

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МІНЯЙЛЕНКО ЛЮБОВ ЄВГЕНІЇВНА

УДК: 616.12-009.72-06:616.36]-008.8-097-009-085

ДИСЕРТАЦІЯ

НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ
СТЕНОКАРДІЮ НАПРУЖЕННЯ, АСОЦІЙОВАНУ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ
ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ, ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА
КОРЕКЦІЯ

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


_____ Л.Є. Міняйленко

Науковий керівник: Михайловська Наталія Сергіївна, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2018

АНОТАЦІЯ

Міняйленко Л.Є. Нейрогуморальні порушення у хворих на стабільну стенокардію напруження, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки, та їх медикаментозна корекція. – 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). Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики і лікування ІХС: стабільної стенокардії напруження, поєднаної з НАЖХП, на підставі отримання нових наукових даних про клініко-патогенетичну роль нейрогуморальних порушень та обґрунтування їх фармакологічної корекції.

За результатами обстеження 120 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу віком 60,0 (55,0; 64,0) років (з них 67 (55%) чоловіки і 53 (45%) жінки), що початково були розділені на 2 групи: 1 група (основна) – 60 хворих на ІХС з супутньою НАЖХП; 2 група (порівняння) – 60 хворих на ІХС без НАЖХП, встановлено, що у хворих з коморбідною патологією спостерігалось достовірне збільшення маркерів холестатичного синдрому (ЛФ у 1,35 раза та ГГТ в 1,30 раза), тенденція до збільшення рівня АЛТ і тимолової проби порівняно з хворими на ІХС без патології печінки. За іншими параметрами функціонального стану печінки суттєвої різниці між групами не виявлено. За даними морфофункціонального дослідження печінки у 45 (75%) хворих основної групи діагностований стеатоз S2-S3 стадії, у 15 (25%) – стеатогепатит мінімального ступеня

активності. При цьому у хворих на ІХС з НАСГ рівень АЛТ на 39%, АСТ на 38% вище порівняно з хворими на ІХС зі стеатозом печінки. Фіброз печінки відповідав стадії F0-F2 за шкалою METAVIR.

Виявлено, що при ІХС, поєднаній з НАЖХП, спостерігається збільшення ІМТ на 8,73%, ОТ на 6,38%, рівня інсуліну у 2,42 раза, індексу НОМА у 2,35 раза та зниження індексу CARO у 2 рази, достовірне підвищення рівня тригліцеридів (на 36%), тенденція до збільшення рівнів загального холестерину, ЛПНЩ, індексу атерогенності та зменшення холестерину ЛПВЩ у порівнянні з хворими без патології печінки, що свідчить про наявність більш виражених метаболічних порушень у хворих з коморбідною патологією. Чотирикомпонентний метаболічний синдром зафіксовано у 78% хворих на ІХС з НАЖХП (проти 51% в групі порівняння; $\chi^2=9,37$; $p<0,05$). Погіршення функціонального стану та активність патологічного процесу у печінці пов'язано з прогресуванням метаболічних порушень, що підтверджувалось наявністю відповідних кореляційних зв'язків.

При оцінці структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС, що перебігає на тлі НАЖХП, порівняно з хворими без патології печінки встановлено збільшення товщини задньої стінки ЛШ на 13%, відносної товщини стінки ЛШ на 22%, індексу маси міокарда ЛШ на 9,5%, індексу жорсткості міокарда ЛШ на 33%, тенденцію до зменшення ФВ ЛШ. Лінійні та об'ємні показники ЛШ у хворих на ІХС залежали від стадії НАЖХП та були більшими у хворих з активним запальним процесом у печінці. Виявлено достовірне зниження V_e на 10%, зменшення співвідношення V_e/V_a на 17,5% та збільшення IVRT на 11,34% у порівнянні з пацієнтами без структурно-функціональних змін печінки. Товщина комплексу інтима-медіа суттєво переважала у групі хворих з коморбідною патологією (на 22%) та була зафіксована у 70% хворих ($\chi^2=4,89$; $p<0,05$).

У хворих із поєднаним перебігом ІХС та НАЖХП зареєстровано значно довшу загальну тривалість депресії сегмента ST, на 22,5 %, більш глибоку депресію сегмента ST, у 2,14 раза та довшу тривалість її максимального епізоду на 30%, більшу кількість шлуночкових екстрасистол за добу порівняно з хворими без патології печінки. Аналіз показників ВСР у хворих на ІХС з НАЖХП виявив вірогідне зменшення часових показників ВСР: SDNNi-день (на 44%), SDNNi-ніч (на 61%), RMSSD-день (на 67%), RMSSD-ніч (на 86%), pNN50-день (у 6,5 раза), pNN50-ніч (у 5 разів); спектральних показників: HF-день (на 43%), HF-ніч (на 61%) VLF-ніч (у 2,38 раза); збільшення LF-день (на 40%), LF-ніч (на 51%) та співвідношення LF/HF-день (на 16%), LF/HF-ніч (на 17%), що свідчило про суттєвий симпатопарасимпатичний дисбаланс. Встановлено кореляційні взаємозв'язки показників функціонального стану печінки з індикаторами електричних та ішемічних змін міокарда.

Виявлено значне зменшення рівня адипонектину на 31,6%, збільшення резистину на 27%, ADMA на 21% та СРБ у 2,81 раза у хворих на ІХС з НАЖХП у порівнянні з пацієнтами без патології печінки. Проведений кореляційний аналіз та розрахунок відносного ризику підтвердив патогенетичну роль виявлених нейрогуморальних порушень у процесах прогресування ІХС на тлі НАЖХП. На підставі ROC-аналізу встановлено, що предикторну цінність щодо наявності НАЖХП у хворих на ІХС мають індекс НОМА > 3,26 од. (Se=81,7; Sp=87,5; AUC=0,951), ADMA > 0,6 мкмоль/л (Se=88,9; Sp=84,6; AUC=0,903) та співвідношення адипонектин/резистин > 1,23 (Se=85,7; Sp=70,0; AUC=0,846).

За призначеною терапією хворі на ІХС з НАЖХП розподілені на групи спостереження: 1 підгрупа – 33 хворих, які отримували стандартну базисну терапію ІХС (згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 р.); 2 підгрупа – 27 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали комбінацію УДХК у дозі 20 мг/кг маси тіла на добу, розділені на 2 прийоми,

та 4,2% розчин L-аргініну гідрохлориду шляхом внутрішньовенної інфузії по 100 мл 1 раз на добу протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування L-аргініну аспартату по 5 мл (1 г) два рази на день протягом 3 місяців. Додавання УДХК та L-аргініну до базисної терапії у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, сприяло зменшенню рівня інсуліну на 49%, індексу НОМА на 32%, збільшенню індексу CARO на 42%, покращенню показників ліпідного обміну (зниженню ЗХС на 20%, тригліцеридів на 60%), адипоцитокінового профілю та функціонального стану ендотелію, покращенню діастолічного наповнення ЛШ, зменшенню проявів ішемії міокарда, кількості шлуночкових екстрасистол, підвищенню загальної потужності ВНС на тлі нормалізації функціонального стану печінки, що обґрунтовує доцільність застосування цієї комбінації при лікуванні означеної коморбідної патології. За допомогою побудови бінарного дерева рішень виявлено найвищу ефективність комбінованої терапії при значенні індексу НОМА <3,58 ум.од., ADMA <0,855 мкмоль/л, резистину <0,08нг/мл, адипонектин/резистин <1,035.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на підставі комплексного дослідження отримані нові наукові дані щодо взаємозв'язку між адипоцитокіновим дисбалансом, інтенсифікацією системного запалення, ендотеліальною дисфункцією та інсулінорезистентністю, визначена їх патогенетична роль у прогресуванні кардіоваскулярного ремоделювання, ішемічних, аритмічних і вегетативних змін у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП. Доповнені наукові дані про те, що у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП спостерігаються більш суттєві метаболічні порушення, при цьому ступінь вираженості цих змін залежить від активності патологічного процесу у печінці. Уточнено частоту реєстрації багатокomпонентного метаболічного синдрому у пацієнтів з ІХС та НАЖХП, який складає 78% у структурі обстежених хворих. Розширені наукові дані про негативний вплив НАЖХП на перебіг ІХС за рахунок виникнення більш вираженої ішемії міокарда, змін

електричної активності серця та його вегетативної регуляції. Доповнені наукові дані про особливості структурно-функціональних змін серця та судин у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, що залежать від стадії НАЖХП та пов'язані з активністю запального процесу у печінці.

Поглиблені наукові дані про те, що у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, виявляється дисбаланс адипоцитокінів, дисфункція ендотелію на тлі персистуючого системного запалення та встановлено їх кореляційний зв'язок з індикаторами ураження печінки. Вперше на підставі ROC-аналізу та подальшого розрахунку відносного ризику доведено патогенетичну роль виявлених нейрогуморальних порушень у прогресуванні ІХС на тлі НАЖХП та визначено маркери, що асоціюються з наявністю стеатозу печінки.

Вперше доведено клінічну ефективність схеми комбінованого лікування ІХС, поєднаної з НАЖХП, яка включала призначення УДХК та L-аргініну на тлі базисної терапії. За допомогою побудови бінарного дерева рішень продемонстрована доцільність найбільш раннього призначення запропонованої терапії хворим на ІХС при наявності супутньої НАЖХП.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано та обґрунтовано спосіб раннього виявлення НАЖХП у хворих на ІХС шляхом визначення індексу НОМА та/або співвідношення адипонектин/резистин та/або рівня ADMA. Аргументовано необхідність включення до переліку обов'язкових методів дослідження добового моніторингу ЕКГ з кількісним аналізом аритмій та параметрів варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП. Розроблено рекомендації щодо включення до базисної терапії ІХС, поєднаної з НАЖХП, комбінації УДХК та L-аргініну (патент України на корисну модель №99835 від 25.06.2015; нововведення в систему охорони здоров'я №144/3/16).

Результати досліджень впроваджено в практику роботи кардіологічних і терапевтичних відділень КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги

№6» м. Запоріжжя, ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, КМУ «Міська клінічна лікарня №3» м. Чернівці, КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №11 Дніпропетровської обласної Ради», ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності Міністерства охорони здоров'я України» м. Дніпро, що підтверджується відповідними актами впровадження а також у навчальний процес на кафедрі загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету, кафедрі терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедрі сімейної медицини з курсом пропедевтики Медичного інституту Сумського державного університету.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, кардіоваскулярне ремоделювання, нейрогуморальні порушення, лікування, урсодезоксихолева кислота, L-аргінін.

ANNOTATION

Miniailenko L.E. The neurohumoral malfunctions in patients with stable angina associated with nonalcoholic fatty liver disease, and their medicamental correction. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

A dissertation submitted for a degree of a Candidate of Medical Science (PhD) in the speciality 14.01.02 «Internal diseases» (22 – Health care). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2018.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2018.

This dissertation is aimed at the increase of the effectiveness of diagnosing and treatment of stable angina pectoris, combined with nonalcoholic fatty liver disease on the basis of obtaining new scientific data on the clinical and

pathogenetic role of neurohumoral disorders and substantiation of their pharmacological correction.

According to a survey of 120 patients with CHD, stable exertional angina II-III functional class under 60.0 (55.0; 64.0) years of which 67 (55%) men and 53 (45%) women who originally divided into 2 groups: 1st group (main) – 60 patients with coronary artery disease with concomitant NAFLD; group 2 (comparison group) – 60 patients with coronary heart disease without NAFLD it was established that in patients with comorbid pathology there was a significant increase in markers of cholestatic syndrome (alkaline phosphatase by 1,35 times and gamma-glutamyltransferase by 1,30 times), trend to an increase in ALT and thymol test compared with patients with coronary artery disease without liver disease. According to other parameters of the functional state of the liver, no significant difference was found between the groups. According to the morphofunctional study of the liver 45 (75%) patients of the main group were diagnosed with steatosis S2-S3 stage, 15 (25%) - steatohepatitis with minimum degree of activity. At the same time, in patients with coronary heart disease and NASH had higher ALT by 39%, AST by 38% compared with patients with coronary heart disease and liver steatosis. Liver fibrosis matched stage F0-F2 on a METAVIR scale.

It was established, that under CHD, combined with NAFLD, there is an increase in BMI by 8.73%, waist circumference by 6.38%, an insulin level by 2.42 times, HOMA index by 2.35 times, and 2 times decrease in CARO index, a significant increase in the level of triglycerides (by 36%) was observed, the tendency to increase the levels of total cholesterol, LDL cholesterol, the atherogenicity index and HDL cholesterol reduction compared to patients without liver disease, which indicates a more severe metabolic abnormalities in patients with comorbidity. Four-component metabolic syndrome was detected in 78% of patients with coronary heart disease with NAFLD (compared to 51% in the second group; $\chi^2=9.37$; $p<0.05$). The deterioration of the functional state and the activity

of the pathological process in the liver is associated with the progression of metabolic disorders, which was confirmed by the presence of appropriate correlation bonds.

In the assessment of the structural and functional state of the heart in patients with coronary heart disease, which runs on the background of NAFLD was found the presence of an increase in the thickness of the LV BWT by 13%, the relative thickness LV wall by 22%, the mass of the myocardium by 10% and the LV myocardium mass index by 9.5%, LV MSI by 33%, tendency to decrease LV EF were observed, compared to the patients without liver disease. Linear and volumetric indices of LV in patients with CHD depended on the stage of NAFLD and were greater in patients with active inflammatory process in the liver. There were found a significant reduction of Ve by 10%, a decrease in the Ve/Va ratio by 17.5% and an increase in IVRT by 11.34% compared to the patients without structural and functional changes in the liver. The thickness of the intima-media complex was significantly prevalent in the group of patients with comorbid pathology (by 22%) and was recorded in 70% of patients ($\chi^2 = 4.89$; $p < 0.05$).

In patients with a combined course of CHD and NAFLD was registered a significantly longer overall duration of ST segment depression by 22.5%, a deeper depression of the ST segment by 2.14 and a longer duration of the episode of ST depression by 30%, more quantity of ventricular extrasystoles were recorded, if compared to patients without liver disease. The analysis of indicators of cardiac rhythm variability in patients with coronary artery disease with NAFLD revealed a probable decrease in HRV time indices: SDNN-day (by 44%), SDNN-night (by 61%), RMSSD-day (by 67%), RMSSD-night (by 86%), pNN50-day (by 6.5-fold), pNN50-nights (5 times); spectral indices: HF-day (43%), HF-night (61%), VLF-night (2.38-fold); an increase in the LF-day (by 40%), LF-night (by 51%) and the ratio of LF/HF-day (by 16%), LF/HF-night (by 17%) which indicates a significant sympathetic and parasympathetic imbalance due to the predominance of the

sympathetic component. There were established correlation interrelations of liver's functional state indicators with of electrical and ischemic myocardium changes.

The results of the study showed a significant reduction of adiponectin level by 31.6%, an increase in resistin level by 27%, ADMA by 21%, and CRP by 2.81 times in patients with coronary heart disease, compared to patients without NAFLD. The carried out correlation analysis and calculation of relative risk confirmed the pathogenic role of the revealed neurohumoral disorders in the processes and progression of CHD on the background of NAFLD. Based on the result of ROC-analysis, found that the predictive value for the presence of NAFLD in patients with coronary heart disease has an index $HOMA > 3.26$ units (Se = 81.7; Sp=87.5; AUC=0.951); $ADMA > 0.6 \mu\text{mol /L}$ (Se=88.9; Sp=84.6; AUC=0.903) and the adiponectin/resistin ratio $> 1,23$ (Se=85.7; Sp=70.0; AUC=0.846).

Based on the prescribed therapy patients with CHD and NAFLD were divided into observation groups: the 1st subgroup – 33 patients received standard basic therapy for coronary heart disease (according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 436 dated July 3, 2006); the 2nd subgroup – 27 patients who, in addition to the basic therapy, were prescribed a combination of UDCA at a dose of 20 mg/kg body weight per day divided into 2 doses and 4.2% solution of L-arginine hydro-chloride by intravenous infusion of 100 ml 1 time per day for 5 days with the subsequent transfer to the oral application of L-arginine aspartate 5 ml (1 g) three times a day. Duration of treatment was 3 months. The prescription of UDCA and L-arginine on the background of baseline therapy in patients with coronary heart disease associated with NAFLD leads to the reduction in levels of insulin by 49%, HOMA index by 32%, a 42% increase in the CARO index, an improvement in lipid metabolism (reduce total cholesterol by 20% , triglycerides by 60%), positive effect on adipocytokines profile (reduction of resistin level by 25%, increase of adiponectin level by 37%) and functional state of endothelium (reduction of ADMA level by 36%), improvement of diastolic filling of LV, reduction of manifestations of myocardial ischemia, number of ventricular

extrasystoles, increase of total HRV capacity on the background of normalization of liver function (reduction of GGT by 65%, LF by 50%) which substantiates the feasibility of the use of this combination in the treatment of the indicated comorbidity. By constructing a binary decision tree, the highest efficacy of combination therapy has been identified in case value of the HOMA index <3.58 , ADMA $<0.855 \mu\text{mol/L}$, resistin $<0.08 \text{ ng/ml}$, adiponectin/resistin ratio <1.035 .

The scientific novelty of the obtained results. For the first time, based on the integrated study was obtained new scientific data on the relationship between adipocytokine imbalance, intensification of systemic inflammation, endothelial dysfunction and insulin resistance, was determined their pathogenic role in the progression of cardiovascular remodeling, ischemic, arrhythmic and autonomic changes in patients with coronary heart disease comorbid with NAFLD. Supplemented scientific data that in patients with coronary heart disease with concomitant NAFLD there are more significant metabolic disorders, while the degree of these changes severity depends on the activity of the pathological process in the liver. Clarified the multicomponent metabolic syndrome registration frequency in patients with coronary heart disease and NAFLD, which is 78% in the structure of the examined patients. Extended scientific data on the negative impact of NAFLD on the course of CHD due to more severe myocardial ischemia, changes in electrical activity of the heart and its vegetative regulation. Accompanied scientific data on the features of heart and blood vessels structural and functional changes in patients with coronary heart disease, associated with NAFLD, depending on the stage of NAFLD and associated with the activity of the inflammatory process in the liver.

Deepened scientific data on presence in patients with coronary heart disease, combined with NAFLD of adipocytokine imbalance and endothelium dysfunction on the background of persistent systemic inflammation, and established their correlations with liver damage indicators. For the first time, based on the ROC-analysis and the subsequent calculation of relative risk, has been proved the

pathogenic role of the detected neurohumoral disorders in the progression of coronary heart disease on the background of NAFLD, and have been identified markers, associated with the presence of liver steatosis.

For the first time, was demonstrated the clinical efficacy of the treatment regimen of CHD combined with NAFLD, which included the appointment of UDCA and L-arginine on the background of basic therapy. By constructing a binary decision tree, has been demonstrated the feasibility of the earliest appointment of the proposed therapy to patients with coronary heart disease in the presence of concomitant NAFLD.

The practical value of the results. It has been proposed and substantiated the method of early detection of NAFLD in patients with CHD by determining the HOMA index and/or the adiponectin/resistin ratio and/or ADMA level. It was substantiated the necessity of inclusion in the list of compulsory methods of study of daily ECG monitoring with a quantitative analysis of arrhythmias and parameters of cardiac rhythm variability in patients with CHD with concomitant NAFLD. Recommendations have been developed for inclusion in the basic therapy of CHD, combined with NAFLD, combination of UDCA and L-arginine (Ukrainian Patent for Utility Model No.99835 dated June 25, 2015; innovations in the health care system №144/3/16).

The results of the study were implemented into the practical performance in the cardiologic and therapeutic departments of “Central clinical hospital № 4 of Zavorozhnyy region”, Zaporizhzhia; “Primary Health Care Center №6”, Zaporizhzhia; “Emergency Hospital” Chernivtsi; “Municipal Hospital №3” Chernivtsi; “Dnipropetrovsk City (Municipal) Clinical Hospital №11 of Dnipropetrovsk Regional Council”; “Ukrainian State Research and Development Institute of Medical and Social Problems of Disability of Ministry of Health Care of Ukraine” Dnipro; that is certified with the corresponding implementation acts as well as into the educational process at the Department of general practice – family medicine of Zaporizhzhia State Medical University, the therapeutical department, clinical

pharmacology and endocrinology departments of “Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Studies of Ministry of Health Care of Ukraine”, the Department of family medicine with the course of propedeutics of Sums’kyi State University.

Key words: coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, cardiac remodeling, neurohormonal disorders, treatment, ursodeoxycholic acid, L-arginine.

Список наукових праць здобувача:

1. Мінняйленко Л. Є. Особливості вегетативних порушень та ішемічних змін міокарда у хворих на стабільну стенокардію, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *ScienceRise*. 2016. № 10 (6). С. 28–33.

2. Михайловська Н. С., Мінняйленко Л. Є. Особливості ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки. *ScienceRise*. 2016. № 2/3 (19). С. 9–14. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).

3. Михайловська Н. С., Мінняйленко Л. Є. Взаємозв’язок неалкогольної жирової хвороби печінки з компонентами метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця. *Буковинський мед. вісник*. 2016. № 1 (77). С. 79–83. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та обстеження хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).

4. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. The peculiarities of adiponectin and resistin interrelationships with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease. *Запорозж. мед. журн*. 2016. № 5. С. 25–30. (Здобувачем проведено відбір хворих, забір матеріалу та імуноферментне визначення рівнів адипоцитокінів у сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. Vascular endothelium state, clinical and metabolic features of patients with coronary heart disease combined

with nonalcoholic fatty liver disease. *Патологія*. 2017. №1. С. 62–67. *(Здобувачем проведено відбір хворих, забір матеріалу та імуноферментне визначення рівнів ADMA та CPB у сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

6. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. Dynamics of structural, functional and vegetative changes of heart under the influence of combined therapy with the use of ursodeoxycholic acid and L-arginine in patients with coronary heart disease associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Патологія*. 2017. № 2. С. 142–148. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, інструментальне обстеження хворих в динаміці лікування, статистичний аналіз даних, оформлення статті).*

7. Ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на тлі базисної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жирною хворобою печінки / Н. С. Михайловська, Л. Є. Мінняйленко, О. І. Різник та ін. *Буковинський мед. вісник*. 2017. № 2. С. 31–35. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

8. Пат. 99835 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жирною хворобою печінки / Михайловська Н. С., Мінняйленко Л. Є., Михайловський Я. М. та ін. № u 2015 00040; заявл. 05.01.15; опубл. 25.06.15, бюл. № 12. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлення заявки).*

9. Мінняйленко Л. Є. Особливості кардіогемодинаміки у хворих на ІХС поєднану з неалкогольною жирною хворобою печінки. *Збірка матеріалів ХХ міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених*. Тернопіль : Укрмедкнига, 2016. С. 43.

10. Мінняйленко Л. Е. Особенности метаболических нарушений у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и неалкогольной жировой болезни печени. *Актуальные проблемы современной*

медицины и фармации 2016 : сб. тез. докл. LXX Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск : БГМУ, 2016. С. 233.

11. Міняйленко Л. Є. Структурно-функціональна перебудова серця у хворих на стабільну стенокардію напруження, асоційовану з неалкогольною жирною хворобою печінки. *Сучасні аспекти медицини і фармації -2016* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. Запоріжжя, 2016. С. 123.

12. Міняйленко Л. Є. Клініко-патогенетична роль асиметричного диметиларгініну у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жирною хворобою печінки. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017*: тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. Запоріжжя, 2017. С. 96–97.

13. Міняйленко Л. Є. Особливості метаболічних порушень та рівні адипоцитокінів у хворих на ішемічну хворобу серця з неалкогольною жирною хворобою печінки. *Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря* : Матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. Тернопіль, 2017. С. 62–64. (Здобувачем проведено обстеження хворих в динаміці лікування, статистичний аналіз даних, підготовка тез до друку).

14. Miniailenko L. E. Dynamics of structural and functional state of endothelium in patients with coronary heart disease and nonalcoholic fatty liver under the influence of combined therapy with the use of UDCA and L-arginine. *Book of abstracts of VII International students conference of young medical researchers*. Wroclaw, 2017. P. 102.

15. Міняйленко Л. Є., Олійник Т. В. Особливості змін показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жирною хворобою печінки. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю з дня народж. І.Г. Герцена. Одеса, 2017. С. 71. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка тез до друку).

16. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Фармакологічна корекція нейрогуморальних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю ТДМУ (Тернопіль, 14 черв. 2017 р.). Тернопіль, 2017. С. 81–82.

17. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Неалкогольна жирова хвороба печінки як компонент метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця. *Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. пам'яті проф. В.М. Хворостинки та 140-річчю з дня заснування каф. факультетської терапії (Харків, 7 вер. 2017 р.). Х., 2017. С. 59–60. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, підготовка тез до друку).*

18. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є., Зеленіна О. А. Взаємозв'язок структурно-функціонального стану серця з метаболічними порушеннями при ішемічній хворобі серця, поєднаній з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Укр. кардіол. журн.* 2016. Додаток 3 : матеріали XVII Нац. конгресу кардіологів України. С. 120. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

19. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є., Зеленіна О. А. Нейрогуморальні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки: переваги комбінованої фармакотерапії. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток 1 : матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України. С. 64. *(Здобувачем проведено обстеження хворих в динаміці лікування, підготовка тез до друку).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	20
Вступ	22
Розділ 1 Огляд літератури. Сучасні уявлення про ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки	32
1.1 Поширеність та особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця, поєднаної з неалкогольною жировою хворобою печінки	32
1.2 Вегетативні та структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки	40
1.3 Значення дисбалансу адипоцитокінів при ішемічній хворобі серця, коморбідній з неалкогольною жировою хворобою печінки	45
1.4 Клініко-патогенетична роль ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця, коморбідній з неалкогольною жировою хворобою печінки	50
1.5 Сучасні аспекти лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з неалкогольною жировою хворобою печінки	55
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	62
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	62
2.2 Методи дослідження	74
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	82
Розділ 3 Особливості клінічного перебігу, варіабельність серцевого ритму та кардіоваскулярне ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки	84
3.1 Особливості антропометричних параметрів, вуглеводного,	

ліпідного обміну та функціонального стану печінки у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки	84
3.2 Показники структурно-функціонального стану серця та судин у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жирковою хворобою печінки	89
3.3 Особливості електричної активності міокарда та змін варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жирковою хворобою печінки	97
Розділ 4 Нейрогуморальні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жирковою хворобою печінки	104
4.1 Рівні адипоцитокінів, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жирковою хворобою печінки	104
4.2 Взаємозв'язок нейрогуморальних порушень з клініко-лабораторними показниками, індикаторами кардіоваскулярного ремоделювання, варіабельності серцевого ритму та електричної активності міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з неалкогольною жирковою хворобою печінки	107
4.3 Прогностична цінність нейрогуморальних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки	115
Розділ 5 Оцінка клінічної ефективності використання урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на тлі базисного лікування у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жирковою хворобою печінки	128
5.1 Вплив урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на	

показники структурно-функціонального стану серця, варіабельності серцевого ритму та електричної активності міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жирною хворобою печінки	128
5.2 Вплив урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на метаболічні порушення, функціональний стан печінки, концентрацію адипоцитокінів і маркерів дисфункції ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з неалкогольною жирною хворобою печінки	136
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	142
Висновки	160
Практичні рекомендації	164
Список використаних джерел	165
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	195
Додаток Б Апробація результатів дисертації	199
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копії патенту України на корисну модель та галузевого нововведення в систему охорони здоров'я	201

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ІХС	– ішемічна хвороба серця
ВТС	– відносна товщина стінок
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ВНС	– вегетативна нервова система
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ДД ЛШ	– діастолічна дисфункція лівого шлуночка
ЕД	– ендотеліальна дисфункція
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКС	– ехокардіоскопія
ЗСЛШ	– задня стінка лівого шлуночка
ЗХС	– загальний холестерин
ІА	– індекс атерогенності
ІР	– інсулінорезистентність
ІЖМ	– індекс жорсткості міокарда
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ІММ ЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КДТ	– кінцево-діастолічний тиск
КСО	– кінцево-сistolічний об'єм
КСР	– кінцево-сistolічний розмір
ЛШ	– лівий шлуночок
ЛП	– ліве передсердя
ММ ЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МС	– метаболічний синдром

НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
СРБ	– С-реактивний білок
ТГ	– тригліцериди
ТЗСЛШд	– товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТМШПд	– товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
УДХК	– урсодезоксихолева кислота
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ADMA	– асиметричний диметиларгінін
HF	– спектральна потужність в області високих частот
LF	– спектральна потужність в області низьких частот
LF/HF	– відношення симпатовагального балансу
pNN50%	– відсоток кардіоінтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більше, ніж на 50 мс
RMSSD	– квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар кардіоінтервалів
SDNNi	– стандартне відхилення нормальних кардіоінтервалів
VLF	– спектральна потужність в області дуже низьких частот
Ve	– максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
Va	– максимальна швидкість наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя
IVRT	– час ізоволюметричного розслаблення ЛШ

ВСТУП

Актуальність теми

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, оскільки займає перше місце серед причин інвалідизації і смертності населення [1]. У структурі поширеності та захворюваності від хвороб системи кровообігу її частка становить 37,4% і 27,5% відповідно. Найбільш поширеною формою ІХС є стабільна стенокардія напруження, яка зустрічається у 1,8-6,5% населення різних регіонів України [2]. Актуальним є виявлення спільних патогенетичних механізмів ІХС і супутніх захворювань внутрішніх органів з метою вироблення комплексного та індивідуалізованого підходу до діагностики та лікування коморбідної патології [3].

