і достовірно перевищували значення даного показника в групі пацієнтів з нормальною вагою на 14,87 % (5,64 [5,06; 7,06] ммоль/л проти 4,91 [4,38; 5,49] ммоль/л, яка у свою чергу достовірно перевищувала медіану вмісту ЗХС групи контролю на 25,61% ($p < 0,05$)).

Концентрація ТГ в групах хворих на НАЖХП незалежно від наявності ожиріння також достовірно перевищувала дані показники контрольної групи ($p < 0,05$). Максимальна концентрація ТГ спостерігалась у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням та статистично достовірно перевищувала значення даного показника у хворих на НАЖХП із нормальною вагою на 20,98 % (1,73 [1,29; 2,41] ммоль/л проти 1,43 [0,72; 1,74]; ($p < 0,05$)).

Також у хворих на НАЖХП спостерігалось підвищення рівня ХС ЛПНЩ. У здорових добровольців концентрації ХС ЛПНЩ не виходили за межі нормальних значень і становили 2,42 [1,98; 2,68] ммоль/л. При порівнянні груп виявлено, що у пацієнтів з НАЖХП та супутнім ожирінням показники ХС ЛПНЩ статистично достовірно перевищували даний параметр групи хворих із нормальною масою тіла на 25,08% ($p < 0,05$).

Було виявлено також значуще зниження концентрації ХС ЛПВЩ в групах хворих на НАЖХП. У групі хворих із супутнім ожирінням концентрація ЛПВЩ була мінімальною та була нижчою за групу пацієнтів із НАЖХП і нормальною масою тіла – на 11,21% ($p < 0,05$).

Залежність між ступенем стеатозу та обміном ліпідів у хворих обох груп мала характер, повністю аналогічний вуглеводному обміну: значення переважної більшості показників пацієнтів групи II перевищували відповідні показники пацієнтів групи I, при чому в межах кожної групи спостерігалось зростання показників у відповідності до прогресування ступеня стеатозу. Цілком природний виняток становили лише внутрішньогрупові тенденції показника ЛПВЩ – зі зростанням ступеня стеатозу в обох групах значення показника знижувалося.

Розподіл показників обміну ліпідів у пацієнтів обох груп у залежності від ступеня стеатозу наведено на серії коробчастих графіків (рис. 3.7-3.11)

Залежність показника концентрації ТГ (рис. 3.8) мала статистично значущий характер (за критерієм Краскела-Уолліса, гр. I: $N=18,07$; $p < 0,01$ та гр. II: $N=35,15$; $p < 0,01$).

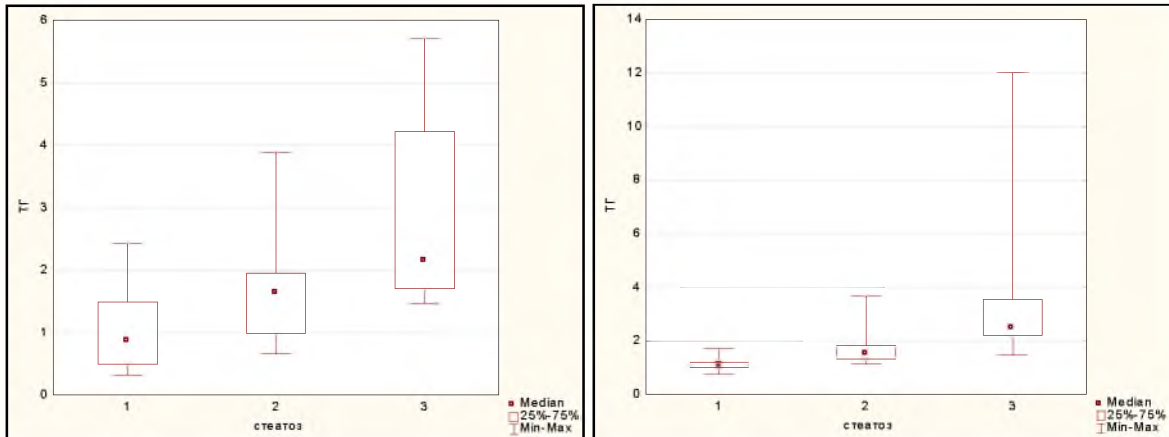


Рисунок 3.8 – Залежність концентрації ТГ (ммоль/л) від ступеня стеатозу у пацієнтів I (зліва) та II (справа) групи дослідження

Залежність показника концентрації ЗХС (рис. 3.9) мала статистично значущий характер (критерій Краскела-Уолліса, гр. I: $N=10,26$, $p=0,006$; гр. II: $N=15,28$, $p<0,01$).

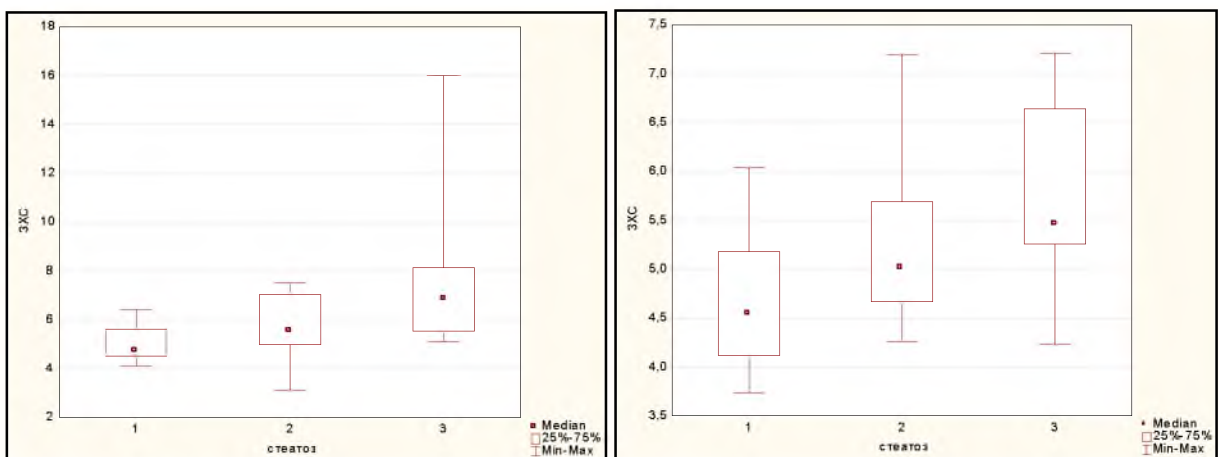


Рисунок 3.9 – Залежність концентрації ЗХС (ммоль/л) від ступеня стеатозу у пацієнтів I (зліва) та II (справа) групи дослідження

Подібна ж динаміка спостерігалася і щодо ХС ЛПДНЩ (рис. 3.10), найвищий рівень яких був виявлений у хворих на НАЖХП в поєднанні з ожирінням – $0,75$ [$0,55$; $1,19$] ммоль/л, які достовірно перевищував даний показник хворих на НАЖХП із нормальною вагою на $50,00\%$ ($p<0,05$). При

цьому рівень ХС ЛПДНЩ в групі з нормальною масою тіла був вищим, ніж у групі контролю на 38,89 % ($p < 0,05$).

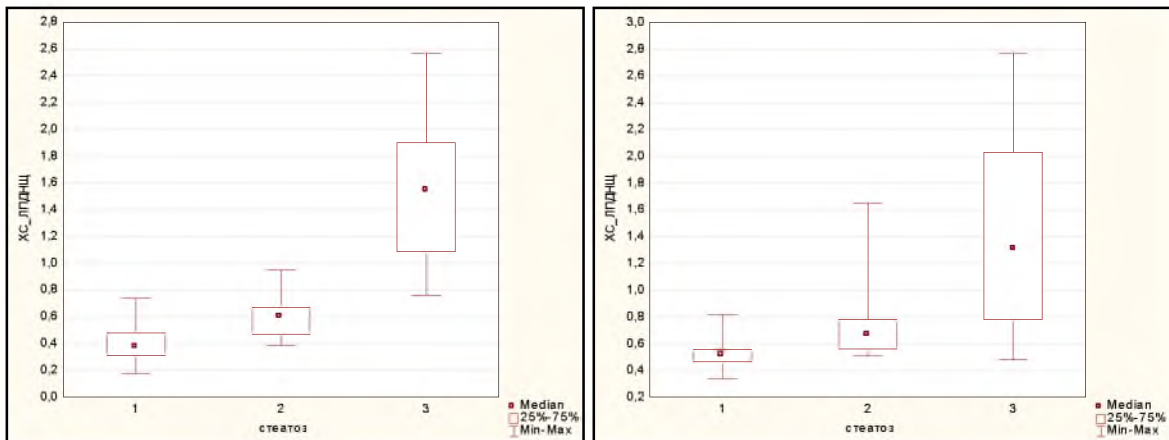


Рисунок 3.10 – Залежність концентрації ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) від ступеня стеатозу у пацієнтів I (зліва) та II (справа) групи дослідження

Залежність для показника концентрації ХС ЛПДНЩ (рис.3.11) мала статистично значущий характер (критерій Краскела-Уолліса, гр. I: $N=27,64$; $p < 0,01$); гр. II: $N=24,11$; $p < 0,01$).

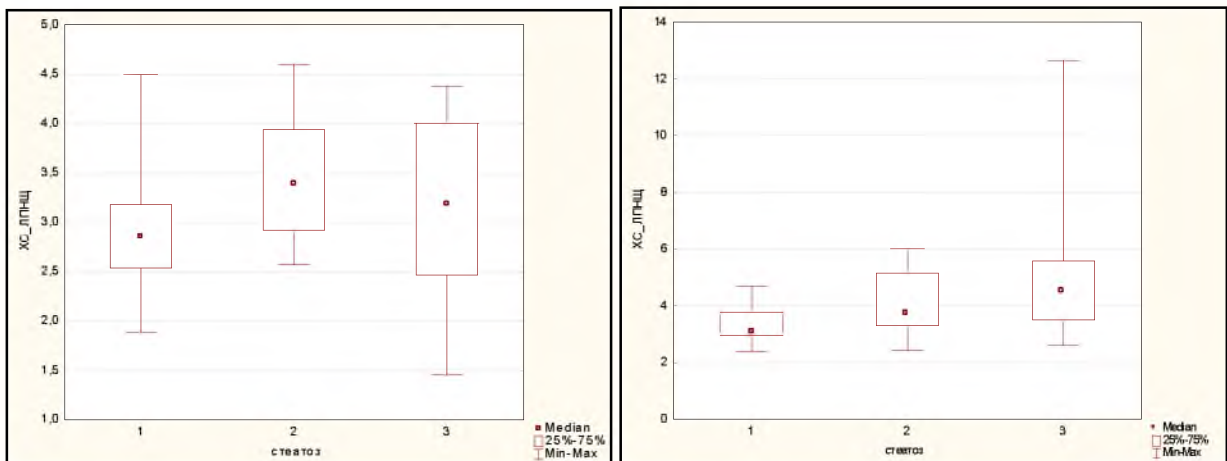


Рисунок 3.11 – Залежність концентрації ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) від ступеня стеатозу у пацієнтів I (зліва) та II (справа) групи дослідження

Однак, на відміну від усіх наведених вище залежностей, показник ХС ЛПДНЩ, хоча й залежав від групи (I або II) на статистично значущому рівні (за критерієм Манна-Уїтні; $U=775,50$; $p < 0,01$), проте клінічної

значущості ці відмінності не мали. Цей факт наочно представлено на рис. 3.12 – шкали рівнів ХС ЛПДНЩ обох графіків промасштабовані майже тотожно й домени, що відповідають різним ступеням стеатозу, мають аналогічне розташування. Залежність для показника концентрації ХС ЛПНЩ мала статистично значущий характер (за критерієм Краскела-Уолліса; гр. I: $N=7,70$; $p = 0,023$ та гр. II: $N=7,27$; $p = 0,026$).

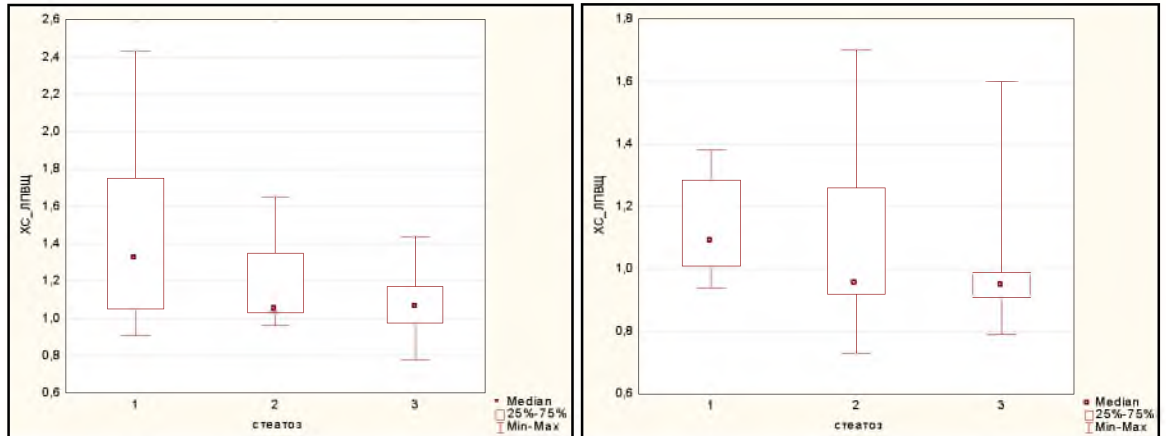


Рисунок 3.12 – Залежність концентрації ХС ЛПВЩ (ммоль/л) від ступеня стеатозу у пацієнтів I (зліва) та II (справа) групи дослідження

Залежність для показника концентрації ХС ЛПВЩ мала статистично значущий характер у пацієнтів групи II дослідження (за критерієм Краскела-Уолліса; $N=7,49$; $p = 0,026$), а у пацієнтів групи I статистично значущих залежностей виявлено не було, залежність мала характер тенденції.

У всіх групах хворих на НАЖХП незалежно від наявності ожиріння спостерігались зміни рівнів апо-А1 в сироватці крові (рис. 3.13).

Порівняння груп показало, що вміст апо-А1 у пацієнтів з НАЖХП та нормальною масою тіла був вірогідно вищим на 17,69% за даний показник групи з коморбідним перебігом НАЖХП та ожиріння; становив 140,07 [136,75; 155,82] мг/дл проти 119,02 [108,01; 129,89] мг/дл ($p < 0,05$). При порівнянні із групою контролю у хворих НАЖХП і нормальною масою тіла спостерігалось статистично значуще зниження рівня апо-А1 на 14,09 % (140,07 [136,75; 155,82] мг/дл проти 163,05 [156,43; 181,37] мг/дл, відповідно;

$p < 0,05$). Рівень апо-А1 знаходився у зворотній залежності від вираженості ожиріння, що відображає виявлений негативний помірний кореляційний зв'язок між концентраціями апо-А1 і ІМТ ($r = -0,55$; $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,58$; $p < 0,05$) і ОТ/ОС ($r = -0,63$; $p < 0,05$).

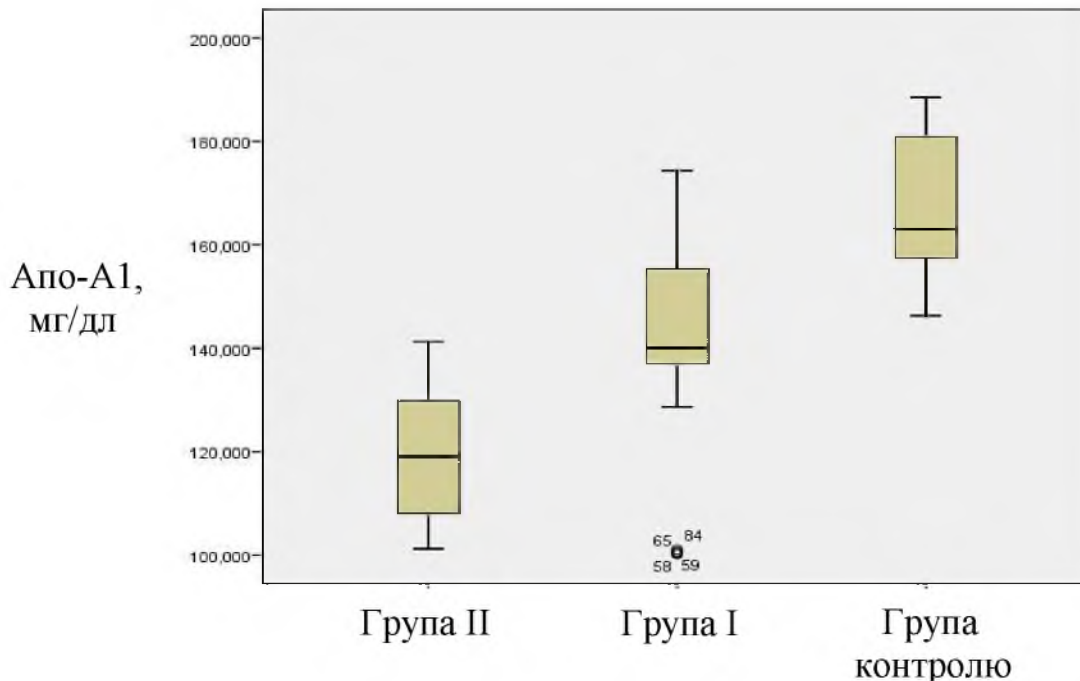


Рисунок 3.13 – Концентрація апо-А1 у хворих на НАЖХП з нормальною вагою (група I) та ожирінням (група II) у порівнянні з групою контролю

Дослідження концентрацій апо-В показало зворотню тенденцію (рис. 3.14).

У хворих на НАЖХП спостерігалось підвищення концентрацій апо-В в порівнянні з групою контролю. У хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням порівняно з пацієнтами з НАЖХП та нормальною масою тіла рівень апо-В був статистично значуще вище на 17,00%. У групі хворих на НАЖХП і нормальною масою тіла вміст апо-В також перевищував аналогічний показник у групі контролю на 57,67%. Показник апо-В зростав по мірі збільшення ІМТ ($r = +0,81$; $p < 0,05$), а також ОТ/ОС ($r = +0,82$; $p < 0,05$), ОТ ($r = +0,76$; $p < 0,05$).

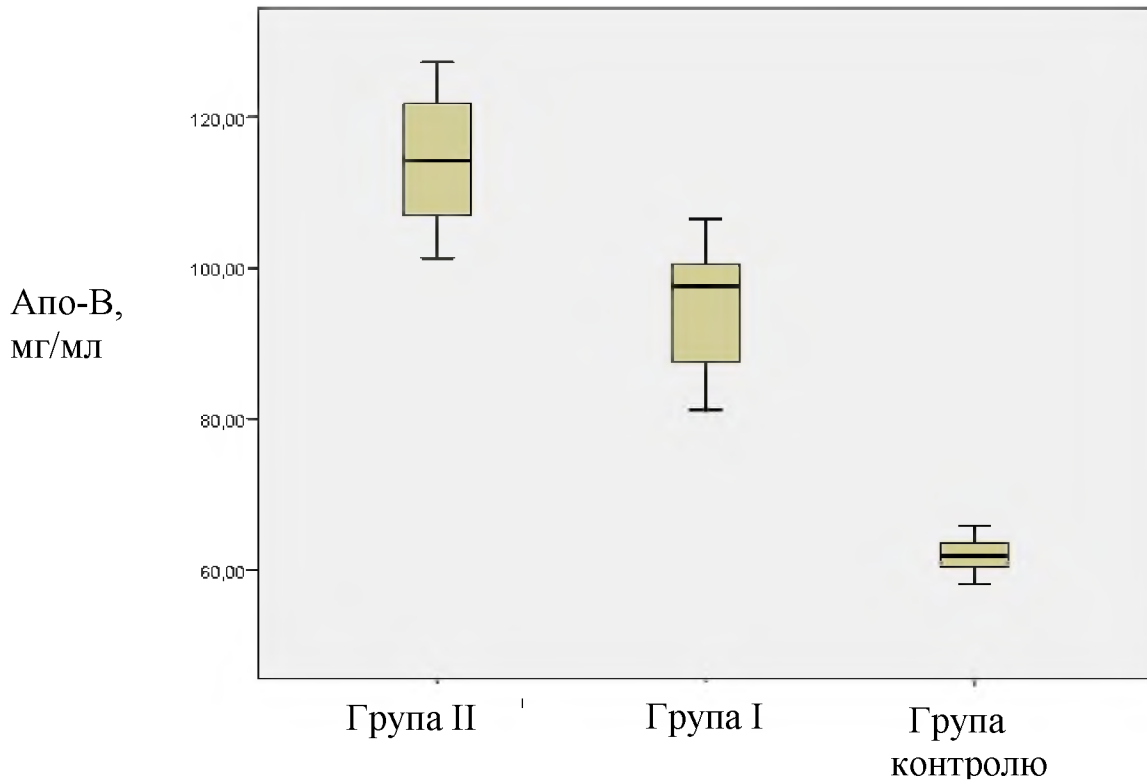


Рисунок 3.14 – Концентрація апо-В у хворих на НАЖХП з ожирінням та нормальною вагою у порівнянні з контрольною групою

Таким чином, отримані дані свідчать, що перебіг НАЖХП на тлі ожиріння характеризується малосимптомною клінічною картиною та відсутністю характерної клінічної картини; проте у хворих із супутнім ожирінням спостерігається більш виражений астенічний та абдомінально-больовий синдроми, а також нижчий рівень толерантності до фізичних навантажень та поганий і дуже поганий фізичний стан за К. Купером.

Крім того, результати дослідження продемонстрували розвиток НАЖХП на тлі метаболічних змін: порушення показників вуглеводного обміну, що відображають формування синдрому IP, та ліпідного гомеостазу. Метаболічні порушення прогресивно погіршуються у хворих із супутнім ожирінням, особливо при формуванні абдомінального його типу.

3.2 Показники системного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутнім ожирінням

Для вивчення інтенсивності системного запалення у всіх хворих були визначені концентрації таких маркерів запалення як високочутливий СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-15 (рис. 3.15).