Поряд із ІХС важливою медико-соціальною проблемою є захворювання печінки, які у 60% випадків спостерігаються в осіб працездатного віку [4]. Найчастішою формою хронічної патології гепатобіліарного тракту у світі є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП): її поширеність сягає 33% [5]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про тенденцію до збільшення захворюваності на НАЖХП у пацієнтів з інсулінорезистентністю, що виникає на тлі метаболічних порушень. Поширеність НАЖХП серед хворих на ожиріння складає 90% [6], на ЦД 2 типу – 60-70% [7], а у хворих з метаболічним синдромом (МС) – 100% [8]. Тому деякі автори вважають НАЖХП печінковою складовою маніфестації метаболічного синдрому [9].

Відомо, що НАЖХП підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) і збільшує смертність від них в 1,4 – 2 рази [10] незалежно від інших проявів метаболічного синдрому [11]. Жирова інфільтрація печінки виявляється у 90% пацієнтів з кардіоваскулярною

патологією [12]. В якості потенційних механізмів, які призводять до взаємного прогресування ІХС та НАЖХП, розглядаються дисліпідемія, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, системне запалення, дисбаланс адипоцитокінів, ендотеліальна дисфункція, які здійснюють несприятливий синергічний вплив на перебіг обох захворювань [13].

На сьогодні одним із перспективних напрямків сучасної внутрішньої медицини є пошук нових біологічних маркерів, які б мали незалежне прогностичне значення у хворих зі стабільними формами ІХС та супутньою патологією печінки [14]. Серед них особлива увага приділяється гормонам жирової тканини адипонектину, що має антидіабетичну, антиатерогенну і протизапальну дію [15], а також резистину, який асоціюється із системним запаленням та інсулінорезистентністю [16]. Важливою патогенетичною ланкою між стеатозом печінки та ІХС вважають дисфункцію ендотелію, що визначає тромбогенність, запальні зміни, вазореактивність і стабільність атеросклеротичної бляшки [17]. Одним із сучасних маркерів дисфункції ендотелію, який безпосередньо пов'язаний як з ІХС, так і з НАЖХП, є асиметричний діметиларгінін (ADMA) – ендогенний інгібітор ферменту NO-синтетази, що каталізує перетворення L-аргініну в окис азоту [18-19].

Незважаючи на існуючі дослідження, недостатньо вивчений вплив нейрогуморальних та метаболічних порушень на клінічний перебіг, структурно-функціональний стан серця та судин, вегетативний статус у хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження, асоційовану з НАЖХП.

Раннє виявлення та лікування НАЖХП дозволить попередити розвиток ускладнень у хворих на ІХС, а також зменшити серцево-судинну захворюваність та смертність [20]. Проте у сучасних національних стандартах не висвітлені рекомендації щодо ведення пацієнтів з ІХС та

супутньою НАЖХП через відсутність доказової бази. Враховуючи, що однією з патогенетичних ланок формування даної синтропії виступає ураження печінки, одним із шляхів оптимізації лікування цієї коморбідної патології є призначення комбінованої фармакотерапії з додаванням гепатопротектору урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та амінокислоти з плейотропним ефектом – L-аргініну [21]. Однак ефективність їх застосування у хворих на ІХС залежно від морфо-функціонального стану печінки потребує проведення комплексних наукових досліджень.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення клінічних особливостей перебігу, детермінант розвитку і прогресування ІХС на тлі супутньої НАЖХП та розробки диференційованих підходів до лікування з урахуванням нейрогуморальних та метаболічних порушень, що обґрунтовує доцільність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини за темою: «Ішемічна хвороба серця, асоційована з супутньою патологією внутрішніх органів: клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти, моніторинг факторів ризику, удосконалення діагностики, обґрунтування диференційованих підходів до профілактики, лікування та медичної реабілітації» (№ державної реєстрації 0114U001959). Автор є співвиконавцем роботи. У рамках зазначеної теми автором проведено підбір, комплексне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики і лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з неалкогольною жирною хворобою печінки, на підставі отримання нових наукових даних про клініко-патогенетичну роль нейрогуморальних порушень та обґрунтування їх фармакологічної корекції.

Задачі дослідження:

1. Вивчити метаболічні особливості (антропометричні параметри, ліпідний обмін, прояви інсулінорезистентності) у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП.
2. Дослідити показники структурно-функціонального стану серця і судин хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП.
3. Виявити зміни варіабельності серцевого ритму, електричної активності серця, частоту і тривалість епізодів ішемії міокарда у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП.
4. З'ясувати рівні адипоцитокінів (резистин, адипонектин), маркерів системного запалення і дисфункції ендотелію (С-реактивний протеїн, асиметричний диметиларгінін) у хворих на ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП.
5. Встановити наявність та характер взаємозв'язків нейрогуморальних порушень з особливостями клінічного перебігу, структурно-функціональними змінами серця і судин, варіабельністю серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП.
6. Дослідити клінічну ефективність комбінованої фармакотерапії препаратами екзогенного L-аргініну та урсодезоксихолевої кислоти на тлі базисного лікування хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП. *Об'єкт дослідження:* ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження у хворих з коморбідною неалкогольною жирною хворобою печінки.

Предмет дослідження: клінічний перебіг, структурно-функціональний стан серця та судин, варіабельність серцевого ритму, ішемічні та аритмічні

зміни міокарда, інсулінорезистентність, адипоцитокіновий профіль, системне запалення та ендотеліальна дисфункція, функціональний стан печінки, ефективність комбінованого лікування у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП.

Методи дослідження: клінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, антропометричне вимірювання, швидкий алкогольний скринінговий тест (Fast-тест) – для оцінки суб'єктивних та об'єктивних проявів захворювання, виключення алкогольної залежності; біохімічні – для визначення показників ліпідного спектру, маркерів цитолізу (АЛТ, АСТ) і холестазу (ГГТ та ЛФ); імуноферментні – для визначення рівнів адипоцитокінів (резистину, адипонектину), маркерів системного запалення і дисфункції ендотелію (С-реактивного протеїну, асиметричного диметиларгініну), рівня інсуліну з розрахунком індексів інсулінорезистентності (НОМА-IR, CARO); маркерів гепатотропних вірусів В,С (HBsAg, AtHCV) – для виключення вірусної етіології ураження печінки; інструментальні: двовимірна ехокардіоскопія, імпульсно-хвильова доплерографія, визначення товщини комплексу інтима-медіа – для з'ясування особливостей структурно-функціональних змін серця і судин; добове моніторування ЕКГ за Холтером – для дослідження показників варіабельності серцевого ритму, частоти і тривалості епізодів ішемії міокарда; УЗД печінки – для визначення ультрасонографічних ознак неалкогольної жирової хвороби печінки; тест Фібромакс (FibroMax) або пункційна біопсія печінки – для визначення морфологічного стану органу (стеатозу, фіброзу, активності некрозапального процесу) за необхідністю; методи варіаційної статистики – параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, ROC-аналіз, розрахунок відносного ризику, побудова бінарного дерева рішень.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше на підставі комплексного дослідження отримані нові наукові дані щодо взаємозв'язку між адипоцитокіновим дисбалансом, інтенсифікацією системного запалення, ендотеліальною дисфункцією та

інсулінорезистентністю, визначена їх патогенетична роль у прогресуванні кардіоваскулярного ремоделювання, ішемічних, аритмічних і вегетативних змін у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП. Доповнені наукові дані про те, що у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП спостерігаються більш суттєві метаболічні порушення, що проявляються збільшенням індексу маси тіла, обводу талії, рівня тригліцеридів, інсуліну, індексу НОМА та зменшенням індексу CARO порівняно з хворими на ІХС без патології печінки ($p < 0,05$), при цьому ступінь вираженості цих змін залежить від активності патологічного процесу у печінці. Уточнено частоту реєстрації багатокomпонентного метаболічного синдрому у пацієнтів з ІХС та НАЖХП, який складає 78% у структурі обстежених хворих.

Розширені наукові дані про негативний вплив НАЖХП на перебіг ІХС: стабільної стенокардії напруження за рахунок виникнення більш вираженої ішемії міокарда, змін електричної активності серця та його вегетативної регуляції, що підтверджується вірогідним збільшенням загальної тривалості та глибини депресії сегмента ST, тривалості її максимального епізоду, кількості епізодів шлуночкової екстрасистолії, зменшенням часових та спектральних показників варіабельності серцевого ритму (VCP) поряд зі збільшенням співвідношення LF/HF порівняно з хворими на ІХС без патології печінки. Доповнені наукові дані про особливості структурно-функціональних змін серця та судин у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, що залежать від стадії НАЖХП та пов'язані з активністю запального процесу у печінці.

Поглиблені наукові дані про те, що у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, виявляється дисбаланс адипоцитокінів (збільшення сироваткового рівня резистину, зменшення концентрації адипонектину і співвідношення адипонектин/резистин), дисфункція ендотелію (збільшення концентрації ADMA) на тлі персистуючого системного запалення (підвищення рівня С-реактивного білка) та встановлено їх кореляційний зв'язок з індикаторами

ураження печінки. Вперше на підставі ROC-аналізу та подальшого розрахунку відносного ризику доведено патогенетичну роль виявлених нейрогуморальних порушень у прогресуванні ІХС на тлі НАЖХП та визначено, що індекс НОМА $>3,26$ од., рівень ADMA $>0,6$ мкмоль/л та співвідношення адипонектин/резистин $>1,23$ є маркерами, що асоціюються з наявністю стеатозу печінки.

Вперше доведено клінічну ефективність комбінованого лікування з включенням УДХК та екзогенного L-аргініну до базисної терапії хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, що сприяло вірогідному зниженню проявів інсулінорезистентності, поліпшенню показників ліпідного, адипоцитокінового профілю, функціонального стану ендотелію, діастолічного наповнення ЛШ, зменшенню загальної тривалості ішемії міокарда на тлі нормалізації функціонального стану печінки. За допомогою побудови бінарного дерева рішень продемонстрована доцільність найбільш раннього призначення запропонованої терапії хворим на ІХС при наявності супутньої НАЖХП.

Практичне значення отриманих результатів

Запропоновано та обґрунтовано спосіб ранньої діагностики НАЖХП у хворих на ІХС шляхом визначення індексу НОМА та/або співвідношення адипонектин/резистин та/або рівня ADMA. Аргументовано необхідність включення до переліку обов'язкових методів дослідження у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП проведення добового моніторингу ЕКГ з кількісним аналізом аритмій та параметрів варіабельності серцевого ритму для своєчасного виявлення вегетативного дисбалансу, аритмічних, ішемічних змін міокарда та контролю ефективності призначеної терапії. Розроблено рекомендації щодо включення до базисної терапії ІХС, поєднаної з НАЖХП, комбінації УДХК та L-аргініну з метою покращення клінічного стану хворих, зниження інсулінорезистентності, нормалізації адипоцитокінового профілю

та функції ендотелію (патент України на корисну модель №99835 від 25.06.2015; нововведення в систему охорони здоров'я №144/3/16).

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічних і терапевтичних відділень КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» м. Запоріжжя, ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, КМУ «Міська клінічна лікарня №3» м. Чернівці, КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №11 Дніпропетровської обласної Ради», ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності Міністерства охорони здоров'я України» м. Дніпро, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету, кафедрі терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедрі сімейної медицини з курсом пропедевтики Медичного інституту Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертація представляє собою власне дослідження. Автором самостійно проведено патентно-інформативний пошук та узагальнення літературних даних, розроблено план проведення дослідження. Дисертант особисто провела підбір пацієнтів, їх клінічне та інструментальне обстеження, здійснила забір крові для лабораторних досліджень. Імуноферментний аналіз виконувався на базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д.мед.н., професор Абрамов А. В.) при безпосередній участі автора. Дисертант самостійно проводила призначення терапії та контролювала її ефективність. Здобувач самостійно створила базу даних, статистично опрацювала та проаналізувала результати досліджень, інтерпретувала їх, написала всі

розділи дисертації, сформулювала основні положення та висновки, оформила дисертацію. Автор особисто підготувала наукові матеріали до публікації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на XVII, XVIII Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2016, 2017), всеукраїнських науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2016, 2017), LXX Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (м. Мінськ, 2016), VII International students conference of young medical researchers (м. Вроцлав, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (м. Одеса, 2017), LX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (м. Харків, 2017).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр загальної практики – сімейної медицини, внутрішніх хвороб №1, внутрішніх хвороб №2, внутрішніх хвороб №3, інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України 15 листопада 2017 року.

Публікації

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 18 наукових праць, з них 7 статей – у фахових наукових виданнях України, 7 – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз (3 статті в журналах, що включені до наукометричної бази Web of Science), 11 тез доповідей, 8 робіт – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель та 1 галузеве нововведення в системі охорони здоров'я.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 217 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 31 таблицею, 18 рисунками та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 262 джерела (з них 134 кирилицею, 128 латиною) і займає 31 сторінку, додатків. Обсяг основного тексту – 154 сторінки.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ,
КОМОРБІДНУ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ
ПЕЧІНКИ

1.1 Поширеність та особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця, поєднаної з неалкогольною жирковою хворобою печінки

Ішемічна хвороба серця посідає провідне місце серед причин інвалідизації й смертності населення і залишається однією з найбільш актуальних проблем кардіології [22, 23]. Згідно зі статистичними даними країн світу, різні клінічні форми ІХС реєструють у 15–20% дорослого населення. У нашій країні саме вона на 66,8% (у містах – на 63,9%, в селах – на 71,1%) визначає рівень смертності від хвороб системи кровообігу всього населення і на 53,8% – працездатної когорти [24].

У структурі поширеності та захворюваності від хвороб системи кровообігу серед дорослих українців частка ІХС становить відповідно: 34,4 і 27,5 %, у працездатних – 27,2 і 23,8 %, пенсійного віку – 38,3 і 30,6 % [25, 26]. Ці показники найвищі у центральному регіоні України, майже однакові значення зафіксовано в південному та південно-східному, а також у західному та північно-східному. Рівень захворюваності найвищий у південному та західному, а найнижчий – у північно-східному регіонах країни [27]. Протягом трьох останніх років в Україні зріс показник поширеності ІХС серед працездатного населення (+3,1%), а захворюваності дещо зменшився (-3,8%). Охоплення диспансерним наглядом перебуває на попередньому рівні [28].

Сьогодні актуальною проблемою сучасної медицини є виявлення спільних патогенетичних механізмів кардіоваскулярних і супутніх

захворювань внутрішніх органів для вироблення комплексного та індивідуального підходу до лікування й профілактики коморбідної патології [29]. На формування поліморбідності в разі поєднання захворювань органів травлення та серцево-судинних захворювань можуть впливати однакові чинники. Так, порушення обміну холестерину призводить до розвитку холестерозу жовчного міхура, жовчнокам'яної хвороби, жирового гепатозу (стеатогепатиту) та є безумовним фактором ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин серця та головного мозку і виникнення артеріальної гіпертензії [30]. Актуальність вивчення поліморбідності зумовлена тенденцією до загального старіння населення, «омолодження» та збільшення кількості випадків хронізації захворювань, підвищення впливу негативних чинників довкілля [31].

На перебіг ІХС, поряд з традиційними факторами ризику, значним чином впливають супутні хвороби гепатобіліарної системи, серед яких одне з провідних місць займає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [32]. Протягом останніх років були отримані переконливі докази високої поширеності кардіоваскулярної патології у пацієнтів з НАЖХП [33]. Виявлено, що ризик смертності від ССЗ протягом 14 років у пацієнтів з НАЖХП суттєво перевищує такий в загальній популяції [34].

За даними L. B. Van Wagner (2015), існують спільні фактори ризику розвитку ішемічної хвороби серця та НАЖХП: цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ожиріння, дисліпідемія тощо [35]. Поєднання НАЖХП з ІХС призводить до низки структурних і метаболічних змін, а через спільність патогенетичних механізмів впливає на перебіг обох захворювань, зумовлює необхідність розробки системного підходу до вивчення метаболічних змін у цієї групи хворих [36].

НАЖХП зустрічається у всіх вікових категоріях, при цьому найбільшого ризику зазнають особи з ознаками метаболічного синдрому. Саме в цій групі, що включає пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та

ожирінням, частота розвитку НАЖХП коливається в межах 70-100% [37]. Це особливо важливо нині, враховуючи той факт, що проблема надмірної маси тіла та ожиріння виходить на перший план у більшості країн світу. Так, за даними ВООЗ, ожиріння набуло епідемічного поширення і виявляється близько у 30% населення Європейського регіону [38]. У той же час, за різними даними, у 2,7-9% неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) спостерігається у людей з нормальною масою тіла, а В.Васон та співавт. (2011) виявили ожиріння всього у 39% хворих з НАСГ [39]. Окрім цього, швидка втрата маси тіла (підвищена мобілізація вільних жирних кислот з жирових депо), а також формування при цьому синдрому мальабсорбції (дефіцит надходження метіоніну, холіну, необхідних для синтезу лецитину) також мають важливе патогенетичне значення для розвитку НАЖХП. Накопичення жиру в тканині печінки (у гепатоцитах, а також зірчастих клітинах) в даному випадку може бути наслідком підвищення надходження вільних жирних кислот в печінку, зниження швидкості бета-окислення вільних жирних кислот в мітохондріях печінки, зниження синтезу або секреції ліпопротеїдів дуже низької щільності [40]. Таким чином, НАЖХП може прогресувати в цироз печінки, призводити до печінково-клітинної недостатності і навіть до гепатоцелюлярної карциноми. Популяційні дослідження дозволяють припустити, що близько 80% криптогенних цирозів печінки є наслідками НАСГ [41].

Проведене в Південній Кореї епідеміологічне дослідження, що включало 6648 пацієнтів, які не зловживали алкоголем і не мали маркерів вірусних гепатитів, встановило, що НАЖХП спостерігається у 18,7% обстежених, в т. ч. у 23% чоловіків і 13,7% жінок. Факторами ризику НАЖХП як у чоловіків, так і у жінок виявилися ожиріння, інсулінорезистентність, гіперліпідемія і гіперглікемія; тільки у жінок – вік, стан менопаузи і прийом естроген-вмісних препаратів [42]. В іншому популяційному дослідженні, виконаному в Ізраїлі, встановлено, що ризик

НАЖХП достовірно зростав (у 2,8 раза) у чоловіків: при абдомінальному ожирінні – у 2,9 раза, при підвищенні індексу НОМА – у 5,8 раза, при гіперінсулінемії – у 2,3 раза і при гіпертригліцеридемії – у 2,4 раза [43]. У жителів Японії також був констатований незалежний взаємозв'язок між НАЖХП і розладами вуглеводного обміну. НАЖХП виявляється при ультразвуковому дослідженні майже у 8% дітей; факторами ризику даного захворювання у них є підвищення сироваткової концентрації загального холестерину і збільшення обводу талії [44].

Л.В. Турьева та співавт. (2011) у своїх роботах продемонстрували результати обстеження 219 хворих старечого та похилого віку з ІХС. За даними УЗД печінки встановлено, що у хворих старших вікових груп з ІХС жирова дегенерація печінки 1-4 ступеня спостерігається в переважній більшості випадків і становить $86,3 \pm 0,2\%$ [45]. Отримані дані узгоджуються з іншими науковими публікаціями, які свідчать про статистично достовірне збільшення частоти жирового переродження печінки у хворих на ІХС [46].

В Україні дані щодо поширеності НАЖХП у загальній популяції відсутні, але відомо, що у більше 80% пацієнтів із діагностованою НАЖХП виявляють ознаки інсулінорезистентності (ІР), а інші складові МС досить сильно корелюють із вираженістю жирової дистрофії печінки [47]. Приблизно у 90% пацієнтів з НАЖХП відзначається один і більше компонентів МС, а у 1/3 хворих наявні всі ознаки МС [48]. Основними причинами розвитку жирового переродження печінки є ожиріння, цукровий діабет 2 типу і гіперглікемія, гіперліпідемія, швидка втрата маси тіла (схуднення), повне парентеральне харчування, синдром мальабсорбції, вплив медикаментозних засобів (тетрациклін, аміодарон, ніфедипін, дилтіазем, глюкокортикоїди, синтетичні естрогени, тамоксифен), дивертикульоз кишечника із синдромом надмірного бактеріального росту, регіональна ліподистрофія, бета-ліпопротеїнемія, хвороба Вільсона-Коновалова, Вебера-Крісчена та інші [49].

НАЖХП здатна збільшувати кардіометаболічний ризик з подальшими несприятливими кінцевими точками, незалежно від наявності загальноприйнятих факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань та метаболічного синдрому. НАЖХП є маркером патологічного вісцерального накопичення жиру в поєднанні з хронічним запаленням, що призводить до виникнення таких патофізіологічних процесів, як прискорений розвиток атеросклерозу, порушення обміну глюкози, жирних кислот, метаболізм ліпопротеїдів, підвищення оксидативного стресу, дисбаланс адипокінового профілю, гіперкоагуляція, ендотеліальна дисфункція та кардіоваскулярне ремоделювання [50].

К. Nakamura et al. (2006) зафіксували пряму залежність між концентрацією АЛТ і рівнем загальної смертності в когорті пацієнтів з НАЖХП, у яких індекс маси тіла перевищує $22,7 \text{ кг/м}^2$ [51]. У ретроспективному когортному дослідженні було відзначено збільшення показників загальної смертності (в тому числі від кардіоваскулярної і неопластичної патології) у хворих із НАСГ або цирозом печінки в порівнянні з такими в загальній популяції [52]. У дослідженні, проведеному М. Ekstedt та співавт. (2006), встановлено, що ризик летальних наслідків від серцево-судинних захворювань протягом 14 років у пацієнтів з НАЖХП значно перевищує такий в загальній популяції [53]. Подібні дані були отримані дещо пізніше в роботі італійських вчених. N. Rafiq та співавт. (2009) проаналізували причини смерті у 173 хворих із гістологічно підтвердженим діагнозом НАЖХП і з'ясували, що найвищі позиції в структурі летальності в цій когорті хворих займають кардіоваскулярні захворювання [54]. С. Soderberg та співавт. (2010) у своїх публікаціях звернули увагу лікарів на найвищі показники загальної смертності, в тому числі з причини ССЗ, в когорті хворих із НАСГ [55].

У останні роки в патогенезі ІХС велика увага приділяється процесам перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і дефіциту антиоксидантного

захисту, що є інгібітором неферментативного вільнорадикального окислення. Крім цього, прискоренню атеросклеротичного процесу сприяють атерогенні зрушення в ліпідному обміні [56]. Поряд із цим, погіршення протромботичних характеристик крові корелює з тяжкістю клінічного перебігу ІХС. Відомо, що при ІХС порушується регіонарний кровообіг у різних органах та системах, зокрема в гепатобіліарній [57].

Є.Я. Ніколенко зі співавт. (2012) визначили, що супутня патологія печінки при ІХС має свої клінічні особливості. Рівень біохімічних показників сироватки крові при ІХС (ліпідний, білковий обміни, рівень амінотрансфераз) залежить від наявності функціональних та метаболічних порушень в печінці. Активація системи перекисного окислення при ІХС на тлі захворювання печінки сприяє розвитку оксидативного стресу, що негативно впливає на скорочувальну здатність міокарда, його ремоделювання, обумовлює прогресування порушень кардіогемоднаміки при ІХС. Вираженість дисліпопротеїдемії має пряму кореляційну залежність від наявності функціональних і метаболічних порушень печінки та призводить до прогресуванню атеросклерозу [58].

Оцінка якості життя, безумовно, є важливим складовим компонентом комплексного лікування сучасного пацієнта, особливо за умов наявності у нього поєднаної патології. І.І. Вакалюк (2016) вивчав вплив поєданого перебігу стабільних форм ІХС та НАЖХП на якість життя пацієнтів після реваскуляризаційних втручань. З'ясовано, що наявність неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ІХС, яким проведено втручання з реваскуляризацією міокарда, зумовлює зниження якості життя таких пацієнтів у більшій мірі, ніж у хворих даної категорії з неалкогольним стеатозом, що вказує на суттєвий вплив НАЖХП на формування якості життя в умовах прогресування коморбідної патології [59].

В роботі В.В. Івачевської та співавт. (2014) досліджено якість життя хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП. Так, у пацієнтів основної групи

спостерігалось значне пригнічення фізичної активності, обумовлене обмеженням можливостей пацієнта виконувати типові повсякденні фізичні навантаження. Це, у свою чергу, призводило до зниження показників ролі фізичних та емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності. Усі ці фактори сприяли зниженню оцінки загального стану здоров'я в пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ІХС, що є провідним показником сприйняття пацієнтом наявності хвороби. Автори припускають, що кількісна варіабельність компонентів якості життя, яка проявлялась змінами в певних шкалах опитувальника SF-36, є відображенням співвідношення впливів НАЖХП та ІХС на суб'єктивне сприйняття пацієнтом свого захворювання [60].

У хворих на НАЖХП із супутньою ІХС, в порівнянні з пацієнтами без захворювань печінки і метаболічних розладів, виявлені більш виражені порушення ліпідного профілю, які проявляються зростанням як загального холестерину, так і патогенних його фракцій, особливо ліпопротеїдів низької щільності, і зниженням ліпопротеїдів високої щільності. Дані порушення взаємно обтяжують клінічний перебіг захворювань і відіграють ключову роль у розвитку і прогресуванні атеросклеротичного процесу в судинах, а також формуванні системного запалення у даних хворих [61].

Г.В. Башта та співавт. (2013) досліджували особливості ліпідного обміну у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП. Так, у пацієнтів І групи (ІХС+НАЖХП) рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ були вищими, порівняно з групою хворих на ІХС без супутнього жирового гепатозу [62]. Встановлено, що існують важливі відмінності в субпопуляції частинок ЛПНЩ. Так, для пацієнтів з жировим гепатозом характерним є підвищений рівень дрібних щільних частинок ЛПНЩ (нетипові А), які є більш атерогенними. Показано, що у хворих з НАЖХП значно зростають рівні окислених ЛПНЩ, які визнані надзвичайно атерогенними [63].

У хворих на ІХС із супутньою НАЖХП також було зафіксовано підвищений рівень ТГ і знижений рівень холестерину ЛПВЩ. Відомо, що існують важливі відмінності у складі субфракцій ЛПВЩ у пацієнтів з НАЖХП [64]. У дослідженні V. L. Misra et al. (2009) показано, що стеатоз печінки тісно і незалежно пов'язаний зі значним зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності 2 підтипу, який є найбільш потужною антиатерогенною фракцією. Механізми таких змін ліпідів та їх підфракцій у хворих на НАЖХП до кінця не з'ясований і на даний момент пояснюється гіперпродукцією печінкою ліпідів дуже низької щільності і порушенням співвідношення їх у крові [65].