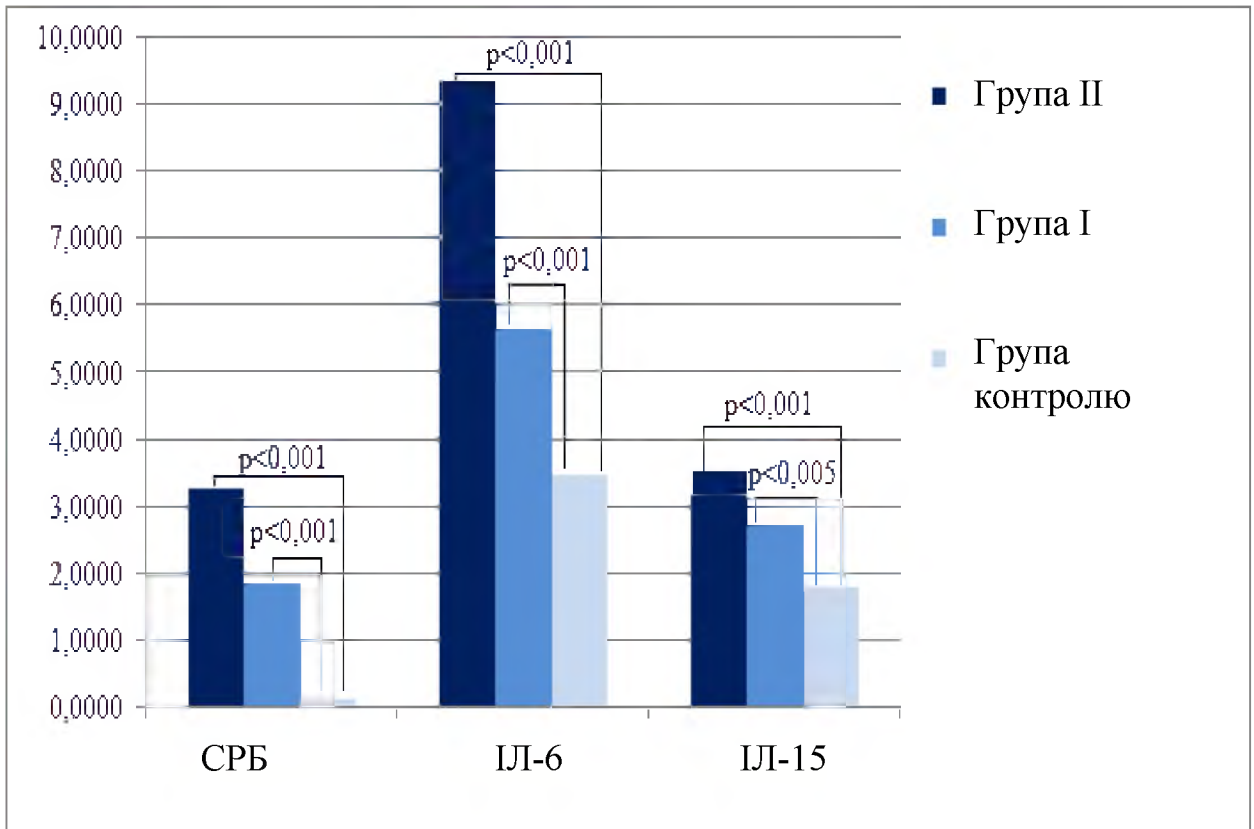


Рисунок 3.15 – Рівні СРБ (мг/мл), ІЛ-6 (пг/мл) та ІЛ-15 (пг/мл) сироватки крові хворих НАЖХП з нормальною вагою (група I), НАЖХП з ожирінням (група II) у порівнянні з контрольною групою

При аналізі концентрацій маркерів системного запалення в сироватці крові хворих обох обстежених груп у порівнянні з групою контролю були отримані наступні результати (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Маркери системного запалення у хворих НАЖХП і добровольців залежно від наявності ожиріння та статистична значущість відмінностей показників за критерієм Манна-Уїтні

Показник, одиниці вимірювання	Група I (n=52)	Група II (n=53)	Група контролю (n=23)
СРБ, мг/мл	1,85 [1,50; 3,16]	3,26 [2,19; 3,87] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	0,02 [0,01; 0,20]
ІЛ-6, пг/мл	5,64 [3,56; 7,56]	9,35 [6,78; 15,23] $p_{II,I} < 0,05$ $p_{II,K} < 0,05$	3,48 [2,81; 4,78]

Дослідження рівнів СРБ показало, що в контрольній групі даний показник становив 0,02 [0,01; 0,20] мг/мл і досягав найменшого значення. Найбільші значення СРБ були виявлені в групі хворих НАЖХП з супутнім ожирінням, в якій концентрація СРБ становила 3,26 мг/л і перевищувала значення даного показника у хворих із нормальною вагою в 1,76 рази ($p < 0,05$).

Порівняння груп показало, що подібно до СРБ концентрація ІЛ-6 була найменшою в контрольній групі і становила 3,48 [2,81; 4,78] пг/мл. У пацієнтів з НАЖХП і нормальною вагою концентрація ІЛ-6 становила 5,64 [3,56; 7,56] пг/мл і достовірно відрізнялася від відповідного показника групи контролю на 62,07% ($p < 0,05$). У свою чергу в групі хворих НАЖХП із супутнім ожирінням медіана вмісту ІЛ-6 досягала 9,35 [6,78; 15,23] пг/мл і достовірно перевищувала значення ІЛ-6 в групі хворих НАЖХП з нормальною масою тіла в 1,62 рази ($p < 0,05$), а в групі контролю – в 2,69 рази ($p < 0,05$).

При обстеженні хворих в жодній групі не було виявлено статевих відмінностей рівнів СРБ (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Гендерні відмінності концентрації СРБ у хворих НАЖХП залежно від наявності супутнього ожиріння

Стать	СРБ, пг/мл	
	Група I (n = 52)	Група II (n = 53)
Чоловіки	1,83 [1,15; 3,14]	3,23 [2,15; 3,84]
Жінки	1,90 [1,49; 3,27]	3,47 [2,01; 4,11]

В групі I концентрація СРБ складала 1,83 [1,150; 3,14] пг/мл серед чоловіків, та 1,90 [1,49; 3,27] пг/мл серед жінок. При порівнянні показників між когортами чоловіків та жінок статистичної достовірності виявити не вдалося ($p > 0,05$).

У групі II спостерігалася подібна тенденція: концентрація СРБ складала 3,23 [2,15; 3,84] пг/мл серед чоловіків, та 3,47 [2,01; 4,11] пг/мл серед жінок. При порівнянні показників між когортами чоловіків та жінок статистичної достовірності виявити не вдалося ($p > 0,05$).

Також в обох групах гендерних відмінностей не було виявлено при дослідженні і рівнів ІЛ-6 (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Гендерні відмінності концентрації ІЛ-6 у хворих НАЖХП залежно від наявності супутнього ожиріння

Стать	ІЛ-6, пг/мл	
	Група I (n = 52)	Група II (n = 53)
Чоловіки	5,84 [4,63; 7,79]	8,78 [7,20; 14,93]
Жінки	4,15 [3,25; 7,37]	9,92 [5,67; 18,61]
р, критерій Манна-Уїтні	$p=0,06$; $U=231,50$	$p=0,53$; $U=301,50$

В групі I медіальні значення концентрації ІЛ-6 складала 5,84 пг/мл серед чоловіків, та 4,15 пг/мл серед жінок. За критерієм Манна-Уїтні

відмінності не були статистично значущими. В групі II спостерігалася подібна тенденція: концентрація ІЛ-6 складала 8,78 пг/мл серед чоловіків, та 9,92 пг/мл серед жінок, відмінності також мали не вірогідний характер. Наведені залежності мали загальну тенденцію: в групі контролю гендерної залежності також виявлено не було ($U=59,00$; $p=0,667$).

Також у обстежених хворих не було виявлено статистично значущих залежностей вмісту СРБ від віку. Коефіцієнт кореляції Спірмена для хворих групи I становив $r=+0,08$; $p=0,569$; для хворих групи II – $r=+0,07$; $p=0,612$. Перехід до категоріальної змінної із чотирма віковими діапазонами також не виявив статистично значущої залежності (за критерієм Краскела-Уолліса): гр. I – $H=5,87$; $p=0,118$ та гр. II – $H=6,33$; $p=0,096$. Описові статистики вмісту СРБ від вікового діапазона наведено в (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Вміст СРБ в сироватці крові хворих на НАЖХП в залежності від вікового діапазону

Вік хворих	СРБ, пг/мл	
	Група I (n=52)	Група II (n=53)
20–29 років	3,04 [1,68; 3,49]	3,62 [2,28; 4,08]
30–39 років	1,48 [1,10; 1,72]	3,28 [2,44; 3,84]
40–49 років	1,88 [1,59; 2,74]	2,72 [1,39; 3,52]
50–59 років	2,10 [1,35; 3,19]	3,42 [2,80; 3,85]

Подібно до СРБ, статистично значущих залежностей вмісту ІЛ-6 від віку виявлено не було (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Вміст ІЛ-6 в сироватці крові хворих на НАЖХП в залежності від вікового діапазону

Вік хворих	ІЛ-6, пг/мл	
	Група I (n=52)	Група II (n=53)
20–29 років	5,46 [2,27; 10,08]	9,35 [5,83; 15,84]
30–39 років	5,72 [4,02; 6,38]	9,80 [6,77; 15,31]
40–49 років	5,63 [3,35; 8,20]	7,66 [4,19; 14,95]
50–59 років	5,55 [3,54; 7,56]	9,97 [7,47; 15,61]

При порівнянні рівнів прозапальних цитокінів сироватки крові у хворих обох груп в залежності від тривалості захворювання було продемонстровано, що статистично значущі відмінності концентрацій були відсутні (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Вміст СРБ та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на НАЖХП в залежності від тривалості захворювання

Тривалість захворювання	СРБ, пг/мл		ІЛ-6, пг/мл	
	Група I (n=52)	Група II (n=53)	Група I (n=52)	Група II (n=53)
До 5 років	1,70 [1,37; 2,54]	2,95 [2,78; 2,95]	4,88 [3,41; 7,74]	8,63 [7,47; 8,63]
Від 5 до 10 років	2,09 [1,51; 3,20]	3,30 [2,11; 3,78]	5,70 [3,99; 7,56]	8,73 [5,41; 14,89]
Більше 10 років	2,77 [1,15; 3,46]	3,25 [1,87; 4,13]	6,53 [3,92; 12,04]	9,83 [6,58; 16,94]

Кореляційні зв'язки між рівнем СРБ і ІЛ-6 в сироватці крові та активністю цитолітичних ферментів у хворих НАЖХП та в поєднанні з ожирінням наведені в табл. 3.13.

Таблиця 3.13 – Кореляційні зв'язки між рівнем СРБ і ІЛ-6 в сироватці крові та активністю цитолітичних ферментів у хворих НАЖХП залежно від наявності ожиріння

Показник, одиниці вимірювання		Група I (n=52)		Група II (n=53)	
		r	P	r	P
СРБ, мг/мл	АЛТ, Од/л	r=-0,15	p>0,05	r=+0,27	p>0,05
	АСТ Од/л	r=-0,23	p>0,05	r=+0,17	p>0,05
ІЛ-6, пг/мл	АЛТ Од/л	r=+0,15	p>0,05	r=+0,21	p>0,05
	АСТ Од/л	r=-0,05	p>0,05	r=+0,13	p>0,05

Аналіз кореляційних зв'язків не виявив статистично значущих залежностей між СРБ та ІЛ-6 з концентраціями АЛТ та АСТ.

Проте нами було виявлено залежність прозапальних цитокінів зі ступенем стеатозу печінки (рис.3.16, 3.17). На рис. 3.15 наведено розподіл показника концентрації СРБ в обох групах дослідження в залежності від ступеня стеатозу.

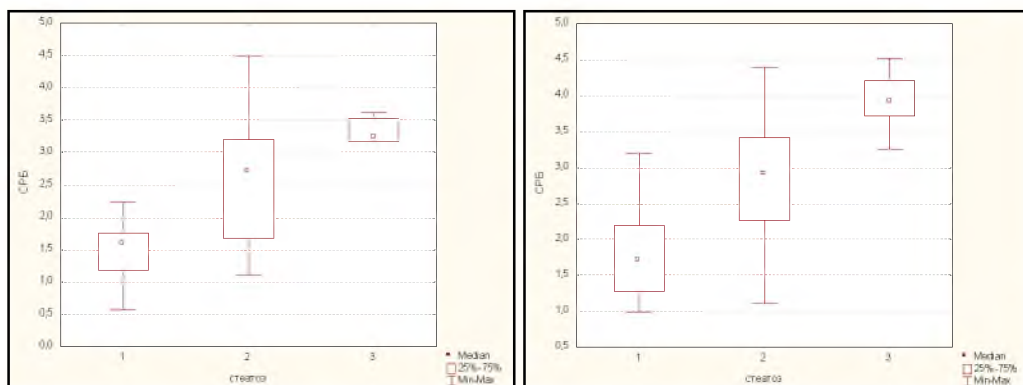


Рисунок 3.16 – Залежність рівня СРБ (мг/мл) від ступеня стеатозу у пацієнтів I (зліва) та II (справа) груп дослідження

Залежність для показника концентрації СРБ мала статистично значущий характер (за критерієм Краскела-Уолліса; гр. I: $N=26,92$; $p<0,001$ та гр. II: $N=35,50$; $p<0,001$) й у кожній групі він монотонно підвищувався залежно від ступеня стеатозу. Значення показника у пацієнтів з 3-м ступенем стеатозу перевищував відповідні значення у пацієнтів з 1-м ступенем у 2,1-2,2 рази.

Залежність показника ІЛ-6 характеризувалася наявністю надвисоких значень у пацієнтів групи II з 3-м ступенем стеатозу. Для збереження масштабу, на коробчастих графіках розподілу СРБ за ступенем стеатозу у пацієнтів групи II (рис. 3.16, справа) значення показника 125,14 пг/мл та 210,67 пг/мл були штучно вилучені. Тобто, у обстежених хворих значення ІЛ-6, що суттєво перевищували рівень на 20 пг/мл (максимальне значення показника у пацієнтів групи I з 2-м ступенем стеатозу), були притаманні лише хворим НАЖХП у поєднанні з ожирінням. Загалом, залежність показника концентрації СРБ мала статистично значущий характер (за критерієм Краскела-Уолліса; гр. I: $N=21,42$; $p<0,001$ та гр. II: $N=40,15$; $p<0,001$) й у кожній групі він пропорційно підвищувався залежно від ступеня стеатозу.

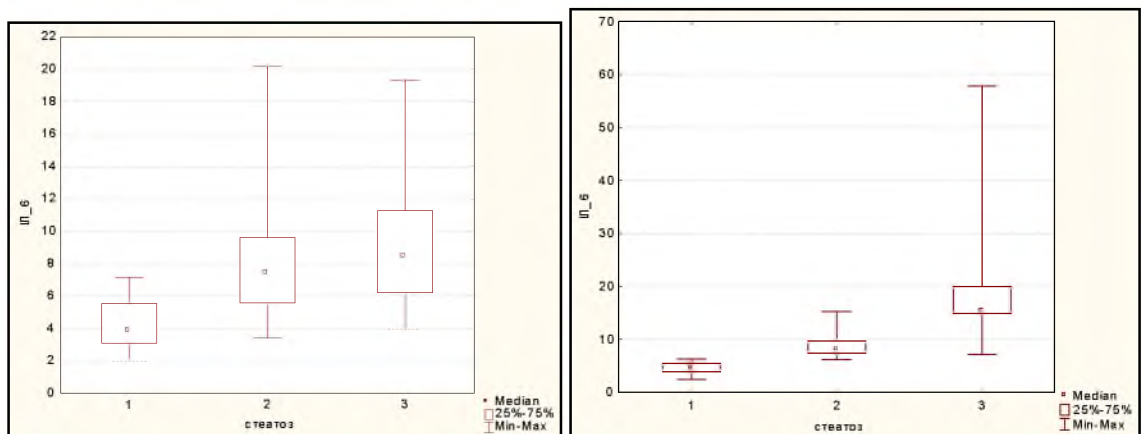


Рисунок 3.17 – Залежність рівня ІЛ-6 (пг/мл) від ступеня стеатоза у пацієнтів I (зліва) та II (справа) групи дослідження

Отже, отримані результати свідчать про те, що активація процесів хронічного запалення залучена в патогенез неалкогольного стеатозу у хворих на ожиріння. Порушення розподілу жирової тканини призводить до її дисфункції та надмірного синтезу прозапальних цитокінів (СРБ, ІЛ-6), рівень яких у сироватці крові має достовірний зв'язок з основними клініко-лабораторними показниками у пацієнтів з НАЖХП та супутнім ожирінням.

Таким чином, рівень прозапальних цитокінів у хворих НАЖХП та в поєднанні з ожирінням не залежить від статі та віку. Рівень СРБ та ІЛ-6 вірогідно зростає у хворих НАЖХП по мірі формування абдомінального типу ожиріння, що пов'язано з прогресуванням адипоцитарної дисфункції. Дослідження ще одного прозапального маркера, а саме ІЛ-15, показало, що мінімальні концентрації ІЛ-15 спостерігалися в контрольній групі, і становили 1,79 [1,65; 1,88] пг/мл (рис. 3.18).

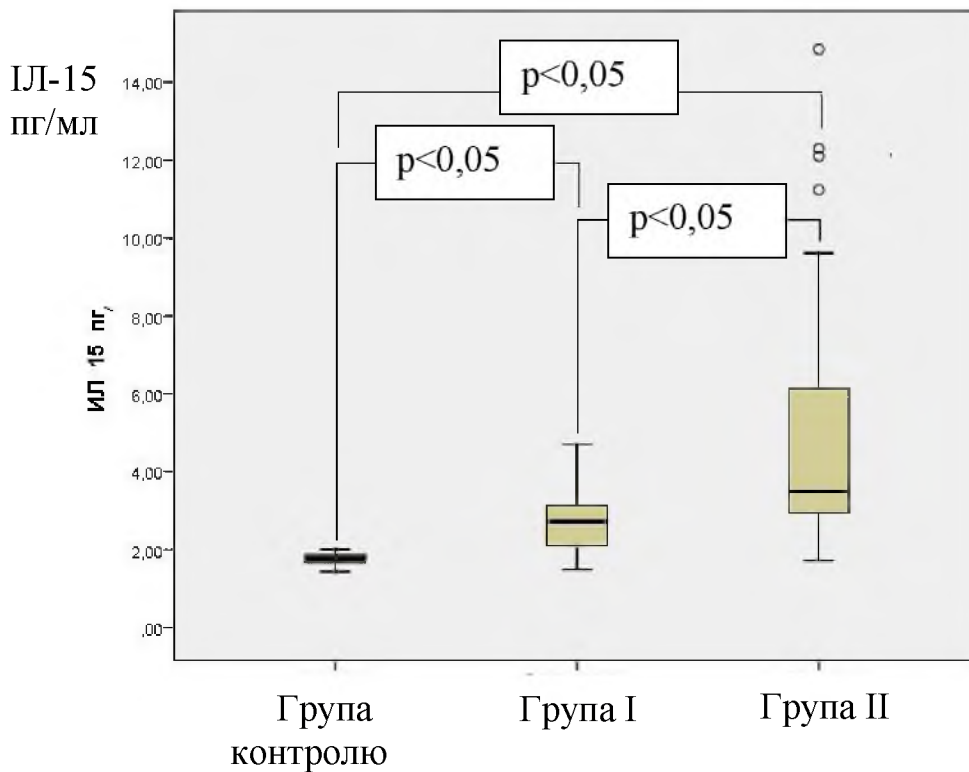


Рисунок 3.18 – Концентрації ІЛ-15 у пацієнтів з НАЖБП і супутнім ожирінням, у хворих НАЖБП і нормальною масою тіла, а також у практично здорових добровольців

При порівнянні груп було виявлено, що максимальні концентрації даного цитокіну спостерігалися у пацієнтів з НАЖБП із супутнім ожирінням та становили 3,50 [2,94; 6,21] пг/мл і достовірно перевищували цей показник групи хворих НАЖБП при нормальній масі тіла на 29,15% ($p < 0,05$). Вміст у сироватці крові ІЛ-15 у хворих НАЖБП без супутнього ожиріння становив 2,71 [2,09; 3,15] пг/мл і також достовірно перевищував його концентрацію в групі здорових добровольців на 51,40% ($p < 0,05$).

Подібно до СРБ та ІЛ-6, статеві відмінності були відсутні і відносно концентрації ІЛ-15 (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 – Гендерні відмінності концентрації ІЛ-15 у хворих НАЖХП залежно від наявності супутнього ожиріння

Стать	ІЛ-15, пг/мл	
	Група I (n = 52)	Група II (n = 53)
Чоловіки	2,90 [2,10; 3,25]	3,39 [3,02; 5,90]
Жінки	2,69 [2,08; 2,92]	3,62 [2,72; 6,61]

Рівні ІЛ-15 у чоловіків і жінок практично не відрізнялись. Так, в групі I концентрація ІЛ-15 серед чоловіків складала 2,90 [2,10; 3,25] пг/мл та серед жінок – 2,69 [2,08; 2,92] пг/мл. При порівнянні медіан між когортами чоловіків та жінок статистична достовірність була відсутньою ($p > 0,05$).

В групі II концентрація ІЛ-15 складала 3,39 [3,02; 5,90] пг/мл для чоловіків та 3,62 [2,72; 6,61] пг/мл для жінок. Та порівняння показника між когортами чоловіків та жінок статистичної достовірності не виявило ($p > 0,05$).

Аналіз концентрацій ІЛ-15 в залежності від вікової групи наведений у табл. 3.15.

Таблиця 3.15 – Вміст ІЛ-15 в сироватці крові хворих у залежності від віку

Вік хворих	ІЛ-15, пг/мл	
	Група I (n=52)	Група II (n=53)
20–29 років	2,71 [2,14; 4,33]	4,11 [3,00; 4,31]
30–39 років	2,08 [1,92; 3,02]	4,00 [3,04; 6,69]
40–49 років	2,80 [2,24; 3,16]	3,13 [2,39; 5,22]
50–59 років	2,72 [2,11; 3,55]	3,58 [3,05; 7,08]

Дослідження вікових особливостей вмісту ІЛ-15 у хворих на НАЖХП та із супутнім ожирінням не визначило статистично значущих відмінностей.

Аналіз впливу тривалості захворювання на рівень ІЛ-15 в досліджуваних групах наведений в табл. 3.16.

Таблиця 3.16 – Вміст ІЛ-15 в сироватці крові хворих у залежності від тривалості захворювання

Тривалість захворювання	ІЛ-15, пг/мл	
	Група I (n=52)	Група II (n=53)
До 5 років	2,68 [2,08; 2,92]	3,11 [3,11; 3,11]
Від 5 до 10 років	2,81 [2,25; 3,21]	3,32 [3,00; 4,62]
Більше 10 років	2,95 [2,08; 4,09]	3,60 [2,89; 7,31]

Дослідження концентрацій ІЛ-15 в залежності від тривалості захворювання продемонструвало, що в групі I при тривалості хвороби до 5 років рівень ІЛ-15 складав 2,68 [2,08; 2,92] пг/мл; при тривалості хвороби від 5 до 10 років вміст ІЛ-15 становив 2,81 [2,25; 3,21] пг/мл; якщо захворювання тривало більше 10 років – 2,95 [2,08; 4,09] пг/мл. Тобто спостерігається

тенденція до зростання концентрації ІЛ-15 при збільшенні тривалості НАЖХП, проте статистичної достовірності виявити не вдалося ($p > 0,05$).

Подібна динаміка спостерігалась і в групі II, в якій при тривалості хвороби у пацієнтів до 5 років рівень ІЛ-15 складав 3,11 [3,11; 3,11] пг/мл; при тривалості хвороби від 5 до 10 років вміст ІЛ-15 дорівнював 3,32 [3,00; 4,62] пг/мл; а якщо захворювання тривало більше 10 років – 3,60 [2,89; 7,31] пг/мл. Проте відповідно до групи I визначені зміни не були статистично достовірними ($p > 0,05$).

Результати дослідження залежності вмісту ІЛ-15 в сироватці обстежених хворих від ступеня стеатозу печінки наведено на рис. 3.19.

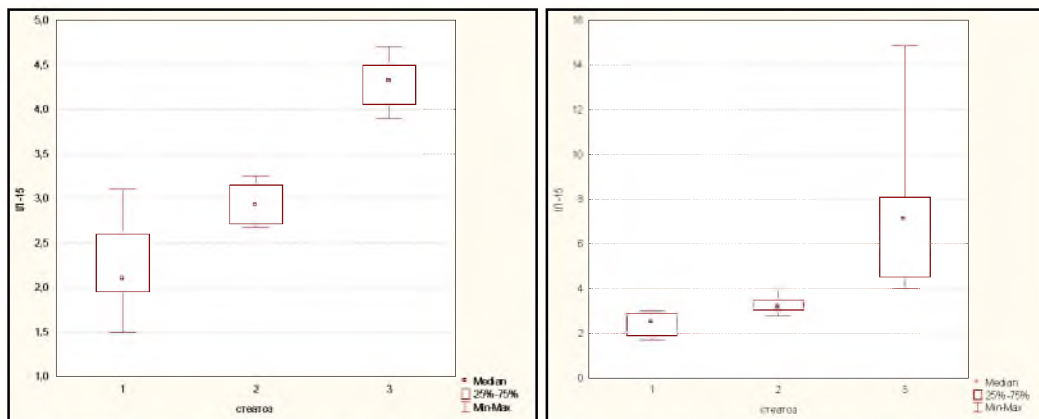


Рисунок 3.19 – Залежність рівня ІЛ-15 (пг/мл) від ступеня стеатозу у пацієнтів I-ї (зліва) та II-ї (справа) груп дослідження

Серед усіх інших показників, залежність вмісту ІЛ-15 від стадії стеатозу мала найбільш виразний характер. Аналогічно показникові ІЛ-6, певний діапазон значень, а саме – вищий за рівень 5 пг/мл зустрічався лише у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням.