На сьогодні доведено, що метаболічний синдром, інсулінорезистентність, зростання маси тіла та ЦД мають велике значення в розвитку НАЖХП, їх достовірно частіше відзначають у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП, ніж без неї [66]. М.М. Долженко та співавт. (2011) протягом 2 років спостерігали 315 хворих з ІХС, які в анамнезі перенесли інфаркт міокарда (ІМ). Основна група – 214 пацієнтів, у яких було верифіковано ІХС та супутню НАЖХП, контрольна – 101 хворий з ІХС без супутньої НАЖХП. Аналіз показав, що у хворих основної групи наявність ЦД 2-го типу та МС спостерігали втричі частіше, ніж у пацієнтів контрольної групи. Також у них удвічі частіше діагностували ГХ та у 4 рази частіше – ожиріння [67].

За даними багатовимірного аналізу М.С. Guilherme та співавт. (2008), у хворих з НАЖХП відзначали високу частоту виявлення гіпертонічної хвороби, ЦД 2-го типу, синдрому апное уві сні, підвищення рівня трансаміназ. Окрім цього, з'ясовано, що частота виникнення фібриляції передсердь у пацієнтів з НАЖХП була достовірно вищою, ніж у хворих на ІХС без НАЖХП [68].

Згідно з даними G. Targher та співавт. (2016), наявність НАЖХП значною мірою пов'язана із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних

захворювань, що збігається з результатами багатьох досліджень. У таких пацієнтів достовірно частіше, за даними повторної мультиспіральної комп'ютерної томографії серця із контрастуванням судин, спостерігали оклюзію шунта, прогресування СН, тяжкі шлуночкові порушення ритму – часту шлуночкову екстрасистолію, шлуночкову тахікардію [69]. Отже, наявність НАЖХП у пацієнтів з ІХС є фактором ризику, що погіршує прогноз у таких хворих.

Дослідження, в яких розглянуто взаємозв'язок між ІХС та НАЖХП, виявили у цих пацієнтів збільшення числа випадків атеросклерозу коронарних артерій за допомогою багатошарової комп'ютерної томографії. Крім того, виявлена асоціація між НАЖХП та ІХС, яка проявляється розривом "нестабільних бляшок" [70]. Повідомлено про підвищений зв'язок між НАЖХП і тяжкістю ураження коронарних артерій, навіть після коригування традиційних факторів серцево-судинного ризику [71].

Отже, в Україні відсутні дані щодо поширення НАЖХП у загальній популяції і зокрема у хворих на ІХС. Проте, проаналізувавши літературні джерела, можна стверджувати, що НАЖХП є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань, оскільки доведений тісний зв'язок останньої з дисліпідемією, інсулінорезистентністю. Пошук спільних механізмів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залишається актуальним завданням сучасної медицини.

1.2 Вегетативні та структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки

Однією із ланок патогенезу ураження серцево-судинної системи при НАЖХП вважають дисбаланс вегетативної нервової системи. Зміни вегетативної нервової системи можуть бути визначені шляхом оцінки

варіабельності серцевого ритму (BCP), що є неінвазивним методом аналізу автономної функції серця [72].

Існує асоціація між НАЖХП, вегетативними змінами і метаболічним синдромом. Н. Liu та співавт. (2014) показали зв'язок між НАЖХП і натуральним логарифмом середньоквадратичного відхилення NN після коригування для основних факторів кардіоваскулярного ризику. Крім того, ці автори довели взаємозв'язок між MC та індексом симпатичної активності при аналізі динаміки BCP, що вказує на активацію симпатичного тону у хворих НАЖХП [73]. Продемонстровано, що компоненти метаболічного синдрому здійснюють симпатичну активацію у хворих з НАЖХП [74].

Нещодавно припущена наявність зв'язку між BCP при НАЖХП з традиційними факторами ризику серцево-судинних захворювань, інсулінорезистентністю, рівнем лептину і рівнем циркулюючого асиметричного диметиларгініну [75]. J.L. Newton (2010) вперше почав досліджувати типові клінічні прояви вегетативних порушень у хворих із НАЖХП [76]. Пізніше продемонстровано, що НАЖХП пов'язана з вегетативними змінами, що були оцінені за допомогою аналізу BCP. Так, у хворих із НАЖХП виявлено зниження SDNN незалежно від традиційних факторів ризику ССЗ та складових метаболічного синдрому [77].

На сьогодні показано, що помірне підвищення рівнів печінкових трансаміназ незалежно пов'язане зі збільшенням захворюваності на фібриляцію передсердь в когорті Framingham Heart Study. Подібний зв'язок між підвищеним рівнем печінкових ферментів (переважно сироваткового рівня ГГТ) і ризиком ФП був показаний в проспективному дослідженні із залученням 9333 осіб із подальшим спостереженням протягом 12 років [78].

У багатьох сучасних дослідженнях доведена аритмогенна дія НАЖХП. Найбільш вірогідними механізмами цього впливу є дисфункція

автономної нервової системи через прозапальну активацію, властиву НАЖХП. Зокрема роботи J. Targher et al. (2014) та S. Ballestri et al. (2014) демонструють зв'язок НАЖХП не тільки з фібриляцією передсердь, а й з іншими видами порушень серцевого ритму [79, 80]. Припускають, що НАЖХП може частково сприяти розвитку і персистенції фібриляції передсердь через системне вивільнення патогенних медіаторів з печінки, у тому числі С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин-альфа, інгібітора активатора плазміногену-1 та інших цитокінів. Наявність НАЖХП може також сприяти розвитку фібриляції передсердь за рахунок індукції структурного та електричного ремоделювання передсердь [81]. НАЖХП незалежно пов'язана з подовженням інтервалу QT, який є предиктором шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті, що пояснює високий відсоток смертей від серцево-судинних захворювань у хворих з НАЖХП [82].

За даними L. Puthtmana et al. (2001), НАЖХП може сприяти подальшому прогресуванню автономної дисфункції у хворих на ІХС, що поглиблює структурно-функціональні порушення з боку серця. Встановлено, що показник індексу стеатозу печінки, а також частота реєстрації гіперферментемії ГГТ, АСТ та АЛТ пов'язані з різними типами ремоделювання серця, що є свідченням існування так званого «гепатокардіального континууму» [83].

Доведено, що у хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом в поєднанні з НАЖХП спостерігається більш виражена ішемія міокарда, схильність до шлуночкових аритмій, а також значні прояви симпатопарасимпатичного дисбалансу [84]. Але питання щодо особливостей вегетативного статусу у хворих зі стабільною стенокардією напруження, поєднаною з НАЖХП, вивчені недостатньо: не виділені найбільш інформативні показники ВСР, які дозволяють оцінити перебіг захворювання, що обґрунтовує необхідність подальшого вивчення

особливостей вегетативних розладів та розробки способів їх фармакологічної корекції у цієї категорії хворих [85-86].

На сьогодні існують переконливі докази негативного впливу морфофункціональних порушень печінки на структурно-функціональний стан серця в осіб без кардіальної патології. Відомо, що при хронічних захворюваннях печінки прогресують зміни скорочувальної функції міокарда, відбувається перебудова загальної гемодинаміки з превалюванням гіперкінетичного типу, що призводить до розвитку серцевої недостатності, а порушення системної гемодинаміки корелює зі змінами показників печінкового кровотоку [87]. Особливий інтерес представляють кардіогемодинамічні зміни при НАЖХП, час їх виникнення, характер перебігу [88].

Наявність НАЖХП впливає на серцеве ремоделювання за допомогою кількох механізмів: збільшення симпатичної активації нервової системи, інсулінорезистентності, ремоделювання судин, нейрогуморальної активації, перенавантаження об'ємом, дисфункції ендотелію, оксидативного стресу і системного запалення [89]. Проте дані щодо ролі НАЖХП у розвитку субклінічного ремоделювання міокарда та розвитку серцевої недостатності нечислені [90].

О.М. Драпкіна та співавт. (2015) відзначили у хворих із НАЖХП наявність гіпертрофії міокарда ЛШ, збільшення міжшлуночкової перетинки, звуження діаметру кореня аорти, а також ознаки атеросклерозу, збільшення товщини жирової тканини епікарда і зниження фракції викиду лівого шлуночка [91]. S. Dhureg та співавт. (2011) встановили, що ожиріння є одним з основних предикторів концентричного ремоделювання лівого шлуночка, що пояснює його поширеність у хворих на НАЖХП [92]. M. Zeller та співавт. (2004) показали сильний зв'язок між ІМТ, інсулінорезистентністю та підвищенням ІММЛШ у хворих на НАЖХП [93].

За результатами дослідження М.М. Долженко та співавт. (2010), в яке було включено 315 хворих з ішемічною хворобою серця та післяінфарктним кардіосклерозом, коморбідними з НАЖХП, з'ясовано, що у хворих із НАЖХП, порівняно з хворими без супутньої патології печінки, мало місце достовірне збільшення товщини стінки ЛШ, індексу маси міокарда ЛШ, поперечних розмірів ЛШ, що вказує на більший ступінь післяінфарктного ремоделювання та є непрямом ознакою більшого перенавантаження лівих відділів серця об'ємом [94].

У дослідженні CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) субклінічна систолічна дисфункція, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, порушення релаксації, підвищений тиск наповнення ЛШ були найбільш поширеними у пацієнтів із НАЖХП в порівнянні з контрольною групою. Ці результати дозволили авторам зробити висновок, що у пацієнтів з НАЖХП поряд зі структурно-функціональними порушеннями в печінці існують порушення серцевого метаболізму, які можуть передувати розвитку функціональної і структурної перебудови серця [95].

В.П. Шипулін та співавт. (2011) вивчили особливості стану серцево-судинної системи у хворих із хронічним стеатогепатозом протягом двох років і з'ясували, що у даній категорії хворих переважав 2 тип діастолічної дисфункції – порушення релаксації, яка прогресувала. Поряд з цим авторами виявлено збільшення жорсткості міокарда, про що свідчило подовження часу ізвольомічної релаксації ЛШ (IVRT) і часу уповільнення ранньо-діастолічного наповнення ЛШ [96].

Таким чином, при поєднаному перебігу ІХС та НАЖХП спостерігаються характерні патологічні процеси, які призводять до змін ВСР та основних структурно-функціональних показників серця і судин. Проте в науковій літературі зустрічаються лише поодинокі і суперечливі дані щодо особливостей вегетативних порушень та стану кардіоваскулярного

ремоделювання у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП, тому це питання потребує подальшого вивчення.

1.3 Значення дисбалансу адипоцитокінів при ішемічній хворобі серця, коморбідній з неалкогольною жировою хворобою печінки

На сьогодні встановлено взаємне потенціювання прогресування ІХС та НАЖХП за рахунок наявності між ними спільних патофізіологічних механізмів [97]. Проте недостатньо вивчений вплив нейрогуморальних порушень (дисбалансу адипокінів, системного запалення, ендотеліальної дисфункції), які спостерігаються при НАЖХП, на клінічний перебіг стабільних форм ІХС [98].

Наразі чітко простежується тенденція до пошуку нових біологічних маркерів, які б мали незалежне прогностичне значення у хворих зі стабільними формами ІХС та різними коморбідними станами [99]. Серед них активно вивчається вплив окремих адипокінів на функціональний стан печінки, розвиток НАЖХП, особливо в поєднанні з ІХС [100].

Адипоцитокіни – група біоактивних протеїнів, виділених з жирової тканини, що впливають на розвиток інсулінорезистентності [101]. Адипокіни продукуються білою жировою тканиною та відповідають за гомеостаз глюкози (адипонектин, лептин, резистин, адипонутрин), метаболізм ліпідів (ренінол-зв'язуючий протеїн, холестерол-естер-трансфер-протеїн), ангиогенез (судинний ендотеліальний фактор росту), про- і протизапальні ефекти (фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-6), контроль обсягу споживаної їжі, енергетичний баланс і масу тіла (грелін, лептин, адипонектин), фібриноліз (інгібітор активатора плазміногену-1), сексуальний розвиток і репродукцію (лептин) [102].

Сучасні дослідження довели, що жирова тканина бере активну участь у метаболічних процесах і продукує велику кількість гормонально активних

речовин, що мають різноманітну біологічну дію та можуть впливати на активність метаболічних процесів в тканинах організму як безпосередньо, так і опосередковано через нейроендокринну систему, взаємодіючи з гормонами гіпофізу, катехоламінами, інсуліном [103]. У жировій тканині активовані макрофаги продукують фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6, секретується С-реактивний білок (СРБ), міжклітинний чинник адгезії 1, тромбоцитарно-ендотеліальні чинники адгезії, моноцитарний хемоатрактант 1 і чинники коагуляції [104]. На сьогодні перелік цитокінів включає кілька десятків різних найменувань. Цитокіни є низькомолекулярними медіаторами міжклітинних взаємодій. За їх рахунок регулюється характер, вираженість і тривалість запалення та імунної відповіді організму [105].

В патогенезі ІХС у хворих із НАЖХП багато уваги приділяється адипонектину, що має антидіабетичну, антиатерогенну і протизапальну дію. Y. Arita та співавт. (1999) виділили продукт гену *apM1* – вид розчинного білка матриксу, який вони назвали адипонектином. Його низький рівень розглядається як індикатор ІР і високого ризику розвитку клініко-лабораторних проявів МС і ІХС [106].

М. Kumada та співавт. (2003) виявили зниження плазмової концентрації цього білка у хворих на ІХС. Доведено, що гіпоадипонектинемія є новим важливим чинником ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень [107]. З'ясовано, що адипонектин гальмує диференціювання преадипоцитів та регулює об'єм жирової тканини. Плазмозна концентрація адипонектину зворотно пропорційна індексу маси тіла [108].

Ще одне підтвердження взаємозв'язку між ІХС та НАЖХП наводиться в роботі індійських вчених. Дослідники проаналізували вміст сироваткових трансаміназ, інгібітора активатора плазміногену (РАІ-І), С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини- α у 149 пацієнтів, у яких протягом 2007-2009 рр. була діагностована ІХС. Виявилось, що показники концентрації печінкових ферментів і рівнів фактора некрозу пухлини- α , РАІ-І у хворих на ІХС із

супутньою НАЖХП були вище, ніж в осіб з ізольованою ІХС. Наявність комбінованої патології супроводжувалась збільшенням вмісту СРБ, сечової кислоти і зменшенням концентрації адипонектину у сироватці крові. М. Thiruvagounder та співавт. (2009) вважають, що виявлені зміни відображають прозапальний статус у хворих на НАЖХП, що створює передумови для розвитку ІХС [109].

G.L.Vega та співавт. (2013) у своєму дослідженні довели, що високий коефіцієнт адипонектин/лептин пов'язаний з більш низьким рівнем тригліцеридів плазми, індексом НОМА-IR та підвищенням холестерину ЛПВЩ [110]. Згідно з даними Y. Matsuzawa (2010), низький рівень адипонектину є незалежним фактором ризику як для ІХС, так і для НАЖХП. У біоптатах печінки хворих на верифікований НАСГ рівень мРНК-рецепторів адипонектину був достовірно вище за контрольну групу. Адипонектину властива пряма дія на функцію ендотелію за рахунок зменшення пошкодження ендотеліоцитів і стимулювання продукції оксиду азоту, а також опосередкована – через мембранозв'язані рецептори й адаптерні молекули ендотеліальних клітин [111]. Відповідно до С. Finelli та співавт. (2013), низькі рівні адипонектину в хворих на НАСГ корелювали з прогресуванням захворювання [112]. N. Kubota та співавт. (2007) у досліджах на тваринах з'ясували, що адипонектин знижує глюконеогенез у печінці, підвищує окислення жирних кислот у м'язах і зменшує ІР [113].

К. Ohashi та співавт. (2007) у досліджах *in vitro* встановили, що адипонектин інгібує ФНО- α індуковану експресію ендотеліальних молекул адгезії і приводить до зниження LPS індукованої продукції пактора некрозу пухлини- α [114]. Встановлено, що низький рівень адипонектину в крові передуює розвитку інсулінорезистентності. Адипонектин зменшує ІР за рахунок таких механізмів: активації фосфорилування тирозину (рецептора інсуліну) і підвищення дії інсуліну в скелетних м'язах і печінковій тканині; зниження надходження жирних кислот у печінку і стимуляції їх окислення

шляхом активації протеїнкінази, що призводить до зменшення процесів глюконеогенезу в печінці; зниження синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності [115].

Адипонектин безпосередньо підвищує стійкість мРНК і період напіврозпаду ендотеліальної NO-синтази (eNOS), підсилює асоціацію eNOS з білком теплового шоку 90 (heat shock protein-Hsp90), стабілізує фактори транскрипції і стимулює фосфорилування eNOS, що в сукупності веде до збільшення синтезу NO [116]. Адипонектин впливає на процес ремоделювання кардіоміоцитів [117]. Здатність адипонектину послаблювати ступінь гіпертрофії полягає в стимуляції сигнального шляху, залежного від АМФ-кінази в кардіоміоцитах [118].

Адипонектин проявляє захисні властивості при НАЖХП, посилюючи β -окислення жирних кислот через стимуляцію ядерних рецепторів; знижує рівень глюкози плазми і ферментів глюконеогенезу в печінці; модулює активність АМФ-кінази; регулює синтез ТГ і ХС через пригнічення SREBP (Sterol regulatory element-binding protein) і ChREBP (Carbohydrate response element-binding protein) – ключових транскрипційних факторів синтезу ТГ; покращує ефекти інсуліну через субстрат інсулінового рецептора (IRS)-1 [119]. Клінічними дослідженнями встановлено, що у пацієнтів із НАЖХП рівень адипонектину плазми знижений, зворотно корелює з вираженістю запалення і пошкодження печінки [120]. Доведено, що адипонектин знижує ступінь стеатозу при висококалорійній дієті, ожирінні, інсулінорезистентності [121].

Рівень адипонектину негативно корелює з медіаторами запалення (ІЛ-6, СРБ), тяжкістю фіброзу печінки і позитивно – з рівнем протизапальних цитокінів [122]. Адипонектин покращує стан печінки при неалкогольному стеатогепатиті, знижує активацію клітин Купфера і зірчастих клітин, експресію ФНП- α та індукує експресію ІЛ-10. Пригнічення запальних реакцій частково опосередковується зменшенням

транслокації ядерного фактора каппа В (NF- κ B) в ядро [123]. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених адипонектину, його значення у хворих на ІХС поєднану з НАЖХП, залишається не до кінця з'ясованим [124].

Іншим специфічним адипокіном, який сприяє як запаленню, так і інсулінорезистентності, є резистин – пептидний гормон, що відноситься до класу збагачених цистеїном білків сімейства RELM, який також називають ADSF (Adipose Tissue-Specific Secretory Factor, специфічний секреторний фактор жирової тканини). Останні дослідження показали, що резистин є ще одним важливим цитокином, який залучений у патогенез НАЖХП, оскільки його основним органом-мішенню є печінка [125].

Резистин циркулює у двох станах: гексамер з високою молекулярною масою, який має більш високу концентрацію, і комплекс з низькою молекулярною масою, що є більш біологічно активним. Мононуклеарні клітини крові є основними виробниками резистину [126].

Проводяться численні дослідження, які пов'язують ожиріння з підвищеним рівнем циркулюючого резистину. С.Н. Sheng та співавт. (2008) виявили позитивний кореляційний зв'язок між ступенем ожиріння, ІР та підвищенням рівня резистину [127]. Однак в дослідженні J.V. Silha et al. (2003) з'ясовано, що резистин не корелює з ІМТ, проте його зв'язок з ІР є суттєвим [128]. У своїх дослідженнях Е. Tsochatzis та співавт. (2010) показали, що сироватковий рівень резистину вище в хворих на НАЖХП, ніж в групі контролю, і позитивно корелює із запаленням в печінці і тяжкістю фіброзу, проте дослідження V.W. Wong (2009) свідчить про відсутність кореляції між рівнем резистину та наявністю НАСГ [129-130].

Плазмозна концентрація резистину позитивно корелює з показниками запалення та ендотеліальної дисфункції – рівнем лейкоцитів, СРБ, ендотеліну-1. Припускається, що резистин може відігравати роль зв'язуючої ланки між запаленням і метаболічним синдромом [131]. Нині велику увагу

приділяють плейотропним ефектам резистину і його біологічним функціям: участі в системному запаленні, розвитку ендотеліальної дисфункції, тромбозі, ангиогенезі, дисфункції гладком'язових клітин тощо [132].

Отже, на сьогодні не з'ясована роль адипонектину і резистину у розвитку та прогресуванні ІХС на тлі НАЖХП, а також їх зв'язок з функціональним станом печінки. Наукові дані щодо впливу адипонектину, резистину на клінічний перебіг, стан кардіоваскулярного ремоделювання та варіабельність серцевого ритму у хворих на ІХС в поєднанні з НАЖХП відсутні. Взаємозв'язок рівнів цих адипоцитокінів з активністю процесів системного запалення і маркерами дисфункції ендотелію є перспективним напрямком наукових досліджень.

1.4 Клініко-патогенетична роль ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця, коморбідній з неалкогольною жировою хворобою печінки

На сьогодні важливе значення у патогенезі ІХС приділяється дисфункції ендотелію як найбільш ранньої фази ушкодження судинної стінки [133]. Ендотеліальну дисфункцію розглядають як один з факторів субклінічного атеросклерозу, що лежить в основі розвитку серцево-судинних захворювань. Дисфункція ендотелію, яка визначає тромбогенність, запальні зміни, вазореактивність і стабільність атеросклеротичної бляшки, безпосередньо пов'язана з прогресуванням ІХС та її ускладнень [134].

Доведено наявність прямої залежності між тяжкістю НАЖХП, порушенням функції ендотелію і серцево-судинним ризиком. Результати досліджень А. П. Щекотової (2013) свідчать про подібні прояви ураження ендотелію при жовчнокам'яній хворобі, хронічних вірусних гепатитах та у хворих з вогнищевими процесами в печінці, а визначення маркерів

функціонального стану ендотелію, запалення і фіброзу може використовуватися для оцінки тяжкості ураження гепатобіліарної системи [135]. Нещодавні дослідження показали, що існує незалежний зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та НАЖХП. Доведено, що найбільш значущими факторами ризику розвитку дисфункції ендотелію при НАЖХП є гіперхолестеринемія, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, а також порушення балансу оксиду азоту та активних форм кисню [136].

При НАЖХП відбувається пошкодження ендотеліальних клітин печінкових синусоїдів, збільшення продукції цитокінів, вільних радикалів і колагену, внаслідок чого змінюється фенестрованість синусоїдів, колагенізація простору Діссе і наростає внутрішньопечінковий судинний опір, що призводить до значних порушень печінкового кровообігу, розвитку ішемії і, можливо, некрозу печінкової тканини з наступним фіброзуванням цих ділянок в печінці [137].

Прогресування НАЖХП пов'язане зі збільшенням кровотоку в портальній системі та підвищенням резистентності току крові в печінці, що призводить до формування портальної гіпертензії та фіброзу органу. Дисбаланс між вазоконстрикторами і вазодилататорами веде до функціонального підвищення внутрішньопечінкового опору крові. При цьому збільшений портальний кровоток пов'язаний з артеріальною спланхнічною та системною вазодилатацією. У свою чергу артеріальна вазодилатація супроводжується ендотеліальною дисфункцією, що призводить до гіперпродукції оксиду азоту та інших вазодилаторів. При цьому треба враховувати, що портальна і системна циркуляції взаємопов'язані [138].

За даними досліджень, показник ендотелійзалежної вазодилатації був суттєво нижчим у хворих з гістологічно верифікованим стеатозом печінки. Доведена наявність прямого зв'язку між важкістю НАЖХП, порушенням функції ендотелію та серцево-судинним ризиком. Деякі автори

припускають, що важливою ланкою між ендотеліальною дисфункцією, стеатозом печінки та інсулінорезистентністю може бути гіперліпідемія, дисбаланс адипоцитокінів і системне запалення [139].

За даними В.С. Березенко та співавт. (2014), підтверджено зв'язок ендотеліальної дисфункції і НАЖХП. Із 161 пацієнта 44 були з нормальними даними ультрасонографії, у решти виявили різні стадії стеатозу. У хворих на НАЖХП потік-опосередкована вазодилатація була достовірно знижена в порівнянні зі здоровими особами. Також спостерігалась зворотна залежність між стадією стеатозу і показником потік-опосередкованої вазодилатації. Значення товщини комплексу інтима-медіа у пацієнтів з НАЖХП були суттєво вищими в порівнянні з групою контролю, відзначався прямий зв'язок між товщиною комплексу інтима-медіа (ТКІМ) і стадією стеатозу [140].

Відомо, що ендотелій посідає друге місце за масою і чисельністю клітин печінки і складає значну частину загального ендотеліального пулу організму [141]. Окрім того, печінка значною мірою впливає на стан ендотелію через обмін L-аргініну, NO, аденозину та ендотелінів, а також на синтез, активацію і дезактивацію цитокінів, продуктів перекисного окислення ліпідів, молекул адгезії, факторів про- та антикоагуляції, імунні комплекси [142]. Однак функція ендотелію при хронічних захворюваннях печінки у хворих на ІХС вивчена недостатньо.

На сьогодні одним із маркерів дисфункції ендотелію, який безпосередньо пов'язаний як з ІХС, так і з НАЖХП, вважають асиметричний диметиларгінін (ADMA) [143]. ADMA є ендогенним інгібітором ферменту NO-синтетази, що каталізує перетворення L-аргініну в окис азоту (NO) – потужний ендогенний вазодилататор [144]. Внутрішньоклітинна продукція ADMA відбувається шляхом диметилування аргініну класом ферментів, відомих як аргінін-N-метилтрансферази, а подальший протеоліз вивільняє ADMA [145].

Плазмові рівні ADMA пов'язані з його виходом в процесі розпаду білка та розщепленням на диметиламін і цитрулін під дією ферменту диметиларгінін гідролази (DDAH). DDAH присутня в печінці, підшлунковій залозі, селезінці і нирках, однак печінкова DDAH відіграє домінуючу роль у видаленні плазмового ADMA [146].

Крім перешкоджання синтезу NO за допомогою конкурентного гальмування eNOS, ADMA призводить до розриву її ферментної активності та перетворюванню в генератор супероксиду. Припускають, що така активність ADMA надалі сприяє ендотеліальній дисфункції і може відігравати значну роль у патогенезі захворювань печінки, виступаючи в якості джерела окисного стресу судин [147].

Підвищений рівень ADMA виявлений при різних серцево-судинних захворюваннях, у тому числі при ІХС. Відповідно до даних останніх досліджень, підвищений рівень ADMA у плазмі спостерігається в поєднанні з такими факторами ризику ІХС, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет тип 2, інсулінорезистентність, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпергомоцистеїнемія, хронічна ниркова недостатність [148].

S.W. Bae та співавт. (2005) вимірювали рівні ADMA в плазмі у 48 хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС). Концентрація плазми ADMA у хворих з ГКС була вдвічі вищою, ніж у пацієнтів контрольної групи [149]. Інше дослідження із залученням 997 учасників виявило, що концентрація ADMA була вище у пацієнтів зі стенозом коронарних артерій в порівнянні з хворими без істотного атеросклеротичного ураження коронарних судин [150].

Нещодавно встановлена роль ADMA в якості нового фактора ризику ССЗ. У The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study – великому проспективному дослідженні із середнім періодом спостереження 5,5 років, з'ясовано, що концентрація ADMA в плазмі крові пов'язана зі

смертністю від серцево-судинних та інших причин у пацієнтів зі стабільною і нестабільною стенокардією незалежно від відомих факторів ризику [151]. В іншому дослідженні з періодом спостереження 24 роки Т. Leong та співавт. (2008) показали асоціацію збільшеного рівня ADMA в крові з підвищенням частоти інфаркту міокарда та інсульту у жінок [152].

Плазмові концентрації ADMA збільшені в печінковій вені пацієнтів з компенсованим цирозом, знижуються після трансплантації печінки та відновлення її функції [153]. Встановлено, що порушення функції печінки призводить до підвищення рівнів ADMA в плазмі [154]. Пацієнти з НАСГ мають значно більш виражену ендотеліальну дисфункцію порівняно з хворими на стеатоз печінки [155].

До непрямих показників, що відображають стан ендотеліальних клітин, належить С-реактивний білок – мультифункціональний протеїн, що синтезується гепатоцитами, альвеолярними макрофагами та присутніми у атеросклеротичній бляшці лімфоцитами під дією інтерлейкіну-6 [156]. СРБ здатний ініціювати класичний шлях активації системи комплемента, підвищувати активність моноцитів/макрофагів, лімфоцитів та нейтрофілів, тим самим сприяючи посиленню продукції цитокінів, вільних радикалів [157]. В ендотеліальних клітинах СРБ пригнічує вивільнення оксиду азоту та простагліну, збільшує експресію білка хемоаттрактантів моноцитів-1, інтерлейкіну-8 та інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 [158].