Залежність вмісту ІЛ-15 мала статистично значущий характер (за критерієм Краскела-Уолліса; гр. I: $N=35,91$; $p < 0,001$ та гр. II: $N=43,41$; $p < 0,001$) і у кожній групі активно підвищувався залежно від ступеня стеатозу. Значення показника у пацієнтів з 3-м ступенем стеатозу перевищувало відповідні значення пацієнтів з 1-м ступенем у 2 рази для пацієнтів групи I та у 3,2 рази для пацієнтів групи II ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про залучення процесів системного хронічного запалення в молекулярні механізми ектопічного

відкладення жиру, зокрема формування жирової дистрофії печінки, що більш виражено у хворих із супутнім ожирінням. Надмірний синтез прозапальних цитокінів сприяє активації клітинних механізмів, що посилює надходження жирних кислот всередину клітини. Визначено, що на вміст ІЛ-15 не впливають гендерні та вікові особливості. Виявлена тенденція до зростання рівня ІЛ-15 на тлі прогресування захворювання свідчить про роль даного цитокіну в патофізіологічних процесах формування та прогресування НАЖХП на тлі ожиріння.

3.3 Взаємозв'язок інтерлейкіну-15 з клініко-біохімічними показниками у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутнім ожирінням

З метою визначення ролі ІЛ-15 в розвитку та прогресуванні НАЖХП у пацієнтів із супутнім ожирінням проведено аналіз кореляційних зв'язків концентрації даного цитокіну з основними клінічними параметрами та біохімічними константами.

Результати кореляційного аналізу рівнів ІЛ-15 з основними антропометричними показниками наведено в табл. 3.17.

Таблиця 3.17 – Кореляційні зв'язки між ІЛ-15 та антропометричними показниками

Показник, одиниці вимірювання	ІЛ-15, пг/мл			
	Група I (n=52)		Група II (n=53)	
	г	р-рівень	г	р-рівень
ОТ, см	-0,07	0,61	+0,73	<0,001
ОС, см	-0,28	0,06	+0,28	0,06
ОТ/ОС, ум. од.	+0,42	<0,001	+0,73	<0,001
ІМТ, кг/м ²	+0,32	0,02	+0,71	0<0,001

Зв'язки ІЛ-15 з антропометричними показниками у пацієнтів групи І, за винятком ОТ й ОС, де зв'язки відсутні, мають помірну силу. В групі ІІ, за винятком відсутнього зв'язка з ОТ, ситуація є принципово іншою та спостерігаються зв'язки високої сили.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків ІЛ-15 з параметрами вуглеводного обміну наведений в табл. 3.18.

Таблиця 3.18 – Кореляційні зв'язки між ІЛ-15 та показниками вуглеводного обміну

Показник, одиниці вимірювання	ІЛ-15, пг/мл			
	Група І (n=52)		Група ІІ (n=53)	
	г	р-рівень	г	р-рівень
НbA1c, мкмоль фруктози / г гемоглобіну	+0,64	<0,001	+0,64	<0,001
Інсулін, мкОд/мл	+0,66	<0,001	+0,85	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	+0,17	+0,23	+0,38	<0,001
НОМА, ум.од.	+0,78	<0,001	+0,92	<0,001

За винятком глюкози, в обох групах дослідження зв'язок із показниками вуглеводного обміну був помірної та сильної сили.

Кореляційні взаємозв'язки ІЛ-15 з параметрами метаболізму ліпідів наведені в табл. 3.19.

Таблиця 3.19 – Кореляційні зв'язки між ІЛ-15 та показниками ліпідного обміну

Показник, одиниці вимірювання	ІЛ-15, пг/мл			
	група I (n=52)		група II (n=53)	
	г	р-рівень	г	р-рівень
ТГ, ммоль/л	+0,56	<0,001	+0,76	<0,001
ЗХС, ммоль/л	+0,34	<0,001	+0,63	<0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	+0,63	<0,001	+0,59	<0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	+0,14	0,32	+0,44	<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	-0,19	0,17	-0,35	<0,001
апо-В/А, ум.од.	+0,00	0,99	+0,72	<0,001

Наведені дані кореляційних зв'язків ІЛ-15 з параметрами ліпідного обміну продемонстрували вже наступну тенденцію: всі залежності у пацієнтів групи II мали статистично значущий характер та були вищими або порівняними з аналогічними показниками групи I. Сила зв'язків коливалася від помірних до високих, а з показником ХС ЛПВЩ зв'язок був зворотній помірної сили. Найбільш високими були зв'язки з тригліцерідами та з Апо В/А. У пацієнтів групи I лише половина досліджуваних співвідносин мала статистично значущий характер і варіювала у діапазоні помірні-помітні.

Результати дослідження закономірностей зв'язку ІЛ-15 та іншими маркерами системного запалення наведені в табл. 3.20.

Таблиця 3.20 – Кореляційні зв'язки між ІЛ-15 та іншими маркерами прозапальної активації

Показник, одиниці вимірювання	ІЛ-15, пг/мл			
	Група I (n=52)		Група II (n=53)	
	г	р-рівень	г	р- рівень
СРБ, мг/мл	+0,75	<0,001	+0,89	<0,001
ІЛ-6, пг/мл	+0,52	<0,001	+0,91	<0,001

Визначення кореляційних зв'язків продемонструвало, що в групі I спостерігалась статистично значуща сильна кореляційна залежність рівнів ІЛ-15 від концентрацій СРБ ($r=+0,75$; $p<0,05$), а також від вмісту ІЛ-6 ($r=+0,52$; $p<0,05$), проте останній зв'язок був середньої сили.

На відміну від групи I, у хворих групи II спостерігались більш виражені зв'язки ІЛ-15 з прозапальними цитокінами. Кореляційний зв'язок між ІЛ-15 та СРБ був прямий та сильний ($r=+0,89$; $p<0,05$), як і залежність ІЛ-15 з ІЛ-6 ($r=+0,91$; $p<0,05$).

Таким чином, отримані результати дозволили зробити висновок, що ІЛ-15 потенційно залежить від антропометричних показників, які свідчать про формування абдомінального типу ожиріння. Аналіз кореляційних зв'язків продемонстрував, що при підвищенні концентрації ІЛ-15 спостерігаються зміни вуглеводного та ліпідного обміну, які відображують формування синдрому IP та порушення ліпідного обміну – основних метаболічних ланок формування та прогресування НАЖХП на тлі ожиріння.

3.4 Математична модель прогнозування ризику прогресування неалкогольного стеатозу печінки у хворих із супутнім ожирінням

Взаємозв'язок ступеня стеатозу печінки з метаболічними параметрами та маркерами системного запалення у I та II групі наведено на рис. 3.20 та 3.21, які демонструють більш суттєву роль прозапальної активації у формуванні стеатозу печінки у хворих із наявним ожирінням.

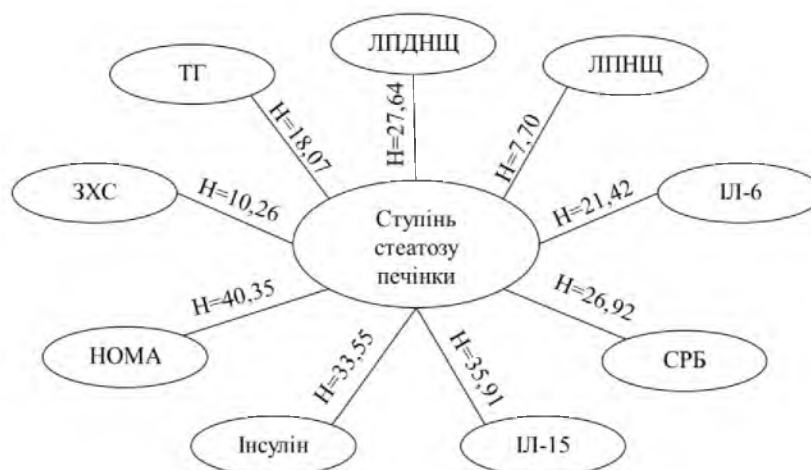


Рисунок 3.20 – Взаємозв'язок ступеня стеатозу печінки з метаболічними параметрами і маркерами прозапальної активації у групі I.

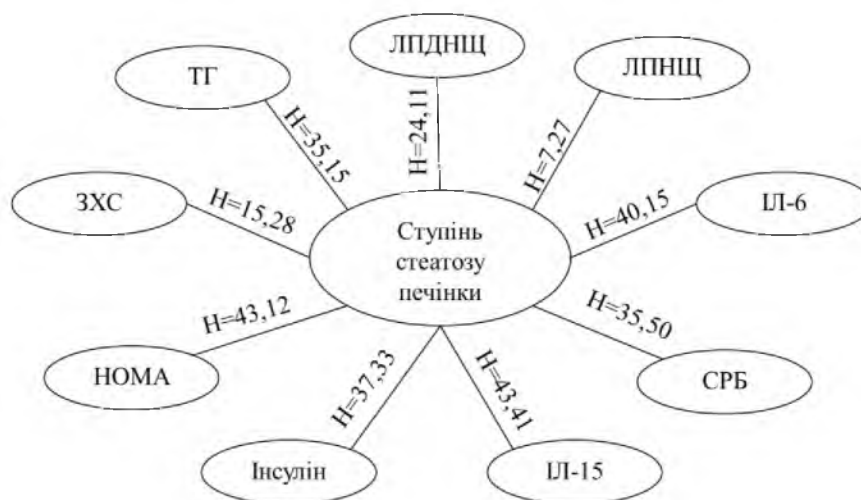


Рисунок 3.21 – Взаємозв'язок ступеня стеатозу печінки з метаболічними параметрами і маркерами прозапальної активації у групі II.

Враховуючи вірогідні залежності клініко-метаболических порушень зі ступенем стеатозу печінки наступним етапом роботи стало проведення аналізу ретроспективного блоку дослідження з метою визначення основних факторів ризику прогресування захворювання, в яке було включено 142 хворих на НАЖХП.

Для оцінки ризику прогресування стеатозу 1-го ступеня в стеатоз 2-го ступеня у хворих із супутнім ожирінням використовували вибірку катамнестичних даних 75 пацієнтів ретроспективного блоку дослідження. На початку спостереження всі пацієнти мали стеатоз 1-го ступеня, а через 6 місяців пасивного спостереження у 37 осіб було констатовано прогресування захворювання.

За потенційні предиктори використовували показники концентрації ТГ, ЗХ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, КА, загальний білірубін, прямий білірубін, АСТ, АЛТ, результати тімолової проби, вміст лужної фосфатази та гамма-глутамілтрансферази, сечової кислоти, С-реактивного білку, ІЛ-6, ІЛ-15, НbA1c, глюкози, інсуліну, НОМА, Апо-А1, Апо-В, співвідношення Апо-В/Апо-А1, антропометричні параметри (обсяг стегон, талії, зріст, вага, ІМТ, співвідношення ОТ/ОС).

Для побудови моделі оцінювання ризику прогресування хвороби на підставі навчальної вибірки застосовували логістичну регресію. Ідея алгоритму полягає у представленні ймовірності розвитку небажаних ефектів (стеатозу 2-го ступеня) у вигляді багатовимірного виразу:

$$P = [1 + \exp(-z)]^{-1}, \quad (4.1)$$

де P – ймовірність розвитку стеатозу 2-го ступеня;

z – значення аргументу логістичної функції, яке представляється формулою:

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

x_i – фактори (предиктори),

b_i – коефіцієнти до факторів, розрахунок яких є завданням побудови моделі логістичної регресії.

Найбільш складним етапом побудови шуканої бінарної логістичної регресії є редукція даних – відбір з множини потенційних предикторів підмножини таких, що у змозі забезпечити, по-перше, збіжність методу, а, по-друге, необхідну якість діагностики (чутливість та специфічність методу).

Оскільки обсяг вибірки, що досліджувалася, був досить обмеженим щодо багатовимірних процедур, редукцію даних як підготовчий етап для побудови регресійного рівняння проводили окремо, із використанням апарату ROC-кривих. У такий спосіб було виділено порогові значення чотирьох показників (НОМА, СРБ, ІЛ-6, ОТ), що наведено на рис. 3.22.

Наведені показники характеризувалися максимальною серед інших площею під ROC-кривою, а саме: показник НОМА – 0,964, показник СРБ – 0,848, показник ІЛ-6 – 0,920 та показник ОТ – 0,599. Із урахуванням результатів, наведених на рис.3.22, найбільш вагомий питомий внесок у формування прогнозу щодо прогресування стеатозу 1-го ступеня має показник НОМА. Дійсно, резистентність до інсуліну є основною патогенетичною ланкою розвитку та прогресування жирової дистрофії печінки [170] через секрецію ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 гіпертрофічними адипоцитами та активацію прозапальних сигнальних шляхів і гальмування сигнального шляху рецептору інсуліну. Логістичну регресійну модель реалізовували на підставі обраних 4-х показників методом поступового включення предикторів, який ранжує ознаки у відповідності до їх внеску в модель.

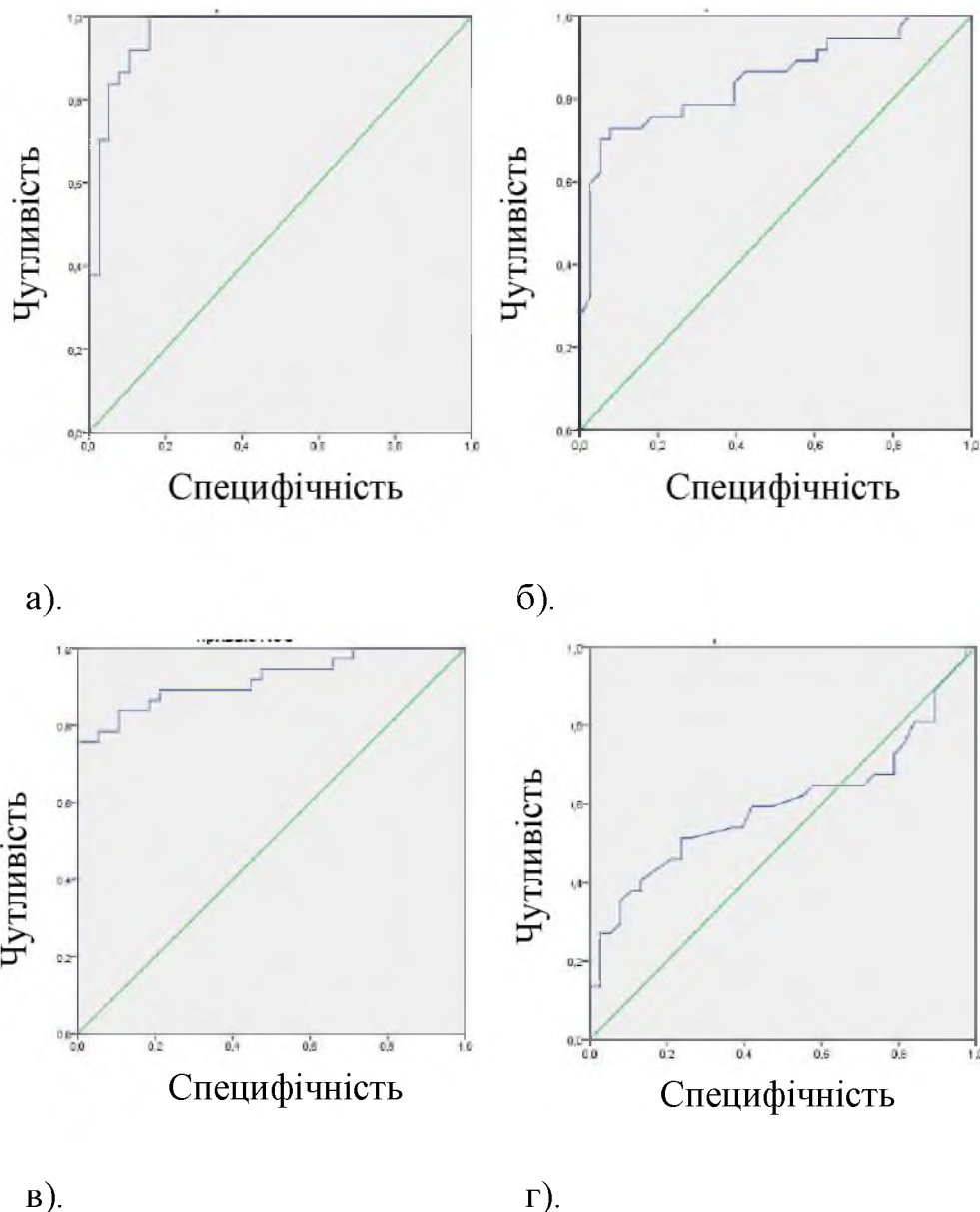


Рисунок 3.22 – ROC-криві потенційних предикторів розвитку стеатозу 2-го ступеня: а) показник НОМА; б) концентрація СРБ; в) ОТ; г) ІЛ-6

Розраховані коефіцієнти регресійної функції та їх статистична значущість наведені в табл. 3.21. Перевірка значущості відмінності підібраних коефіцієнтів b від нуля проводилась за допомогою статистики Вальда, що представляє собою відношення відповідного коефіцієнта до його стандартної похибки.

Таблиця 3.21 – Коефіцієнти регресійної функції

Показник	Коефіцієнт Регресії	Критерій Вальда (W)	Значущість
X1- концентрація СРБ	-0,025	3,968	0,046
X2- НОМА	3,320	7,512	0,006
X3 - ІЛ-6	1,295	5,383	0,020
X4 – ОТ	-0,130	5,000	0,025
Константа	-8,814	3,942	0,047

Отже, модель прогнозування ризиків прогресування стеатозу 1-го ступеня у стеатоз 2-го ступеня має вигляд:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(0,025X_1 + 3,320X_2 + 1,295X_3 - 0,130X_4 - 8,814)}} \quad (4.2)$$

Про чутливість та специфічність запропонованої моделі свідчить класифікаційна таблиця (табл. 3.22).

Таблиця 3.22 – Класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ймовірності розвитку стеатозу 2-го ступеня

Групи Спостереження	Спрогнозовані результати (n)		% вірно спрогнозованих
	стеатоз 1-го ступеня	стеатоз 2-го ступеня	
Без прогресування (стеатоз 1-го ступеня)	36	2	94,7 (специфічність)
З прогресуванням (стеатоз 2-го ступеня)	2	35	94,6 (чутливість)
Прогностична цінність			94,7

Якість регресійної моделі оцінювалася також за допомогою функції подобі. Мірою правдоподібності служило негативне подвоєне значення логарифма даної функції (-2LL). Міра невизначеності, модифікована за Нейджелкерком, вказує на ту частину дисперсії, яку можна пояснити за допомогою логістичної регресії. У даному випадку вона становить 90,9 % (табл. 3.23) і є вірогідним результатом.

Таблиця 3.23 – Характеристики якості моделі логістичної регресії, створеної для визначення ймовірності розвитку стеатозу 2-го ступеня

-2 Log правдоподібності	Показник Нейджелкерка, R ²	Значущість, p
18,031	0,909	0,001

Для тестової перевірки адекватності розробленої моделі, до всіх пацієнтів основної групи дослідження із стеатозом 1-го ступеня, які не проходили лікування (25 осіб), та у яких не було зафіксовано пролонгації захворювання, було використано запропонований алгоритм. Імовірність ризику прогресування хвороби, що перевищує 0,5 було помилково зафіксовано у однієї особи, тобто специфічність склала 96%.

Все викладене вище дає підставу вважати, що використання рівняння (4.1) для оцінювання ризиків прогресування стеатозу 1-го ступеня у стеатоз 2-го ступеня є науково обґрунтованим.

Наступним етапом дослідження було створення моделі для оцінювання ризиків прогресування стеатозу 2-го ступеня в стеатоз 3-го ступеня у хворих із супутнім ожирінням. Для вирішення задачі використовували вибірку катанестичних даних 67 пацієнтів ретроспективного блоку дослідження. На початку спостереження всі пацієнти мали стеатоз 2-го ступеня, а через 6 місяців пасивного спостереження у 30 осіб було констатовано прогресування

захворювання. За потенційні предиктори розглядали той самий набір показників, що й у моделі (4.1).

Первинна редукція набору предикторів для побудови рівняння логістичної регресії виявилася більш трудомісткою у порівнянні з попереднім процесом й складалася з двох етапів. На першому етапі серед показників, що аналізувалися, були відібрані такі, за якими було виявлено статистично значущі відмінності при розшаруванні вибірки за ознакою наявності прогресування. Використовувався непараметричний критерій Манна-Уїтні. На множині відібраних ознак ілюстрували їх інформаційний потенціал за допомогою апарату ROC-кривих й, наприкінці, на остаточній підмножині найбільш інформативних серед них будували логістичну модель для прогнозування.

Для забезпечення збіжності методу та необхідної якості діагностики майбутня модель потребувала 6 предикторів: індекса НОМА, ІЛ-6, ІЛ-15, СРБ, загального холестерину та співвідношення ОТ/ОС (рис.3.23).

Значення площі під кривою для предиктора концентрації СРБ становило 0,885, для предиктора НОМА – 0,950, для предиктора ІЛ-15 – 0,920, для предиктора ЗХС – 0,743 й, нарешті, для предиктора співвідношення ОТ/ОБ – 0,788. Із урахуванням результатів, наведених на рис. 3.23, найбільш вагомий питомий внесок у формуванні прогнозу щодо прогресування стеатоза 2-го ступеня має показник ІЛ-15. Дійсно, отримані дані відображають роль хронічного запалення низької градації в розвитку та прогресуванні жирової дистрофії печінки: а саме, індукованого ІЛ-15 ектопічному відкладенні жиру в гепатоцитах через активацію експресії CD36 – транспортного білку, що забезпечує надходження ЖК всередину клітини з наступним формуванням жирових крапель, та негативно впливає на процеси окислення ЖК в мітохондріях, знижуючи рівень витрат кисню гепатоцитів [8, 12].

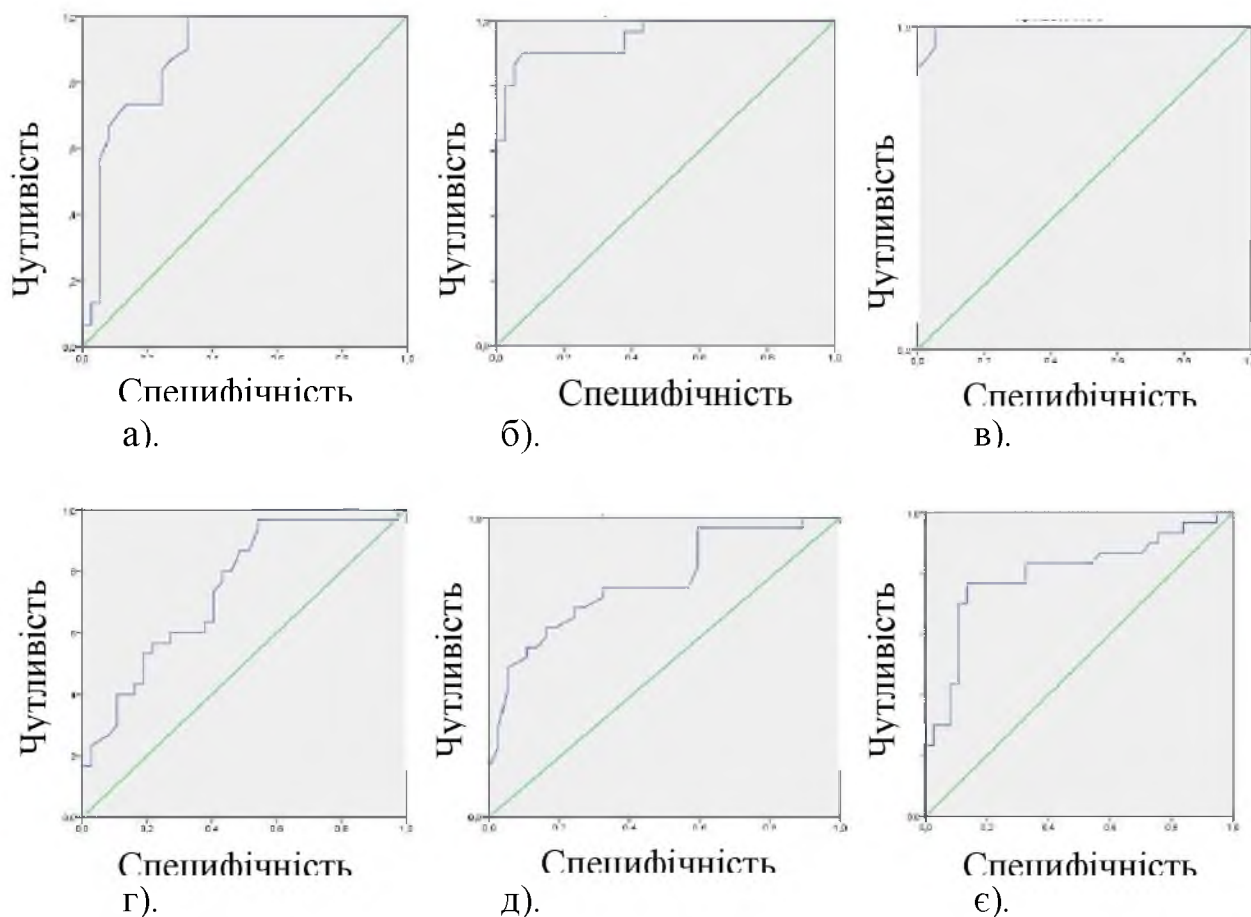


Рисунок 3.23 – ROC–криві потенційних предикторів розвитку стеатозу 3-го ступеня: а) концентрація СРБ; б) показник інсулінорезистентності НОМА; в) концентрація ІЛ-15; г) концентрація ЗХС; д) співвідношення ОТ/ОБ; е) концентрація ІЛ-6

Всі ці предиктори були «прийняті» процедурою побудови моделі логістичної регресії, та була отримана логістична функція у вигляді:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(2,086X_1 + 15,129X_2 + 183,317X_3 - 12,976X_4 - 412,579X_5 - 4,112X_6 - 266,895)}} \quad (4.3),$$

де P – ймовірність розвитку стеатозу 3-го ступеня;

X1 – концентрація СРБ,

X2 – індекс НОМА,

X3 – концентрація ІЛ-15,

X4 – концентрація загального холестерину,

X5 – співвідношення ОТ/ОС,

X6 – концентрація ІЛ-6.