Показано, що СРБ в судинних гладком'язових клітинах підвищує активність індукцибельної синтази оксиду азоту і мітоген-активованої протеїнкінази, що призводить до збільшення вільних радикалів та проліферації гладком'язових клітин судин [159]. СРБ зменшує активність ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) в ендотеліальних клітинах коронарних артерій. Вищенаведені факти свідчать про те, що СРБ є одним із причинних факторів дисфункції ендотелію [160].

Однак у сучасній літературі немає достатньо даних щодо взаємозв'язків рівня СРБ з клінічним перебігом ІХС, поєднаної з неалкогольною жирною хворобою печінки. Значення цього маркера запалення для оцінки прогнозу хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження із супутньою НАЖХП потребує подальшого дослідження.

Таким чином, перспективним є дослідження концентрації ADMA, СРБ з метою уточнення питання щодо клініко-патогенетичної ролі цих біомаркерів при коморбідній патології, а також їх взаємозв'язку з клінічним перебігом, показниками кардіогемодинаміки та варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС з супутньою НАЖХП. Дані різних досліджень, що стосуються можливих шляхів фармакологічної корекції системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС з НАЖХП, обмежені [161-162], що свідчить про необхідність подальшого вивчення цієї проблеми.

1.5 Сучасні аспекти лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з неалкогольною жирною хворобою печінки

Лікування ІХС здійснюється відповідно до існуючих європейських та українських стандартів, повинне бути комплексним і включати у себе за відсутністю протипоказань препарати таких груп: антиагреганти (аспірин та/або клопидогрель), нітрати, β -адреноблокатори, інгібітори АПФ (або блокатори АТ1), ліпідознижуючі засоби (статици або фібрати) [163].

Оскільки нейрогуморальним порушенням і дисфункції судинного ендотелію відводиться провідна роль у розвитку, прогресуванні та дестабілізації ІХС, поєднаної з НАЖХП, доцільно припустити, що своєчасна корекція цих порушень здатна покращити прогноз у означеній категорії хворих. Одним з можливих методів корекції нейрогуморальної

дисфункції у хворих на ІХС з НАЖХП є застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [164].

УДХК – це третинна нетоксична жовчна кислота, яка утворюється в організмі людини ендogenousним шляхом: синтезується в печінці з 7-кетолітохролевої кислоти, що є продуктом бактеріального окислення хенодесоксихолевої кислоти. Більш висока полярність УДХК корелює з меншою тенденцією з утворенням міцел, що, мабуть, є причиною низької токсичності даної сполуки. При призначенні в дозі 13-15 мг/кг на добу УДХК стає основним компонентом жовчі (до 48%), в той же час вміст токсичних жовчних кислот знижується [165]. Ефективність УДХК залежить від її концентрації в жовчі, а не в плазмі крові. Рівень всмоктування препарату в міру збільшення дози знижується. Вміст препарату в плазмі крові, незважаючи на добре всмоктування в кишечнику, залишається досить низьким через швидкий печінковий кліренс. У печінці УДХК активно кон'югується з гліцином, таурином, ацетилглюкозаміном, глюкуроновою кислотою і сульфатом. У кон'югованій формі УДХК виділяється у жовч, в кишківнику відбувається активне всмоктування кон'югатів, які метаболізуються бактеріями. УДХК та її кон'югати, які не всмокталися, в дистальних відділах тонкої кишки і в товстій кишці знову метаболізуються за допомогою бактерій з утворенням вільних кислот (літохролевої). Препарат виводиться переважно з фекаліями (близько 37% прийнятої дози). У нирках жовчні кислоти реабсорбуються, тому не виводяться з сечею. Біологічний період напіврозпаду після застосування УДХК становить 3,5-5,8 дні [166].

УДХК являє собою лікарський препарат з плеiotропним ефектом, що виражається в наявності холеретичної, цитопротекторної, імуномодельюючої, антиапоптотичної, гіпохолестеринемічної та літолitiчної дії [167]. УДХК – це гепатопротекторний жовчогінний засіб, який зменшує синтез холестерину в печінці, всмоктування його в

кишечнику і концентрацію в жовчі, підвищує розчинність холестерину у жовчовивідній системі, стимулює утворення і виділення жовчі. УДХК впливає на імунологічні реакції в печінці: зменшує експресію деяких антигенів на мембрані гепатоцитів, впливає на кількість Т-лімфоцитів, рівень інтерлейкіну-2, зменшує кількість еозинофілів [168].

УДХК має гепатопротекторну та антихолестатичну дію у пацієнтів з ІХС на тлі хронічного стеатогепатиту. Крім того, УДХК розглядається в якості препарату, що має антиапоптотичну дію [169]. Експериментальні дослідження на ізольованих гепатоцитах показали, що УДХК захищає мітохондріальний апарат клітини від ушкодження, зменшує оксидативний стрес та інгібує апоптоз гепатоцитів при одночасній регресії фіброзу [170].

В експериментальних моделях у тварин УДХК підвищувала чутливість до інсуліну і зменшувала прояви НАСГ, сприяючи прискореному виділенню печінкових ліпідів у мишей лінії КК-Ау, які отримували їжу з високим вмістом жирів [171]. Примітно, що застосування УДХК також сприяло зменшенню жирової інфільтрації печінки і проявів атеросклерозу в ароЕ-негативних мишей, які отримували «західну» дієту з високим вмістом насичених жирів і легкозасвоюваних вуглеводів [172]. Крім того, кілька нових похідних УДХК також були ефективні при лікуванні НАСГ в доклінічних моделях і чекають випробувань в клінічних дослідженнях [173]. УДХК здатна покращувати роботу ендоплазматичного ретикулула в печінці і підвищувати чутливість до інсуліну. У сукупності ці дані свідчать про те, що застосування УДХК у пацієнтів з «метаболічними» факторами ризику є перспективним [174].

За даними І.В. Маєва та співавторів (2013), застосування УДХК в дозі 20 мг/кг на добу в якості монотерапії хворих з неалкогольним стеатогепатитом, а також в комбінації з лактулозою (25 мг/кг на добу) характеризується вираженим позитивним впливом на лабораторні показники цитолізу, холестази, ліпідного обміну [175].

Також представляють інтерес можливості застосування УДХК не тільки у пацієнтів з групи підвищеного ризику, а й у людей, які вже мають серцево-судинні захворювання. Нещодавно були опубліковані результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого перехресного дослідження з вивчення ефективності застосування УДХК у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Це дослідження мало на меті оцінити вплив УДХК на функцію ендотелію та маркери запалення у хворих з ХСН [176]. Доведено, що УДХК має позитивний вплив на індукцію eNOS і продукцію NO в гладком'язових клітинах аорти і коронарних артеріях, що вказує на можливий захисний механізм при різних патофізіологічних станах, таких, як ендотоксемія й атеросклероз [177].

Застосування УДХК у хворих на ІХС, що поєднується з НАЖХП, безпечно й ефективно для корекції порушень ліпідного обміну [178]. Поєднане призначення УДХК зі статинами дозволяє зменшити дозу статину при збереженні значного гіполіпідемічного ефекту у хворих з ІХС на тлі НАЖХП [179]. Так, у дослідженні РАКУРС (2009) з вивчення впливу на ефективність і безпеку терапії статинами у хворих з порушенням функції печінки УДХК було продемонстровано, що гіполіпідемічна терапія статинами при їх призначенні з УДХК у пацієнтів із захворюваннями печінки безпечна і досить ефективна. З клінічної точки зору, важливим результатом виявився факт позитивного впливу УДХК на показники ліпідного спектра у складі комбінованої терапії: спостерігалось додаткове зниження показників загального холестерину [180].

За даними рандомізованого проспективного дослідження, серед хворих на первинну, або сімейну, гіперхолестеринемію, спільний прийом 20 мг симвастатину і 250 мг УДХК протягом 4 міс мав більший гіполіпідемічний ефект в порівнянні з прийомом тільки симвастатину в дозі 40 мг/добу. Автори відзначили, що додавання УДХК (250 мг/добу)

дозволило знизити дозу статинів у два рази [181]. Виявлено достовірне зниження рівнів ЗХС, тригліцеридів, ЛПНЩ, підвищення ЛПВЩ на тлі зниження активності АСТ та АЛТ у хворих на ІХС і НАСГ під впливом лікування УДХК та аторвастатину [182].

Дослідження впливу УДХК на ендотеліальну функцію судин продемонструвало вазодилатуючі властивості препарату у хворих на ІХС та НАЖХП, що реалізуються шляхом її гіполіпідемічного і протизапального ефектів [183]. Виявлено зниження СРБ, рівнів ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ТГ та підвищення рівня ЛПВЩ. Через 6 міс від початку лікування відзначалось зменшення товщини комплексу інтима-медія, тоді як в контрольній групі цей показник залишався без змін і через рік [184].

На сьогодні існують обмежені наукові дані щодо впливу УДХК на рівень адипоцитокінів. Доведено, що препарат зменшує рівень лептину за рахунок зменшення продукції прозапальних цитокінів, стабілізації мембран та пригнічення оксидативного стресу [185].

К. О. Просоленко (2016) дослідив вплив терапії УДХК і статинів на корекцію метаболічних порушень, асоційованих з НАЖХП. Застосування УДХК сприяло поліпшенню показників вуглеводного, ліпідного обміну, вмісту адипонектину, що може сприяти зниженню загального кардіометаболічного ризику і поліпшенню прогнозу хворих на ІХС та НАЖХП [186].

Вплив УДХК на стан інсулінорезистентності, рівень адипоцитокінів, ендотеліальну дисфункцію, вегетативні розлади, кардіогемодинаміку у хворих на ІХС із НАЖХП вивчено недостатньо, що обґрунтовує перспективність цього напрямку наукових досліджень. Актуальним є визначення клінічної ефективності УДХК у комбінації з іншими препаратами, що впливають на нейрогуморальні розлади, з метою корекції різних патогенетичних чинників коморбідної патології.

Зокрема, одним із таких препаратів, який впливає на функціональний стан ендотелію, є L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, яка є субстратом для NO-синтази. Препарат активує гуанілатциклазу та підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин [187], пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, знижує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин [188], попереджає утворення атеросклеротичних бляшок. L-аргінін пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладеньком'язових клітин судинної стінки [189]. Крім того, препарат пригнічує синтез ADMA – стимулятора оксидативного стресу, та знижує продукцію й концентрацію вільних радикалів у плазмі і тканинах [190].

L-аргінін перешкоджає окисленню тетрагідробіоптерину (BH₄) – основного кофактора eNOS; гальмує окислення ЛПНЩ, які, у свою чергу, знижують рівень NO; розриває комплекс eNOS з кавеоліном, що пригнічує активність ферменту; перешкоджає гальмуванню експресії eNOS і зниженню рівня NO, що викликаються ендогенними інгібіторами eNOS (ADMA і L-NMMA) [191].

Плейотропні функції L-аргініну поділяють на імунологічні та гормональні. Імунологічний ефект L-аргініну полягає у підвищенні активності Т-клітин, N-кілерів і зниженні активності NADPH-оксидази, зменшенні кількості ADMA, мієлопероксидази, гомоцистеїну та ендотеліну-1. Гормональна активність препарату обумовлена збільшенням виділення інсуліну, в результаті чого підвищується активність PI-і Akt-кіназ та eNOS – гормону росту, який також підвищує активність NO-синтази і PI-й Akt-кіназ через IRS-1 і сприяє зменшенню кількості вільних радикалів поряд з підвищенням активності антиоксидантної системи, стимулює утворення пролактину, глюкагону, адреналіну і норадреналіну [192].

За сучасними даними, L-аргінін прискорює регенерацію печінки при її токсичному ураженні. Крім того, ця амінокислота може застосовуватися для

профілактики і лікування цирозу печінки та жирового гепатозу [193]. Встановлено, що L-аргінін має гепатопротекторні властивості, оскільки знижує в'язкість зон білково-ліпідного контакту і підвищує активність мембранозв'язаного ферменту цитохрому P-450, що забезпечує детоксикаційну функцію печінки [194].

Актуальним є вивчення впливу L-аргініну на клінічний перебіг, маркери системного запалення, ендотеліальної дисфункції, структурно-функціональні показники серця у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з НАЖХП.

Отже, наведені позитивні властивості препаратів L-аргініну та УДХК свідчать про те, що їх призначення в комбінації у хворих на ІХС з НАЖХП може бути патогенетично обґрунтованим. Але на сьогодні немає даних щодо ефективності застосування комбінації екзогенного L-аргініну та УДХК на тлі базисної терапії у хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження із супутньою НАЖХП, що робить перспективним дослідження у цьому напрямку.

Враховуючи наведені міжнародні та вітчизняні наукові дані, можна зробити висновок, що клініко-патогенетична роль нейрогуморальних порушень (адипоцитокінового дисбалансу, ендотеліальної дисфункції, прозапальних змін, вегетативних розладів, інсулінорезистентності) при ІХС, асоційованій з НАЖХП, залишається невизначеною. Висвітлення цих питань дозволить покращити прогнозування ускладнень у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП, оптимізувати діагностику цієї коморбідної патології та суттєво удосконалити існуючі схеми лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота виконана у КУ«Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, клінічній базі кафедри загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету.

Відповідно до задач дослідження, під спостереженням знаходились 120 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу віком 60,0 (55,0; 64,0) років, з них 67 (55%) чоловіки і 53 (45%) жінки. До групи контролю увійшли 30 практично здорових осіб віком – 59,0 (58,0; 66,0) років, серед них 14 (46%) чоловіків і 16 (54%) жінок).

Критерії включення в дослідження: наявність документованої (верифікованої) ІХС: стабільної стенокардії напруження II-III функціонального класу та НАЖХП, письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Для забезпечення отримання достовірних результатів дослідження були розроблені критерії виключення з дослідження:

- алкогольна хвороба чи цироз печінки,
- аутоімунні та вірусні гепатити;
- вроджені чи набуті вади серця;
- серцева недостатність III-IV функціонального класу за NYHA;
- інфаркт міокарда (гострий, підгострий періоди), нестабільна стенокардія;
- інфекційні захворювання в гострому періоді;
- бронхіальна астма або ХОЗЛ;
- анемія (Hb < 90 г/л);

- гіпотиреоз;
- хронічні захворювання внутрішніх органів у період загострення та в стадії декомпенсації;
- наявність онкологічних, психічних захворювань.

Всі обстежені особи, які взяли участь у дослідженні, початково були розділені на 2 групи: 1 група (основна) – 60 хворих на ІХС із супутньою НАЖХП (стеатоз або стеатогепатит); 2 група (порівняння) – 60 хворих на ІХС без супутньої НАЖХП. Для визначення референтних значень показників, що вивчалися, як контрольні використовувалися дані, отримані у 30 практично здорових осіб, які були зіставні за віком і статевую належністю, без захворювань серцево-судинної системи і печінки.

Діагноз ІХС і функціонального класу стабільної стенокардії ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень згідно з Національними стандартами (Накази МОЗ України від 03.07.2006 № 436, від 02.03.2016 №152 зі змінами від 23.09.2016 №994) [195-196]. Компоненти метаболічного синдрому у хворих на ІХС визначались за критеріями IDF (2009р.). Діагноз НАЖХП встановлювався відповідно до критеріїв World Gastroenterology Organization Global Guidelines (2012 р.), адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014 р.) та уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (2014 р.) після виключення іншої етіології ураження печінки. З цією метою визначали маркери вірусних гепатитів, проводили Fast-тест – швидкий алкогольний скринінговий тест (для визначення ймовірності зловживання алкоголем), тест Fibromax (для виключення вірусної, аутоімунної, алкогольної етіології ураження печінки, визначення ступеня її стеатозу та фіброзу) або пункційна біопсія печінки (для виключення інших причин ураження печінки та оцінки стадії фіброзу) за необхідністю [197, 34, 198]. Хворі з діагностованим НАСГ скеровувались на консультацію до лікаря-гастроентеролога.

На рис. 2.1 наведено дизайн дослідження.

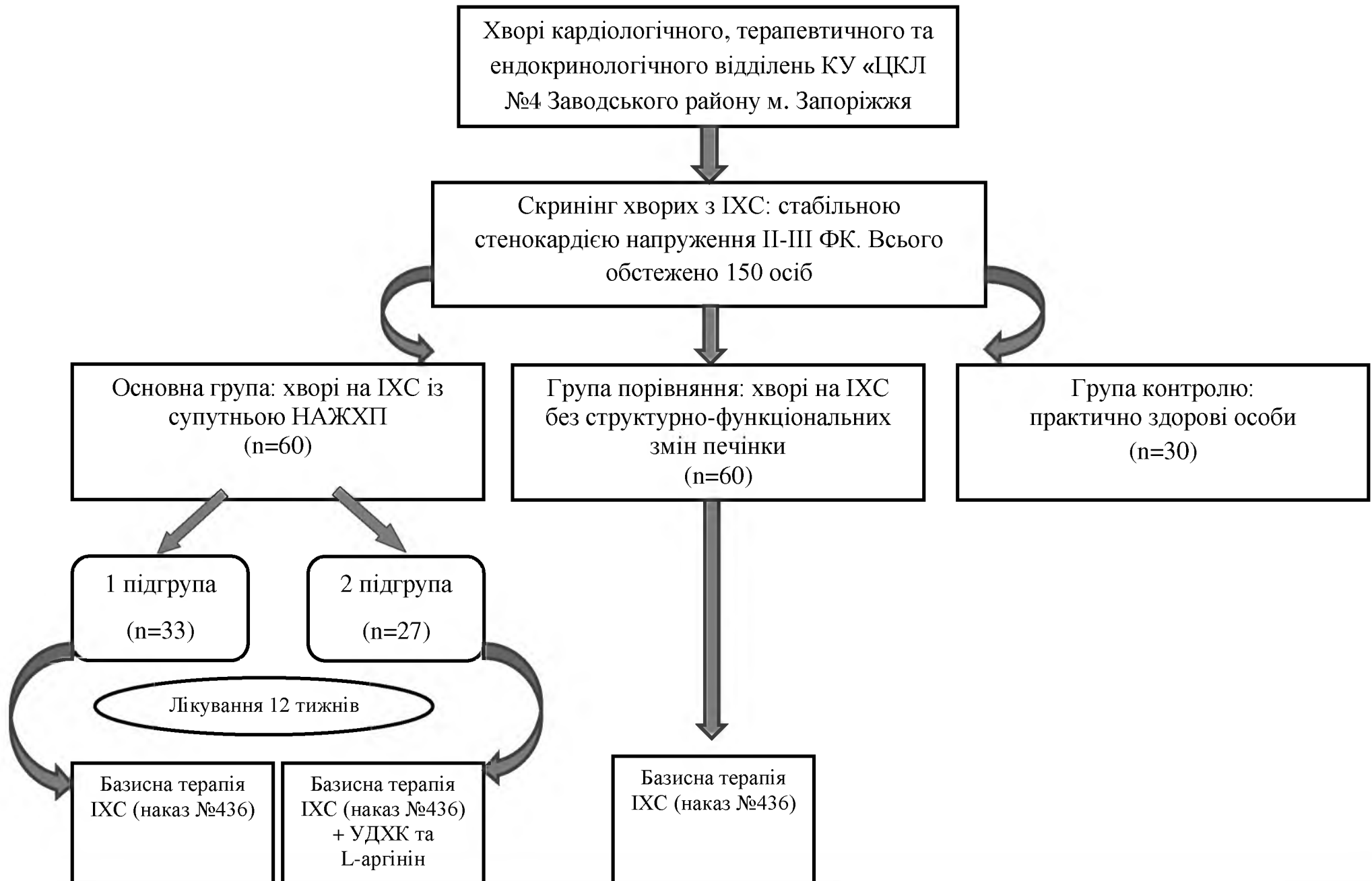


Рисунок 2.1 - Дизайн дослідження

Дизайн роботи погоджено з локальним етичним комітетом (протокол №7 від 27 жовтня 2017 р.) із висновком про відповідність роботи вимогам морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України. Дослідження було заплановане як 12-тижневе, моноцентрове, подвійне відкрите, з елементами рандомізації, що проводиться в паралельних групах.

Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика груп хворих на ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП

Показник, одиниці вимірювання	1 група ІХС та НАЖХП (n=60)	2 група ІХС (n=60)
1	2	3
Вік, роки	58 (44; 64)	60,5 (54; 68)
САТ, мм.рт.ст П	160 (160; 180)	130 (130; 140)
ДАТ, мм.рт.ст П	100 (90; 100)	90 (65; 100)
ЧСС, уд. / хв. П	70,5 (61,0; 75,0)	69 (64; 77)
Тривалість ІХС, роки	5 (4; 7)	5 (3; 7)
Тривалість НАЖХП, роки	4 (1; 9)	---
Інфаркт міокарда в анамнезі, n/%	15/25	12/20
Цукровий діабет 2 типу, n/%	29/48,3	26/43,3
Гіпертонічна хвороба, n/%	49/81,6	45/75
Ожиріння, n/% П	39/65	33/55

Продовження таблиці 2.1

1	2	3
Куріння, n/% П	13/21,66	16/26,6
Дисліпідемія, n/% П	30/50*	20/35
Обтяжена спадковість, n/%	34/56,6	30/50
Примітка 1.* – Вірогідність різниці показників порівняно з хворими на ІХС та НАЖХП і без патології печінки, за критерієм χ^2 ($p < 0,05$). Примітка 2. Дані наведені у вигляді Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅) або абс./%		

За віком хворі були зіставні між собою; за даними об'єктивного обстеження, рівні САТ, ДАТ, ЧСС в порівнюваних групах статистично не відрізнялись один від одного. Згідно з анамнестичними даними, статистично значущих відмінностей щодо середньої тривалості ІХС, наявності перенесеного інфаркту міокарда між групами хворих не виявлено.

Встановлено, що серед пацієнтів основної групи на 43,59% більше хворих, що мають дисліпідемію ($\chi^2=5,32$; $df=1$; $p < 0,05$). Достовірної різниці між двома групами за частотою виявлення інших факторів ризику не встановлено.

Гендерний розподіл хворих основної групи та групи порівняння представлений на рис. 2.2.



Рисунок 2.2 – Гендерний розподіл хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, та групи порівняння

Аналіз гендерного складу не показав ($\chi^2 - p > 0,05$) статистично значущих відмінностей між групами (рис. 2.2): частка жінок склала 45% в групі ІХС, асоційованої з НАЖХП, та 40% – в групі ІХС без патології печінки.

Усі обстежені хворі мали такі ознаки, що характеризують ІХС: стабільну стенокардію напруження – за грудинний біль стискаючого, давлючого, рідше пекучого характеру з іррадіацією у ліве плече, ліву руку, що виникає при фізичному навантаженні (ходьба по рівній місцевості на відстань 100-500 метрів, підйом на 1-2-й поверх) і супроводжується задишкою, серцебиттям, триває до 10 хвилин та купується прийомом нітратів. Характеристика скарг хворих основної групи та групи порівняння з боку серцево-судинної системи представлена на рис. 2.3.



Рисунок 2.3 – Частота реєстрації скарг хворих основної групи та групи порівняння з боку серцево-судинної системи

На рис. 2.4 представлений розподіл скарг з боку травної системи у групі хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП.

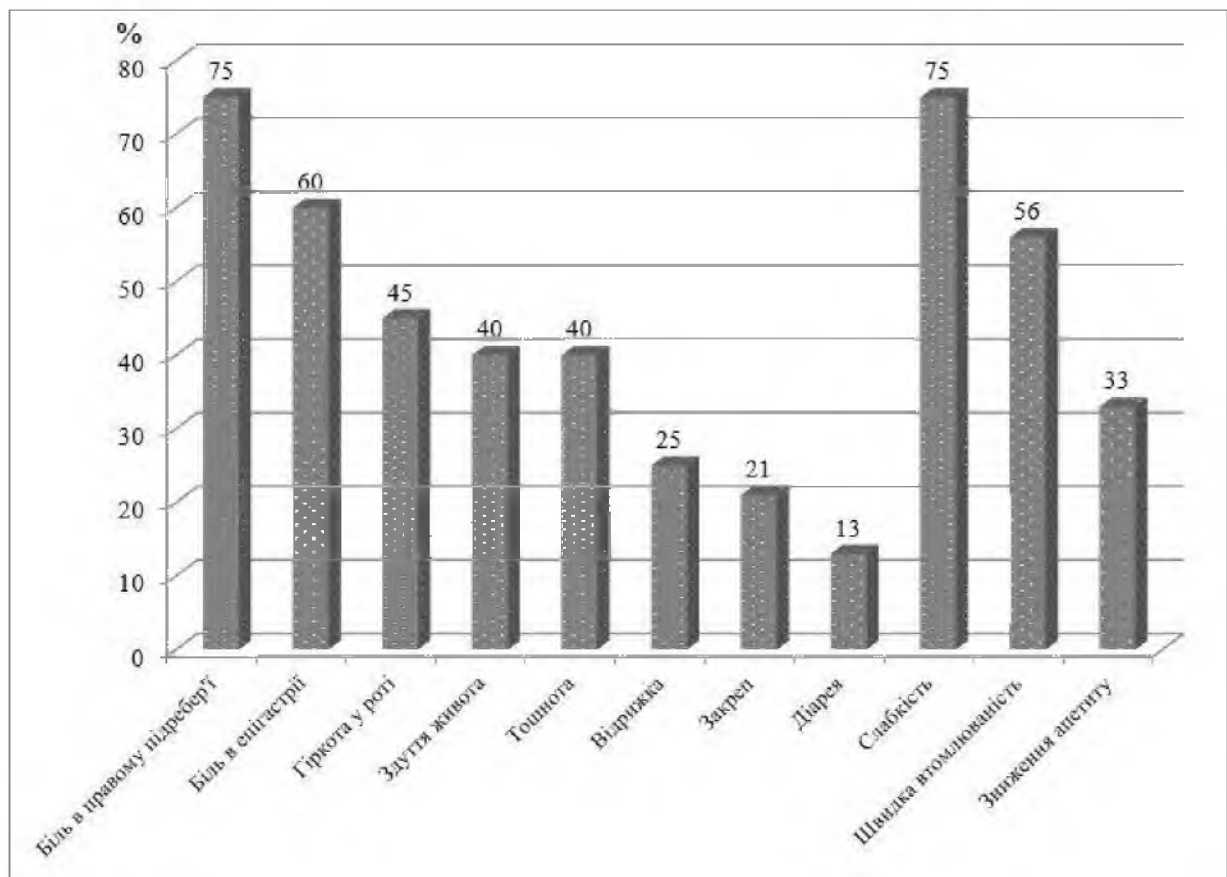


Рисунок 2.4 – Частота реєстрації скарг з боку травної системи у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП

Як видно з рисунка, серед скарг, притаманних НАЖХП, у хворих основної групи домінували абдомінальний больовий синдром: біль в правому підребер'ї відзначали 75% хворих, біль в епігастрії 60%; астеновегетативний синдром: 75% хворих скаржились на загальну слабкість, 56% на швидку втомлюваність та 33% відмічали зниження апетиту. Дещо менша кількість хворих мали скарги, що характерні для диспептичного синдрому, а саме: гіркоту у роті, тошноту та здуття живота відзначали 45%, 40% та 40% пацієнтів відповідно. У значно меншій кількості хворих спостерігались відрижка, закрепи та діарея. Отже, домінуючими у хворих на ІХС з НАЖХП були абдомінальний болевий, диспептичний та астеновегетативний синдроми.

Розподіл хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, за стадією захворювання печінки представлений на рис. 2.5.

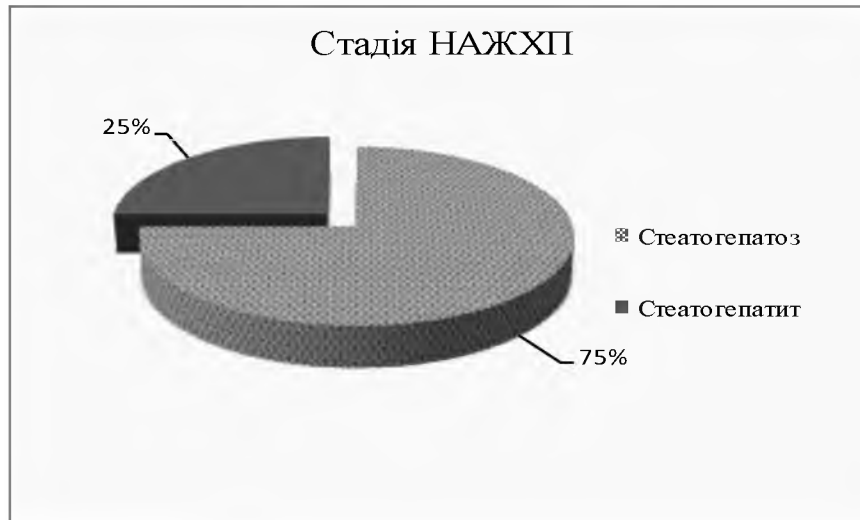


Рисунок 2.5 – Розподіл хворих основної групи за стадією НАЖХП

За даними морфофункціонального дослідження печінки у 45 (75%) хворих виявлений стеатоз S2-S3 стадії за шкалою METAVIR, у 15 (25%) – стеатогепатит мінімального ступеня активності. Фіброз печінки відповідав стадії F0-F2 за шкалою METAVIR.

Характеристика ультрасонографічних ознак НАЖХП у хворих на ІХС наведена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Акустична характеристика печінки у хворих на ІХС з супутньою НАЖХП залежно від активності запального процесу в печінці

Показник, одиниці вимірювання	ІХС та стеатоз печінки (n=45)	ІХС та НАСГ (n=15)
1	2	3
Товщина правої долі печінки, мм	170 (156; 182)	186 (170; 189)
Товщина лівої долі печінки, мм	79 (74; 83)	88 (70; 96)
Підвищення ехогенності паренхіми печінки, n/%	37/82	13/87

Продовження таблиці 2.2

1	2	3
Дистальне загасання ехосигналу, n/%	44/98	14/93
Заокруглення краю печінки, n/%	29/64	11/73
Згладженість судинного малюнка печінки, n/% П	19/42	7/47

Як видно з наведених даних, за акустичними характеристиками хворі з різною активністю запального процесу у печінці достовірно не відрізнялись. Слід зазначити, що найчастіше серед ультрасонографічних синдромів, характерних для НАЖХП як у хворих зі стеатозом печінки, так і в хворих с НАСГ спостерігались підвищення ехогенності паренхіми печінки, дистальне загасання ехосигналу та гепатомегалія.

Хворі отримували традиційну базисну терапію згідно з наказом МОЗ України №436 от 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією напруження». Дані про частоту призначення основних груп препаратів базисної терапії ІХС на момент включення хворих в дослідження наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3 – Частота призначення основних груп препаратів базисної терапії в обстежених пацієнтів на момент включення в дослідження (n/%)

Препарат	1 група ІХС та НАЖХП (n=60)	2 група ІХС (n=60)	P-value
1	2	3	4
β-блокатори	55/91	54/90	p>0,05
ІАПФ	36/60	34/56,6	p>0,05
Антагоністи кальцію	18/30	14/23,3	p>0,05

Продовження таблиці 2.3

1	2	3	4
Діуретики	34/56,6	33/55	p>0,05
Нітрати	17/28,3	15/25	p>0,05
Антиагреганти	56/93,3	55/91,66	p>0,05
Статини	54/90	56/93,3	p>0,05

Кількість хворих, що отримували базисну терапію в порівнюваних групах, статистично не відрізнялась. Нітрати застосовувалися при больовому синдромі або/та при наявності ознак ішемії міокарда (ізосорбід у динітрат перорально 20-40 мг тричі на добу). За відсутності протипоказань використовувались β -адреноблокатори (метопролол в добовій дозі 50-200 мг або карведілол в добовій дозі 12,5-50 мг, або бісопролол в добовій дозі 2,5-10 мг) та інгібітори АПФ (еналаприл в добовій дозі 2,5-20 мг або лізиноприл в добовій дозі 5-20 мг). В залежності від вираженості ліпідних порушень хворі отримували терапію статинами (аторвостатин 20-40 мг на добу або розувостатин 10-20 мг на добу). В якості антиагрегантної терапії пацієнти отримували аспірин в дозі 75 мг на добу. Діуретики та інші препарати використовувались за потребою. Титрація дози препаратів проводилась згідно із загальноприйнятими вимогами.

Методом рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел хворі на ІХС із супутньою НАЖХП розподілені на групи спостереження: 1 підгрупа – 33 хворих, які отримували стандартну базисну терапію ІХС (згідно з наказами МОЗ України від 03.07.2006 № 436, від 02.03.2016 №152 зі змінами від 23.09.2016 №994); 2 підгрупа – 27 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали комбінацію УДХК у дозі 20 мг/кг маси тіла на добу, розділений на 2 прийоми, та 4,2%^{-й} розчин L-аргініну гідрохлориду (Тівортін, ТОВ «Юрія-Фарм») шляхом внутрішньовенної інфузії по 100 мл 1

раз на добу протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування L-аргініну аспартату (Тівортін аспартат, ТОВ «Юрія-Фарм»), по 5мл (1г) три рази на день. Тривалість лікування склала 3 місяці.

Клінічну характеристику хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, залежно від призначеного лікування наведено в табл. 2.4. Слід зазначити, що 1 та 2 підгрупи хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, за віком, статевим складом, а також супутньою патологією та її тривалістю достовірно не відрізнялися.

Таблиця 2.4 – Клінічна характеристика підгруп лікування хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП

Показник, одиниці вимірювання	1 підгрупа базисна терапія (n=33)	2 підгрупа базисна терапія + УДХК та L-аргінін (n=27)	P-value
1	2	3	4
Вік, роки	57 (49; 62)	61 (55; 65)	p>0,05
САТ, мм.рт.ст П	160 (160; 170)	160 (150; 160)	p>0,05
ДАТ, мм.рт.ст П	90 (90; 100)	100 (90; 100)	p>0,05
ЧСС, уд. / хв. П	70,5 (61,0; 75,0)	69 (62,5; 73,0)	p>0,05
Тривалість ІХС, роки	4 (4; 7)	5 (3; 9)	p>0,05
Тривалість НАЖХП, роки	4 (3,5; 8)	4 (2; 9)	p>0,05
Інфаркт міокарда в анамнезі, n/%	7/21	6/22	p>0,05
Цукровий діабет 2 типу, n/%	16/48	13/48	p>0,05
Гіпертонічна хвороба, n/%	27/78	22/81	p>0,05

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4
Ожиріння, n/% П	22/66	17/63	p>0,05
Куріння, n/% П	6/18	7/25	p>0,05
Дисліпідемія, n/% П	16/48	14/51,8	p>0,05
Обтяжена спадковість, n/%	20/60	14/51	p>0,05
Примітка. Результати наведені у вигляді Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) або абс. 1%			

Дані про частоту призначення препаратів базисної терапії в підгрупах лікування хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, наведено в табл. 2.5. За частотою призначення препаратів базисної терапії підгрупи основної групи хворих статистично значуще не відрізнялись.

Таблиця 2.5 – Частота призначення препаратів базисної терапії в підгрупах лікування хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП (n/%)

Препарат	1 підгрупа базисна терапія (n=33)	2 підгрупа базисна терапія + УДХК та L-аргінін (n=27)	P-value
β-блокатори	30/90	25/92,5	p>0,05
ІАПФ	20/60	16/59	p>0,05
Антагоністи кальцію	10/30	8/29	p>0,05
Діуретики	18/54	16/59	p>0,05
Нітрати	8/24	8/29	p>0,05
Антиагреганти	31/93	25/92,5	p>0,05
Статини	29/87	25/92	p>0,05

Обстеження хворих проводили на 1-3 добу лікування а також через 3 місяці після виписки зі стаціонару. Проводили оцінку клінічного стану хворих, антропометричні вимірювання, забір крові для імуноферментного аналізу, реєструвалась ЕКГ, здійснювалось добове моніторування ЕКГ за Холтером та еходоплеркардіоскопія.

2.2 Методи дослідження

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження згідно із загальноприйнятими стандартами: накази МОЗ України від 03.07.2006 №436, від 02.03.2016 №152 зі змінами від 23.09.2016 №994, адаптована клінічна настанова «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014р.) та уніфікований клінічного протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (2014 р.).

Антропометричне дослідження. Антропометричні характеристики включали вимірювання ОТ та обвід стегон (ОС), також проводилося визначення ОТ/ОС (співвідношення обводу талії до обводу стегон). За абдомінальне ожиріння брали значення ОТ більше або дорівнює 102 см у чоловіків та ОТ більше або дорівнює 88 см у жінок, згідно з визначенням NCEP ATR III (2004 р.). Вимірювали зріст хворого (см) та масу тіла (кг) з подальшим розрахунком індексу маси тіла (індекс Кетле) за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (в кг)} / \text{зріст (в м}^2\text{)}$, де ІМТ від 18,5 до 24,9 відповідає нормальному діапазону.

Імуноферментний аналіз. Забір крові проводився з ліктьової вени, силіконовою голкою, самотоком, в поліетиленові пробірки, для отримання плазми в пробірки попередньо вносився 0,5 М розчин ЕДТА.

Для отримання сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хвилин при +37 °С. Відшарували від стінки пастерівською піпеткою згусток, що утворився, інкубували при +4 °С протягом години для ретракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 10 хв при 3000 об/хв, відділяли супернатант і розливали в пробірки типу «Епендорф». Зберігали зразки при температурі –20 °С не більше трьох місяців до проведення дослідження (повторне заморожування або розморожування проб не допускалося). Зразки сироватки були прозорими, без ознак гемолізу, хільозу та бактеріємії.

Визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові виконувалося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (Італія).

Всі пробірки з біоматеріалом одночасно піддавалися пасивному розморожуванню при $t=20^{\circ}$ С протягом 30 хвилин. Потім при особистій присутності автора в підготовленому матеріалі фахівцем лабораторії визначався вміст інсуліну, адипонектину, резистину, СРБ та асиметричного диметиларгініну за стандартними методиками у суворій відповідності з інструкціями виробника. Рівень інсуліну у сироватці крові досліджували за допомогою набору реактивів виробництва фірми Monobind (USA), ADMA – за допомогою набору реактивів Immundiagnostik (Germany), адипонектину та резистину – за допомогою наборів реактивів Mediagnost (Germany), СРБ – за допомогою Biomerica, (USA).

Функціональні проби печінки. Активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), показники тимолової проби, концентрацію загального білірубіну досліджували за загальноприйнятими методиками. Рівень гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ) визначали фотометричним методом з використанням наборів реактивів

PLIVA-Lachema Diagnostika (Чеська Республіка) на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

Ліпідний обмін. Рівень загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів визначали з використанням набору реактивів BIOLATEST компанії PLIVA-Lachema (Чеська республіка) за допомогою автоматичного біохімічного фотометра-аналізатора. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedewald (1972).

Для розрахунку індексу атерогенності (ІА) використовували формулу:

$$IA = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ, \quad (2.1)$$

де ЗХС – рівень загального холестерину (ммоль/л);

ХС ЛПВЩ – рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ммоль/л).

Визначення інсулінорезистентності. Для оцінки ступеня інсулінорезистентності використовували індекс НОМА-ІР, що розраховується на основі базального рівня глюкози (ммоль/л) та базального рівня інсуліну (мкЕД/мл) за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін сироватки (мкМО/мл)} \times \text{глюкоза плазми (ммоль/л)} / 22,5. \quad (2.2)$$

Значення індексу НОМА-ІР понад 2,27 оцінюється як ІР. Також використовували індекс CARO, який розраховувався за формулою:

$$\text{Індекс CARO} = \text{глюкоза плазми (ммоль/л)} / \text{інсулін сироватки (мкМО/мл)} \quad (2.4)$$

Значення $\leq 0,33$ у.о. вказує на ІР, $\geq 0,34$ у.о. – на нормальну толерантність тканин до інсуліну та глюкози.

Електрокардіографія. Дослідження проводилось на 3-канальному електрокардіографі "Юкард 100" ("ЮТАС", Україна) у 12 відведеннях для визначення водія ритму, частоти серцевих скорочень, порушень ритму і провідності, ознак гіпертрофії, ішемічних і рубцевих змін міокарда.

Еходоплеркардіографія. Дослідження проводилось на ультразвуковому діагностичному сканері "MyLab40" фірми «eSaote» (Італія) у М- і В- режимах ехолокації з парастернальної і апікальної позиції датчиком 2,5 МГц згідно з рекомендаціями Американського та Європейського товариства ехокардіографії [199-200]. Визначали розмір лівого передсердя (ЛП), розмір лівого шлуночка в систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) і задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) в діастолу [201].

Для оцінки систолічної функції розраховували кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), ударний об'єм (УО) та фракцію викиду (ФВ) ЛШ за формулою L. Teinholz [202].

Для виявлення гіпертрофії міокарда ЛШ визначали масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ, $\text{г}/\text{м}^2$), відносну товщину стінок (ВТС) за загальноприйнятими формулами. Гіпертрофію міокарда ЛШ діагностували при значенні ІММЛШ більше $115 \text{ г}/\text{м}^2$ у чоловіків та $95 \text{ г}/\text{м}^2$ – у жінок [203].

Для оцінки типу ремоделювання міокарда визначали відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ за стандартною формулою [204].

На підставі значень ІММЛШ і ВТС за A. Ganau [205] виділяли такі типи ремоделювання ЛШ: нормальна геометрія ЛШ – ІММЛШ в межах норми і ВТС менше 0,45; концентричне ремоделювання ЛШ – ІММЛШ в межах норми і ВТС більше 0,45; концентрична гіпертрофія ЛШ – ІММЛШ

більше норми і ВТС більше 0,45; ексцентрична гіпертрофія ЛШ – ІММЛШ більше норми і ВТС менше 0,45.

Діастолічна функція визначалась згідно з консенсусом Європейського кардіологічного товариства та рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії з діагностики діастолічної дисфункції (ДД) (2005 р.) [199, 206]. В межах діагностичної можливості апарату вивчалися показники трансмітрального потоку: максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (V_e) і максимальна швидкість (V_a) наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя, їх відношення (V_e/V_a). Визначали час ізоволюметричного розслаблення (IVRT). На основі ехокардіографічних показників визначали типи ДД: тип з порушенням релаксації (м'яка ДД, або I тип), псевдонормальний тип (помірна ДД, або II тип) та рестриктивний тип (важка ДД, або III тип).

Кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ ЛШ, мм рт. ст.) визначали за формулою T. V. Stork (1989) [207], індекс жорсткості міокарда ЛШ (ІЖМ, мм рт. ст. / мл), (%) визначали за Є. І. Чазовим (1992) [208].

Всім пацієнтам визначали товщину комплексу інтима-медіа ендотелію судин на апараті eSaote Mylab40 (Італія). Методом ультразвукового сканування лінійним датчиком в В-режимі із частотою від 7 до 13 МГц по правій та лівій передній поверхні шиї в положенні пацієнта лежачи на спині із поворотом голови на 45° у протилежний бік проводили дослідження магістральних артерій голови та шиї. Сканували загальні сонні артерії, ВСА. При кожному дослідженні визначали ТКІМ сонних артерій. Враховували середнє арифметичне трьох показників. За нормальне значення приймали ТКІМ менше 0,9 мм, 0,9-1,4 мм розцінювали як потовщення, понад 1,4 мм – формування атеросклеротичної бляшки.

УЗД гепатобіліарної системи. УЗД органів черевної порожнини проводили за допомогою апарату ESAOTE Mylab40у В-режимі візуалізації з конвексним датчиком з частотою хвилі 3,5 мГц. Обстеження пацієнтів

проводили натще. Визначали розміри печінки, жовчного міхура та підшлункової залози. Оцінювали їх контури, структуру та ехогенність. У нормі ехоструктура печінки дрібнозерниста та рівномірна. Внутрішньопечінкові протоки не візуалізуються. Винятком є ділянка злиття лівої і правої печінкових проток діаметром до 3 мм, яка розташована над місцем розгалуження ворітної вени на праву та ліву гілки. Діаметр ворітної вени в нормі не перевищує 14 мм, нижньої порожнистої – 25 мм, вен печінки – 10 мм. УЗД-критеріями стеатозу печінки були: дифузне однорідне підвищення ехогенності паренхіми печінки («біла печінка») вище ехогенності кіркового шару нирок або поперекового м'язу, дрібно- чи середньозернисте ущільнення, ефект дистального затінювання, гіпоехогенність портальних судин (рис. 2.6.)

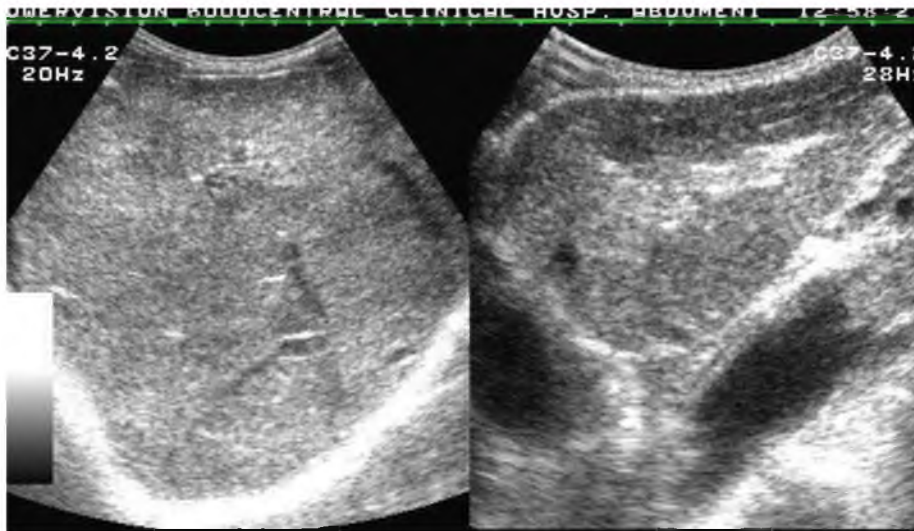


Рисунок 2.6 – Хворий С. УЗД-картина стеатозу печінки

Пункційна біопсія печінки здійснювалася за загальноприйнятою методикою [209], гістологічний аналіз біопсійного матеріалу проводили на базі патогістологічної лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, за консультативною допомогою д.мед.н., професора Туманського В.О. Оцінювали активність запального процесу у печінці, ступінь стеатозу та стадію фіброзу печінки (рис. 2.7).

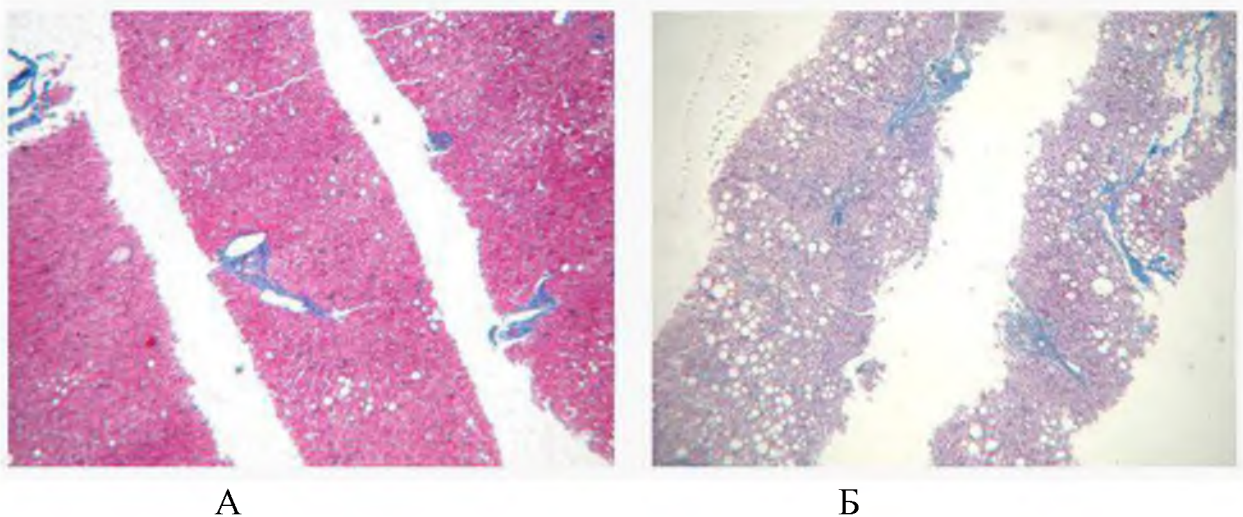


Рисунок 2.7 – А – Хворий С. Неалкогольний стеатогепатит, портальний фіброз без септ (F1). Забарвлення по Маллорі в мод.Слінченко, зб.100X;
 Б – Хворий Р. Неалкогольний стеатогепатит, поширений крупно- і середньокрапельний стеатоз (S3). Забарвлення по Маллорі в мод.Слінченко, зб.100X.

Тест Фібромакс. Застосовувався для неінвазивної оцінки морфології печінки. Для його проведення здійснювали забір венозної крові із наступним визначенням концентрацій АСТ, аполіпропротеїну А1, АЛТ, гамма-глутамілтрансферази, глюкози, загального білірубину, тригліцеридів, загального холестерину, гаптоглобіну та альфа-2-макроглобуліну. Окрім цього, формула розрахунку враховує вік, стать та ІМТ пацієнта. Результати тесту являють собою 5 графічних шкал: SteatoTest демонструє наявність та ступінь жирового гепатозу, ActiTest – ступінь запалення, FibroTest – стадію фіброзу AshTest і NashTest – алкогольного або неалкогольного стеатогепатиту [210]. Тест виконувався у сертифікованій лабораторії Сінево (Synevo) м. Запоріжжя.

Біопсію печінки та тест Фібромакс сумарно проведено 35% хворим на ІХС, коморбідну з НАЖХП.

Добове моніторування ЕКГ за Холтером. Для дослідження ВСР використовували прилад «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна). Вивчали показники ВСР за добу, в денний та нічний періоди. Користувалися часовими та спектральними показниками, прийнятими Робочою групою Європейського товариства кардіологів по вивченню варіабельності серцевого ритму [211]:

- $rMSSD$ – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN інтервалів, виражений в мс;

- $pNN50\%$ – відсоток NN інтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, виражений в %;

- LF – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм в діапазоні 0,04-0,15 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в ms^2 ;

- HF – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм в діапазоні 0,15-0,4 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в ms^2 ;

- LFn – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм, виражена в нормалізованих одиницях.

- HFn – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм, виражена в нормалізованих одиницях.

- LF/HF – відношення симпатовагального балансу, розраховували шляхом ділення значення потужності низькочастотного спектра на значення потужності високочастотного спектра.

Епізоди ішемії міокарда оцінювали за даними запису ЕКГ за допомогою двох біполярних відведень 5-електродного кабеля кардіореєстратора CM-5 – для діагностики епізодів ішемії міокарда нижньої і бокової стінок лівого шлуночка, і CS-2 – для діагностики епізодів ішемії міокарда передньої стінки лівого шлуночка [212]. Також оцінювали наявність та вид порушень серцевого ритму протягом доби.

Критерієм ішемії міокарда за ЕКГ було горизонтальне або кососпадне зниження сегмента ST на 1 мм і більше від вихідного рівня, що супроводжувалось або не супроводжувалось ангінозним синдромом і/або його еквівалентами (задишкою, відчуттям серцебиття, іррадіацією болю в ліву лопатку, ліву руку та ін.), що було оцінено за щоденниками пацієнтів. Оцінювали такі показники: тривалість депресії сегмента ST протягом доби (по обох каналах), виражена у хвилинах; тривалість максимального епізоду депресії сегмента ST, хвилини; рівень депресії сегмента ST, мкВ та максимальний рівень депресії у вигляді максимальної амплітуди зміщення нижче ізолінії (по обох каналах), мкВ.

2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми "Statistica 6.0 for Windows" (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5). Окремі статистичні процедури й алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова-Смирнова (D) і Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Кількісні ознаки були представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q_{25} ; Q_{75}) (медіана, 25 і 75 перцентіль) залежно від виду розподілу. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Для оцінки взаємозв'язків між показниками

використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена при інших видах розподілу. Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти виявлення показників, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості.

Для оцінки діагностичної значущості застосовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic) за допомогою побудови характеристичних кривих залежності чутливості і специфічності досліджуваних ознак і розрахунком площі під робочою характеристичною кривою (AUC). Чутливість виражається відсотком правильно виявлених позитивних станів у всіх осіб, що мають досліджувану патологію (показує, наскільки правильно тест виявляє хворих), а специфічність – це відсоток правильно виявлених негативних станів (наскільки правильно тест виявляє людей, що не мають досліджуваної патології (здорових)). Отже, чутливість тесту – це його здатність виявляти наявність захворювання, а специфічність – здатність виявляти його відсутність. Найбільше значення площі під ROC-кривою характеризувало найвищу діагностичну цінність показника (найкраще співвідношення між чутливістю і специфічністю щодо досліджуваного явища).

Для кількісної оцінки взаємозв'язку між впливом певного чинника та видом патологічних змін проводили аналіз відносного ризику (ВР) – відношення частоти настання результату в осіб, які зазнавали впливу фактора ризику, до частоти настання результату в осіб, що не мали впливу фактора ризику. При ВР >1 ймовірність розвитку несприятливого результату в групі впливу фактора ризику вище, а при ВР < 1 нижче, ніж у осіб без впливу фактора ризику. Залежність ефективності комбінованого лікування із включенням УДХК та L-аргініну від рівня біомаркерів у хворих основної групи було проаналізовано шляхом математичного моделювання з побудовою бінарного дерева рішень.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ
СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ
У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

3.1 Особливості антропометричних параметрів, вуглеводного, ліпідного обміну та функціонального стану печінки у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки

Дані антропометричного дослідження хворих на ІХС залежно від наявності НАЖХП представлені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Дані антропометричного дослідження хворих на ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС та НАЖХП (n=60)	2 група ІХС (n=60)
Зріст, м	164,0 (158,0; 176,0)	173,5 (163,0; 176,0)
Маса тіла, кг	91,5 (76,0; 101,0)	80,0 (75,0; 92,0)
ІМТ, кг/м ²	31,24 (28,73; 37,62)*	28,73 (27,70; 31,88)
ОТ, см	94,82 (88,50; 105,10)*	89,13 (79,30; 101,60)
ОС, см	96,5 (85,0; 106,0)	85,1 (80,0; 95,0)
ОТ/ОС	1,01 (0,77; 1,12)	0,90 (0,83; 1,12)

Примітка. * – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з НАЖХП і без патології печінки ($p < 0,05$).

У пацієнтів обстежуваних груп виявлені значущі відмінності в антропометричних показниках. Так, у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, ІМТ переважав на 8,73%, ОТ на 6,38% хворих на ІХС без патології печінки ($p < 0,05$). Також в основній групі спостерігали тенденцію до збільшення ОС та співвідношення ОТ/ОС.

Параметри вуглеводного обміну та показники інсулінорезистентності у хворих на ІХС залежно від наявності НАЖХП наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Параметри вуглеводного обміну та показники інсулінорезистентності у хворих на ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=30)	1 група ІХС та НАЖХП (n=60)	2 група ІХС (n=60)
Глюкоза, ммоль/л	4,20 (4,10; 4,72)	5,00 (4,10; 5,80)	4,35 (3,90; 4,90)
Інсулін, мкОд/мл	3,57 (3,43; 5,33)	17,00 (6,33; 22,77)*#	7,41 (0,57; 13,50)
Індекс НОМА- ІР	0,66 (0,62; 0,99)	3,37 (1,50; 5,80)*#	1,43 (0,68; 1,73)
Індекс CARO	1,03 (0,83; 1,19)	0,30 (0,22; 0,88)*#	0,61 (0,38; 0,76)
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); Примітка 2. # – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з НАЖХП і без патології печінки ($p < 0,05$).			

При аналізі показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності виявлено такі зміни: за рівнем глюкози між групами вірогідної різниці не було; у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) збільшення рівня інсуліну у порівнянні зі здоровими особами (у 4,75 раза) та з хворими на ІХС без структурно-функціональних змін печінки (у 2,42 раза). Аналогічну спрямованість спостерігали і за показником індексу НОМА. Виявлено його збільшення у порівнянні зі здоровими особами в 5

разів, з хворими на ІХС – у 2,35 раза відповідно ($p < 0,05$). Індекс CARO був менше у хворих основної групи у 3,43 раза порівняно зі здоровими особами та у 2 рази порівняно із хворими на ІХС без коморбідної патології ($p < 0,05$).