Всі змінні є статистично значущими (табл. 3.24).

Таблиця 3.24 – Показники регресійної функції і їх характеристики

Показник	Коефіцієнти регресії	Критерій Вальда (W)	Значущість, p
X1 – концентрація СРБ	2,086	5,391	0,019
X2 – індекс НОМА	15,129	3,942	0,047
X3 – концентрація ІЛ-15	183,317	7,438	0,008
X4 – концентрація загального холестерину	-12,976	5,016	0,027
X5 – співвідношення ОТ/ОС	-412,579	3,981	0,045
X6 – концентрація ІЛ-6	-4,112	4,834	0,033
Константа	-266,89	3,940	0,048

Створена регресійна модель має високу якість, і для 98,51% об'єктів результати прогнозу виявилися вірними. Класифікаційні результати моделі логістичної регресії, створеної для визначення ймовірності розвитку стеатозу 3-го ступеня наведено в табл. 3.25.

Таблиця 3.25 – Класифікаційні результати моделі логістичної регресії, створеної для визначення ймовірності розвитку стеатозу 3-го ступеня

Групи спостереження	Спрогнозовані результати (n)		% вірно спрогнозованих
	стеатоз 2-го ступеня	стеатоз 3-го ступеня	
стеатоз 2-го ступеня	36	1	97,30 (специфічність)
стеатоз 3-го ступеня	0	30	98,2 (чутливість)
Прогностична цінність			97,81

Із урахуванням результатів, наведених на рис. 4.2, найбільш вагомий питомий внесок у формування прогнозу щодо прогресування стеатозу 2-го ступеня має показник ІЛ-15, що відображає роль хронічного запалення низької градації в розвитку та прогресуванні жирової дистрофії печінки: а саме, індукованого ІЛ-15 ектопічному відкладенні жиру в гепатоцитах [8].

Додатково якість регресійної моделі оцінювалася за допомогою функції подоби та міри невизначеності, модифікованої за Нейджелкерком. Частина дисперсії, яку можна пояснити за допомогою логістичної регресії, становить 99,9 % (табл. 3.26).

Таблиця 3.26 – Характеристики якості моделі логістичної регресії, створеної для визначення ймовірності розвитку стеатозу 3-го ступеня

-2 Log правдоподібність, G	Показник Нейджелкерка, R ²	Значущість, p
19,258	0,999	0,001

Для тестової перевірки адекватності розробленої моделі, аналогічно моделі для стеатозу 1-го ступеня, до всіх пацієнтів основної групи

дослідження із стеатозом 2-го ступеня, які не проходили лікування (26 осіб) та у яких не було зафіксовано пролонгації захворювання, було використано запропонований алгоритм. Імовірність ризику прогресування хвороби, що перевищує 0,5 було помилково зафіксовано у двох осіб, тобто специфічність склала 92 %.

Таким чином, розроблені моделі дозволяють 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 та призначати відповідну диференційовану терапію.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах:

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., Курінна 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. Fadieienko, 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. Fadieienko, 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).

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ НА КЛІНІКО-АНТРОПОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ, БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА МАРКЕРИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯ

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації по вивченню печінки (EASL) 2016 року [104], хворим без ознак неалкогольного стеатогепатиту або фіброзу повинні надаватися лише рекомендації щодо здорового харчування та фізичної активності та не слід призначати медикаментозне лікування з метою корекції стану печінки (рівень доказів B2) [104]. У хворих із супутньою надлишковою вагою або ожирінням метою більшості тактик немедикаментозного лікування є зниження ваги від 7 до 10%, та, як наслідок, поліпшення рівнів печінкових ферментів та гістологічних ознак (рівень доказів B1) [104]. Дієтичні рекомендації повинні включати досягнення енергетичного дефіциту раціону та виключення продуктів харчування, що сприяють розвитку НАЖХП (харчові продукти, що пройшли технологічну обробку, та їжа і напої з високим додатковим вмістом фруктози). Макронутрієнтний склад повинен відповідати середземноморській дієті (рівень доказів B1) [104]. Крім того аеробні фізичні навантаження та вправи з посиленням ефективно знижують вміст жиру в печінці; вибір фізичних тренувань повинен бути адаптованим в залежності від уподобань пацієнтів з метою підтримки в довгостроковій перспективі (рівень доказів B2) [104]. В якості частини програми щодо модифікації образу життя у хворих на НАЖХП, додатково до дієтичних рекомендацій та фізичної активності, може бути використана когнітивна терапія, що не тільки покращує результати зниження ваги, а й сприяє зниженню вмісту жиру в печінці [139]. Відповідно, у хворих на ожиріння когнітивна терапія є невід'ємною частиною лікувальної тактики [140].

Таким чином, отримані результати, наведені в попередніх розділах, свідчать про метаболічні та імунологічні порушення, що складають патогенетичний каскад реакцій, залучених у формування та прогресування НАЖХП на тлі ожиріння. Враховуючи сучасні рекомендації, при лікуванні хворих на НАЖХП у нашому дослідженні із супутнім ожирінням була використана активна комплексна немедикаментозна терапія, спрямована на зниження ваги понад 7%. КНТ включала в себе: первинну консультацію щодо корекції харчування та рекомендації щодо розширення фізичної активності (150-200 хвилин на тиждень аеробних фізичних вправ помірної інтенсивності, що розділені на 3-5 сесій; зниження тривалих періодів неактивності та денного сну) та 24 тижні спостереження, яке складалося з періодичних (приблизно кожні 14 днів) відвідувань лікаря з метою контролю комплаєнса терапії. Первинна консультація щодо корекції харчування включала визначення кількості прийомів їжі, аналіз якісного складу раціону пацієнта, визначення його смакових переваг; визначення особистих енергетичних потреб з урахуванням зросту, статі, віку та рівня фізичної активності; розрахунку енергетичної цінності добового раціону та його якісного складу, враховуючи зниження енергетичної цінності раціону на 500-1000 ккал від отриманих розрахункових значень. Усім хворим проводилося навчання загальним принципам складання щоденного меню з урахуванням правил раціонального харчування; навчання веденню щоденника харчування, в якому слід відображати усі прийоми їжі, час, кількість, енергетичну цінність та вміст жиру. Рекомендації щодо режиму фізичних навантажень та вибору фізичної активності виконувались лікарем-реабілітологом. Комплаєнс КНТ 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 його

фізичний стан за К.Купером не покращився, даного пацієнта виключали з дослідження, а отримані дані не використовували в остаточному аналізі.

З метою визначення впливу КНТ на перебіг НАЖХП у хворих із супутнім ожирінням, всі пацієнти були рандомізовані в групи КНТ та групи порівняння. До груп активної КНТ було включено 27 хворих на НАЖХП (група ІБ) та 27 хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням (група ІІБ). До груп порівняння було включено 25 хворих на НАЖХП (група ІА) та 26 хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням (група ІІА).

Групі порівняння була проведена одноразова консультація з навчанням принципам раціонального харчування при коморбідному перебігу НАЖХП з ожирінням. Також були зроблені УЗД печінки й вимірювання біохімічних показників до консультації та через 24 тижні диспансерного спостереження.

Як у групі КНТ, так і в групі порівняння протягом первинної консультації та під час візиту через 24 тижні визначали: клінічну симптоматику, антропометричні показники (зріст, ОТ, ОС, ОТ/ОС). Також протягом цих двох візитів всім пацієнтам було проведено ВЕМ (з метою визначення фізичної витривалості та фізичного стану за К. Купером), УЗД (з метою визначення ступеня стеатозу) та було відібрано зразки крові для визначення біохімічних параметрів: АЛТ, АСТ, показників вуглеводного обміну (глікемії натще, HbA1c, інсуліну), ліпідного спектру (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ) та маркерів системного запалення (СРБ, ІЛ-6, ІЛ-15).

Отримані результати показали, що КНТ протягом 24 тижнів у хворих обох груп призводила до поліпшення клінічної симптоматики, проте у хворих груп порівняння достовірної динаміки клінічних показників не відбувалось (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Структура скарг у хворих груп I та II в динаміці лікування

Показник	Група I				Група II			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Важкість у правому підребер'ї	28	53,85*	17	32,69	43	81,13*	13	24,53
Диспепсичні явища, зокрема метеоризм	20	38,46	3	5,77	29	54,71*	5	9,43
Абдомінально-больовий синдром	5	9,62	0	0	11	20,76	0	0
Порушення апетиту	2	3,84	0	0	3	5,66	0	0
Гіркота в роті	2	3,84	0	0	2	3,77	0	0
Нудота	1	1,92	0	0	1	1,89	0	0
Порушення акту дефекації	1	1,92	0	0	1	1,89	0	0
Астенічний синдром	27	51,92*	11	21,52	42	79,25*	18	33,96
Зниження толерантності до фізичних навантажень	33	63,46*	15	28,85	41	77,36*	14	26,42
Примітка. * – $p < 0,05$.								

Як видно з табл. 4.1, практично у всіх хворих спостерігалось покращення самопочуття: постійний біль не турбував жодного пацієнта, диспепсичні явища були визначені у 3 (5,77%) хворих групи I і у 5 (9,43%) пацієнтів групи II. Повністю були вирішені порушення апетиту, гіркота в роті, нудота, порушення акту дефекації. Значно зменшилися прояви астенічного синдрому (явища втомлюваності спостерігались у 11 (21,52%)

хворих групи I та у 18 (33,96%) пацієнтів групи II), а толерантність до фізичних навантажень підвищилась (після лікування зниження толерантності визначали лише у 15 (28,85%) хворих групи I та у 14 (26,42%) пацієнтів групи II). Отримані дані були підтверджені покращенням показників ВЕМ (табл. 4.2 та табл 4.3).

Таблиця 4.2 – Динаміка показників фізичного стану за даними ВЕМ у хворих групи IA та IB в динаміці спостереження (за критерієм Вілкоксона)

Показник, одиниці вимірювання	Група I (n = 52)			
	Група IA (n = 25)		Група IB (n = 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
Загальний обсяг роботи, кГм	3300,00 [2700,00; 3900,00]	3600,00 [2700,00; 4500,00]	3900,00 [2700,00; 4500,00]	5250,00 [3600,00; 6600,00]
	p>0,05		p<0,05	
Максимальна потужність, Вт	100,00 [100,00; 125,00]	150,00 [100,00; 150,00]	100,00 [100,00; 125,00]	125,00 [125,00; 150,00]
	p>0,05		p<0,05	
Максимальне споживання кисню, л/хв	1,85 [1,72; 2,28]	1,87 [1,73; 2,29]	1,87 [1,75; 2,29]	2,34 [2,16; 2,45]
	p>0,05		p<0,05	
Кількість метаболических еквівалентів, MET	7,60 [7,00; 8,80]	7,80 [7,00; 8,80]	7,90 [7,30; 9,10]	10,00 [9,00; 11,50]
	p>0,05		p<0,05	

Таблиця 4.3 – Динаміка показників фізичного стану за даними ВЕМ у хворих групи ІА та ІБ в динаміці спостереження (за критерієм Вілкоксона)

Показник, одиниці вимірювання	Група ІІ (n = 53)			
	Група ІА (n = 26)		Група ІБ (n = 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
Загальний обсяг роботи, кГм	4500,00 [2600,00; 5400,00]	4500,00 [3600,00; 5400,00]	5400,00 [3600,00; 6000,00]	6000,00 [4500,00; 6600,00]
	p>0,05		p<0,05	
Максимальна потужність, Вт	150,00 [100,00; 150,00]	150,00 [100,00; 150,00]	150,00 [125,00; 150,00]	150,00 [125,00; 200,00]
	p>0,05		p>0,05	
Максимальне споживання кисню, л/хв	2,25 [1,90; 2,34]	2,26 [1,90; 2,34]	2,27 [2,17; 2,47]	2,47 [2,35; 2,90]
	p>0,05		p<0,05	
Кількість метаболических еквівалентів, МЕТ	6,39 [5,30; 6,60]	6,50 [5,40; 6,90]	6,50 [5,20; 7,40]	8,35 [7,40; 9,50]
	p>0,05		p<0,05	

У хворих на НАЖХП покращення фізичного стану спостерігалось лише у групах КНТ: у пацієнтів групи ІБ загальний обсяг роботи підвищився на 25,00 [16,67;45,71]% (p<0,05), максимальна потужність на 25,00 [0,00; 33,33]% (p<0,05), максимальне споживання кисню на 19,56 [7,42; 32,47]% (p<0,05), кількість МЕТ зроста на 24,17 [14,00; 40,24]% (p<0,05). Відповідно в

групі ІБ загальний обсяг роботи підвищився на 20,20 [0,00; 25,00]%, максимальне споживання кисню на 7,44 [0,00; 23,07]%, кількість МЕТ зросла на 26,58 [15,07; 37,68]%. В групах ІА та ІА вірогідних змін визначено не було. Відповідно, поліпшення фізичного стану за К. Купером спостерігалось у всіх хворих, які отримували КНТ, (100%), що у групах порівняння не визначалось.

Відповідні зміни були отримані і відносно рівня толерантності до фізичних навантажень: в групі І поліпшення функціонального класу спостерігалось у 51,9% та визначалось лише у хворих, що отримували КНТ (100%); в групі ІІ поліпшення функційного класу було визначено у 50,9%, і також лише у хворих з групи КНТ (100%). В групах порівняння змін функціонального класу не спостерігалось.

Зміни ступеня стеатозу печінки у хворих обох груп наведені в табл. 4.4 та табл. 4.5.

Таблиця 4.4 – Динаміка ступеня стеатозу печінки у хворих групи І

Група	До лікування			Після лікування		
	Ступінь стеатозу	n	%	Ступінь стеатозу	n	%
Група ІА	1	13	52,0	1	13	52,0
	2	6	24,0	2	6	24,0
	3	6	24,0	3	6	24,0
	Разом	25	100,0	Разом	25	100,0
Група ІБ	1	13	48,1	відсутній	2	7,4
				1	11	40,7
	2	12	44,4	1	4	14,8
				2	8	29,6
	3	2	7,4	2	1	3,7
				3	1	3,7
Разом	27	100,0	Разом	27	100,0	

Таблиця 4.4 – Динаміка ступеня стеатозу печінки у хворих групи II

Група	До лікування			Після лікування		
	Стеатоз	n	%	Стеатоз	n	%
Група ІА	1	5	19,2	1	5	19,2
	2	7	26,9	2	7	26,9
	3	14	53,8	3	14	53,8
	Разом	26	100,0	Разом	26	100,0
Група ІБ	1	7	25,9	Відсутній	1	3,7
				1	6	22,2
	2	12	44,4	1	4	14,8
				2	8	29,6
	3	8	29,6	2	2	7,4
				3	6	22,2
	Разом	27	100,0	Разом	27	100,0

Як показано, в групі ІА достовірна динаміка стеатозу була відсутня: як до, так і після лікування стеатозу 1-го ступеня визначали у 13 (52%) хворих, стеатоз 2-го ступеня – у 6 (24%) хворих, і стеатоз 3-го ступеня – також у 6 (24%) хворих. Проте в групі ІБ спостерігалась достовірна тенденція до зниження стеатозу печінки: в 2 (7,4%) випадках у хворих зі стеатозом печінки 1-го ступеня на початку лікування спостерігалось відновлення структури печінки, в 4 випадках стеатоз 2-го ступеня покращився до 1-го (14,8%) ступеня, в 1 випадку було визначено зниження ступеня стеатозу з 3-го ступеня до 2-го (3,7%).

Як і в групі І, у хворих групи ІА позитивної динаміки структурних змін печінки за даними УЗД не спостерігалось: як до, так і після лікування стеатоз 1-го ступеня визначали у 5 (19,2%) хворих, стеатоз 2-го ступеня – у 7 (26,9%) хворих, і стеатоз 3-го ступеня – також у 14 (53,8%) хворих. Проте в групі ІБ спостерігалась достовірна тенденція до зниження стеатозу печінки:

в 1 (3,7%) випадку у хворих зі стеатозом печінки 1-го ступеня на початку лікування спостерігалось відновлення структури печінки, в 4 випадках стеатоз 2-го покращився до 1-го (14,8%) ступеня, в 2 випадках було визначено зниження ступеня стеатозу з 3-го ступеня до 2-го (22,2%).

Через 24 тижні спостереження у хворих, як I так і II групи, визначалися зміни антропометричних показників, наведені в табл. 4.5 та табл. 4.6.

Таблиця 4.5 – Основні антропометричні показники у хворих групи IA та IB в динаміці спостереження (за критерієм Вілкоксона)

Показник, одиниці вимірювання	Група I (n = 52)			
	Група IA (n = 25)		Група IB (n = 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
Вага, кг	70,63 [63,10; 75,63]	68,00 [63,50; 76,00]	72,00 [67,17; 78,67]	68,00 [62,00; 70,00]
	p > 0,05		p < 0,05	
ІМТ, кг/м ²	23,94 [23,22; 25,42]	23,45 [22,56; 25,14]	24,10 [23,11; 24,88]	21,91 [21,37; 23,59]
	p > 0,05		p < 0,05	
ОТ, см	72,00 [65,00; 82,50]	69,00 [65,00; 81,00]	75,00 [65,00; 87,00]	68,00 [63,00; 81,00]
	p > 0,05		p < 0,05	
ОС, см	91,00 [81,00; 95,50]	88,00 [79,00; 95,00]	92,00 [84,00; 104,00]	88,00 [80,00; 97,00]
	p > 0,05		p < 0,05	
ОТ/ОС, од.	0,84 [0,78; 0,93]	0,81 [0,76; 0,93]	0,83 [0,74; 0,87]	0,82 [0,75; 0,90]
	p > 0,05		p > 0,05	

Аналіз антропометричних показників продемонстрував, що на початку лікування статистично значущої різниці медіан між групами ІА та ІБ не спостерігалось, так само як і між групами ІА та ІБ. Через 24 тижні спостереження було визначено, що у пацієнтів з НАЖХП групи порівняння була визначена тенденція до зниження ваги, яка не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$).

Проте у хворих із групи ІБ, які отримували активне лікування, вага знизилася на 6,76 [3,33; 10,45] %, тобто досягла статистично достовірної різниці ($p < 0,05$).

Таблиця 4.6 – Основні антропометричні показники у хворих групи ІА та ІБ в динаміці спостереження (за критерієм Вілкоксона)

Показник, одиниці виміру	Група ІІ (n = 53)			
	Група ІА (n = 26)		Група ІБ (n = 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
Вага, кг	105,00 [98,25; 123,04]	103,50 [94,75; 112,25]	105,00 [96,00; 113,79]	90,00 [86,00; 96,00]
	$p > 0,05$		$p < 0,05$	
ІМТ, кг/м ²	34,87 [31,70; 38,04]	33,21 [31,54; 36,27]	35,08 [31,35; 37,87]	29,75 [28,41; 31,14]
	$p > 0,05$		$p < 0,05$	
ОТ, см	103,50 [97,00; 111,00]	97,00 [96,00; 112,00]	104,00 [100,00; 108,00]	84,00 [78,00; 96,00]
	$p > 0,05$		$p < 0,05$	
ОС, см	100,50 [97,50; 106,00]	96,00 [93,75; 105,75]	101,00 [97,50; 104,00]	92,00 [90,00; 97,00]
	$p > 0,05$		$p < 0,05$	
ОТ/ОС, од.	1,05 [0,98; 1,09]	1,03 [0,98; 1,07]	1,03 [0,98; 1,09]	0,92 [0,85; 0,98]
	$p > 0,05$		$p < 0,05$	

Відповідні зміни спостерігались і в групі хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням: в групі ІА вага знизилась на 0,96 [-1,54; 4,40]% ($p>0,05$), а в групі ІБ – на 13,89 [6,88; 19,62]% ($p<0,05$).

Цілком очікувана тенденція була визначена і для ІМТ, вірогідної динаміки якого в групах спостереження (групи ІА та ІА) не спостерігалось. Проте у хворих із групи ІБ, що отримували активну КНТ, ІМТ знизився на 6,76 [3,33; 10,45]% ($p<0,05$). В групі хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням також спостерігалось зниження ІМТ: в групі ІБ ІМТ знизився на 13,89 [6,88; 19,62]% ($p<0,05$).

Дослідження показнику ОТ не визначило достовірної динаміки у хворих, що не отримували КНТ. Проте у хворих із групи ІБ значення ОТ знизилось на 4,55 [3,08; 8,33]% і досягло рівня статистичної значущості ($p<0,05$), а в групі ІБ – на 14,02 [8,11; 27,1]% ($p<0,05$).

Визначення динаміки маркеру абдомінального типу розподілення жирової тканини ОТ/ОС показало, що через 24 тижні спостереження у пацієнтів з НАЖХП груп порівняння (групи ІА та ІА) спостерігалась тенденція до його зниження, яка не досягла статистичної значущості ($p>0,05$). Проте у хворих із групи ІБ та ІБ, що отримували активне КНТ, ОТ/ОС змінився на -0,05 [-3,90; 3,79]% та 5,59 [1,69; 22,08]%, відповідно ($p<0,05$).

З урахуванням вищенаведених результатів, цільове зниження ваги (понад 7% від початкового значення) визначалося лише у хворих із груп активного немедикаментозного втручання. Кількість хворих на НАЖХП групи ІБ та ІБ, які досягли цільового зниження ваги, наведена на рис. 4.1 та рис. 4.2.

Таким чином, в групі І досягнення зниження ваги понад 7% спостерігалось у 44,44% випадків. Проте в групі хворих НАЖХП із супутнім ожирінням, групі ІБ, цей показник був статистично достовірно більш високий і складав 70,37% ($p<0,05$).

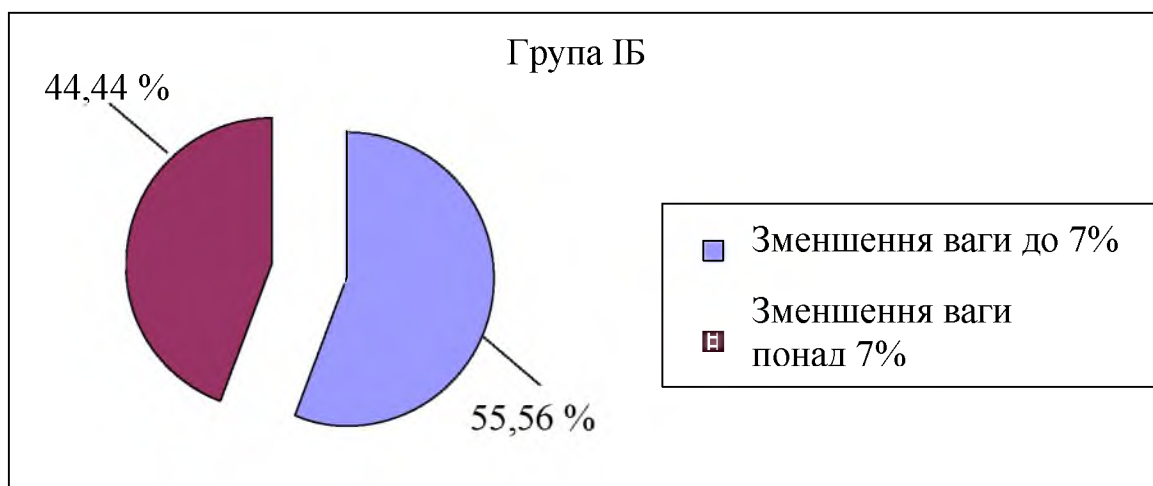


Рисунок 4.1 – Розподіл хворих групи ІВ в залежності від зниження ваги після 24 тижнів КНТ

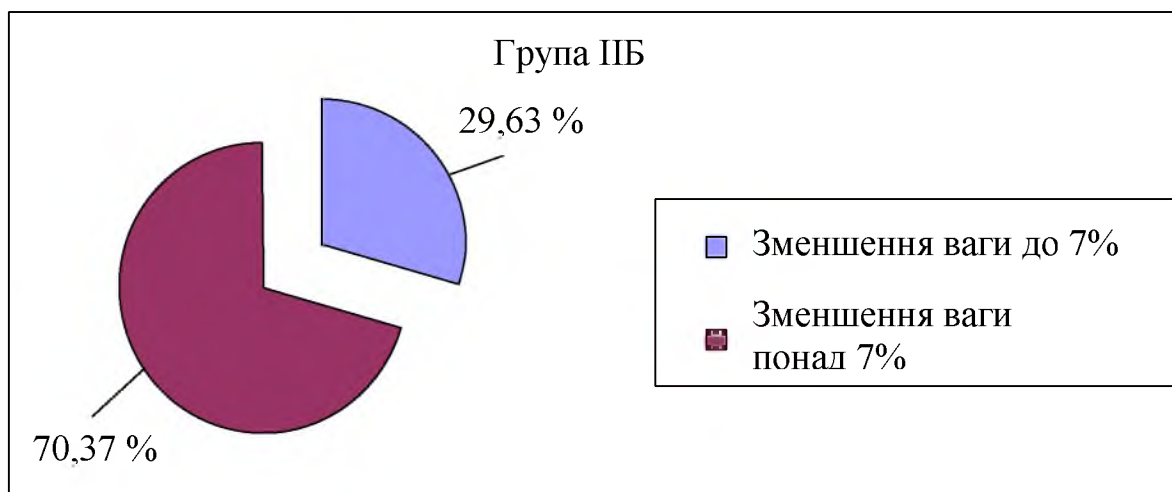


Рисунок 4.2 – Розподіл хворих групи ІІВ в залежності від зниження ваги після 24 тижнів КНТ

Отже, у хворих на НАЖХП призначення немедикаментозного лікування є одним з ефективних та безпечних заходів. Загальна корекція способу життя, що поєднує зміну харчування та когнітивну терапію, впродовж 24 тижнів, зумовила зниження маси тіла на 10,21% від початкової, яке було максимально виражено у хворих із надлишковою вагою та ожирінням і склало 14,32%. Крім того, 24-тижнева програма

немедикаментозного лікування сприяє покращенню інших антропометричних показників, зокрема, ОТ та співвідношення ОТ/ОС – факторів ризику розвитку та прогресування НАЖХП.

В результаті 24 тижнів спостереження за хворими груп I та II були виявлені зміни активностей печінкових ферментів: аланінової та аспарагінової трансаміназ (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Активність функціональних проб печінки у хворих груп I та II в динаміці спостереження або немедикаментозного лікування (за критерієм Вілкоксона)

Показник, одиниці виміру	Група I (n = 52)			
	Група IA (n = 25)		Група IB (n = 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
АЛТ, Од/л	25,00 [17,00; 37,00]	24,00 [17,00; 37,50]	27,00 [19,00; 33,00]	21,00 [13,00; 27,00]
	p > 0,05		p < 0,05	
АСТ, Од/л	20,00 [16,50; 26,00]	19,00 [14,50; 25,50]	25,00 [18,00; 30,00]	16,00 [11,00; 24,00]
	p > 0,05		p < 0,05	
Група II (n= 53)				
	Група IIA (n= 26)		Група IIB (n= 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
АЛТ, Од/л	22,00 [10,25; 35,25]	20,50 [10,00; 33,50]	36,00 [32,00; 46,00]	27,00 [21,00; 38,00]
	p > 0,05		p < 0,05	
АСТ, Од/л	24,50 [18,75; 30,25]	23,00 [19,00; 30,50]	26,00 [23,00; 32,00]	12,00 [10,00; 19,00]
	p > 0,05		p < 0,05	

Дослідження функціональних проб печінки, а саме АЛТ та АСТ, показало, що коливання даних показників було в межах референтних значень, у групах активного немедикаментозного лікування динаміка цих показників була не статистично значущою ($p < 0,05$). В групі ІБ концентрації АЛТ знизились на 20,00 [13,79; 29,41]% ($p < 0,05$), а АСТ – на 31,03 [12,12; 40,74] % ($p < 0,05$). Цілком очікуваними були зміни даних показників у хворих із супутнім ожирінням: в групі ІБ вміст АЛТ зменшився на 25,00 [20,00; 33,33]% ($p < 0,05$), а АСТ – на 55,56 [40,63; 57,69]% ($p < 0,05$).

Результати дослідження впливу 24 тижневого немедикаментозного лікування на показники вуглеводного обміну наведені в табл. 4.8.

Таблиця 4.8 – Основні показники вуглеводного обміну у хворих груп ІА та ІБ в динаміці спостереження (за критерієм Вілкоксона)

Показник, одиниці виміру	Група І (n = 52)			
	Група ІА (n = 25)		Група ІБ (n = 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
Глікемія натще, ммоль/л	5,30 [4,83; 5,62]	5,12 [4,22; 5,51]	4,88 [4,60; 5,40]	4,28 [3,74; 5,17]
	p > 0,05		p < 0,05	
НвА1с, мкмоль фруктози / г гемоглобіну	5,81 [5,55; 6,51]	5,78 [5,58; 6,71]	5,72 [5,54; 5,91]	5,34 [5,22; 5,47]
	p > 0,05		p < 0,05	
Інсулін, мкОд/мл	13,83 [10,51; 22,52]	12,10 [10,59; 18,04]	14,31 [10,62; 22,63]	10,02 [8,34; 18,22]
	p > 0,05		p < 0,05	
НОМА, ум. од.	3,57 [2,29; 5,24]	3,18 [2,19; 3,94]	3,35 [2,43; 4,81]	2,43 [1,63; 3,01]
	p > 0,05		p < 0,05	

Дослідження глікемії натще в динаміці лікування продемонструвало, що через 24 тижні спостереження у хворих групи ІА спостерігалась тенденція до зниження концентрації глюкози на 2,64 [-1,49; 9,69]%, яка не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$). Проте у хворих із групи ІБ, що отримували активну НТ, рівень глікемії натще знизився на 10,84 [5,33; 19,11]%; тобто зниження досягло статистично достовірної різниці ($p < 0,05$). Відповідні зміни спостерігались і в групі хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Основні показники вуглеводного обміну у хворих групи ІА та ІБ в динаміці спостереження (за критерієм Вілкоксона)

Показник, одиниці виміру	Група ІІ (n = 53)			
	Група ІА (n = 26)		Група ІБ (n = 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
Глікемія натще, ммоль/л	5,58 [5,17; 6,50]	5,74 [5,24; 6,52]	5,63 [5,20; 5,90]	4,91 [3,93; 5,53]
	p > 0,05		p < 0,05	
НbA1c, мкмоль фруктози / г гемоглобіну	6,33 [5,79; 7,02]	6,31 [5,74; 7,00]	6,23 [5,71; 6,87]	4,35 [4,28; 4,53]
	p > 0,05		p < 0,05	
Інсулін, мкОд/мл	26,94 [19,75; 30,15]	24,9 [15,49; 28,02]	23,16 [16,87; 26,98]	13,08 [9,95; 16,42]
	p > 0,05		p < 0,05	
НОМА, ум. од.	6,48 [4,89; 8,73]	6,17 [3,41; 8,17]	5,56 [4,18; 7,13]	3,39 [1,84; 3,56]
	p > 0,05		p < 0,05	

В групі ІА була вивлена лише тенденція до зниження рівня глюкози 3,04 [-9,25; 9,31]% ($p>0,05$), а в групі ІБ зменшення рівня глюкози на 16,78 [3,33; 27,17]% було статистично значущим ($p<0,05$).

З метою оцінки компенсації вуглеводного обміну під час спостереження було оцінено вміст глікозильованого гемоглобіну. Порівняння груп показало, що на початку лікування статистично значущої різниці між групами ІА та ІБ не спостерігалось ($p>0,05$), так само як і між групами ІА та ІБ ($p>0,05$). Через 24 тижні було визначено, що у хворих групи ІА спостерігалася тенденція до зниження даного маркера вуглеводного обміну, яка не досягла статистичної значущості 0,72 [-0,90; 2,79]% ($p>0,05$). Проте у хворих із групи ІБ, що отримували активну НТ, рівень HbA1c знизився на 7,21 [4,33; 10,97]%, що було статистично вірогідним ($p<0,05$). Відповідні зміни спостерігались і в групі хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням: в групі ІА рівень HbA1c зменшився на 0,72 [-0,55; 2,72]% ($p>0,05$), а в групі ІБ – на 32,04 [29,55; 34,05]% ($p<0,05$).

Проведення КНТ було асоційоване з підвищенням чутливості до інсуліну. У хворих на НАЖХП, що отримували КНТ, рівень інсуліну знизився на 20,99 [15,92; 27,95]% ($p<0,05$), а у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням – на 42,03 [24,03; 50,34]% ($p<0,05$). Відповідна динаміка була визначена і відносно індексу НОМА: індекс НОМА в групі ІА знизився на 9,63 [-8,35; 33,81]% ($p>0,05$), а в групі ІБ – на 32,76 [21,93; 46,72]% ($p<0,05$). В групах ІА хворих із супутнім ожирінням через 24 тижні спостереження індекс НОМА знизився на 6,78 [-13,85; 26,61]% ($p>0,05$). Проте у хворих із групи ІБ, що отримували активну КНТ, показник НОМА знизився статистично значуще на 47,94 [33,38; 63,84]% ($p<0,05$).

З метою визначення впливу немедикаментозного лікування на ще одну патогенетичну ланку розвитку та прогресування НАЖХП було визначено вміст ЗХС та його фракцій на початку лікування та через 24 тижні КНТ (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Основні показники ліпідного обміну у хворих групи ІА та ІБ динаміці спостереження (за критерієм Вілкоксона)

Показник, одиниці виміру	Група І (n = 52)			
	Група ІА (n = 25)		Група ІБ (n = 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
ЗХС, ммоль/л	4,76 [4,34; 5,45]	4,93 [4,50; 5,64]	4,93 [4,50; 5,64]	4,64 [4,06; 5,13]
	p > 0,05		p < 0,05	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,06 [1,02; 1,40]	1,08 [1,03; 1,41]	1,26 [1,04; 1,67]	1,29 [1,04; 1,74]
	p > 0,05		p < 0,05	
ТГ, ммоль/л	1,62 [0,75; 2,24]	1,37 [0,69; 2,02]	1,27 [0,71; 1,68]	1,04 [0,57; 1,42]
	p > 0,05		p < 0,05	
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,63 [0,39; 0,89]	0,61 [0,37; 0,94]	0,47 [0,34; 0,64]	0,34 [0,21; 0,51]
	p > 0,05		p < 0,05	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,88 [2,68; 3,66]	2,81 [2,59; 3,37]	3,22 [2,61; 3,68]	2,86 [2,47; 3,52]
	p > 0,05		p < 0,05	

Вплив КНТ на ліпідний профіль продемонстрував, що концентрація ЗХС в групі ІА знизилася на 0,18 [-1,24; 3,51]% (p > 0,05), а в групі ІБ – на 5,92 [2,78; 9,93]% (p < 0,05). У свою чергу у хворих із супутнім ожирінням

концентрації ЗХС також спостерігалась відповідна тенденція до зниження рівня ЗХС (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Основні показники ліпідного обміну у хворих групи ІА та ІБ в динаміці спостереження (за критерієм Вілкоксона)

Показник, одиниці виміру	Група ІІ (n= 53)			
	Група ІА (n= 26)		Група ІБ (n= 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
ЗХС, ммоль/л	6,41 [4,95; 7,15]	5,57 [4,87; 7,32]	5,58 [5,11; 6,39]	4,27 [3,80; 4,71]
	p > 0,05		p < 0,05	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98 [0,91; 1,14]	0,99 [0,92; 1,29]	0,95 [0,93; 1,16]	1,01 [0,93; 1,19]
	p > 0,05		p > 0,05	
ТГ, ммоль/л	1,73 [1,32; 2,43]	1,71 [1,33; 2,41]	1,70 [1,17; 2,40]	0,97 [0,66; 1,96]
	p > 0,05		p < 0,05	
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,78 [0,58; 1,82]	0,75 [0,59; 1,43]	0,66 [0,51; 1,08]	0,42 [0,28; 0,63]
	p > 0,05		p < 0,05	

У групі хворих ІА вміст ЗХС знизився на 1,09 [-1,61; 7,91]% (p>0,05), а в групі ІБ – на 25,64 [23,30; 30,38]% (p<0,05), тобто статистично значуще.

Визначення рівня ХС ЛПВЩ показало протилежні результати: концентрації ХС ЛПВЩ в групі ІА підвищилася на -1,20 [-1,91; 1,95]% (p>0,05), а в групі ІБ – на -1,14 [-2,38; 1,69]% (p>0,05). У свою чергу, у групах

ПА та ПБ вміст ХС ЛПВЩ підвищились на $-1,20 [-3,51; 1,10]\%$ ($p>0,05$) та $0,00 [-3,05; 1,59]\%$ ($p>0,05$) відповідно. Проте визначена динаміка не набула статистичної достовірності.

Дослідження проатерогенних фракцій ліпідів показано, що у пацієнтів групи ІА спостерігалась тенденція до зниження ХС ЛПДНЩ на $0,92 [-5,25; 3,44]\%$ ($p>0,05$), яка не досягала рівня статистичної значущості; на відміну від групи ІБ, де зниження ХС ЛПДНЩ на $22,58 [14,29; 34,04]\%$ було статистично достовірним ($p<0,05$). У пацієнтів групи ІА також була визначена тенденція до зниження ХС ЛПДНЩ на $2,19 [-4,03; 10,75]\%$ ($p>0,05$), на відміну від групи ПБ, де виявлене зменшення ХС ЛПДНЩ на $39,22 [30,51; 46,15]\%$ було статистично значущим ($p<0,05$).

Також у хворих групи ІА була виявлена тенденція до зниження ХС ЛПНЩ на $0,94 [-1,42; 4,37]\%$, яка таким же чином не досягала рівня статистичної вірогідності ($p>0,05$); проте в групі ІБ зниження ХС ЛПНЩ на $6,76 [1,06; 10,62]\%$ було статистично достовірним ($p<0,05$). Тенденція до зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів групи ІА, як і в групі ІА, не досягла статистичної значущості $0,57 [-0,90; 10,77]\%$ ($p>0,05$), на відміну від групи ПБ $30,58 [27,62; 38,05]\%$ ($p<0,05$).

Дослідження рівня ТГ визначило наступні тенденції. В групах спостереження достовірних відмінностей виявлено не було: у хворих групи ІА вміст ТГ знизився на $2,02 [-1,63; 5,43]\%$ ($p>0,05$), а в групі ІА – на $1,01 [-1,48; 2,80]\%$ ($p>0,05$). На відміну від груп спостереження, в групах КНТ зменшення даної фракції ліпідів крові досягло рівня статистичної значущості: в групі ІБ концентрація ТГ знизилася на $6,98 [2,00; 18,93]\%$ ($p<0,05$), а в групі ПБ – на $40,93 [24,04; 47,92]\%$ ($p<0,05$).

Результати аналізу впливу КНТ на маркери прозапальної активації, зокрема ІЛ-15, наведені в табл. 4.12.

Таблиця 4.12 – Основні показники прозапальної активації у хворих груп ІА та ІБ в динаміці спостереження (за критерієм Вілкоксона)

Показник, одиниці виміру	Група І (n = 52)			
	Група ІА (n = 25)		Група ІБ (n = 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
СРБ, мг/мл	1,90 [1,49; 3,17]	1,70 [1,00; 2,55]	1,83 [1,51; 2,87]	1,20 [0,65; 2,20]
	p > 0,05		p < 0,05	
ІЛ-6, пг/мл	5,84 [4,06; 7,68]	5,23 [3,67; 9,45]	4,63 [3,44; 7,56]	3,24 [2,50; 5,27]
	p > 0,05		p < 0,05	
ІЛ-15, пг/мл	2,69 [2,08; 3,59]	2,66 [2,05; 4,01]	2,72 [2,13; 3,10]	2,56 [2,08; 3,08]
	p > 0,05		p < 0,05	

Дослідження динаміки маркерів прозапальної активації показало, що через 24 тижні спостереження у хворих групи ІА вміст СРБ мав тенденцію до зниження на 25,00 [-2,63; 44,14]%, яка не досягла статистичної значущості (p > 0,05). Проте у хворих із групи ІБ, що отримували активну КНТ, рівень СРБ знизився на 32,79 [19,05; 53,57]%, тобто досягав статистично достовірної різниці (p < 0,05). Відповідні зміни (табл. 4.13) спостерігались і в групі хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням (групі ІІ).

Таблиця 4.13 – Основні показники прозапальної активації у хворих груп ПА та ПБ в динаміці спостереження (за критерієм Вілкоксона)

Показник, одиниці виміру	Група II (n = 53)			
	Група ПА (n = 26)		Група ПБ (n = 27)	
	На початку спостереження	Після спостереження	До лікування	Після лікування
СРБ, мг/мл	3,49 [1,71; 0,08]	2,93 [1,27; 3,86]	3,12 [2,28; 3,80]	0,80 [0,30; 3,10]
	p > 0,05		p < 0,05	
ІЛ-6, пг/мл	11,49 [6,94; 16,21]	10,34 [6,46; 16,40]	9,35 [6,35; 14,89]	4,69 [3,17; 6,98]
	p > 0,05		p < 0,05	
ІЛ-15, пг/мл	4,21 [2,90; 7,26]	4,09 [2,79; 7,64]	3,34 [2,97; 4,10]	1,94 [1,82; 3,08]
	p > 0,05		p < 0,05	

У групі ПА рівень СРБ зменшився лише на 10,58 [-3,96; 23,13]% ($p > 0,05$), а в групі ПБ – статистично значуще, на 68,90 [17,18; 89,21]% ($p < 0,05$).

Дослідження рівня ІЛ-6 визначило, що його вміст знизився в групі ІА через 24 тижні спостереження на 11,49 [-19,91; 24,69]% ($p > 0,05$), а в групі ІА – на 14,34 [-22,10; 22,28]% ($p > 0,05$). На відміну від груп спостереження, в групах КНТ зменшення даного цитокіну досягало статистичної значущості: в групі ІБ концентрація ІЛ-6 через 24 тижні КНТ знизилась на 26,84 [19,28; 37,15]% ($p < 0,05$), а в групі ПБ – на 37,50 [18,81; 55,40]% ($p < 0,05$).

Результати аналізу вмісту ІЛ-15 під впливом лікування показали, що через 24 тижні спостереження вміст ІЛ-15 знизився недостовірно: в групі ІА – на 1,44 [-0,42; 3,22]% ($p > 0,05$), а в групі ІА – на 2,25 [-0,53; 9,49]%

($p > 0,05$). Проте у хворих, які отримували КНТ, спостерігалось достовірне зниження вмісту ІЛ-15: в групі ІБ на 2,47 [1,23; 7,25]% ($p < 0,05$), а в групі ІІБ – на 37,32 [33,41; 40,61]% ($p < 0,05$).

Таким чином, використана КНТ, що включає в себе корекцію харчування, розширення фізичної активності та елементи когнітивної терапії, позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання; приводить до об'єктивного покращення фізичного стану хворих та рівня толерантності до фізичних навантажень; сприяє покращенню антропометричних показників та зменшенню ступеня стеатозу печінки; має позитивний вплив на основні патогенетичні ланки розвитку та прогресування НАЖХП – синдром резистентності до інсуліну та порушення ліпідного обміну; пригнічує активність системного запалення, знижуючи рівні прозапальних цитокінів – тобто, має імунокоригуючий ефект, і є патогенетично обґрунтованим лікуванням у хворих НАЖХП у поєднанні з ожирінням.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Бабак О. Я., Курінна 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).*

2. 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).*

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми діагностики, прогнозування та лікування НАЖХП на тлі ожиріння обумовлена зростанням розповсюдженості як НАЖХП [143, 144, 1], так і ожиріння [145]. Як повідомляє EASL, в країнах Європи поширеність НАЖХП в загальній популяції складає 2-44% та підвищується до 42,6-69,5% – у хворих на ЦД 2-го типу [30]. За даними інших авторів, цей показник є більш високим і досягає 57% у хворих на ожиріння, 70% у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу) і 90% – серед осіб з морбідним ожирінням [21]. Доцільність дослідження НАЖХП обумовлена його потенціалом до прогресування з формуванням ускладнень [146, 147] і можливою трансформацією в цироз печінки [147, 37].

Наявність НАЖХП асоційована з підвищенням ризику загальної смертності та летальності, обумовленої серцево-судинною патологією: стандартизовані показники смертності складають 2,3 (95% ДІ: 2,1-2,6) для всіх причин та 2,1 (95% ДІ: 1,8-2,5) – для серцево-судинних захворювань [148]. Крім того, НАЖХП призводить до зростання економічного тягара та соціальних наслідків: витрати на охорону здоров'я у пацієнтів з діагностованою жировою дистрофією печінки за ультразвуковими ознаками та підвищеними рівнями печінкових трансаміназ збільшуються на 26% [148].

Враховучи прогресивне зростання на світовому та регіональному рівнях розповсюдженості таких нозологій, як НАЖХП та ожиріння, що обтяжують перебіг одна одної, та призводять до суттєвих соціальних та економічних витрат, погіршення довготривалого прогнозу хворих працездатного віку, актуальним залишається удосконалення діагностики та прогнозування перебігу цієї коморбідної патології шляхом поглибленого вивчення клінічних ознак, біохімічних маркерів, показників прозапальної активації та даних інструментальних досліджень.

На ранніх стадіях у хворих на НАЖХП часто спостерігається безсимптомний перебіг захворювання, а хворі не звертаються за медичною допомогою та обстеженням. Діагноз НАСГ вимагає проведення біопсії з наступним гістологічним дослідженням; проте біопсія – це інвазивна процедура, яка загалом зарезервована для більш серйозних випадків [149, 150]. Зростання тяжкості НАЖХП сприяє підвищенню захворюваності та смертності хворих. Визнані фактори ризику прогресування НАЖХП, які включають в себе жіночу стать, похилий вік, ІР, підвищення активності печінкових трансаміназ, ГГТ, синдром обструктивного апное уві сні, порушення обміну заліза та маркери прозапальної активації, зокрема СРБ [151]. Однак, дані щодо прогнозування перебігу захворювання та оцінки ризику несприятливого перебігу обмежені [150, 149].