Особливості стану ліпідного спектра у хворих на ІХС в залежності від наявності НАЖХП представлені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Особливості стану ліпідного спектра у хворих на ІХС в залежності від наявності супутньої НАЖХП, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=30)	1 група ІХС та НАЖХП (n=60)	2 група ІХС (n=60)
ЗХС, ммоль/л	4,84 (4,57; 6,32)	5,67 (4,24; 6,29)	5,01 (4,21; 5,55)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,86 (2,14; 4,29)	3,20 (2,79; 3,57)	3,91 (3,35; 4,10)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,20 (1,12; 1,48)	0,96 (0,86; 1,34)	1,11 (0,75; 1,37)
ТГ, ммоль/л	1,06 (1,05; 1,13)	2,27 (1,28; 2,75)*#	1,66 (0,80; 1,95)*
ІА	2,45 (2,05; 3,19)	3,63 (3,42; 3,81)	3,03 (2,13; 3,76)
Примітка 1.* – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); Примітка 2. # – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з НАЖХП і без патології печінки ($p < 0,05$).			

Як видно з наведених даних, рівень тригліцеридів у хворих на ІХС та НАЖХП був вірогідно у 2 рази більше порівняно з групою контролю та на 36% – порівняно з пацієнтами без патології печінки ($p < 0,05$). У хворих на ІХС спостерігалась тенденція до збільшення рівня ЗХС, порівняно з контрольною групою, незалежно від наявності НАЖХП. Також відмічали тенденцію до збільшення рівнів загального холестерину, ЛПНЩ, індексу атерогенності та зменшення холестерину ЛПВЩ в обох групах хворих.

При порівнянні показників ліпідного обміну у хворих із НАЖХП залежно від вираженості запалення у печінці (рис. 3.1) виявлено, що у хворих на ІХС з НАСГ індекс НОМА на 25% вище, а рівень ЛПВЩ на 11% нижче порівняно з пацієнтами зі стеатозом печінки ($p < 0,05$).

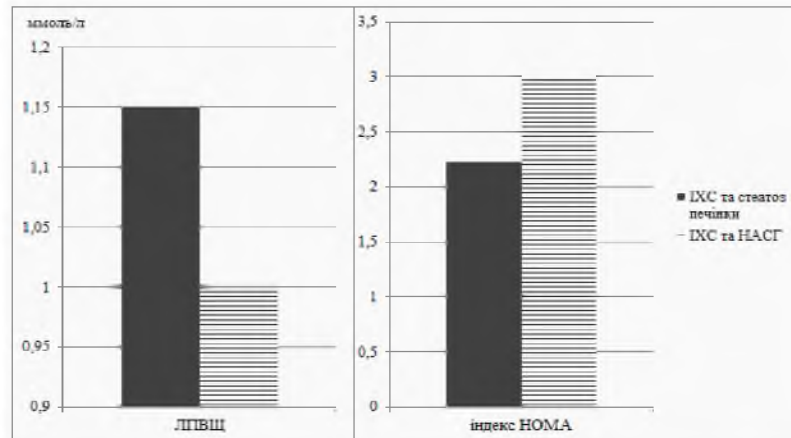


Рисунок 3.1 – Рівень ЛПВЩ та індекс НОМА у хворих на ІХС з НАЖХП залежно від активності запального процесу у печінці

Особливості функціонального стану печінки у пацієнтів з ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Характеристика функціонального стану печінки у пацієнтів з ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=30)	1 група ІХС та НАЖХП (n=60)	2 група ІХС (n=60)
1	2	3	4
АЛТ, мкмоль/ч×мл	0,55 (0,34; 0,68)	0,73 (0,44; 0,82)	0,61 (0,51; 0,79)
АСТ, мкмоль/ч×мл	0,45 (0,26; 0,63)	0,49 (0,33; 0,72)	0,44 (0,38; 0,58)
Білірубін, мкмоль/л	8,00 (3,20; 11,70)	14,45 (8,75; 18,00)	14,35 (10,00; 17,30)
Тимолова проба, од.	1,86 (0,76; 3,43)	3,02 (2,00; 3,86)	2,33 (1,61; 3,00)

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
ЛФ, нмоль/(с*л)	1185,71 (1016,32; 1278,10)	3772,72 (3572,54; 4850,64) ^{#*}	2802,59 (2602,41; 2894,99)
ГГТ, од/л	5,68 (2,72; 10,14)	11,62 (6,68; 26,70) ^{#*}	8,90 (4,45; 11,10) [*]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,05); Примітка 2. # – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з НАЖХП і без патології печінки (p<0,05).			

У хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, спостерігалось достовірне (p<0,05) збільшення рівня лужної фосфатази у 3,18 раза порівняно з групою контролю та в 1,35 раза порівняно з хворими на ІХС без патології печінки. Сироватковий ГГТ у хворих на ІХС з НАЖХП був у 2 рази вищим порівняно зі здоровими особами та на 30% вищим, ніж у хворих на ізольовану ІХС (p<0,05). Також відмічали тенденцію до збільшення рівня тимолової проби у хворих із коморбідним перебігом ІХС та НАЖХП порівняно зі здоровими особами та хворими на ІХС. При цьому у хворих на ІХС з НАСГ рівень АЛТ на 39% вище, АСТ на 38% вище (рис. 3.2) порівняно з хворими на ІХС зі стеатозом печінки (p<0,05). За іншими параметрами функціонального стану печінки суттєвої різниці між групами не виявлено.

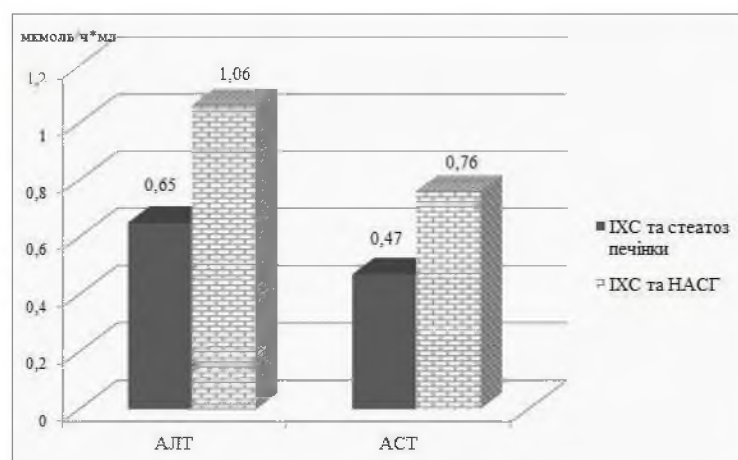


Рисунок 3.2 – Маркери цитолітичного синдрому у хворих на ІХС та НАЖХП залежно від активності запального процесу у печінці

Для оцінки взаємозв'язку між функціональним станом печінки та антропометричними даними, параметрами ліпідного спектра, показниками інсулінорезистентності у пацієнтів з ІХС, коморбідною з НАЖХП, проведений кореляційний аналіз. Виявлені зв'язки між АЛТ та ІМТ ($r=+0,60$; $p<0,05$), індексом НОМА ($r=+0,46$; $p<0,05$), ЗХС ($r=+0,68$; $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=+0,58$; $p<0,05$); АСТ та індексом атерогенності ($r=+0,78$; $p<0,05$), індексом НОМА ($r=+0,60$; $p<0,05$), глюкозою крові ($r=+0,69$; $p<0,05$); ГГТ та рівнем інсуліну ($r=+0,64$; $p<0,05$), індексом CARO ($r=+0,46$; $p<0,05$), ТГ ($r=+0,41$; $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=+0,40$; $p<0,05$), індексом атерогенності ($r=+0,50$; $p<0,05$); ЛФ та ЛПВЩ ($r=-0,58$; $p<0,05$) свідчать про асоціацію індикаторів цитолітичного та холестатичного синдромів з метаболічними порушеннями у хворих на ІХС з супутньою НАЖХП.

Таким чином, до клініко-біохімічних особливостей хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, можна віднести наявність гіпертригліцеридемії, інсулінорезистентності (підвищення рівня інсуліну, індексу НОМА і зменшення індексу CARO), зростання ІМТ та ОТ, достовірне переважання рівня індикаторів холестази (ГГТ та ЛФ), ступінь вираженості яких залежить від активності запального процесу в печінці.

3.2 Показники структурно-функціонального стану серця та судин у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки

Особливості структурно-функціональні показників серця, що відображають процеси кардіального ремоделювання, у хворих на ІХС в залежності від наявності супутньої НАЖХП наведені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Структурно-функціональні характеристики серця у хворих на ІХС в залежності від наявності супутньої НАЖХП, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС та НАЖХП (n=60)	2 група ІХС (n=60)
1	2	3
Ао, см	3,30 (2,98; 3,40)	3,20 (3,10; 3,60)
ЛПД, см	3,70 (3,50; 3,90)	3,80 (3,30; 4,20)
КДР ЛШ, см	4,70 (4,60; 5,00)	4,84 (4,70; 5,02)
КДО ЛШ, мл	114,34 (104,80; 127,44)	108,80 (98,33; 125,94)
КСР ЛШ, см	3,20 (3,00; 3,40)	3,30 (3,20; 3,70)
КСО ЛШ, мл	35,59 (31,15; 47,78)	34,01 (28,29; 40,51)
КДТ ЛШ, мм рт. ст.	13,69 (11,12; 14,72)	12,95 (11,37; 16,43)
ІЖМ, мм рт. ст./мл	0,18 (0,12; 0,21)*	0,12 (0,10; 0,15)
ТМШПД, см	1,30 (1,12; 1,30)	1,30 (1,12; 1,30)
ТЗСЛШД, см	1,30 (1,20; 1,35)*	1,15 (1,00; 1,20)
ВТС ЛШ, у.о.	0,55 (0,40; 0, 60)*	0,45 (0,44; 0,57)
ФВ, %	49,00 (45,00; 51,00)	53,45 (50,00; 56,00)
ММЛШ, г	234,00 (200,00; 266,00)*	213,00 (196,00; 220,00)

Продовження таблиці 3.5

1	2	3
ІММЛШ, г/м ²	116,00 (111,00; 130,00) *	106,00 (106,00; 125,00)
ПШД, см	37,00 (34,00; 38,00)	36,00 (35,00; 37,00)
ППД, см	1,72 (1,70; 1,80)	1,80 (1,70; 2,00)
Стінка ПШД, см	0,31 (0,30; 0,42)	0,33 (0,26; 0,40)
ТКІМ, мм	1,15 (1,00; 1,20)*	0,94 (0,90; 1,00)
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з НАЖХП і без патології печінки (p<0,05).		

За розмірами та об'ємами порожнин лівого шлуночка і лівого передсердя досліджувані групи достовірно не відрізнялися, спостерігали лише тенденцію до збільшення КДО ЛШ у хворих із коморбідним перебігом.

У хворих на ІХС з НАЖХП, порівняно з хворими на ІХС без супутньої патології печінки, спостерігалась достовірно більша товщина задньої стінки ЛШ на 13% (p<0,05), відносної товщини стінки ЛШ на 22 % (p<0,05), маси міокарда на 10 % (p<0,05) та індексу маси міокарда ЛШ на 9,5 % (p<0,05), що свідчить про більший ступінь гіпертрофії лівого шлуночка у даної категорії хворих. ІЖМ ЛШ у хворих з коморбідною патологією переважав відповідний показник групи порівняння на 33% (p<0,05). У хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, на відміну від групи порівняння, ФВ мала тенденцію до зменшення. Лінійні та об'ємні показники ЛШ у хворих на ІХС залежать від стадії НАЖХП та пов'язані з активністю запального процесу у печінці. Так, (рис. 3.3) у хворих на ІХС з НАСГ КДР ЛШ на 10% та КДО ЛШ на 9,89% переважають аналогічні параметри у хворих на ІХС зі стеатозом печінки (p<0,05).

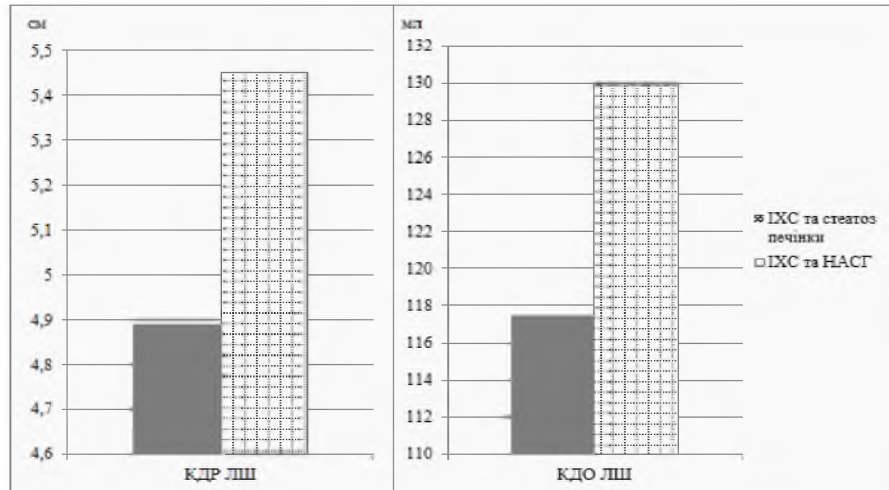


Рисунок 3.3 – Лінійні та об'ємні показники ЛШ у хворих на ІХС та НАЖХП залежно від активності запального процесу у печінці

Показники трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС, асоційовану з неалкогольною жирною хворобою печінки, наведені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6 – Показники трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС в залежності від наявності супутньої неалкогольної жирної хвороби печінки, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС та НАЖХП (n=60)	2 група ІХС (n=60)
Ve, м/с	68 (40; 75)*	74 (47; 68)
Va, м/с	85 (60; 87)	79 (64; 71)
Ve/Va	0,80 (0,67; 0,89)*	0,94 (0,69; 1,02)
IVRT, мс	108 (100; 117)*	97 (95; 105)
Примітка1. * – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з НАЖХП і без патології печінки (p<0,05).		

Серед показників трансмітрального кровотоку у хворих з поєднаним перебігом ІХС та НАЖХП виявлено достовірне зниження швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (V_e) на 10 % у порівнянні з пацієнтами без структурно-функціональних змін печінки ($p < 0,05$), при відсутності такої різниці для швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ (V_a). У хворих з ІХС та НАЖХП спостерігалось достовірно менше співвідношення V_e/V_a на 17,5%, порівняно з хворими без НАЖХП ($p < 0,05$). Період ізovolюмічного розслаблення ЛШ у хворих основної групи на 11,34% перевищував аналогічний показник хворих на ІХС без НАЖХП ($p < 0,05$), що свідчить про більший ступінь вираженості порушення релаксації ЛШ у хворих з НАЖХП.

Частота виявлення діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ІХС залежно від наявності НАЖХП представлена на рис. 3.4.

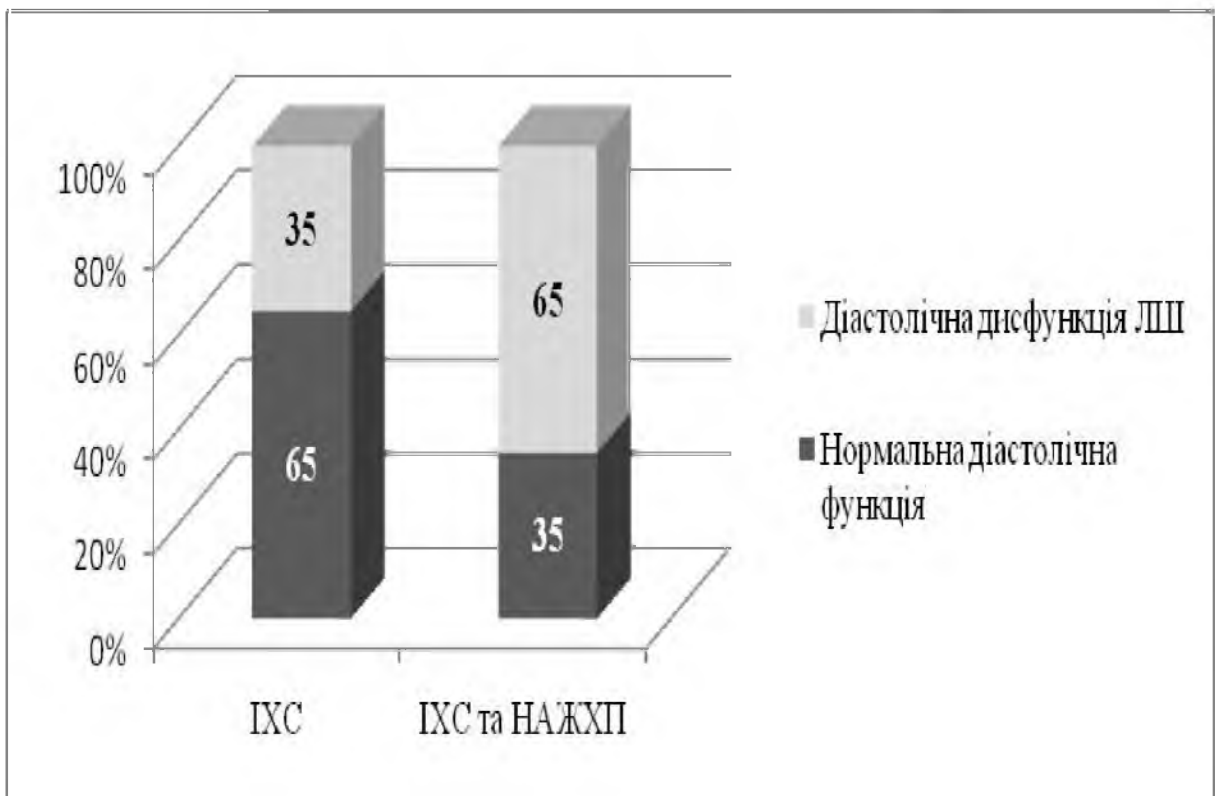


Рисунок 3.4 – Частота виявлення діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП

Як видно з наведеного рисунку, в групі хворих на ІХС і НАЖХП виявлено значно більшу кількість хворих, які мали діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДД ЛШ), порівняно із групою хворих без структурно-функціональних порушень печінки ($\chi^2 = 3,27$; $p < 0,05$).

Суттєвої різниці між групами за типом ДД не виявлено: у всіх групах хворих переважала діастолічна дисфункція за типом порушення релаксації (97% – в групі ІХС, 98% – у групі ІХС з НАЖХП).

Не виявлено статистично вірогідних змін показників діастолічної функції залежно від активності запального процесу в печінці.

Розподіл типів геометричної моделі і ГЛШ у хворих на ІХС залежно від наявності НАЖХП наведено на рис. 3.5.

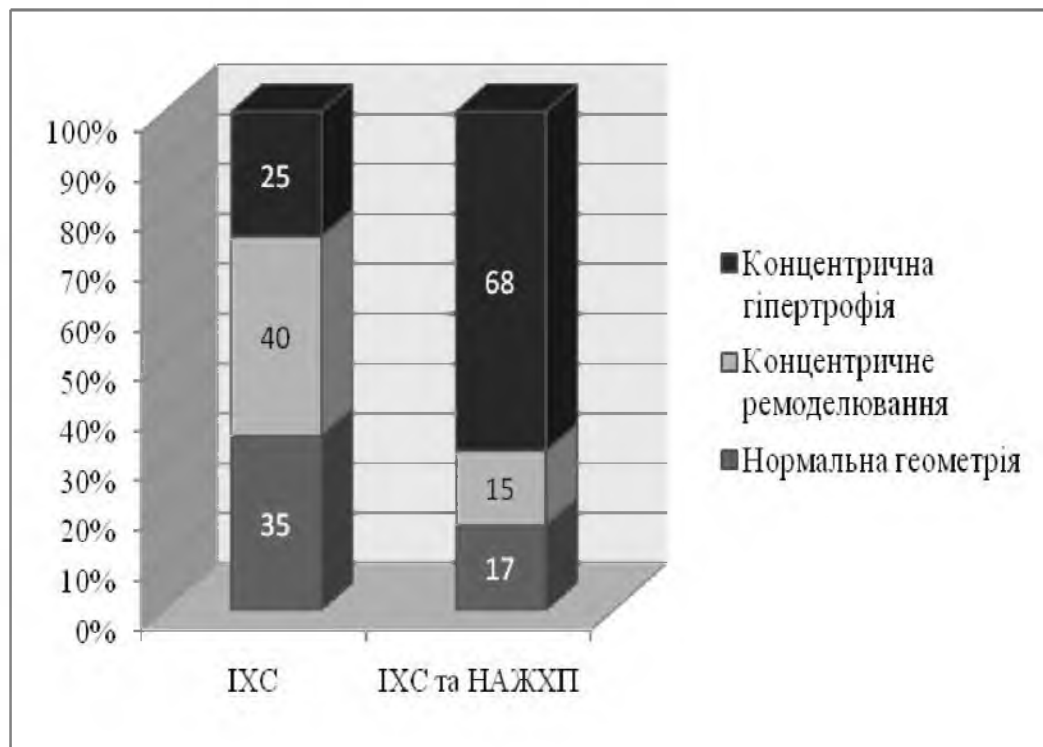


Рисунок 3.5 – Розподіл типів геометричної моделі і ГЛШ у хворих на ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП

Встановлено, що найбільш прогностично несприятливий тип ремоделювання – концентрична гіпертрофія, спостерігається у 68% хворих,

концентричне ремоделювання – у 17 %, нормальна геометрія ЛШ – 15%. В групі хворих на ІХС без супутньої патології печінки виявлено переважання концентричного ремоделювання – у 40% хворих, тоді як концентрична гіпертрофія зареєстрована у 25%, нормальна геометрія ЛШ – у 35%. Водночас ексцентричне ремоделювання не виявлено в жодній групі хворих на ІХС. Таким чином, у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, суттєво переважає кількість хворих з концентричною гіпертрофією ЛШ, порівняно з хворими без НАЖХП ($\chi^2=5,241$; $df=1$; $p<0,05$).

Товщину комплексу інтима-медіального сегмента у хворих на ІХС залежно від наявності НАЖХП представлено на рис. 3.6.

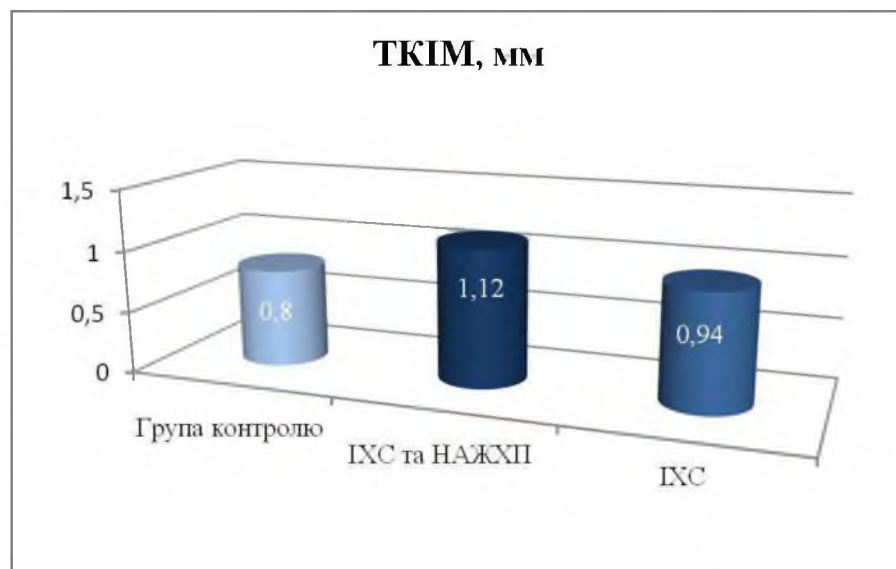
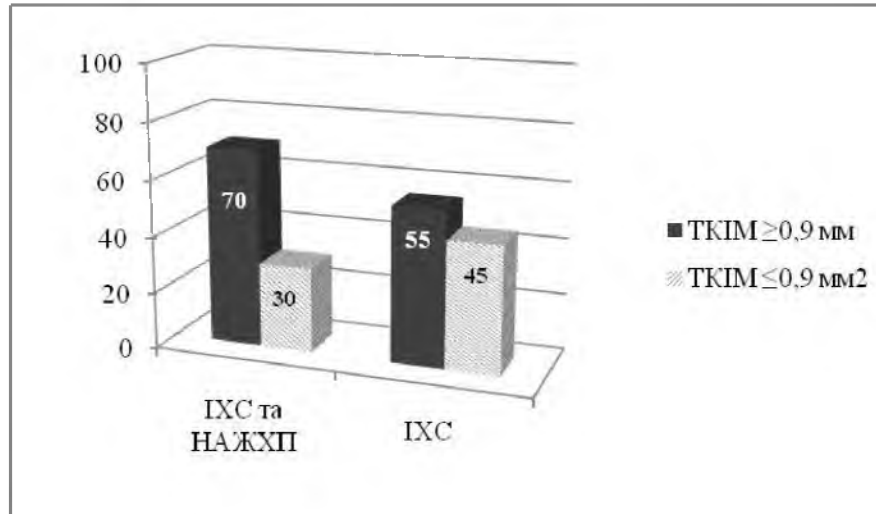


Рисунок 3.6 – Товщина комплексу інтима-медіа у хворих на ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП

Як видно з рисунку, товщина комплексу інтима-медіа суттєво переважала у групі хворих з коморбідною патологією: 1,12 проти 0,8 порівняно зі здоровими особами, та 1,12 проти 0,94 у хворих на ІХС ($p<0,05$).

Частоту реєстрації потовщення комплексу інтима-медіа у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП та у групі порівняння наведено на рис. 3.7.



Примітка. # – вірогідність різниці показника порівняно з хворими на ІХС, за критерієм χ^2 , ($p < 0,05$).

Рисунок 3.7 – Частота реєстрації потовщення комплексу інтима-медіа у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП та у групі порівняння

Аналіз частоти реєстрації потовщення комплексу інтима-медіа показав, що серед пацієнтів основної групи зустрічалось на 15% більше осіб з показником $TKIM \geq 0,9$ мм ($\chi^2=4,89$; $df=1$; $p < 0,05$). За товщиною комплексу інтима-медіа та частотою її потовщення хворі на ІХС та НАЖХП залежно від активності запального процесу у печінці статистично не відрізнялись.

У групі хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, встановлено наявність кореляційних зв'язків між функціональними пробами печінки та показниками кардіогемодинаміки: АСТ та ТМШП ($r=+0,48$; $p < 0,05$); АЛТ та КДР ЛШ ($r=+0,52$; $p < 0,05$), АЛТ та ІММ ЛШ ($r=+0,61$; $p < 0,05$), АЛТ та співвідношенням Ve/Va ($r=+0,60$; $p < 0,05$), ГГТ та порожниною ЛП ($r=+0,63$; $p < 0,05$), ГГТ та порожниною ПШ ($r=+0,48$; $p < 0,05$); ЛФ та КДО ЛШ ($r=+0,45$; $p < 0,05$); АСТ та ТЗСЛШ ($r=+0,57$; $p < 0,05$), , що може свідчити про участь супутньої патології печінки у процесах кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ІХС.

Виявлено взаємозв'язки між компонентами метаболічного синдрому і параметрами кардіогемодинаміки: ІМТ та ІММЛШ ($r=+0,66$; $p<0,05$), ІМТ та Va ($r=+0,88$; $p<0,05$), глюкозою та ЗСЛШ ($r=+0,55$; $p<0,05$), концентрацією загального холестерину та ЗСЛШд ($r=+0,77$; $p<0,05$), рівнем глюкози крові та ІVRT ($r=+0,75$; $p<0,05$).

Отже, хворим на ІХС, поєднану з НАЖХП, порівняно з хворими без патології печінки, властиві структурно-функціональні порушення ЛШ у вигляді збільшення ІММ ЛШ, ЗСЛШд, ВТС ЛШ, тенденції до зменшення ФВ ЛШ в поєднанні з потовщенням комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії. При наявності ІХС, коморбідної з НАЖХП, спостерігається збільшення кількості хворих з концентричною гіпертрофією, систолічною та діастолічною дисфункцією ЛШ, ознаками ремоделювання судин. Лінійні і об'ємні показники ЛШ залежать від стадії НАЖХП та пов'язані з активністю запального процесу в печінці.

3.3 Особливості ектопічної активності міокарда та змін варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жирною хворобою печінки

Показники добового моніторингу ЕКГ у хворих на ІХС в залежності від наявності НАЖХП представлені в табл. 3.7.

При аналізі даних добового моніторингу ЕКГ у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП спостерігали більшу частоту серцевих скорочень в середньому за день на 12% ($p<0,05$), порівняно з групою зіставлення. За іншими показниками ЧСС групи істотно не відрізнялись. Виявлено тенденцію до збільшення кількості епізодів виникнення синусової тахікардії та їх тривалості.

Таблиця 3.7 – Показники добового моніторингу ЕКГ у хворих на ІХС в залежності від наявності супутньої НАЖХП, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС та НАЖХП (n=60)	2 група ІХС (n=60)
Середня ЧСС увесь період, уд. за хв.	69 (64; 77)	65 (60; 74)
Середня ЧСС за день, уд. за хв.	75 (67; 83)*	67 (62; 79)
Середня ЧСС вночі, уд. за хв.	64 (56; 69)	60 (60; 64)
Циркадний індекс	1,18 (1,13; 1,22)	1,17 (1,12; 1,25)
Мінімальна ЧСС увесь період, уд. за хв.	51 (45; 55)	47 (45; 48)
Максимальна ЧСС увесь період, уд. за хв.	115 (97; 126)	127 (98; 142)
Кількість епізодів тахікардії, еп/доб	18 (3; 110)	12 (3; 157)
Тахікардії, хвилини	29,0 (2,0; 163,0)	12,0 (1,5; 233,0)
Шлуночкова екстрасистоля, еп/доб	89 (19; 290)*	13 (4; 225)
Надшлуночкова екстрасистоля, еп/доб	127 (13; 259)	164 (62; 199)
Тривалість депресії ST, хв/доб	13,5 (7,7; 23,0)	11,0 (7,0; 16,0)
Депресія сегмента ST, мкВ	184,0 (140,0; 235,0)*	85,7 (4,5; 167,0)
Епізод максимальної тривалості депресії сегмента ST, хвилини	10,5 (7,0; 13,0)*	8,0 (4,0; 8,0)
Максимальна депресія ST, мкВ	103,5 (81,0; 118,0)	87,5 (85,0; 112,0)
Примітка. * – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з НАЖХП і без патології печінки (p<0,05).		

У хворих основної групи реєстрували значно довшу загальну тривалість депресії сегмента ST на 22,5% ($p < 0,05$), більш глибоку депресію сегмента ST, у 2,14 раза ($p < 0,05$) та довшу тривалість максимального епізоду депресії сегмента ST, на 30 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими без патології печінки. У хворих на ІХС з НАЖХП протягом доби у 6,8 раза частіше спостерігалися шлуночкові екстрасистоли I-II класу за В. Lown ($p < 0,05$). За частотою реєстрації надшлуночкової екстрасистолиї достовірних відмінностей між групами не виявлено.

Показники варіабельності серцевого ритму, за результатами добового моніторування ЕКГ за Холтером, у хворих на ІХС в залежності від наявності НАЖХП наведені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8 – Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС в залежності від наявності супутньої НАЖХП, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС та НАЖХП (n=60)	2 група ІХС (n=60)
1	2	3
Активний період		
mRR, мс	817,5 (749,0; 878,0)*	887,0 (775,0; 990,0)
SDNNi, мс	38,4 (33,3; 45,5)*	55,4 (50,1; 65,4)
RMSSD, мс	15,5 (12,0; 17,0)*	26,0 (21,0; 28,0)
pNN50, %	0,95 (0,20; 1,60)*	6,20 (1,90; 7,60)
TP, мс ²	1466 (1076; 2049)	3023 (2486; 4209)

Продовження таблиці 3.8

1	2	3
ULF, мс ²	447,5 (330,0; 718,0)	814,0 (636,0; 1023,0)
VLF, мс ²	689,5 (491,0; 912,0)	1483,0 (1178,0; 1714,0)
LF, мс ²	381,0 (294,0; 761,0)*	231,0 (164,0; 456,0)
LFn, %	79,6 (67,5; 84,3)	74,4 (60,3; 80,4)
HF, мс ²	79,0 (44,0; 161,0)*	139,0 (92,0; 304,0)
HFn, %	24,6 (18,9; 32,5)	25,6 (19,6; 37,3)
LF/HF	3,1 (2,1; 4,3)*	2,6 (1,5; 3,9)
Пасивний період		
mRR, мс	939 (868; 1069)	1001 (951; 1002)
SDNNi, мс	41,2 (31,0; 53,8) *	66,4 (52,0; 90,0)
RMSSD, мс	21,5 (18,0; 24,0) *	40,0 (24,0; 58,0)
pNN50, %	2,5 (0,9; 4,5) *	13,0 (3,8; 22,2)
TP, мс ²	1670 (905; 2742) *	4273 (2657; 7826)
ULF, мс ²	318 (196; 389) *	757 (310; 989)
VLF, мс ²	863 (454; 1304) *	1746 (1219; 3447)
LF, мс ²	823,0 (401,0; 1156,0)*	401,0 (161,0; 729,0)

Продовження таблиці 3.8

1	2	3
LFn, %	75,6 (54,4; 79,8)	69,4 (57,7; 78,0)
HF, мс ²	140,0 (72,0; 335,0)*	362,0 (186,0; 635,0)
HFn, %	24,4 (20,2; 45,6)	28,2 (21,8; 45,6)
LF/HF	3,1 (1,2; 3,9)*	2,5 (1,5; 3,6)
Примітка. * – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з НАЖХП і без патології печінки (p<0,05).		

Порівняльний аналіз часових показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС з НАЖХП виявив вірогідне зменшення стандартного відхилення NN інтервалів (SDNNi), що відображає сумарну активність ВСР, на 44% в активний та на 61% в пасивний період (p<0,05); середньоквадратичного відхилення різниці послідовних інтервалів NN (RMSSD) на 67% в активному періоді та на 86 % в пасивному (p<0,05); відсотка суміжних NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мсек (pNN50) як в активному, так і в пасивному періодах у 6,5 та 5 разів відповідно (p<0,05). Відмічені особливості вегетативного статусу хворих з ІХС та НАЖХП можуть мати несприятливе прогностичне значення у цієї категорії хворих, оскільки доведено, що низька ВСР асоціюється з високим ризиком розвитку аритмій і раптової серцевої смерті.

Спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму показав вірогідне збільшення LF на 40% в активному і на 51% в пасивному періодах, поруч із достовірним зменшенням показника HF на 43% в активному та на 61% у пасивному періодах, що відображає парасимпатичні впливи на серцеву діяльність. Також спостерігали тенденцію до збільшення LFn як в активному, так і в пасивному періоді та зменшення HFn в обох періодах. Виявлено також

тенденцію до зниження загальної потужності (TP) спектра у пацієнтів з ІХС і НАЖХП в активний період та вірогідне зменшення цього показника у 2,5 раза в пасивному періоді ($p < 0,05$). Крім того, у хворих з коморбідною патологією спостерігалось істотне збільшення відношення LF/HF – найбільш чутливого показника вегетативного балансу, на 16% в активному періоді та на 17% в пасивному періоді ($p < 0,05$), що вказує на вегетативний дисбаланс за рахунок переважання симпатичних впливів над парасимпатичними.

За показниками ULF та VLF, що характеризують потужність хвиль ультранизької та дуже низької частоти, в активному періоді вірогідної різниці не виявлено. Аналогічні показники в пасивному періоді були достовірно нижчими серед хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, у 2,55 та 2,38 раза відповідно ($p < 0,05$). Залежно від вираженості запального процесу в печінці показники вегетативного забезпечення достовірно не відрізнялись.

При проведенні кореляційного аналізу виявлені достовірні взаємозв'язки компонентів метаболічного синдрому і функціональних проб печінки з параметрами ектопічної активності міокарда: шлуночкової екстрасистоїї з рівнем тригліцеридів ($r = +0,72$; $p < 0,05$), шлуночкової екстрасистоїї з рівнем загального холестерину ($r = +0,73$; $p < 0,05$), тривалістю депресії сегмента ST з індексом атерогенності ($r = +0,90$; $p < 0,05$), надшлуночкової екстрасистоїї з рівнем АСТ ($r = +0,89$; $p < 0,05$), середньою ЧСС за добу з АЛТ ($r = +0,71$; $p < 0,05$); а також компонентів метаболічного синдрому і функціональних проб печінки з показниками ВСР: від'ємний зв'язок між рівнем АЛТ та RMSSD-ніч ($r = -0,69$; $p < 0,05$); ГГТ та SDNNi-день ($r = -0,62$; $p < 0,05$), ГГТ та pNN50-день ($r = -0,64$; $p < 0,05$), ГГТ та VLF-день ($r = -0,63$; $p < 0,05$), ГГТ та HF-день ($r = -0,58$; $p < 0,05$), SDNNi-день та ЛПНЩ ($r = -0,90$; $p < 0,05$), індексом атерогенності ($r = -0,58$; $p < 0,05$), рівнем глюкози ($r = -0,71$; $p < 0,05$); ULF-день та рівнем глюкози ($r = -0,59$; $p < 0,05$), рівнем загального холестерину ($r = -0,85$; $p < 0,05$); індексом HOMA ($r = -0,69$; $p < 0,05$); SDNNi-ніч та рівнем загального холестерину ($r = -0,93$; $p < 0,05$); а також прямий зв'язок між співвідношенням LF/HF і рівнем глюкози ($r = +0,66$; $p < 0,05$).

Таким чином, хворим на ІХС, поєднану з НАЖХП, порівняно з пацієнтами без патології печінки властиві більш виражені ішемічні зміни міокарда, а саме: подовження загальної тривалості депресії сегмента ST протягом доби, глибини депресії сегмента ST та тривалості максимального епізоду депресії сегмента ST. При ІХС, що перебігає на тлі НАЖХП, спостерігається збільшення частоти реєстрації шлуночкових екстрасистол, достовірне зниження показників SDNNi, RMSSD, pNN50 та HF в активному і пасивному періодах та більші значення LF і LF/HF в обох періодах, що підтверджує наявність дисбалансу ВНС з переважанням активності симпатичної ланки на тлі пригнічення парасимпатичних впливів.

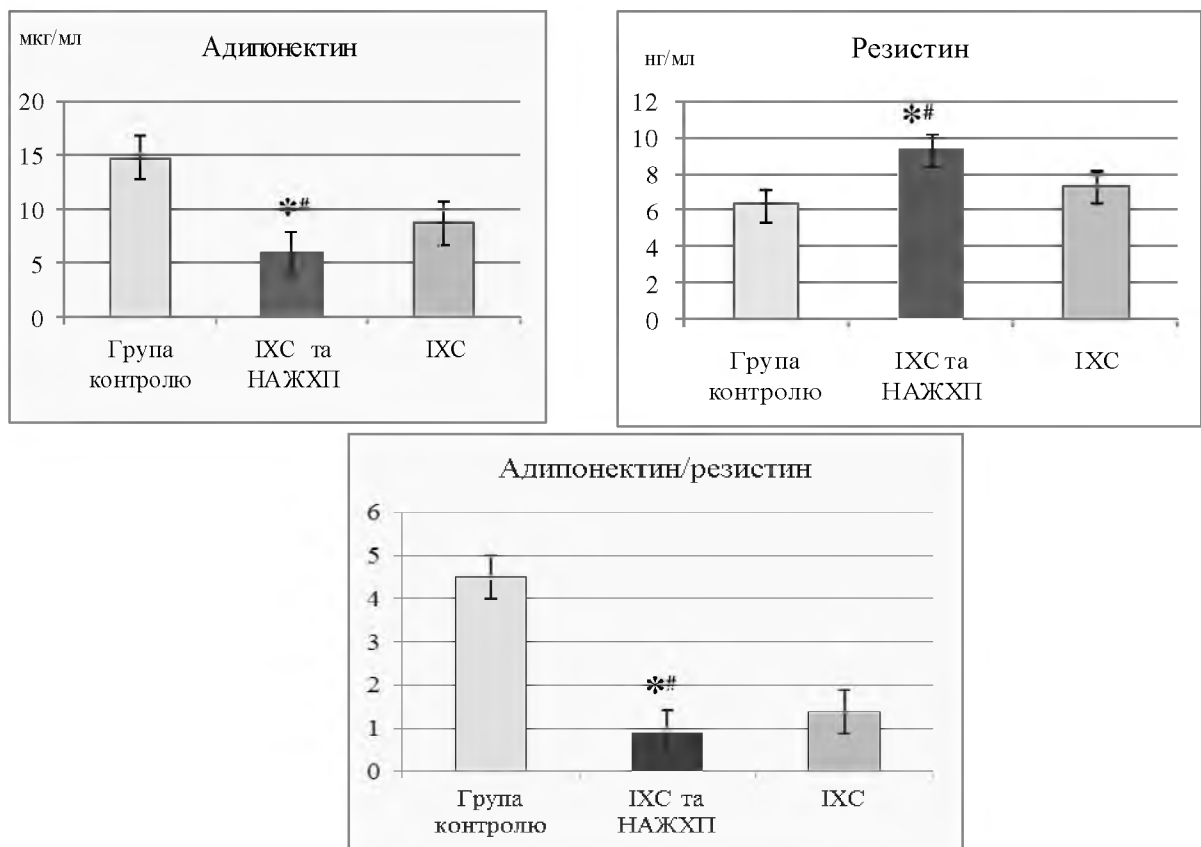
Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221].

РОЗДІЛ 4

НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

4.1 Рівні адипоцитокінів, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жирковою хворобою печінки

Рівні адипонектину та резистину у хворих на ІХС залежно від наявності НАЖХП представлені на рис. 4.1.



Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою.

Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з хворими на ІХС .

Рис. 4.1 – Концентрація адипонектину, резистину та їх співвідношення у пацієнтів з ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП

Виявлено дисбаланс рівня адипоцитокінів у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП. Сироватковий рівень адипонектину у хворих на ІХС з НАЖХП був на 60% нижчим, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$) та на 31,6%, ніж в групі порівняння, в той час як рівень резистину був вище на 48%, ніж в групі контролю, та на 27%, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$). При цьому хворі на ІХС без НАЖХП за рівнями адипонектину та резистину суттєво не відрізнялись від здорових осіб. У хворих основної групи спостерігалось суттєве зменшення співвідношення адипоцитокінів: показник адипонектин/резистин був менше у 1,48 раза порівняно з хворими на ІХС без патології печінки та у 4,89 раза порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$).

Показники ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС залежно від наявності НАЖХП представлено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Зміни маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=30)	1 група ІХС та НАЖХП (n=60)	2 група ІХС (n=60)
СРБ, мг/л	0,6 (0,4; 0,8)	5,3 (3,9; 7,9) ^{#*}	1,9 (1,5; 2,5) [*]
ADMA, мкмоль/л	0,50 (0,44; 0,53)	0,86 (0,84; 0,96) ^{#*}	0,71 (0,63; 0,76) [*]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з хворими на ІХС ($p < 0,05$).			

Виявлено, що у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП сироватковий рівень ADMA був на 42% вище, ніж у здорових осіб, та на 21% порівняно з групою хворих на ІХС без патології печінки ($p < 0,05$); за рівнем СРБ хворі

основної групи переважали групу контролю у 8,9 раза та групу порівняння у 2,81 раза ($p < 0,05$). Поряд з цим, у хворих з НАСГ активність системного запалення була вірогідно більшою порівняно з хворими зі стеатозом (рис. 4.2), що підтверджується підвищенням концентрації СРБ на 44% ($p < 0,05$).

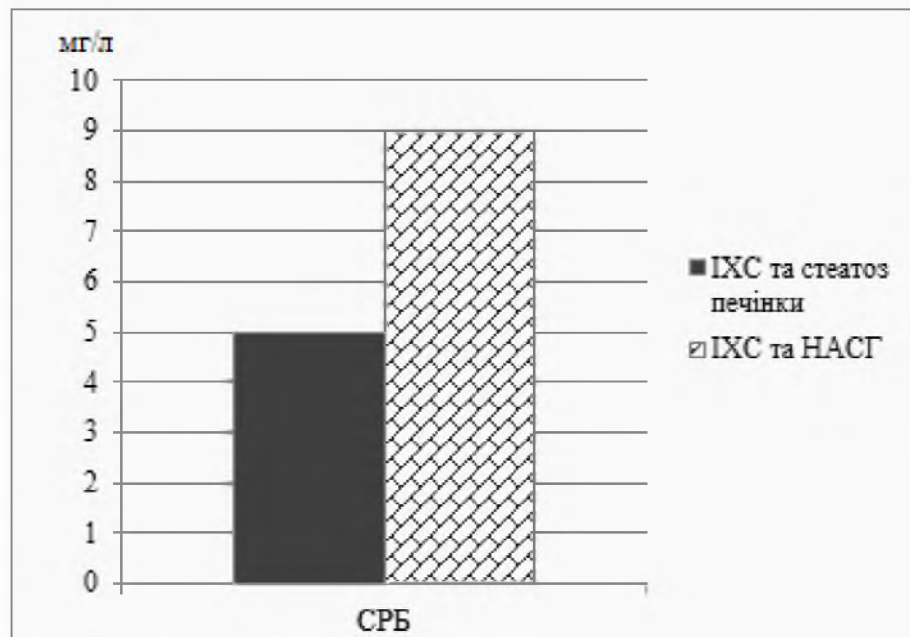


Рисунок 4.2 – Рівень СРБ у хворих на ІХС та НАЖХП залежно від активності запального процесу у печінці

Отже, у хворих на ІХС, асоційовану з неалкогольною жирною хворобою печінки, спостерігається дисбаланс адипоцитокінів: зменшення концентрації адипонектину, збільшення рівня резистину та зменшення співвідношення адипонектин до резистину порівняно з контрольною групою та з хворими на ІХС без патології печінки. Достовірне зростання сироваткового рівня асиметричного диметиларгініну та СРБ у хворих основної групи свідчить про наявність дисфункції ендотелію на тлі активації системного запалення і може вказувати на патогенетичне значення цих маркерів у розвитку та прогресуванні ІХС на тлі НАЖХП.

4.2 Взаємозв'язок нейрогуморальних порушень з клініко-лабораторними показниками, індикаторами кардіоваскулярного ремоделювання, варіабельності серцевого ритму та електричної активності міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки

Для виявлення наявних зв'язків адипоцитокінів і маркерів ендотеліальної дисфункції з клінічним перебігом, індикаторами кардіоваскулярного ремоделювання, ектопічної активності серця, ішемічними та вегетативними порушеннями у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, проведено кореляційний аналіз. Дані про взаємозв'язок адипоцитокінів, маркерів дисфункції ендотелію з антропометричними параметрами, показниками ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Взаємозв'язок адипоцитокінів і маркерів дисфункції ендотелію з антропометричними параметрами, показниками ліпідного і вуглеводного обмінів у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, г

Показник, одиниці виміру	Адипонектин, мкг/мл	Резистин, нг/мл	ADMA, мкмоль/л	СРБ, мг/л
1	2	3	4	5
ІМТ, кг/м ²	-0,44*	+0,36	+0,08	+0,19
ОТ/ОС	+0,19	+0,39	+0,31	+0,38
ЗХС, ммоль/л	-0,57*	+0,34	+0,53*	+0,27
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,44*	+0,42*	+0,07	+0,42*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	+0,72*	+0,17	-0,01	-0,36

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5
ТГ, ммоль/л	-0,59*	+0,27	+0,27	+0,25
ІА	-0,50*	+0,54*	+0,05	+0,35
Глюкоза, ммоль/л	-0,40	+0,59*	-0,27	+0,26
Інсулін, мкОд/мл	+0,24	+0,42*	+0,43*	+0,27
Індекс НОМА-ІР	+0,30	+0,35	+0,49*	+0,38
Індекс CARO	+0,42*	+0,10	-0,35	+0,32
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$).				

При проведенні кореляційного аналізу рівнів адипоцитокінів, маркерів дисфункції ендотелію з показниками ліпідного і вуглеводного обмінів у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, виявлено достовірний прямий сильний зв'язок рівня адипонектину з концентрацією ХС ЛПВЩ ($r = +0,72$; $p < 0,05$) та зворотній зв'язок середньої сили з концентрацією ЗХС ($r = -0,57$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,44$; $p < 0,05$), рівнем тригліцеридів ($r = -0,59$; $p < 0,05$), індексом атерогенності ($r = -0,50$; $p < 0,05$). Зростання рівня резистину було асоційовано з підвищенням рівня інсуліну ($r = +0,42$; $p < 0,05$), глюкози ($r = +0,59$; $p < 0,05$) та індексу атерогенності ($r = +0,54$; $p < 0,05$). Асиметричний диметиларгінін прямим зв'язком середньої сили пов'язаний із рівнем ЗХС ($r = +0,53$; $p < 0,05$), концентрацією інсуліну ($r = +0,43$; $p < 0,05$) та індексом НОМА ($r = +0,49$; $p < 0,05$). Достовірного зв'язку рівня СРБ з антропометричними параметрами, показниками вуглеводного та ліпідного обмінів не встановлено. Отже, у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, адипоцитокіновий дисбаланс та ендотеліальна дисфункція асоціюються з

компонентами метаболічного синдрому – дисліпідемією та інсулінорезистентністю.

Дані про взаємозв'язок адипоцитокінів, маркерів системного запалення та дисфункції ендотелію з показниками функціонального стану печінки у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Взаємозв'язок адипоцитокінів, маркерів системного запалення та дисфункції ендотелію з показниками функціонального стану печінки у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, r

Показник, одиниці виміру	Адипонектин, мкг/мл	Резистин, нг/мл	ADMA, мкмоль/л	СРБ, мг/л
АЛТ, мкмоль/ч×мл	-0,12	+0,33	+0,29	+0,51*
АСТ, мкмоль/ч×мл	-0,18	+0,26	+0,11	+0,36
Білірубін, мкмоль/л	+0,15	+0,17	+0,21	+0,13
Тимолова проба, од.	-0,19	+0,38	+0,27	+0,20
ЛФ, нмоль/(с*л)	+0,21	+0,48*	+0,63*	+0,27
ГГТ, од/л	-0,48*	+0,31	+0,22	+0,35

Кореляційні зв'язки між рівнем СРБ та АЛТ ($r=+0,51$; $p<0,05$), адипонектину і ГГТ ($r=-0,48$; $p<0,05$), резистину і ЛФ ($r=+0,48$; $p<0,05$), ADMA і ЛФ ($r=+0,63$; $p<0,05$) свідчать про взаємозв'язок дисбалансу адипоцитокінів, дисфункції ендотелію, системного запалення з індикаторами ураження печінки.

Дані про взаємозв'язок адипоцитокінів, маркерів дисфункції ендотелію з показниками кардіоваскулярного ремоделювання та функціональними

характеристиками серця у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, наведені в табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Взаємозв'язок адипоцитокінів і маркерів дисфункції ендотелію з показниками кардіоваскулярного ремоделювання та функціональними характеристиками серця у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, г

Показник, одиниці виміру	Адипонектин, мкг/мл	Резистин, нг/мл	ADMA, мкмоль/л	СРБ, мг/л
1	2	3	4	5
Ао, см	+0,34	+0,32	-0,01	+0,31
ЛПд, см	-0,30	+0,45*	+0,24	+0,36
КДР ЛШ, см	-0,58*	+0,32	+0,20	+0,40
КСР ЛШ, см	-0,68*	+0,34	+0,18	+0,33
КСО ЛШ, мл	+0,13	+0,46*	+0,42	+0,20
КДО ЛШ, мл	-0,60*	-0,22	+0,44*	+0,15
КДТ ЛШ, мм.рт.ст.	+0,07	+0,07	+0,16	+0,41
ІЖМ, мм рт. ст./мл	+0,15	+0,15	+0,01	+0,31
ТМШПд, см	+0,28	+0,32	+0,17	+0,45*
ТЗСЛШд, см	+0,44	+0,33	-0,05	+0,41
ВТС ЛШ, у.о.	-0,17	-0,14	+0,15	+0,16
ФВ ЛШ, %	-0,31	+0,22	-0,02	+0,11
ММЛШ, г	+0,36	+0,29	+0,13	+0,41
ІММЛШ, г/м ²	+0,43	+0,34	+0,09	+0,41
ПШд, см	+0,32	+0,38	+0,20	+0,33

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ЛПД, см	+0,45	+0,11	+0,35	+0,43
Стінка ЛПД, см	+0,07	-0,01	-0,52*	-0,13
VE, м/с	+0,53	+0,32	-0,18	+0,10
VA, м/с	-0,60*	+0,51*	-0,04	+0,50*
VE/VA	+0,58*	+0,20	-0,15	-0,01
IVRT, мс	+0,34	+0,36	+0,08	+0,16
ТКІМ, мм	-0,16	+0,29	+0,52*	+0,27
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$).				

При вивченні показників кардіоваскулярного ремоделювання та функціональних характеристик серця у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, виявлено достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили рівня адипонектину з КДР ЛШ ($r = -0,58$; $p < 0,05$), КСР ЛШ ($r = -0,68$; $p < 0,05$), КДО ЛШ ($r = -0,60$; $p < 0,05$), VE/VA ($r = -0,58$; $p < 0,05$); достовірний прямий зв'язок середньої сили рівня резистину з розміром лівого передсердя в діастолу (ЛПД) ($r = +0,45$; $p < 0,05$), VA ($r = +0,51$; $p < 0,05$); достовірний прямий зв'язок середньої сили рівня ADMA з КДО ЛШ ($r = +0,44$; $p < 0,05$), ТКІМ ($r = +0,52$; $p < 0,05$); достовірний прямий зв'язок середньої сили рівня СРБ з ТМШПД ($r = +0,45$; $p < 0,05$) та VA ($r = +0,50$; $p < 0,05$). Отримані дані свідчать про вплив нейрогуморальних порушень на процеси кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП.

Дані про взаємозв'язок адипоцитокінів і маркерів дисфункції ендотелію з проявами ектопічної активності серця та ішемічними змінами міокарда у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, наведені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5 – Взаємозв'язок адипоцитокінів і маркерів дисфункції ендотелію з проявами ектопічної активності серця та ішемічними змінами міокарда у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, г

Показник, одиниці вимірювання	Адипонектин, мкг/мл	Резистин, нг/мл	ADMA, мкмоль/л	СРБ, мг/л
Середня ЧСС увесь період, уд. за хв.	+0,32	-0,13	-0,09	+0,14
Середня ЧСС удень, уд. за хв.	+0,33	-0,22	-0,07	+0,09
Середня ЧСС вночі, уд. за хв.	+0,15	+0,17	-0,28	+0,06
Циркадний індекс	+0,26	-0,52	+0,11	+0,27
Мінімальна ЧСС увесь період, ударів за хв.	+0,35	+0,02	+0,04	-0,22
Максимальна ЧСС увесь період, уд. за хв.	-0,10	-0,26	-0,30	+0,01
Кількість епізодів тахікардії, еп/доб	+0,03	-0,30	-0,17	-0,25
Тахікардії, хвилин	-0,13	-0,32	-0,17	-0,18
Шлуночкова екстрасистолія, еп/доб	-0,24	+0,78*	-0,17	-0,13
Надшлуночкова екстрасистолія, еп/доб	+0,18	+0,04	+0,24	+0,04
Тривалість депресії ST, хв/доб	-0,63*	+0,11	+0,50*	+0,86*
Депресія сегмента ST, мкВ	-0,40	+0,80*	+0,29	+0,89*
Епізод максимальної тривалості депресії сегмента ST, хвилин	-0,80*	+0,40	+0,32	+0,44
Максимальна депресія ST, мкВ	+0,20	+0,60*	+0,08	+0,89*
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$).				

Аналіз взаємозв'язку адипоцитокінів і маркерів дисфункції ендотелію з проявами ектопічної активності серця та ішемічними змінами міокарда у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, дозволив встановити наявність від'ємного сильного зв'язку рівня адипонектину із тривалістю максимального епізоду депресії сегмента ST ($r=-0,80$; $p<0,05$) та від'ємного зв'язку середньої сили з тривалістю депресії сегмента ST за добу ($r=+0,63$; $p<0,05$); прямого сильного зв'язку рівня резистину із загальною кількістю епізодів шлуночкових екстрасистол ($r=+0,78$; $p<0,05$); позитивного зв'язку рівня ADMA з тривалістю епізодів ішемії міокарда ($r=+0,50$; $p<0,05$). Достовірного зв'язку СРБ з проявами ектопічної активності серця та ішемічними змінами міокарда не виявлено. Отже, у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, вираженість ішемічних та аритмічних порушень тісно асоційована з дисбалансом адипоцитокінів та підвищенням концентрації ADMA.