У світлі сучасних уявлень про патогенетичні ланки формування НАЖХП згідно з теорією множинних ударів активно досліджується роль хронічного системного запалення низької градації в розвитку жирової дистрофії печінки [152]. В печінку ТГ надходять із різних ресурсів: з неестерифікованих жирних кислот (59,0%), в наслідок ліпогенезу *de novo* (26%), та з продуктами харчування (15%), що підкреслює вплив ЖК на вміст ліпідів у печінці [153]. Транспорт ЖК в печінці відбувається опосередковано через таких переносників, як білок транспорту ЖК (FATP), транслоказа ЖК (FAT/CD36), білок, зв'язуючий жирні кислоти (FABP) та кавеолін-1 [154].

Доведена роль прозапальної активації в формуванні ектопічного накопичення жиру. М. Vida (2013) в експериментальній роботі на клітинних лініях встановив, що прозапальний цитокін ІЛ-6 індукує внутрішньоклітинне накопичення ліпідів шляхом посилення експресії гену та білку FABP [155]. Результати іншого дослідження підтверджують, що ФНП- α та ІЛ-6 підвищують рівень експресії білка транслокази ЖК CD36, проте, ймовірно, на трансляційному або посттрансляційному рівнях, тобто, не впливаючи на рівень експресії мРНК [156]. Отже, хронічне запалення може спричинити збільшення накопичення жиру в печінці шляхом посилення поглинання ЖК через активацію їх переносників. Крім того, відомо, що запалення посилює

синтез різноманітних цитокінів, в тому числі ФНП α , ІЛ-1 та ІЛ-6, що асоційовано зі змінами метаболізму ліпідів – провідної патогенетичної ланки формування та прогресування НАЖХП [157]. Літературні дані останніх років доводять роль прозапального цитокіну ІЛ-15 в розвитку та прогресуванні НАЖХП, а також ожиріння. Проте результати досліджень стосовно патогенетичної ролі ІЛ-15 обмежені та суперечливі.

Відповідно до EASL-EASO одним з основних компонентів лікування як НАЖХП, так і ожиріння є модифікація способу життя, що спрямована на зниження ваги, яке досягається корекцією харчування та розширенням фізичної активності. J. R. Pierce (2015) визначив, що фізичні вправи посилюють концентрацію ІЛ-15 в сироватці крові у хворих на ожиріння і у здорових добровольців [13]. Але результати довготривалого лікування, що включають фізичні вправи, харчування та зниження ваги на вміст даного цитокіну у хворих із коморбідним перебігом НАЖХП та ожиріння відсутні.

Таким чином, з огляду на складність та нерозв'язаність питань виникнення та розвитку НАЖХП у хворих із супутнім ожирінням виникає необхідність у подальшому поглибленому вивченні патогенезу зазначеного захворювання, уточненні ролі прозапальної активації, зокрема ІЛ-15, у розвитку та прогресуванні НАЖХП на тлі ожиріння, визначенні факторів ризику та розробці моделі оцінки ризику прогресування НАЖХП на тлі ожиріння, а також патогенетичному обґрунтуванні підходів до її корекції.

Саме тому метою нашої роботи стало удосконалення діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння шляхом розробки моделі оцінки ризику прогресування стеатозу та патогенетичного обґрунтування немедикаментозної терапії коморбідної патології.

Відповідно до мети та завдань було розроблено дизайн дослідження, який складався з двох блоків: I блок – проспективне 24-тижневе моноцентрове дослідження в паралельних групах; II блок – 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. В ретроспективний блок дослідження було включено катамнестичні дані 142 хворих на НАЖХП та ожиріння.

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: практичний посібник Американської гастроентерологічної асоціації, Американської асоціації з вивчення хвороб печінки та Американської колегії гастроентерологів» (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 питань 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 α 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.

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 диспепсичні явища, зокрема на метеоризм та астеничний синдром, відзначалися частіше у хворих групи II при зіставленні з групою I: на 22,02% ($p > 0,05$) і на 27,33% ($p < 0,05$) відповідно.

У групі I стеатоз печінки 1-го ступеня визначали у 26 (50,00%) хворих, стеатоз 2-го ступеня – у 18 (34,62%), стеатоз 3-го ступеня – у 8 (15,38%). У групі II стеатоз печінки 1-го ступеня визначали у 12 (22,64%) хворих, стеатоз 2-го ступеня – у 19 (35,85%), стеатоз 3-го ступеня – у 22 (41,51%). Встановлено, що зі зростанням ступеня ожиріння збільшується частка хворих зі стеатозом 2-го та 3-го 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; $p < 0,01$). Аналіз розподілу хворих за ступенем стеатозу печінки та

дослідження антропометричних показників продемонструвало, що з прогресуванням ожиріння збільшується ступінь стеатозу, що відповідає літературним даним стосовно ролі ожиріння, а саме абдомінального типу розподілу жирової тканини I [158] в розвитку жирової дистрофії печінки [159-161]. Результати нашого дослідження співпадають з результатами масштабного мета-аналізу [162] та популяційного дослідження, які показали залежність ІМТ та вираженості жирової дистрофії печінки [163]. Отримані результати дослідження клінічної картини підтверджують свідчення про широку розповсюдженість проявів астенічного синдрому у хворих на хронічні захворювання печінки, зокрема НАЖХП, та обумовлені дисфункцією вегетативної нервової системи, більш тривалим часом перебування в стані спокою без фізичних навантажень і сонливістю в денні часи [164]. Інші механізми, що викликають симптоми астенічного синдрому, включають у себе імунні реакції, опосередковані ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 [165].

Показники функціональних проб печінки, загального білірубіну та його фракцій, лужної фосфатази, тимолової проби у хворих обох груп не перевищували нормальних значень, проте мали тенденцію до підвищення, яке не досягало статистичної значущості ($p > 0,05$).

Враховуючи широку розповсюдженість проявів астенічного синдрому та зниження толерантності до фізичних навантажень, з метою об'єктивізації фізичного стану хворих було проведено велоергометричне дослідження. Результати ВЕМ продемонстрували, що при порівнянні із групою контролю у хворих на НАЖХП та нормальною вагою спостерігалось вірогідне зниження кількості MET – на 32,63% ($p < 0,05$). Проте зміни фізичного стану у пацієнтів із НАЖХП та ожирінням були більш виражені: в групі II спостерігалось зниження загального обсягу роботи на 20,00% ($p < 0,05$), максимальної потужності на 30,00% ($p < 0,05$), максимального споживання кисню на 18,34% ($p < 0,05$), кількості MET на 18,42% ($p < 0,05$). У хворих із 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 ($N=29,60$; $p < 0,05$). Це підтверджує дані щодо зниження кардіореспіраторної витривалості у хворих на НАЖХП [166], що може бути пояснено зниженням фізичної активності у хворих з даною коморбідною патологією [167, 168].

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: $N=8,21$; $p < 0,05$). Виявлені залежності співпадають з літературними даними та підтверджують роль IP в патогенезі розвитку та прогресуванні НАЖХП [169]. Надлишкове харчування та зниження фізичної активності призводить до гіпертрофії адипоцитів, що секретують ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6, які в свою чергу пригнічують чутливість печінки до інсуліну шляхом активації прозапальних та пригнічення сигнальних шляхів рецептору інсуліну, а це спричинює формування стеатозу та фіброзу [170]. Відповідні результати були отримані R. Lomonaco (2016): у хворих із супутнім перебігом НАЖХП, ожирінням і ЦД 2-го типу спостерігалися більш виражені гіперінсулінемія та порушення ліпідного обміну у порівнянні із хворими без НАЖХП [171]. Незважаючи на взаємозв'язок між зниженням чутливості до інсуліну та формуванням жирової дистрофії печінки, досі залишається невизначеним, чи розвиток стеатозу печінки сприяє інсулінорезистентності, чи навпаки, стеатоз є наслідком інсулінорезистентності [154]. Дослідження стану щурів, яким призначали харчування з високим вмістом жиру, показало індукцію стеатозу печінки та печінкової інсулінорезистентності до початку системних метаболічних змін, а розвиток запалення починався до формування

ожиріння [154]. Експериментальні роботи, в яких тваринам надавали харчування з надлишком жиру або болюсно вводили ліпіди, довели, що це сприяє надмірному накопиченню внутрішньоклітинних ліпідних проміжних сполук, що утворюються в процесі обміну жирних кислот, зокрема, діацилгліцеролу. Його накопичення у печінці активує класичні (β) і нові (δ та ϵ) ізоформи протеїнкінази С [172], які фактично можуть перешкоджати дії інсуліну, порушуючи нормальну функцію рецептора інсуліну, в кінцевому підсумку призводячи до зниження інсулін-опосередкованого пригнічення виробництва печінки глюкози [173].

Процеси запалення, що розвиваються в печінці, також можуть забезпечувати зв'язок між НАЖХП та інсулінорезистентністю. Це підтверджується експериментальними моделями ожиріння: у тварин з ожирінням, асоційованим з генетичними дефектами та харчуванням, спостерігались стеатоз печінки, резистентність до інсуліну та підвищення активності печінкового ядерного фактора κB [174]. Крім того, введення тваринам з ожирінням, індукованим харчуванням з високим вмістом жиру, антитіл, що нейтралізують ІЛ-6, сприяє покращенню метаболізму глюкози в скелетній мускулатурі і модулює синтез адіпокінів, що в кінцевому підсумку покращує чутливість печінки до інсуліну [175]. Ці спостереження дозволяють припустити, що стеатоз може активувати внутрішньопечінкові запальні шляхи, які регулюють вироблення прозапальних цитокінів, та може призвести як до печінкової, так і до периферійної інсулінорезистентності. Ці дані підкреслюють складні метаболічні взаємодії між печінкою та позапечінковими тканинами.

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% ($p < 0,05$). Вміст ХС ЛПВЩ був навпаки зниженим на 11,21% ($p < 0,05$). Залежність між ступенем стеатозу та обміном ліпідів у хворих груп I і 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 із факторів варіабельності показників вуглеводного і ліпідного спектрів можна вважати саме ступінь стеатозу печінки. Отримані в нашому дослідженні результати відповідають науковим щодо змін метаболізму жирів у пацієнтів із НАЖХП та ожирінням. Накопичення жиру в гепатоцитах пов'язане зі збільшенням кількості ЖК, що надходять у печінку, у порівнянні із кількістю виділених ЖК [176]. Тобто вміст ТГ в печінці є результатом складних взаємодій декількох метаболічних шляхів: надходження до гепатоцитів ВЖК, вивільнених головним чином через ліполіз жирової тканини; печінковий ліпогенез *de novo*; окислення та кетогенез ЖК і секреції ЖК у вигляді ЛПДНЩ [154]. Поглинання ВЖК печінкою безпосередньо залежить від концентрації ВЖК у плазмі, а також від здатності гепатоцитів поглинати ВЖК [177]. Базальна швидкість виділення ЖК у системний кровоток зростає безпосередньо зі збільшенням маси тіла незалежно від ступеня ожиріння, а наявність НАЖХП в свою чергу підвищує рівень базального ліполізу на 40% [153] і порушує інсулін-опосередковане пригнічення ліполізу жирової тканини [153]. Ці зміни регуляції ліполізу жирової тканини спостерігаються також у пацієнтів з НАЖХП [178]. Відомо, що експресія генів печінкових ліполітичних ферментів, таких як печінкова ліпаза та ліпопротеїн-ліпаза, більша у людей з ожирінням та НАЖХП, ніж у пацієнтів без НАЖХП [154]. Ці дані вказують на те, що НАЖХП асоційована з підвищенням надходженням ВЖК до печінки, а здатність органу сприймати ЖК також, ймовірно, збільшується у даної категорії хворих [154]. Ці результати також підкреслюють важливість дисрегуляції поглинання ЖК.

Підвищення ЛПДНЩ також може бути пояснено мобілізацією жиру в печінці, та експортом ТГ, що реалізується через їх включення в гідрофобне ядро ЛПДНЩ за участю мікросомального білка-переносника ТГ [179]. Процес передбачає часткове ліпидування молекули аполіпопротеїну В-100 з

утворенням малих та щільних попередників ЛПДНЩ (перша стадія), які на наступному етапі поєднуються з великою краплею ТГ з формуванням зрілих форм ЛПДНЩ, збагачених ТГ (друга стадія), які виділяються в плазму [179]. Кожна частинка ЛПНЩ містить одиничну молекулу аполіпопротеїну В-100 [179] – великий поліпептид, який забезпечує і підтримує структуру всієї частинки ліпопротеїдів і зберігає зв'язок з ЛПДНЩ протягом всього його внутрішньосудинного обміну; тоді як наявність ТГ в ядрі щодо синтезованого ЛПДНЩ значно варіює і може визначати деякі аспекти метаболічної долі ЛПДНЩ [179]. Таким чином, ЖК, які не були окислені в печінці, естерифікуються до ТГ, що можуть зберігатись у гепатоцитах або вводиться в формі ЛПДНЩ в системний кровообіг. Точні механізми контролю метаболізму ЖК повністю не з'ясовані, але експорт ТГ завдяки секреції ЛПДНЩ може бути засобом зменшення накопичення ТГ усередині гепатоцитів [154]. І навпаки, порушення секреції ЛПДНЩ печінкою, зокрема завдяки блокаді CD36 [180], пов'язане зі збільшенням вмісту ТГ в печінці і розвитком жирової дистрофії. Ці дані підтверджуються наявністю зв'язків, які відображають достовірну залежність між ступенем стеатозу печінки та важкістю змін ліпідного профілю.

Виявлена в нашому дослідженні тенденція щодо взаємозв'язку між збільшенням кількості жиру в печінці та формуванням прогресивних змін ліпідного профілю підтверджуються результатами іншого дослідження, що було проведене S. S. Makadia в 2013 році [181]. Відсутність достовірних залежностей дисліпідемії від показників АЛТ та АСТ підтвердило дані, отримані в 2016 році L. Bril, який доказав, що саме стеатоз печінки впливає на формування атерогенного профілю ліпідемії [182].

Таким чином, результати, отримані в нашому дослідженні, продемонстрували, що розвиток НАЖХП на тлі ожиріння пов'язаний з низкою метаболічних порушень, включаючи: резистентність до інсуліну, збільшення секреції β -клітин інсуліну підшлункової залози, за мети компенсувати порушену дію інсуліну, збільшення доступності внутрішньопечінкових ЖК та збільшення експорту ТГ печінкою у вигляді

ЛПДНЩ, що призводить до формування різних форм дисліпідемії. Незважаючи на прогрес у розумінні патофізіології НАЖХП, який стався в останні роки, на сьогодні залишається незрозумілим питання що є первинним: порушення метаболізму, і як наслідок розвиток стеатозу печінки, чи наявність стеатозу печінки, який призводить до метаболічних порушень [183].

Останні дослідження розглядають запалення, як патофізіологічні механізми, що можуть пов'язувати розвиток та прогресування НАЖХП, ожиріння та асоційованих метаболічних порушень [156, 184].

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 ($p > 0,05$). Порівняно з 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 ($p > 0,05$). Таким чином, отримані нами дані свідчать про залучення процесів системного хронічного запалення зокрема в формуванні жирової дистрофії печінки, що більш виражена у хворих із супутнім ожирінням. Потенційним механізмом, який може пояснити визначені закономірності, може бути залученість ІЛ-15 до розвитку, гомеостазу і функціонування клітин вродженого та адаптивного імунітету [74].

Вважалось, що ІЛ-15 може функціонувати як ендокринний чинник, що синтезується міоцитами і може впливати на склад тіла [66]. Інші дослідження довели, що ІЛ-15 виробляється печінкою, клітинними лініями гепатоцитів і клітинними лініями гепатоми [75]. Y. Cepero-Donates (2016) довів, що у тварин спостерігається посилення експресії ІЛ-15 гепатоцитами на тлі харчування із високим вмістом жирів [12]. Визначені закономірності

відповідають результатам проведеного раніше дослідження, яке продемонструвало, що у мишей, схильних до окисного стресу, формування ожиріння за рахунок харчування значно підвищує експресію мРНК ІЛ-15 у клітинах вісцеральної жирової тканини і скелетних м'язах [185]. Проведене Т. Christiansen (2010) дослідження, показало зменшення концентрації ІЛ-15 у пацієнтів зі зниженою чутливістю до інсуліну на тлі ожиріння, який зменшувався після втрати ваги [186]. Проте існують протилежні дані щодо корисної ролі ІЛ-15 у розвитку ожиріння мишей, що генетично не здатні його синтезувати. Так, у них спостерігалась більша кількість жиру в організмі, ніж у тварин дикого типу [14]. Причини цих суперечливих висновків повністю не визначені.

Згідно з експериментальними дослідженнями, проведеними N. G. Barra (2010) та Y. Cervero-Donates (2016) на мишах, спостерігається гендерна залежність впливу ІЛ-15 на розвиток ожиріння [14, 12], тоді як у нашому дослідженні гендерних особливостей в концентрації ІЛ-15 як у хворих з НАЖХП, так і в осіб контрольної групи визначено не було.

У пацієнтів обох груп спостерігалася статистично достовірна залежність між ступенем стеатозу печінки та вмістом ІЛ-15 (критерій Краскела-Уолліса, гр. I: $N=35,91$; $p<0,001$; гр. II: $N=43,41$; $p<0,001$). Отримані дані дозволили припустити, що ІЛ-15 відіграє певну роль в розвитку жирової дистрофії печінки.

Можливим поясненням визначених в нашому дослідженні взаємозв'язків, може бути нераціональне харчування обстежених хворих, що спричинило формування надлишкової маси тіла та ожиріння. Відомо, що харчування з високим вмістом жиру (ХВВЖ) сприяє збільшенню ваги та розмірів печінки лише при наявності ІЛ-15; у мишей, не здатних експресувати ІЛ-15 подібних змін не спостерігалось. Режим ХВВЖ також сприяв підвищенню рівня вмісту холестерину та неестерифікованих жирних кислот у мишей дикого типу, але не у мишей, генетично не здатних експресувати ІЛ-15. Зростання неестерифікованих жирних кислот в сироватці крові сприяє розвитку НАЖХП у людей з ожирінням.

Неестерификовані жирні кислоти синтезуються переважно шляхом гідролізу триацилгліцеролу, що зберігається в адипоцитах. У гепатоцитах їх частка змінюється в залежності від енергетичних потреб, балансу гормонів та наявності субстрату, тобто вони можуть бути повторно включені в ТГ і експортувались як ЛПДНЩ, акумулюватись в печінці або перетворюватись на кетони [187]. Надлишкова кількість ТГ, синтезованих в печінці, зберігається у вигляді крапель жиру в гепатоцитах, що характерно для НАЖХП [187]. Згідно з теорією «двох ударів», відкладення ліпідів у печінці є першим поштовхом, необхідним для розвитку НАСГ, другий «удар» демонструє всі фактори, що сприяють запаленню у печінці [188].

Додатковим механізмом, що може пояснити визначений вплив ІЛ-15, є дисфункція тканинних макрофагів, які відіграють важливу роль у розвитку ожиріння і пов'язаного із ним запалення. Макрофаги є найбільш вивченими імунними клітинами в контексті ожиріння та НАЖХП. Їхня інфільтрація в різних тканинах пов'язана з формуванням ІР, ЦД 2-го типу та інших ускладнень метаболічного синдрому та ожиріння [189]. Кілька досліджень виявили патогенетичну роль макрофагів жирової тканини в розвитку метаболічних порушень, пов'язаних із надмірним харчуванням [190]. Дослідження Y. Seguro-Donates визначило зниження експресії CD68 та F4/80 – двох маркерів, що відображають інфільтрацію макрофагами тканини печінки, у мишей ІЛ-15 -/-. Доказана роль ІЛ-15 в індукції синтезу в печінці хемокінів, а експресія ІЛ-15R α гепатоцитами є незамінною для гомеостазу клітин НК у печінці [12].

На сьогодні доведено, що ІЛ-15 сприяє посиленню експресії CD36 – транспортного білку, що забезпечує надходження ЖК всередину клітини через мембрану. Він негативно впливає на процеси окислення ЖК в мітохондріях, знижуючи рівень витрат кисню гепатоцитів. Перелічені патофізіологічні процеси в комплексі сприяють накопиченню жиру в гепатоцитах із формуванням жирової дистрофії печінки [12]. Таким чином, отримані в нашому дослідженні результати можуть бути пояснені формуванням мітохондріальної дисфункції гепатоцитів через пригнічення

ІЛ-15 та подальшим внутріклітинним накопиченням жирів і формуванням патологічних змін в печінці. Отримані дані відповідають літературним свідченням стосовно патофізіологічної ролі ІЛ-15 в формуванні та прогресуванні НАЖХП та ожиріння [191].

Достовірне підвищення вмісту ІЛ-15 у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням протиречить даним, які свідчать про зниження концентрації ІЛ-15 у хворих даної категорії [14, 10] і частково підтверджує роль надмірного розвитку жирової тканини в регуляції метаболізму даного цитокіну [192], що може бути обумовлено більш високим відсотком хворих з прогресивними ступенями стеатозу печінки серед пацієнтів даної категорії. Порівняння когорт хворих з однаковим ступенем стеатозу з груп I та II виявило лише тенденцію до підвищення вмісту ІЛ-15 у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням і не досягло статистичної значущості ($p > 0,05$). Отримані дані можуть бути пояснені аутокринно-паракринним механізмом дії ІЛ-15, тобто реалізацією біологічних функцій даного цитокіну саме в локаціях його синтезу [13].

Отже, аналізуючи отримані результати та літературні дані, можна стверджувати про існування тісного взаємозв'язку між патогенетичними ланками: підвищення синтезу ІЛ-15 – порушення процесів надходження та окислення ЖК в гепатоцитах із формуванням мітохондріальної дисфункції – альтерація процесів ліпогенезу та ліполізу, зміни ліпідного та вуглеводного обмінів із формуванням ІР – розвиток стеатозу печінки та його прогресування.

Використання ROC-аналізу дозволило визначити потенційні предиктори прогресування НАЖХП. Найбільш вагомими факторами ризику прогресування стеатозу 1-го ступеня, що 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-го 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-го та 3-го ступеня у хворих зі стеатозом 1-го та 2-го ступеня відповідно. Розроблені моделі мали вигляд багатовимірного виразу:

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

де P – ймовірність прогресування НАЖХП;

z – значення логістичної функції, яка представляється формулою:

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

де X – фактори (предиктори),

b – розрахункові коефіцієнти до визначених факторів.

Для факторів, включених у модель прогресування стеатозу 1-го 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-го ступеня коефіцієнти регресії для включених чинників склали: СРБ – 2,086, індексу НОМА – 15,129, ЗХС – 12,976, ІЛ-15 – 183,317, ІЛ-6 – (-,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 ПА (з ожирінням) отримували лише одноразове консультування із наданням загальних рекомендацій стосовно модифікації способу життя; пацієнтам групи ІБ (з нормальною вагою) та ІІБ (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 ІІБ. У пацієнтів груп ІА та ІІА була визначена лише тенденція до зниження ваги, яка не досягла статистичної значущості. Через 24 тижні спостереження цільове зниження ваги (понад 7% від початкового значення) визначалося тільки у хворих на НАЖХП з груп активного немедикаментозного втручання (групи ІБ та ІІБ) і було більш суттєвим у групі із супутнім ожирінням (у 70,37% проти 44,44% хворих; $p < 0,05$). Зниження ваги супроводжувалося покращенням клінічної симптоматики, загального фізичного стану за К. Купером і фізичної витривалості хворих на НАЖХП: в групі ІБ цей показник зріс на 26,58%, а в групі ІІБ – на 27,69%. 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 ІІБ ($p < 0,05$). Отримані результати співпадають із літературними даними щодо впливу НТ на фізичний стан та рівень толерантності до фізичних навантажень у хворих на НАЖХП та ожиріння [192, 166, 193] та демонструють, що КНТ, яка включає фізичні навантаження, сприяє зменшенню кількості жиру в печінці та зменшенню ступеня стеатозу [194-196].

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 ІІБ – 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 ($p > 0,05$) 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 ІБ 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 ІБ ($p < 0,05$). Достовірних змін концентрації ТГ в групах ІА та ІА 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 ІБ – 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 ІА рівень СРБ зменшився на 10,58 [-3,96; 23,13]% ($p > 0,05$), а в групі ІБ – статистично значуще, на 68,90 [17,18; 89,21]% ($p < 0,05$).

Динаміка маркерів прозапальної активації СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-15 в групах ІА та ІА 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 ІВ 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.

Виявлені в нашій роботі результати щодо ролі фізичних навантажень в регуляції рівня ІЛ-15 в сироватці крові залишаються суперечливими, оскільки знаходять як спростування серед літературних джерел, так і підтвердження [197, 103, 198, 100]. Так, у дослідженні J. R. Pierce (2015) встановлено, що фізичні вправи підвищують концентрації ІЛ-15 в сироватці крові у хворих на ожиріння і у здорових добровольців [13]. Але слід зазначити, що плазмовий вміст ІЛ-15 у цій роботі вимірювали під час 60 хвилинного аеробного тренування. Концентрація досліджуваного цитокіну підвищувалась з максимумом на 30-й та 60-й хвилині, проте відновлювалась до початкових значень протягом години відпочинку. Тоді як у нашому дослідженні вміст ІЛ-15 визначали натще після щонайменш 8 годин спокою.

Отримані нами дані збігаються з результатами дослідження A. Pérez-López (2018), який показав, що у хворих з більш високим рівнем фізичної активності сироваткові концентрації ІЛ-15 та його рецептору були суттєво нижчими. Відмінностей вмісту ІЛ-15 у добровольців з ожирінням та нормальною вагою з однаковим рівнем фізичної активності виявлено не було [103]. Крім того, було визначено кореляційний взаємозв'язок між рівнем експресії α -субодиниці рецептора ІЛ-15 та концентрацією: глюкози ($R^2=0,063$), інсуліну ($R^2=0,082$), глікозильованого гемоглобіну ($R^2=0,108$) та індексом інсулінорезистентності НОМА ($R^2=0,057$), що свідчить про залученість сигнального шляху ІЛ-15 в регуляції вуглеводного обміну [103].

Визначення впливу фізичних навантажень на рівень експресії ІЛ-15, проведене в дослідженні E. L. Watson (2017), показало наявність пригнічення експресії мРНК ІЛ-15 через 24 години після тренувань, з подальшою нормалізацією після наступних навантажень [17].

Механізм, що може пояснити визначене зниження ІЛ-15 на тлі хронічних фізичних навантажень, може включити в себе зменшення кількості жирової тканини [186], що співпадає з його ліполітичними та антиадипогенними здатностями, які були доведені в дослідженнях як *in vitro*, так і *in vivo* [199, 102, 200]. Так, з метою визначення впливу жирової тканини на вміст ІЛ-15 була проведена низка досліджень, які продемонстрували суперечливі результати. Зокрема результати роботи, проведеної A. R. Nielsen в 2008 році, свідчили про наявність негативного асоціативного зв'язку між плазмовими концентраціями ІЛ-15 та загальним вмістом жиру в організмі, що було продемонстровано в регресійній моделі, до якої увійшли як добровольці з нормальною вагою, так і хворі на ожиріння [10]. Проте у проведених пізніше роботах [13, 15] досліджуваний феномен впливу жирової тканини на плазмові концентрації ІЛ-15 не підтвердився. В нашому дослідженні вміст ІЛ-15 був підвищеним у хворих із коморбідним перебігом НАЖХП на тлі ожиріння у порівнянні із хворими на ізольовану НАЖХП ($p < 0,05$), що можна пояснити більш високою розповсюдженістю стеатозу 2-го та 3-го ступеня у хворих із супутнім ожирінням. При порівнянні підгруп із відповідними стадіями стеатозу визначено лише тенденцію до підвищення концентрації ІЛ-15 ($p > 0,05$). Проте, наявність кореляційної залежності вмісту ІЛ-15 зі співвідношенням ОТ/ОС підтверджує роль саме абдомінальної жирової тканини в регуляції сироваткової концентрації ІЛ-15.

Іншим механізмом, який обґрунтовує зниження вмісту ІЛ-15 у хворих з НАЖХП на тлі ожиріння є залученість рецептору ІЛ-15R α – ключової субодиниці гетеротримерного комплексу рецептору ІЛ-15, який реалізує свої функції як рецептор-коад'ютант, що сприяє синтезу, секреції та стабілізації ІЛ-15 поза клітиною. Так, A. Perez-Lopez (2018) продемонстрував зниження експресії ІЛ-15R α у осіб після фізичного тренування з навантаженням [101].

Крім того, було виявлене зменшення ІЛ-15Р α у фізично активних пацієнтів, яке асоціювалось із кількістю жирової тканини в організмі [103]. В свою чергу ІЛ-15Р α сприяє підвищенню періоду полужиття ІЛ-15 через формування комплексу ІЛ-15/ІЛ-15Р α , що призводить до збільшення доступності ІЛ-15 [201]. Окрім цього, в експериментальному дослідженні Е. Лоро (2015) було показано, що наявність комплексу ІЛ-15Р α пов'язана зі зниженням утилізації енергії та пригніченням окислення ЖК мітохондріями, тобто тварини, генетично не здатні експресувати даний рецептор, були резистентні до розвитку ожиріння та жирової дистрофії печінки [73]. Інші автори продемонстрували взаємозв'язки між ІЛ-15 та його рецептора з погіршенням синдрому ІР на тлі ожиріння [202].

Отримані нами дані додатково можна пояснити залученням ІЛ-15 в регуляцію процесів термогенезу. Існують свідчення, що у тварин з генетичним дефіцитом ІЛ-15 спостерігалась стійкість до збільшення маси тіла, разом із підвищеною температурою тіла, стійкістю до переохолодження та вираженим впливом на експресію генів термогенезу у клітинах бурої жирової тканини [11]. Також продемонстровано, що опосередковане ІЛ-15 інгібування термогенних функцій може бути результатом, головним чином, порушення поглинання ліпідів, що обмежує термогенні функції бурих адипоцитів [203].

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 ($H=29,60$; $p < 0,001$) та з нормальною масою тіла ($H=29,60$; $p < 0,001$).

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 і 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 68,90%.

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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И., Харченко Н. В. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Хронические заболевания печени*. X. : Мадрид, 2016. С. 63–84.
2. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Москва : МЕДпресс-информ, 2016. С. 32–42.
3. Ray K. NAFLD-the next global epidemic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10. P. 621.
4. Степанов Ю. М., Филлипова О. Ю. Морфологічні основи оцінки стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Гастроентерологія*. 2017. № 3. С. 196–204.
5. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management / S. McPherson et al. *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. P. 1148–1155.
6. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver / R. Pais et al. *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. P. 550–556.
7. Степанов Ю. М., Филлипова О. Ю. Вплив маси тіла та супутньої патології біліарного тракту на розвиток і прогресування ліпідних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням / *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 4. С. 7–15.
8. Roles of chronic low-grade inflammation in the development of ectopic fat deposition / L. Liu et al. *Mediators Inflamm.* 2014. P. 418185.
9. Argiles J. M., Lopez-Soriano F. J., Busquets S. Therapeutic potential of interleukin-15: a myokine involved in muscle wasting and adiposity / *Drug Discov Today*. 2009. Vol. 14. P. 208–213.
10. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass / A. R. Nielsen et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 4486–4493.

11. Deficiency of Interleukin-15 Confers Resistance to Obesity by Diminishing Inflammation and Enhancing the Thermogenic Function of Adipose Tissues / G. Lacraz et al. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11. P. e0162995.
12. Interleukin-15-mediated inflammation promotes non-alcoholic fatty liver disease / Y. Cepero-Donates et al. *Cytokine*. 2016. Vol. 82. P. 102–111.
13. Pierce J. R., Maples J. M., Hickner R. C. IL-15 concentrations in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in lean and obese humans: local effects of IL-15 on adipose tissue lipolysis. *Am. J. Physiol.- Endocrinol. Metabol.* 2015. Vol. 308. P. E1131–E1139.
14. Interleukin-15 Contributes to the Regulation of Murine Adipose Tissue and Human Adipocytes / N.G. Barra et al. *Obesity*. 2010. Vol. 18. P. 1601–1607.
15. Interleukins 6 and 15 Levels Are Higher in Subcutaneous Adipose Tissue, but Obesity Is Associated with Their Increased Content in Visceral Fat Depots / M. I. Jonas et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16. P. 25817–25830.
16. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / G. Marchesini et al. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.
17. The Effect of Resistance Exercise on Inflammatory and Myogenic Markers in Patients with Chronic Kidney Disease / E. L. Watson et al. *Front Physiol.* 2017. Vol. 8. P. 541.
18. Fatty liver incidence and predictive variables / A. Tsuneto et al. *Hypertens Res.* 2010. Vol. 33. P. 638–643.
19. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani et al. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. P. 1592–1609.
20. Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes / D. Sanyal et al. *Ind. J. Endocrinol. Metabol.* 2015. Vol. 19. P. 597–601.

21. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 / M. Lazo et al. *Am. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 178. P. 38–45.
22. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C. D. Williams et al. *Gastroenterology.* 2011. Vol. 140. P. 124–131.
23. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population / L. S. Szczepaniak et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 288. P. E462–468.
24. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J. D. Browning et al. *Hepatology.* 2004. Vol. 40. P. 1387–1395.
25. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / C. Ortiz-Lopez et al. *Diabetes Care.* 2012. Vol. 35. P. 873–878.
26. Role of ethnicity in overweight and obese patients with nonalcoholic steatohepatitis / R. Lomonaco et al. *Hepatology.* 2011. Vol. 54. P. 837–845.
27. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels / P. Portillo Sanchez et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100 (6). P. 2231–2238.
28. Day C. P. Pathogenesis of steatohepatitis / *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 16. P. 663–678.
29. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects / A. Gastaldelli et al. *Gastroenterology.* 2007. Vol. 133. P. 496–506.
30. Стаценко М.Е., Туркіна С.В. Жировой гепатоз как фактор сердечнососудистого риска. *Consilium Medicum.* 2013. Vol. 10. С. 135–138.
31. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской

Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В. Т. Ивашкин и др. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. Т. 25, № 6. С. 31–41.

32. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver--a registry-based cohort study / P. Jepsen et al. *Hepatogastroenterology*. 2003. Vol. 50. P. 2101–2104.

33. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels / R. Haring et al. *Hepatology*. 2009. Vol. 50. P. 1403–1411.

34. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up / C. Soderberg et al. *Hepatology*. 2010. Vol. 51. P. 595–602.

35. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up / G. Calori et al. *Hepatology*. 2011. Vol. 54. P. 145–152.

36. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation / S. E. Baumeister et al. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. P. 85–94.

37. Anstee Q. M., Targher, G., Day C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10. P. 330–344.

38. Cardiovascular and systemic risk in nonalcoholic fatty liver disease - atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD / A. Lonardo et al. *Curr. Pharm. Des.* 2013. Vol. 19. P. 5177–5192.

39. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? / E. Vanni et al. *Dig. Liver Dis.* 2010. Vol. 42. P. 320–330.

40. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy / S. Bellentani et al. *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132. P. 112–117.

41. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants / M. M. Finucane et al. *Lancet*. 2011. Vol. 377. P. 557–567.

42. Years of life lost due to obesity / K. R. Fontaine et al. *Jama*. 2003. Vol. 289. P. 187–193.
43. The Ratio Between Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat Assessed by Computed Tomography Is an Independent Predictor of Mortality and Cardiac Events / R. Ladeiras-Lopes et al. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. 2017. Vol. 70 (5). P. 331–337.
44. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease / M. Kucukazman et al. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2013. Vol. 25. P. 147–151.
45. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in middle-aged adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study / L. B. VanWagner et al. *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 235. P. 599–605.
46. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease / C. P. Vilar et al. *Rev. Assoc. Med. Bras. (1992)*. 2013. Vol. 59. P. 290–297.
47. Буторова Л. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей. М. : Форте принт, 2012. 52 с.
48. Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы. *Укр. мед. часопис*. 2014. № 3(101). С. 61–66.
49. Колесникова Е. В., Потапенко А. В. Формирование кардиоваскулярного риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и роль субклинического гипотиреоза в его развитии. *Укр. терапевт. журн*. 2016. № 4. С. 97–102.
50. The Role of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / F. M. Perla et al. *Children*. 2017. Vol. 4. P. 46.
51. Nonalcoholic fatty liver disease: Synopsis of current developments / C. A. Onyekwere et al. *Niger J. Clin. Pract.* 2015. Vol. 18. P. 703–712.

52. Sahini N., Borlak J. Recent insights into the molecular pathophysiology of lipid droplet formation in hepatocytes. *Prog. Lipid Res.* 2014. Vol. 54. 86–112.
53. Molecular Mechanisms of Lipotoxicity and Glucotoxicity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / M. Mota et al. *Metabolism: clinical and experimental.* 2016. Vol. 65. P. 1049–1061.
54. Цинтар Т. П. Інтенсивність пероксидного окислення ліпідів та окислювальної модифікації білків при неалкогольному стеатогепатиті, поєднаному з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Буковинський мед. вісник.* 2014. Т. 18. С. 166–168.
55. Степанов Ю. М., Філіппова О. Ю. Стеатоз і стеатогепатит - тригери печінкового фіброгенезу?. *Гастроентерологія.* 2013. № 2 (48). С. 97–106.
56. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes / N. Esser et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 105. P. 141–150.
57. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment / N. C. Leite et al. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 8377–8392.
58. Guarner V., Rubio-Ruiz M. E. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol.* 2015. Vol. 40. P. 99–106.
59. Metabolic inflammation: role of cytokines in the crosstalk between adipose tissue and liver / R. R. Gerner et al. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 2013. Vol. 91. P. 867–872.
60. Особливості молекулярних механізмів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки / А. А. Чумак та ін. *Укр. мед. часопис.* 2013. № 6 (98). С. 33–40.
61. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? / J. M. Hui et al. *Hepatology.* 2004. Vol. 40. P. 46–54.
62. Чопей І. В., Гряділь Т. І., Чубірко К. І. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки. *Медичні перспективи.* 2017. № 2 (1). С. 78–84.

63. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review / Z. Xiang et al. *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. P. 140.
64. TNF- α is an inflammatory marker of cardiovascular risks in non-alcoholic fatty liver disease / K. Ruhi et al. *J. Clin. Diagn. Res.* 2011. Vol. 5 (6). P. 1237–1240.
65. Savio A. S. IL-15: a relevant cytokine for lymphoid homeostasis and autoimmune diseases. *Biotechnología Aplicada.* 2006. Vol. 23. P. 87–93.
66. Quinn L. S. Interleukin-15: a muscle-derived cytokine regulating fat-to-lean body composition. *J Anim Sci.* 2008. Vol. 86. P. E75–83.
67. Waldmann T. A. The shared and contrasting roles of interleukin-2 (IL-2) and IL-15 in the life and death of normal and neoplastic lymphocytes: implications for cancer therapy. *Cancer Immunol. Res.* 2015. Vol. 3. P. 219–227.
68. Steel J. C., Waldmann T. A., Morris J. C. Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends in Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 33. 35–41.
69. Mechanistic and structural insight into the functional dichotomy between interleukin-2 and interleukin-15 / A. M. Ring et al. *Nature Immunol.* 2012. Vol. 13. P. 1187–1195.
70. Mishra A., Sullivan L., Caligiuri M. A. Molecular Pathways: Interleukin-15 Signaling in Health and in Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2014. Vol. 20. 2044–2050.
71. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes / S. Hummasti, G. S. Hotamisligil. *Circ. Res.* 2010. Vol. 107. P. 579–591.
72. Role of smoking and type 2 diabetes in the immunobalance of advanced chronic periodontitis / P. M. Duarte et al. *J. Periodontol.* 2011. Vol. 82. P. 429–438.
73. IL-15 α is a determinant of muscle fuel utilization, and its loss protects against obesity / E. Loro et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015. Vol. 309. P. R835–844.

74. The role of Interleukin-15 in inflammation and immune responses to infection: implications for its therapeutic use / P.-Y. Perera et al. *Microbes and Infection*. 2012. Vol. 14. P. 247–261.
75. Hepatocytes and IL-15: a favorable microenvironment for T cell survival and CD8⁺ T cell differentiation / M. P. Correia et al. *J. Immunol*. 2009. Vol. 182. P. 6149–6159.
76. Stonier S. W., Schluns K. S. Trans-presentation: a novel mechanism regulating IL-15 delivery and responses. *Immunol. Lett*. 2010. Vol. 127. P. 85–92.
77. Cutting edge: requirement for IL-15 in the generation of primary and memory antigen-specific CD8 T cells / K. S. Schluns et al. *J. Immunol*. 2002. Vol. 168. P. 4827–4831.
78. Schluns K. S., Klonowski K. D., Lefrancois L. Transregulation of memory CD8 T-cell proliferation by IL-15 α ⁺ bone marrow-derived cells. *Blood*. 2004. Vol. 103. 988–994.
79. Crystal Structure of the interleukin-15.interleukin-15 receptor alpha complex: insights into trans and cis presentation / S. K. Olsen et al. *J. Biol. Chem*. 2007. Vol. 282. P. 37191–37204.
80. Expression of IL-15RA or an IL-15/IL-15RA fusion on CD8⁺ T cells modifies adoptively transferred T-cell function in cis / J. Rowley et al. *Eur. J. Immunol*. 2009. Vol. 39. P. 491–506.
81. Activation of invariant natural killer T cells by lipid excess promotes tissue inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis in obese mice / L. Wu et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2012. Vol. 109. P. E1143–1152.
82. Interleukin 15-mediated survival of natural killer cells is determined by interactions among Bim, Noxa and Mcl-1 / N. D. Huntington et al. *Nat. Immunol*. 2007. Vol. 8. P. 856–863.
83. Skeletal muscle interleukin 15 promotes CD8(+) T-cell function and autoimmune myositis / P. L. Huang et al. *Skelet Muscle*. 2015. Vol. 5. P. 33.
84. Therapeutic potential of IL-15 in rheumatoid arthritis / X. K. Yang et al. *Hum. Immunol*. 2015. Vol. 76. P. 812–818.

85. Role of myokines in exercise and metabolism / B. K. Pedersen et al. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2007. Vol. 103. P. 1093–1098.
86. Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia / J. M. Argiles et al. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005. Vol. 37. P. 1084–1104.
87. Interleukin-15 decreases proteolysis in skeletal muscle: a direct effect / S. Busquets et al. *Int. J. Mol. Med.* 2005. Vol. 16. P. 471–476.
88. El bloqueo terapéutico del factor de necrosis tumoral disminuye la concentración sérica de interleucina 15 en pacientes con artritis reumatoide / I. González-Álvaro et al. *Reumatología Clínica.* 2009. Vol. 5. P. 23–27.
89. IL-15 is elevated in serum patients with type 1 diabetes mellitus / S. Kuczynski et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005. Vol. 69. P. 231–236.
90. McInnes I. B., Gracie J. A. Interleukin-15: a new cytokine target for the treatment of inflammatory diseases / *Curr. Opin Pharmacol.* 2004. Vol. 4. P. 392–397.
91. Interleukin-15 treatment improves glucose homeostasis and insulin sensitivity in obese mice / N. G. Barra et al. *Diabetes Obes Metab.* 2012. Vol. 14. P. 190–193.
92. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control / N. Carbo et al. *Biochim. Biophys. Acta.* 2001. Vol. 1526. P. 17–24.
93. Gauthier M. S., Ruderman N. B. Adipose tissue inflammation and insulin resistance: all obese humans are not created equal. *Biochem. J.* 2010. Vol. 430. P. e1–4.
94. Inflammatory cytokines in insulin-treated patients with type 2 diabetes / G. Mavridis et al. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008. Vol. 18. P. 471–476.
95. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss / S. Balducci et al. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010. Vol. 20. P. 608–617.

96. Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity / L. S. Quinn et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 296. P. E191–202.
97. A. Engin. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. *Obesity and Lipotoxicity*. Cham : Springer International Publishing, 2017. P. 221–245.
98. Ajuwon K. M., Spurlock M. E. Direct regulation of lipolysis by interleukin-15 in primary pig adipocytes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. Vol. 287. P. R608–611.
99. Adrenergic regulation of HSL serine phosphorylation and activity in human skeletal muscle during the onset of exercise / J. L. Talanian et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006. Vol. 291. P. R1094–1099.
100. Endurance training enhances skeletal muscle interleukin-15 in human male subjects / A. Rinnov et al. *Endocrine*. 2014. Vol. 45. P. 271–278.
101. Skeletal muscle IL-15/IL-15Ralpha and myofibrillar protein synthesis after resistance exercise / A. Perez-Lopez et al. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2018. Vol. 28. P. 116–125.
102. Sun H., Liu D. Hydrodynamic delivery of interleukin 15 gene promotes resistance to high fat diet-induced obesity, fatty liver and improves glucose homeostasis. *Gene Ther.* 2015. Vol. 22. P. 341–347.
103. Serum IL-15 and IL-15Ralpha levels are decreased in lean and obese physically active humans / A. Perez-Lopez et al. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2017. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940555>.
104. Hepatocyte-Specific Disruption of CD36 Attenuates Fatty Liver and Improves Insulin Sensitivity in HFD-Fed Mice / C. G. Wilson et al. *Endocrinology*. 2016. Vol. 157. P. 570–585.
105. Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects / J. Zheng et al. *Front. Med.* 2015. Vol. 9. P. 173–186.
106. Metformin Antagonizes Cancer Cell Proliferation by Suppressing Mitochondrial-Dependent Biosynthesis / T. Griss et al. *PLoS Biol.* 2015. Vol. 13. P. e1002309.

107. Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis / K. Bhalla et al. *Cancer Prev. Res.* 2012. Vol. 5. P. 544–552.

108. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Z. J. Zhang et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 2347–2353.

109. Relationship between Adipose Tissue Insulin Resistance and Liver Histology in NASH: A PIVENS Follow-Up Study / L. N. Bell et al. *Hepatology.* 2012. Vol. 56. P. 1311–1318.

110. Guss D. A., Mohanty S. R. Liraglutide's use in treatment of non-alcoholic fatty liver: an evaluation of the non-alcoholic steatohepatitis study. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2016. Vol. 5. P. 515–518.

111. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study / M. J. Armstrong et al. *Lancet.* 2016. Vol. 387. P. 679–690.

112. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials / K. Sato et al. *Nutrition.* 2015. Vol. 31. P. 923–930.

113. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis / J. H. Hoofnagle et al. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 38. P. 134–143.

114. Effect of Vitamin E and Metformin on Fatty Liver Disease in Obese Children- Randomized Clinical Trial / K. Shiasi Arani et al. *Iran. J. Public Health.* 2014. Vol. 43. P. 1417–1423.

115. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease / S. Mudaliar et al. *Gastroenterology.* 2013. Vol. 145. P. 574–582.e571.

116. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial / B. A. Neuschwander-Tetri et al. *Lancet.* 2015. Vol. 385. P. 956–965.

117. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / H. M. Parker et al. *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. P. 944–951.

118. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / C. K. Argo et al. *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. P. 190–197.

119. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial / A. J. Sanyal et al. *Gastroenterology.* 2014. Vol. 147. P. 377–384.e371.

120. Effectiveness of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / X. X. He et al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11. P. e0162368.

121. Effect of Pentoxifylline on Histological Activity and Fibrosis of Nonalcoholic Steatohepatitis Patients: A One Year Randomized Control Trial / S. Alam et al. *J. Transl. Int. Med.* 2017. Vol. 5. P. 155–163.

122. Pharmacological management of non-alcoholic fatty liver disease: Atorvastatin versus pentoxifylline / R. Cioboata et al. *Exp. Ther. Med.* 2017. Vol. 13. P. 2375–2381.

123. Effect of orlistat on periostin, adiponectin, inflammatory markers and ultrasound grades of fatty liver in obese NAFLD patients / R. Ali Khan et al. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017. Vol. 13. P. 139–149.

124. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis / Y. Nakade et al. *Hepatol. Res.* 2017. Vol. 47. P. 1417–1428.

125. Athyros V. G., Katsiki N., Doumas M. Editorial: Recent News on Statins for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2017. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29210655>.

126. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease / D. Pastori et al. *Dig. Liver Dis.* 2015. Vol. 47. P. 4–11.

127. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic

steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement / V. G. Athyros et al. *Metabolism*. 2017. Vol. 71. P. 17–32.

128. Risk Factors Associated With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Indians: A Case-Control Study / S. P. Singh et al. *Clin. Exp. Hepatol*. 2015. Vol. 5. P. 295–302.

129. Effects of diet composition on weight loss, metabolic factors and biomarkers in a 1-year weight loss intervention in obese women examined by baseline insulin resistance status / C. L. Rock et al. *Metabolism - Clin. Experim*. 2016. Vol. 65. P. 1605–1613.

130. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial / R. J. de Souza et al. *Am. J. Clin. Nutr*. 2012. Vol. 95. P. 614–625.

131. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat et al. *Hepatology*. 2010. Vol. 51. P. 121–129.

132. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis / E. Vilar-Gomez et al. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149. P. 367–378.

133. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis / C. N. Katsagoni et al. *Metabolism - Clin. Experim*. 2017. Vol. 68. P. 119–132.

134. Wilding J. P. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Clin. Pract*. 2014. Vol. 68. P. 682–691.

135. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / M. J. Franz et al. *J. Acad. Nutr. Diet*. 2015. Vol. 115. P. 1447–1463.

136. Keshel T. E., Coker R. H. Exercise Training and Insulin Resistance: A Current Review. *J. Obesity Weight Loss Ther*. 2015. Vol. 5. P. S5–003.

137. Trefts E., Williams A. S., Wasserman D. H. Exercise and the Regulation of Hepatic Metabolism. *Progr. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2015. Vol. 135. P. 203–225.

138. Endoplasmic Reticulum Stress Response in Non-alcoholic Steatohepatitis: The Possible Role of Physical Exercise / E. Passos et al. *Metabolism*. 2015. Vol. 64. P. 780–792.

139. Physical activity support or weight loss counseling for nonalcoholic fatty liver disease? / L. Montesi et al. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 10128–10136.

140. European Guidelines for Obesity Management in Adults / V. Yumuk et al. *Obes Facts*. 2015. Vol. 8. P. 402–424.

141. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients / C. C. Mottin et al. *Obes. Surg.* 2004. Vol. 14. P. 635–637.

142. Gerstenmaier J. F., Gibson R. N. Ultrasound in chronic liver disease. *Insights Imaging*. 2014. Vol. 5. P. 441–455.

143. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data / M. Blachier et al. *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58. P. 593–608.

144. Bhala N., Aithal G., Ferguson J. How to tackle rising rates of liver disease in the UK. *Br. Med. J.* 2013. Vol. 346. P. f807.

145. Cuschieri S., Mamo J. Getting to grips with the obesity epidemic in Europe. *SAGE Open Med.* 2016. Vol. 4. P. 2050312116670406.

146. Tokushige K., Hashimoto E., Kodama K. Hepatocarcinogenesis in non-alcoholic fatty liver disease in Japan. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 28 Suppl 4. P. 88–92.

147. Risk of development of hepatocellular carcinoma in patients with NASH-related cirrhosis / D. N. Amarapurkar et al. *Trop. Gastroenterol.* 2013. Vol. 34. P. 159–163.

148. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe / Z. M. Younossi et al. *Hepatology*. 2016. Vol. 64. 1577–1586.

149. Clinical course of nonalcoholic fatty liver disease: an assessment of severity, progression, and outcomes / J. C. Simeone et al. *Clin. Epidemiol.* 2017. Vol. 9. P. 679–688.

150. Bedossa P., Patel K. Biopsy and Noninvasive Methods to Assess Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. P. 1811–1822.

151. Lückhoff H. K., Kruger F. C., Kotze M. J. Composite prognostic models across the non-alcoholic fatty liver disease spectrum: Clinical application in developing countries. *World J. Hepatol*. 2015. Vol. 7. P. 1192–1208.

152. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016. Vol. 65. P. 1038–1048.

153. Ebbert J. O., Jensen M. D. Fat Depots, Free Fatty Acids, and Dyslipidemia. *Nutrients*. 2013. Vol. 5. P. 498–508.

154. Fabbrini E., Magkos F. Hepatic Steatosis as a Marker of Metabolic Dysfunction. *Nutrients*. 2015. Vol. 7. P. 4995–5019.

155. IL-6 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor- α -ligands to induce liver fatty acid binding protein (LFABP) up-regulation / M. Vida et al. *Liver International*. 2013. Vol. 33. P. 1019–1028.

156. Inflammatory Stress Increases Hepatic CD36 Translational Efficiency via Activation of the mTOR Signalling Pathway / C. Wang et al. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. P. e103071.

157. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. *Endotext*: MDText.com. South Dartmouth (MA), 2015. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741/>.

158. Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index / Q. Pang et al. *World J. Gastroenterol*. 2015. Vol. 21. P. 1650–1662.

159. Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Nonalcoholic Fatty Liver Disease / D. Kim et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. Vol. 14. P. 132–138.e134.

160. Dietrich P., Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2014. Vol. 28. P. 637–653.

161. Body Roundness Index and Waist-to-Height Ratio are Strongly Associated With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study / N. Motamed et al. *Hepatitis Monthly*. 2016. Vol. 16. P. e39575.

162. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies / L. Li et al. *Obes Rev*. 2016. Vol. 17. P. 510–519.

163. Association between body mass index and liver disorders: an epidemiological study / C. R. Meier et al. *J Hepatol*. 2002. Vol. 37. P. 741–747.

164. Milic S., Lulic D., Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20. P. 9330–9337.

165. D'Mello C., Swain M. G. Immune-to-Brain Communication Pathways in Inflammation-Associated Sickness and Depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci*. 2017. Vol. 31. P. 73–94.

166. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease / T. S. Church et al. *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 2023–2030.

167. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study / L. Gerber et al. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2012. Vol. 36. P. 772–781.

168. Physical activity as a protective factor for development of non-alcoholic fatty liver in men / C. G. Pinto et al. *Einstein*. 2015. Vol. 13. P. 34–40.

169. Petäjä E. M., Yki-Järvinen H. Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD-A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2016. Vol. 17. P. 633.

170. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments / H. Kitade et al. *Nutrients*. 2017. Vol. 9. P. 387.

171. Metabolic Impact of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients With Type 2 Diabetes / R. Lomonaco et al. *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. P. 632–638.

172. PKCdelta is activated in the liver of obese Zucker rats and mediates diet-induced whole body insulin resistance and hepatocyte cellular insulin resistance / M. W. Greene et al. *J Nutr Biochem*. 2014. Vol. 25. P. 281–288.

173. Birkenfeld A. L., Shulman G. I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014. Vol. 59. P. 713–723.

174. Inactivation of NF-kappaB p65 (RelA) in Liver Improves Insulin Sensitivity and Inhibits cAMP/PKA Pathway / B. Ke et al. *Diabetes*. 2015. Vol. 64. P. 3355–3362.

175. Blockade of interleukin 6 signalling ameliorates systemic insulin resistance through upregulation of glucose uptake in skeletal muscle and improves hepatic steatosis in high-fat diet fed mice / K. Yamaguchi et al. *Liver Int*. 2015. Vol. 35. P. 550–561.

176. Koo S. H. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clin. Mol. Hepatol*. 2013. Vol. 19. P. 210–215.

177. Kawano Y., Cohen D. E. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 48. P. 434–441.

178. Abdominal subcutaneous adipose tissue insulin resistance and lipolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis / M. J. Armstrong et al. *Diabet. Obes Metab*. 2014. Vol. 16. P. 651–660.

179. Fisher E., Lake E., McLeod R. S. Apolipoprotein B100 quality control and the regulation of hepatic very low density lipoprotein secretion. *J. Biomed. Res*. 2014. Vol. 28. P. 178–193.

180. CD36 deletion reduces VLDL secretion, modulates liver prostaglandins, and exacerbates hepatic steatosis in ob/ob mice / F. Nassir et al. *J. Lipid Res*. 2013. Vol. 54. P. 2988–2997.

181. Relation of hepatic steatosis to atherogenic dyslipidemia / S. S. Makadia et al. *Am. J. Cardiol*. 2013. Vol. 112. P. 1599–1604.

182. Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD / F. Bril et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016. Vol. 101. P. 644–652.

183. Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain / E. Fabbrini et al. *J. Clin. Invest.* 2015. Vol. 125. P. 787–795.
184. Klop B., Elte J. W. F., Castro Cabezas M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients.* 2013. Vol. 5. P. 1218–1240.
185. Quinn L. S., Anderson B. G. Interleukin-15, IL-15 Receptor-Alpha, and Obesity: Concordance of Laboratory Animal and Human Genetic Studies. *J. Obesity.* 2011. Vol. 2011. P. 456347.
186. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study / T. Christiansen et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 298. P. E824–831.
187. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases / L. P. Bechmann et al. *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. P. 952–964.
188. Cobbina E., Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab. Rev.* 2017. Vol. 49. P. 197–211.
189. Sell H., Habich C., Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. Vol. 8. P. 709–716.
190. McNelis J. C., Olefsky J. M. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity.* 2014. Vol. 41. P. 36–48.
191. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications - a review. *Nutr. J.* 2014. Vol. 13. P. 17–17.
192. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study / T. Christiansen et al. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metabol.* 2010. Vol. 298. E824–E831.
193. Cognitive-Behavioral Strategies to Increase the Adherence to Exercise in the Management of Obesity / R. Dalle Grave et al. *J. Obesity.* 2011. Vol. 2011. P. 348293.

194. Exercise Training Reduces Liver Fat and Increases Rates of VLDL Clearance But Not VLDL Production in NAFLD / F. Shojaee-Moradie et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. P. 4219–4228.
195. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease / S. Sullivan et al. *Hepatology.* 2012. Vol. 55. P. 1738–1745.
196. Long-term lifestyle interventions in middle-aged and elderly men with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial / F. Dong et al. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 36783.
197. Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise? / Y. Tamura et al. *Endocr. J.* 2011. Vol. 58. P. 211–215.
198. Acute exercise increases circulating inflammatory markers in overweight and obese compared with lean subjects / T. Christiansen et al. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013. Vol. 113. P. 1635–1642.
199. IL-15/sIL-15Ralpha gene transfer induces weight loss and improves glucose homeostasis in obese mice / H. Sun et al. *Gene Ther.* 2016. Vol. 23. P. 349–356.
200. Interleukin-15 modulates adipose tissue by altering mitochondrial mass and activity / N. G. Barra et al. *PLoS One.* 2014. Vol. 9. P. e114799.
201. Votavova P., Tomala J., Kovar M. Increasing the biological activity of IL-2 and IL-15 through complexing with anti-IL-2 mAbs and IL-15Ralpha-Fc chimera. *Immunol. Lett.* 2014. Vol. 159. P. 1–10.
202. Bonamichi B. D. S., Lee J. Unusual Suspects in the Development of Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance: NK cells, iNKT cells, and ILCs. *Diabet. Metab. J.* 2017. Vol. 41. P. 229–250.
203. The cold-induced lipokine 12,13-diHOME promotes fatty acid transport into brown adipose tissue / M. D. Lynes et al. *Nat. Med.* 2017. Vol. 23. P. 631–637.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ 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., Курінна 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. Fadiieienko, 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. Fadieienko, O. Babak, T. Solomentseva, K. Syntyk. *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. Syntyk. *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).

Додаток Б**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. The 50th the International liver congress 2015 (Відень, Австрія, 22-26 квітня 2015 р.) *(публікація, доповідь)*
2. The 21th European Congress on Obesity (Софія, Болгарія, 31 травня 2014) *(публікація, доповідь)*
3. The 22th European Congress on Obesity (Прага, Чехія, 6-9 травня 2015) *(публікація, доповідь)*
4. Науково-практичній конференції «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (м. Харків, Україна, 9 вересня 2016 р.) *(публікація, доповідь)*
5. «Профілактика – основа комплексного підходу до здоров'я людини»: науковий симпозиум (м. Харків, Україна, 06 жовтня 2016 р.) *(публікація, доповідь)*

Додаток В

**АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО
ДОСЛІДЖЕННЯ**



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник закладу,
в якому проведено впровадження

04 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)
«Удосконалення прогнозування ризику прогресування неалкогольного стеатозу печінки у хворих із супутнім ожирінням».
2. Ким і коли запропонований
Курінна О.Г., Ситник К.О.
ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т. Малої
НАМН України».
Харківський Національний медичний університет.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
- Науковий твір «Модель прогнозування ризику прогресування неалкогольного стеатозу у хворих із супутнім ожирінням»

4. Де і коли впроваджено катедра комунітальної медицини ДВНЗ «Харківський національний університет»
5. Результати застосування методу за період з 06.09.17 по 23.04.18 рр.
Кількість позитивних результатів 19 (100%)
Кількість негативних результатів —
Кількість невизначених результатів —
Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) «Удосконалення прогнозування ризику прогресування неалкогольного стеатозу печінки у хворих із супутнім ожирінням»
«Модель прогнозування ризику прогресування неалкогольного стеатозу печінки у хворих із супутнім ожирінням»
на підставі якого запропоновано впровадити метод на кафедрі комунітальної медицини ДВНЗ «Харківський національний університет»
на загальному зборі кафедри комунітальної медицини ДВНЗ «Харківський національний університет»
на загальному зборі кафедри комунітальної медицини ДВНЗ «Харківський національний університет»
Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний(і) за впровадження

24.04.2018
(дата)

(підпис)

Івченко О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
проф. Васалюк І.П.



2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..) «Удосконалення прогнозування ризику прогресування неалкогольного стеатозу печінки у хворих із супутнім ожирінням».

2. Ким і коли запропонований Курінна О.Г., Ситник К.О.
ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т. Малої НАМН України».
Харківський Національний медичний університет.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
- Науковий твір «Модель прогнозування ризику прогресування неалкогольного стеатозу у хворих із супутнім ожирінням»

4. Де і коли впроваджено кафедра внутрішньої медицини №1

5. Результати застосування методу за період з 01.09.2018 по 31.08.2018 рр.

Кількість позитивних результатів 14 (100%)

Кількість негативних результатів -

Кількість невизначених результатів -

Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) запропонована варіація методу дозволила досягнути високої ефективності впровадження у клінічній практиці та отримати позитивні результати у вигляді наукових публікацій та інших наукових досягнень.

Висновок: запропонований метод дозволяє отримати позитивні результати у вигляді наукових публікацій та інших наукових досягнень.

Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний(і) за впровадження проф. Замлинський Р.І.

24.04.2018

(дата)

(підпис)

проф. Замлинський Р.І.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.Д. Марковський
«20» січня 2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..) «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки».
2. Ким і коли запропонований Фалєєв Г.Д., Колеснікова О.В., Соломенцева Т.А., Курінна О.Г., Ситник К.О. ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т. Малої НАМН України».
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін..)
 - Особенности обмена липидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Курінна О.Г., Колеснікова О.В. – Новый Армянский Медицинский Журнал. – 2013. – Том 7. – № 2. – с. 23-31.
 - Інформація про медико-біологічне нововведення, яке рекомендовано для впровадження за фундаментальною НДР «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки»
4. Де і коли впроваджено Кафедра внутрішньої медицини № 1.
5. Результати застосування методу за період з 09.01.2017 по 20.04.2017 рр.
Кількість позитивних результатів 23
Кількість негативних результатів 0
Кількість невизначених результатів 0
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) застосування з метою профілактики ризику розвитку артеросклерозу та ішемічного інфаркту міокарду у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукрового діабету 2 типу. Результати дослідження показали, що застосування методу дозволило знизити рівень холестерину в крові та знизити частоту виникнення коронарних захворювань у порівнянні з контрольною групою. Результати дослідження показали, що застосування методу дозволило знизити частоту виникнення коронарних захворювань у порівнянні з контрольною групою.
7. Зауваження, пропозиції чи немає

Відповідальний(і) за впровадження

Мендеришова Н.М.

20.01.2017

(дата)

(підпис)

“Затверджую”

керівник закладу, в якому проведено
впровадження

“ 10 ” 06 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження КПКВ 6561040

Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну
жирову хворобу печінки

2. Ким і коли запропонований

Д. мед. наук, професор О.Я. Бабак, д. мед. наук, професор Фадєєнко Г.Д., д.
мед. наук, ст.н.с, О.В. Колеснікова, ст.н.с Соломенцева Т.А., н.с. О.Г.
Курінна, н.с. Ситник К.О.

ДУ “Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України”

3. Джерело інформації

Семінари, публікації в фахових журналах

4. Де і коли впроваджено

Херсонська ОК

Загальна кількість спостережень

40

5. Результати застосування за період з

1.10.14 - 10.06.15

кількість позитивних результатів

40

кількість невизначених результатів

-

кількість негативних результатів

-

6. Ефективність впровадження

100%

*Використання нововведень
сприло покращенню обстеження
хворих на КВР, своєчасній
діагностиці та призначенню
корекційної терапії по зниженню
вмісту ліпідів в крові пацієнтів з
2 рп*

7. Зауваження та пропозиції

немає

“ 10 ” 06

2015р.

(відповідальний за впровадження)

«Затверджую»

Керівник закладу, в якому проведено
впровадження
« 14 » вересня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:
«Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким і коли запропонований
Фалесенко Г.Д., Колеснікова О.В., Соломенцева Т.А., Курінна О.Г., Ситник К.О.
ДУ «Національний інститут геріатрії ім.Л.Т. Малої НАМН України».

- 3. Джерело інформації
 - Особенности обмена липидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, Курінна О.Г., Колеснікова О.В. – Новый Армянский Медицинский Журнал. – 2013. – Том 7. – № 2. – с. 23-31.
 - Інформація про медико-біологічне нововведення, яке рекомендовано для впровадження за фундаментальною НДР «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки»

4. Де і коли впроваджено
Одеська обласна клінічна лікарня
2404, 2017 – 12.09.2017

Загальна кількість спостережень 23

5. Результати застосування за період

кількість позитивних результатів _____

кількість невизначених результатів _____

кількість негативних результатів _____

6. Ефективність впровадження
Зі збільшення ефективності
ранньої діагностики
кардіоваскулярних захворювань
у пацієнтів з НАЖХП на 32%

7. Зауваження та пропозиції Немає « 14 » вересня 2017 р.

Відповідальний за впровадження

«Затверджую»

Керівник закладу, в якому проведено
впровадження

«14 березня» 2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:
«Метод донозологічної діагностики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким і коли запропонований
Фалєєнко Г.Д., Соломенцева Т.А., Курінна О.Г., Ситник К.О.
ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т. Малої НАМН України»

3. Джерело інформації
- Соломенцева Т.А. Особливості харчової поведінки хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / Т.А. Соломенцева, О.Г. Курінна, К.О. Ситник // Сучасна гастроентерологія. - 2015. - 6. - С: 29-33.
 - Інформація про медико-біологічне нововведення, яке рекомендовано для впровадження за фундаментальною НДР «Метод донозологічної діагностики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки»

4. Де і коли впроваджено
Рівненській обласній клінічній лікарні

Загальна кількість спостережень 21
 5. Результати застосування за період 14.12.2015 - 14.03.2016
 кількість позитивних результатів 21
 кількість невизначених результатів -
 кількість негативних результатів -

6. Ефективність впровадження
Демонструє високу ефективність при діагностиці форми / форм серцево-судинних патологій у хворих НАМН ХД, які є на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки / захворювань печінки - в своєчасна корекція / з'ясування особливостей терапії хронічної хвороби

7. Зауваження та пропозиції
це все «14» березня 2015 р.

Відповідальний за впровадження
В. Ситник

«Затверджую»

Керівник закладу, в якому проведено
впровадження
« 26 » _____ 2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Удосконалення оцінки кардіоаскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким і коли запропонований

Фалесенко Г.Л., Колеснікова О.В., Соломенцева Т.А., Курінна О.Г., Ситник К.О.,
ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т. Малої НАМН України».

3. Джерело інформації

- Особенности обмена липидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Курінна О.Г., Колеснікова О.В. – Новый Армянский Медицинский Журнал. – 2013. – Том 7. – № 2. – с. 23-31.
- Інформація про медико-біологічне нововведення, яке рекомендовано для впровадження за фундаментальною НДР «Удосконалення оцінки кардіоаскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки»

4. Де і коли впроваджено

громадський ОКБ

Загальна кількість спостережень

21

5. Результати застосування за період

16.10.2015 - 26.04.2016.

кількість позитивних результатів

20

кількість невизначених результатів

-

кількість негативних результатів

-

6. Ефективність впровадження

*Застосування нововведення спричинило своєчасне
визначення ризику з підвищенням ризику серцево-судинних
хвороб, що дозволяло своєчасно вжити відповідні заходи
щоб знизити ризик.*

7. Зауваження та пропозиції

Німає

« 26 »

04

2016 р.

Відповідальний за впровадження

Григорук

«Затверджую»

[Handwritten signature]



Керівник закладу, в якому проведено впровадження:

2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:
«Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким і коли запропонований
Фадєєнко Г.Л., Колеснікова О.В., Содоменцева Т.А., Курішча О.Г., Сятник К.О.
ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т. Малої НАМН України».

3. Джерело інформації
- Особенности обмена липидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Курішча О.Г., Колеснікова О.В. – Новый Армянский Медицинский Журнал. – 2013. – Том 7. – № 2. – с. 23-31.
 - Інформація про медико-біологічне нововведення, яке рекомендовано для впровадження за фундаментальною НДР «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки»

4. Де і коли впроваджено
КС, Чортківська обласна клінічна лікарня

Загальна кількість спостережень	<u>1</u>
5. Результати застосування за період	<u>15.11.2015 - 21.05.2016</u>
кількість позитивних результатів	<u>1</u>
кількість невизначених результатів	<u>-</u>
кількість негативних результатів	<u>-</u>

6. Ефективність впровадження
Результатом впровадження є ризик для своїх пацієнтів
впровадити абсорбції з підвищеним ризиком
серцево-судинної хвороби, що в свою чергу збільшить
смертальні ризики госпіталізації на 2 роки

7. Зауваження та пропозиції
прислав «15» 05 2016 р.

Відповідальний за впровадження
[Handwritten signature]



«Затверджую»
Керівник інституту, в якому проведено
впровадження

2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким і коли запропонований

Фадєєнко Г.Д., Колеснікова О.В., Соломенцева Т.А., Курінна О.Г., Ситник К.О.
ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т. Малої НАМН України».

3. Джерело інформації

- Особенности обмена липидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Курінна О.Г., Колеснікова О.В. – Новый Армянский Медицинский Журнал. – 2013. – Том 7. – № 2. – с . 23-31.
- Інформація про медико-біологічне нововведення, яке рекомендовано для впровадження за фундаментальною НДР «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки»

4. Де і коли впроваджено

Черкаська обласна лікарня

Загальна кількість спостережень

22

5. Результати застосування за період

12.10.2015 - 12.06.16

кількість позитивних результатів

22

кількість невизначених результатів

0

кількість негативних результатів

0

6. Ефективність впровадження

Збільшення мововоріння призначення статистичного баріаменту в порів'язі з роботою ми ризикує створює ситуацію де в складі щоразу дозволять скоротити термін госпіталізації

7. Зауваження та пропозиції

немає

«22» 06

2016 р.

Відповідальний за впровадження

Вржасєв

«Затверджено»
 Керівник закладу, якому проведено
 впровадження
 « 30.08.16 » 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:
«Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким і коли запропонований
Фалезенко Г.Л., Колеснікова О.В., Соломенцева Т.А., Курінна О.Г., Ситник К.О.,
ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т. Малої НАМН України».

3. Джерело інформації
- Особенности обмена липидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Курінна О.Г., Колеснікова О.В. – Новый Армянский Медицинский Журнал. – 2013. – Том 7. – № 2. – с. 23-31.
 - Інформація про медико-біологічне нововведення, яке рекомендовано для впровадження за фундаментальною НДР «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки»

4. Де і коли впроваджено
Галузь інтелектуальної власності
ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т. Малої НАМН України»

Загальна кількість спостережень 19
 5. Результати застосування за період 05.01.16 – 30.08.16
 кількість позитивних результатів 11
 кількість невизначених результатів -
 кількість негативних результатів -

6. Ефективність впровадження
За результатами впровадження використали об'єктивні критерії оцінки ефективності впровадження з використанням спеціальних форм та звітів, що свідчать про ефективність впровадження за результатами порівняння з іншими методами лікування.

7. Зауваження та пропозиції
Німає 30.08 2016 р.

Відповідальний за впровадження
[Підпис]