Дані про взаємозв'язок адипоцитокінів, маркерів дисфункції ендотелію з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП наведені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Взаємозв'язок адипоцитокінів і маркерів дисфункції ендотелію з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП, r

Показник, одиниці вимірювання	Адипонектин, мкг/мл	Резистин, нг/мл	ADMA, мкмоль/л	СРБ, мг/л
1	2	3	4	5
Активний період				
SDNNi, мс	+0,28	+0,19	-0,06	-0,34
RMSSD, мс	+0,53*	+0,13	-0,14	-0,22
pNN50, %	-0,01	-0,30	-0,03	-0,07

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5
TP, мс ²	+0,05	-0,17	-0,22	-0,34
ULF, мс ²	+0,53*	+0,13	-0,14	-0,22
VLF, мс ²	+0,47	+0,31	-0,42	-0,38
LF, мс ²	+0,63*	+0,28	-0,22	-0,24
LFn, %	+0,36	-0,30	+0,01	-0,24
HF, мс ²	+0,54*	+0,21	-0,11	-0,20
HFn, %	+0,22	-0,42	+0,07	-0,24
LF/HF	-0,54*	-0,21	+0,11	+0,24
Пасивний період				
SDNNi, мс	+0,45	-0,19	-0,07	-0,25
RMSSD, мс	+0,14	-0,40	+0,14	+0,11
pNN50, %	+0,01	-0,38	+0,03	+0,18
TP, мс ²	+0,45	-0,19	-0,07	-0,25
ULF, мс ²	+0,14	-0,29	-0,14	-0,13
VLF, мс ²	+0,49	-0,10	-0,04	-0,36
LF, мс ²	+0,52*	-0,32	+0,03	-0,16
LFn, %	+0,67*	0,33	-0,09	-0,54*
HF, мс ²	-0,14	-0,59*	+0,13	-0,02
HFn, %	+0,67*	-0,33	+0,09	-0,52*
LF/HF	-0,67*	+0,33	-0,09	+0,50
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок (p<0,05).				

Вивчення взаємозв'язку варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, показало, що рівень адипонектину із середньою силою корелював із спектральними показниками ВСР: з LF в активному періоді ($r=-0,63$; $p<0,05$), HFn в пасивному періоді ($r=+0,67$; $p<0,05$),

співвідношенням LF/HF в пасивному періоді ($r=-0,67$; $p<0,05$); негативно із середньою силою корелювали рівень резистину з HF у пасивному періоді ($r=-0,59$; $p<0,05$) та рівень СРБ з LFn у пасивному періоді ($r=-0,54$; $p<0,05$) і HFn у пасивному періоді ($r=-0,52$; $p<0,05$).

Отже, у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, на варіабельність серцевого ритму та вегетативне забезпечення серцевої діяльності впливають рівні адипоцитокінів та активація системного запалення.

Таким чином, у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП встановлений тісний взаємозв'язок нейрогуморальних маркерів з клініко-лабораторними та структурно-функціональними показниками серця, які відображають процеси кардіоваскулярного ремоделювання, наявність вегетативного дисбалансу, метаболічних, ішемічних та аритмічних порушень.

4.3 Прогностична цінність нейрогуморальних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки

За допомогою проведеного ROC-аналізу визначено оптимальні точки розподілу для індикаторів інсулінорезистентності, дисбалансу адипоцитокінів, ендотеліальної дисфункції та системного запалення щодо діагностики НАЖХП у хворих на ІХС на ранніх стадіях. Для цього проаналізовано прогностичну цінність означених нейрогуморальних порушень у 45 (75%) пацієнтів з ІХС та стеатозом печінки з розрахунком чутливості (%), специфічності (%), площі під кривою (AUC) та точки поділу (cut-off value). Результати ROC-аналізу наведено у табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Прогностична цінність нейрогуморальних порушень у хворих на ІХС щодо наявності НАЖХП за результатами ROC-аналізу

Показник, одиниці виміру	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	Чутливість, %	Специфічність, %	p
Індекс НОМА	>3,26	0,951	81,7	87,5	<0,001
ADMA, мкмоль/л	>0,6	0,903	88,9	84,6	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	<6,23	0,879	71,4	85,0	<0,001
Резистин, нг/мл	>5,25	0,865	75,0	83,3	<0,001
Співвідношення адипонектин/резистин	<1,23	0,846	85,7	70,0	<0,001
СРБ, мг/л	>5	0,781	71,4	70,0	<0,001

Як видно з таблиці, усі показники, окрім СРБ, мали площу під кривою більше 0,8, що свідчить про цінність обраних біомаркерів (високу якість моделі), однак найбільш високу чутливість, оптимальне співвідношення чутливості та специфічності мали такі показники: ADMA (Se=88,9; Sp=84,6; AUC=0,903), індекс НОМА (Se=81,7; Sp=87,5; AUC=0,913), співвідношення адипонектин/резистин (Se=85,7; Sp=70,0; AUC=0,846). Дещо меншу чутливість з досить високою специфічністю мали адипонектин (Se=71,4; Sp=85,0; AUC=0,879), резистин (Se=75,0; Sp=83,3; AUC=0,865). Отже, актуальним є вивчення впливу означених біомаркерів на найбільш важливі ланки прогресування ішемічної хвороби серця при наявності НАЖХП.

Клінічний приклад. Хворий С., 1960 р. н., знаходився на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя з 16.01.2017р. по 30.01.2017р. Діагноз при надходженні у стаціонар: ІХС: Стенокардія напруження III ФК, постінфарктний кардіосклероз (2007 г., 2010 г.), ЧКВ (2007 г., 2011 г.), СН I

стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 52%). Гіпертонічна хвороба III стадія, ступінь 3, ризик 4.

При обстеженні стан задовільний. Над легенями везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні. АТ 160/90 мм рт. ст, ЧСС – 75 за хвилину. Печінка виступає за край реберної дуги на 1 см. Периферичних набряків немає. На ЕКГ: вольтаж достатній, ритм синусовий, правильні, ЧСС 100/хв., поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли, горизонтальна депресія сегменту ST до 2 мм у відведеннях V2-V4 (ознаки ішемії передньо-верхівкової ділянки ЛШ); помірна гіпертрофія ЛШ. За даними добового моніторингу ЕКГ: поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли, часта шлуночкова екстрасистолія; 4 епізоди депресії сегменту ST загальною тривалістю 20 хв.30сек, глибина депресії -118мкВ. В біохімічному аналізі крові: ЗХС – 6,5 ммоль/л, ТГ – 2,38 ммоль/л, ЛПНЩ – 3,95 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,95 ммоль/л, білірубін – 21,11ммоль/л, АЛТ – 0,65 мкмоль/ч×мл, АСТ – 0,39 мкмоль/ч×мл, ЛФ – 3689 нмоль/(с*л), ГГТ – 11,35 од/л, індекс НОМА – 3,45, ADMA – 0,78 мкмоль/л, співвідношення адипонектин/резистин – 1,15.

Враховуючи клініко-лабораторні дані і особливо той факт, що рівень НОМА склав >3,26, ADMA >0,6мкмоль/л, співвідношення адипонектин / резистин <1,23 у хворого запідозрено наявність НАЖХП. Для верифікації діагнозу пацієнт був направлений на УЗД печінки та проведення пункційної біопсії печінки. При УЗД дослідженні печінки: печінка візуалізується фрагментарно. Розташована правильно, контури нечіткі. Розміри: права частка -169 мм, ліва частка – 85 мм. Капсула Гліссона не змінена. Структура паренхіми дрібнозерниста, ехогенність підвищена. Спостерігається синдром дифузного загасання ехосигналу. Візуалізація судинних структур ускладнена.

За результатами гістологічної дослідження з'ясовано наявність розширення портальних трактів за рахунок розростання перипортальної сполучної тканини з формуванням портопортальних септ. У більшості портальних трактів запальна інфільтрація відсутня, в одиничних – представлена скупченням лімфоцитів (прикордонна пластинка в цих портальних трактах частково зруйнована); дифузної вираженої

крупнокрапельної жирової дистрофії цитоплазми гепатоцитів (більше 60% гепатоцитів), переважно охоплююча 2-ю і 3-ю зону ацинусів. В заключенні встановлено наявність помірного фіброзу (F2 за METAVIR) та вираженого стеатозу печінки (S3 за METAVIR).

Заключний клінічний діагноз: ІХС: стабільна стенокардія напруження ІІІ ФК, постінфарктний кардіосклероз (2007 г., 2010 г.), ЧКВ (2007 г., 2011 г.), СН І стадія зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 52%). Гіпертонічна хвороба ІІІ стадія (ІМ 2007, 2010 г.), ступінь 3, ризик 4. Неалкогольна жирова хвороба печінки: виражений стеатоз S3 за METAVIR, помірний фіброз F2 за METAVIR (за даними пункційної біопсії печінки).

Даний приклад доводить високу якість моделі діагностики НАЖХП у хворих на ІХС, шляхом визначення індексу НОМА та/або співвідношення адипонектин/резистин та/або рівню ADMA.

На наступному етапі проведено визначення відносного ризику ускладненого перебігу ІХС на тлі НАЖХП, що дало можливість кількісно визначити взаємозв'язок між впливом певного чинника та видом патологічних зрушень. У табл. 4.8 наведено відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від співвідношення адипонектин/резистин.

Таблиця 4.8 – Відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від співвідношення адипонектин/резистин

Показник	ВР	95% ДІ	Чутливість (Se)	Специфічність (Sp)
1	2	3	4	5
Наявність атерогенної дисліпідемії	3,7*	1,001 – 14,050	0,833	0,625
Наявність потовщення інтима-медіа	1,6	0,601 – 4,393	0,813	0,353

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4	5
Наявність дилатації ЛПд	1,4	0,306 – 6,507	0,667	0,435
Наявність дилатації ЛШд	4,0	0,497 – 32,200	0,800	0,552
Наявність гіпертрофії ЛШ	2,1*	1,183 – 3,882	0,682	0,833
Наявність систолічної дисфункції ЛШ	1,5	0,685 – 3,286	0,600	0,579
Наявність ДД ЛШ	2,4*	1,081 – 5,330	0,706	0,706
Наявність епізодів депресії сегмента ST	0,8	0,389 – 1,744	0,467	0,444
Наявність шлуночкової екстрасистолії	0,8	0,313 – 2,216	0,455	0,478
Наявність симпато-парасимпатичного дисбалансу	3,0*	1,207 – 7,455	0,750	0,722
Примітка. Рівень значущості відносного ризику відповідає $p < 0,05$.				

Згідно з вищенаведеними даними, у хворих, які мають співвідношення адипонектин/резистин менше 1,23, відносний ризик наявності атерогенної дисліпідемії складає 3,7 раза ($p < 0,05$), відносний ризик наявності синдрому інсулінорезистентності – 1,6 раза ($p < 0,05$), відносний ризик наявності гіпертрофії ЛШ – 2,1 раза, відносний ризик наявності ДД ЛШ – 2,4 раза ($p < 0,05$), відносний ризик наявності симпато-парасимпатичного дисбалансу – 3,0 рази.

Відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від концентрації асиметричного диметиларгініну представлено у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9 – Відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від концентрації асиметричного диметиларгініну

Показник	ВР	95% ДІ	Чутливість (Se)	Специфічність (Sp)
1	2	3	4	5
Наявність атерогенної дисліпідемії	2,3*	1,077 – 5,309	0,833	0,700
Наявність потовщення інтима-медіа	2,2*	1,017 – 5,076	0,826	0,636
Наявність дилатації ЛПд	1,2	0,418 – 3,891	0,727	0,348
Наявність дилатації ЛШд	0,7	0,139 – 3,693	0,600	0,310
Наявність гіпертрофії ЛШ	1,3	0,734 – 2,422	0,727	0,455
Наявність систолічної дисфункції	0,8	0,497 – 1,333	0,391	0,455
Наявність ДД ЛШ	1,8*	1,036 – 3,422	0,667	0,750
Наявність епізодів депресії сегмента ST	1,8*	1,011 – 3,240	0,760	0,750
Наявність шлуночкової екстрасистолії	0,6	0,378 – 1,201	0,261	0,444
Наявність симпато-парасимпатичного дисбалансу	3,8*	1,061 – 13,795	0,889	0,563

Примітка. Рівень значущості відносного ризику відповідає $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 4.9, у хворих з рівнем ADMA, вищим за 0,6 мкмоль/л, відносний ризик наявності атерогенної дисліпідемії дорівнює 2,3 раза ($p < 0,05$), відносний ризик наявності потовщення комплексу інтима-медіа – 2,27 раза ($p < 0,05$), відносний ризик наявності діастолічної дисфункції ЛШ – 1,8 раза ($p < 0,05$), відносний ризик наявності ішемічних змін міокарда – 1,8 раза, відносний ризик наявності дисбалансу ВНС – 3,8 раза ($p < 0,05$).

Відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від концентрації адипонектину представлено у таблиці 4.10.

Таблиця 4.10 – Відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від концентрації адипонектину

Показник	ВР	95% ДІ	Чутливість (Se)	Специфічність (Sp)
1	2	3	4	5
Наявність атерогенної дисліпідемії	2,0*	1,067 – 3,974	0,700	0,750
Наявність потовщення інтима-медіа	1,7	0,654 – 4,681	0,824	0,375
Наявність дилатації ЛПд	4,0	0,540 – 30,57	0,833	0,522
Наявність дилатації ЛШд	3,7	0,469 – 30,23	0,800	0,536
Наявність гіпертрофії ЛШ	1,1	0,693 – 1,840	0,545	0,545
Наявність систолічної дисфункції	1,0	0,481 – 2,113	0,533	0,471
Наявність ДД ЛШ	3,2*	1,326 – 7,967	0,765	0,765

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4	5
Наявність епізодів депресії сегмента ST	1,1	0,535 – 2,443	0,533	0,526
Наявність шлуночкової екстрасистолії	0,5	0,194 – 1,493	0,364	0,409
Наявність симпато-парасимпатичного дисбалансу	0,9	0,466 – 1,901	0,500	0,471
Примітка. Рівень значущості відносного ризику відповідає $p < 0,05$.				

У пацієнтів, у яких рівень адипонектину був нижчим за 6,23 мкг/мл, відносний ризик наявності атерогенної дисліпідемії складає 2,0 рази ($p < 0,05$), відносний ризик наявності ДД ЛШ – 3,2 рази ($p < 0,05$).

Відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від концентрації резистину представлено у таблиці 4.11.

Таблиця 4.11 – Відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від концентрації резистину

Показник	ВР	95% ДІ	Чутливість (Se)	Специфічність (Sp)
1	2	3	4	5
Наявність атерогенної дисліпідемії	1,3	0,875 – 2,204	0,625	0,667
Наявність потовщення інтима-медіа	1,7*	1,049 – 2,968	0,652	0,800
Наявність дилатації ЛПд	2,6	0,354 – 19,56	0,833	0,391
Наявність дилатації ЛШд	0,5	0,106 – 2,901	0,400	0,429

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4	5
Наявність гіпертрофії ЛШ	0,9	0,586 – 1,486	0,545	0,400
Наявність систолічної дисфункції	1,2	0,532 – 2,707	0,643	0,438
Наявність ДД ЛШ	1,0	0,556 – 1,953	0,556	0,467
Наявність епізодів депресії сегмента ST	0,6	0,326 – 1,420	0,467	0,353
Наявність шлуночкової екстрасистолії	0,5	0,218 – 1,416	0,455	0,316
Наявність симпато-парасимпатичного дисбалансу	1,0	0,497 – 2,011	0,563	0,438
Примітка. Рівень значущості відносного ризику відповідає $p < 0,05$.				

У хворих з рівнем резистину понад 5,253 нг/мл відносний ризик наявності потовщення комплексу інтима-медіа дорівнює 1,7 раза ($p < 0,05$).

У табл. 4.12 наведено відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від індексу НОМА.

Таблиця 4.12 – Відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від індексу НОМА

Показник	ВР	95% ДІ	Чутливість (Se)	Специфічність (Sp)
1	2	3	4	5
Наявність атерогенної дисліпідемії	1,8*	1,050 – 5,484	0,696	0,727
Наявність потовщення інтима-медіа	1,2	0,802 – 1,906	0,522	0,667

Продовження таблиці 4.12

1	2	3	4	5
Наявність дилатації ЛПД	1,8	0,403 – 8,648	0,667	0,522
Наявність дилатації ЛШД	0,6	0,170 – 2,123	0,375	0,462
Наявність гіпертрофії ЛШ	0,9	0,603 – 1,537	0,524	0,444
Наявність систолічної дисфункції	1,1	0,552 – 2,293	0,500	0,556
Наявність ДД ЛШ	0,9	0,474 – 1,708	0,444	0,500
Наявність епізодів депресії сегмента ST	2,4*	1,050 – 5,484	0,667	0,722
Наявність шлуночкової екстрасистолії	0,686	0,247 – 1,901	0,364	0,500
Наявність симпато-парасимпатичного дисбалансу	2,9*	1,190 – 7,229	0,733	0,750
Примітка. Рівень значущості відносного ризику відповідає $p < 0,05$.				

Як видно з таблиці 4.11, у хворих з рівнем індексу НОМА, вищим за 3,26 у.о., відносний ризик наявності атерогенної дисліпідемії дорівнює 1,8 раза ($p < 0,05$), відносний ризик наявності ішемічних змін міокарда – 2,4 раза, відносний ризик наявності дисбалансу ВНС – 2,9 раза ($p < 0,05$).

Відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від концентрації СРБ представлено у таблиці 4.13.

Таблиця 4.13 – Відносний ризик розвитку деяких факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від концентрації СРБ

Показник	ВР	95% ДІ	Чутливість (Se)	Специфічність (Sp)
Наявність атерогенної дисліпідемії	0,9	0,648 – 1,497	0,542	0,444
Наявність інсуліно-резистентності	0,9	0,624 – 1,484	0,522	0,444
Наявність потовщення інтима-медіа	0,8	0,551 – 1,260	0,500	0,333
Наявність дилатації ЛПд	2,5	0,341 – 18,33	0,833	0,381
Наявність дилатації ЛШд	0,8	0,166 – 4,184	0,600	0,348
Наявність гіпертрофії ЛШ	0,9	0,559 – 1,468	0,524	0,400
Наявність систолічної дисфункції	1,1	0,545 – 2,497	0,600	0,471
Наявність ДД ЛШ	0,8	0,448 – 1,549	0,500	0,400
Наявність епізодів депресії сегмента ST	1,1	0,616 – 2,085	0,500	0,571
Наявність шлуночкової екстрасистолії	0,6	0,264 – 1,830	0,455	0,409
Наявність симпатопарасимпатичного дисбалансу	1,3	0,623 – 2,697	0,625	0,500
Примітка. Рівень значущості відносного ризику відповідає $p < 0,05$.				

Проведений аналіз відносного ризику розвитку факторів прогресування ІХС на тлі НАЖХП залежно від концентрації СРБ не виявив достовірних результатів. Узагальнююча схема впливу нейрогуморальних порушень на клінічний перебіг ІХС із супутньою НАЖХП представлена на рис. 4.3.

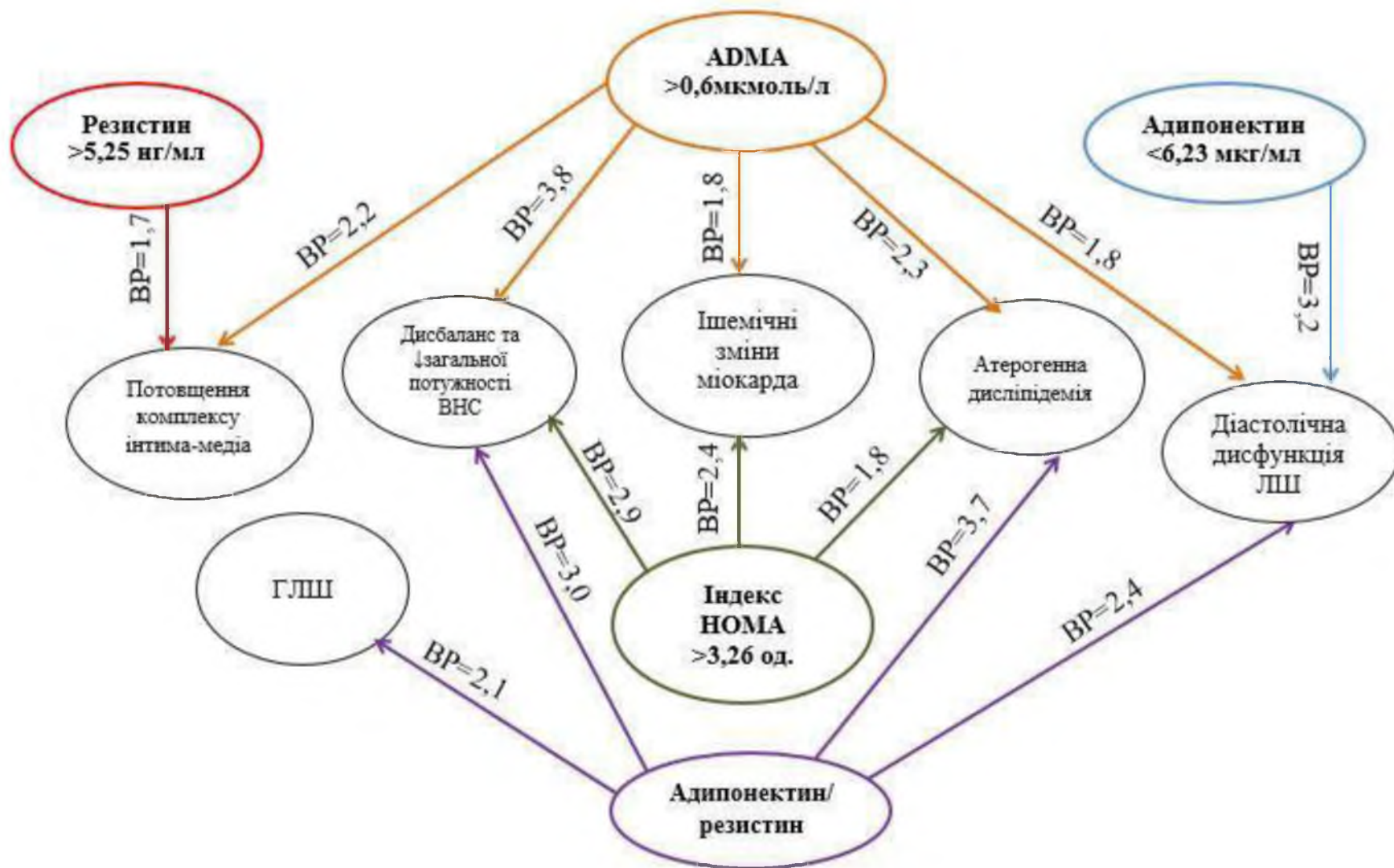


Рисунок 4.3 – Взаємозв’язок нейрогуморальних порушень з клінічним перебігом ІХС на тлі НАЖХП

Таким чином, за результатами проведеного ROC-аналізу, у хворих на ІХС зростає ризик наявності НАЖХП при рівні індексу НОМА $>3,26$ од., ADMA $>0,6$ мкмоль/л, адипонектину $<6,23$ мкг/мл, резистину $>5,25$ нг/мл, співвідношення адипонектин/резистин $<6,23$, вч-СРБ >5 мг/л, при цьому найбільш високу чутливість, площу під кривою та оптимальне співвідношення чутливості до специфічності щодо виявлення НАЖХП у хворих на ІХС має індекс НОМА. Згідно з аналізом відносного ризику, найбільший взаємозв'язок з розвитком атерогенної дисліпідемії мали співвідношення адипонектин/резистин (BP=3,7; ДІ=1,001-14,050), індекс НОМА (BP=1,8; ДІ=1,050-5,484) та рівень ADMA (BP=2,3; ДІ=1,077-5,309). На стан діастолічної дисфункції найбільш суттєво впливала концентрація ADMA (BP=1,8; ДІ=1,036-3,422), адипонектину (BP=3,2; ДІ=1,326-7,967) та співвідношення адипонектин/резистин (BP=2,4; ДІ=1,081-5,330). Дисбаланс ВНС найбільш суттєво пов'язаний з рівнем ADMA (BP=3,8; ДІ=1,061-13,795), індексом НОМА (BP=2,9; ДІ=1,190-7,229) та співвідношенням адипонектин/резистин (BP=3,0; ДІ=1,207-7,455). Ішемічні зміни міокарда асоціювались з рівнем ADMA (BP=1,8; ДІ=1,011-3,240) та індексом НОМА (BP=2,4; ДІ=1,050-5,484). Потовщення комплексу інтима-медіа мало суттєвий зв'язок зі зростанням концентрації резистину (BP=1,7; ДІ=1,049-2,968) та ADMA (BP=2,2; ДІ=1,017-5,076), а розвиток ГЛШ – зі співвідношенням адипонектин/резистин (BP=2,1; ДІ=1,183-3,882). При цьому аналіз відносного ризику залежно від концентрації традиційного інфламаторного маркера СРБ не виявив достовірних результатів.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [222, 223, 224, 225].

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА L-АРГІНІНУ НА ТЛІ

БАЗИСНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ

СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ

ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

5.1 Вплив урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на показники структурно-функціонального стану серця, варіабельності серцевого ритму та електричної активності міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки

Динаміка структурно-функціональних показників серця у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП під впливом комбінованої терапії із додаванням УДХК та L-аргініну представлена в табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Динаміка структурно-функціональних показників серця під впливом лікування у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП

Показник, од. виміру	1 підгрупа Базисна терапія (n=30)		2 підгрупа Базисна терапія із включенням УДХК та L-аргініну (n=26)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
Ао, см	3,20 (3,10; 3,60)	3,20 (3,11; 3,60)	3,30 (2,98; 3,40)	3,02 (2,71; 3,30)
ЛПД, см	3,80 (3,30; 4,20)	3,70 (3,45; 4,20)	3,70 (3,50; 3,90)	3,72 (3,51; 3,83)
КДР ЛШ, см	4,84 (4,70; 5,02)	4,82 (4,70; 5,00)	4,70 (4,60; 5,00)	4,85 (4,50; 5,10)

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
КДО ЛШ, мл	104,8 (104,8; 127,4)	109,6 (102,6; 118,2)	102,3 (97,3; 118,4)	101,2 (106,9; 178,6)
КСР ЛШ, см	3,30 (3,20; 3,70)	3,25 (3,00; 3,47)	3,20 (3,00; 3,40)	3,52 (3,38; 3,82)
КСО ЛШ, мл	44,13 (40,96; 58,12)	42,54 (35,00; 49,82)	42,96 (35,00; 47,43)	43,43 (43,09; 52,73)
КДТ ЛШ, мм рт. ст.	20,36 (15,98; 23,30)	20,26 (15,98; 22,50)	19,45 (18,21; 23,93)	18,82 (14,72; 24,47)
ІЖМ, мм рт. ст./мл	0,17 (0,15; 0,21)	0,17 (0,14; 0,19)	0,20 (0,13; 0,23)	0,11* (0,08; 0,16)
ТМШПД, см	1,20 (1,10; 1,30)	1,20 (1,05; 1,30)	1,20 (1,20; 1,24)	1,21 (1,13; 1,31)
ТЗСЛШД, см	1,30 (1,12; 1,30)	1,25 (1,12; 1,30)	1,23 (1,20; 1,30)	1,24 (1,11; 1,29)
ВТС ЛШ, у.о.	0,52 (0,42; 0,56)	0,51 (0,42; 0,56)	0,52 (0,50; 0,54)	0,47 (0,43; 0,48)
ФВ, %	50,00 (44,00; 55,00)	50,00 (45,00; 55,00)	51,00 (47,00; 57,00)	54,00 (50,00; 59,50)
ММЛШ, г	217,0 (200,0; 226,0)	213,0 (198,0; 226,0)	222,0 (200,0; 266,0)	214,0 (166,0; 248,0)
ІММЛШ, г/м ²	112,0 (106,0; 125,0)	109,5 (101,0; 122,0)	111,0 (106,0; 121,0)	111,5 (103,5; 118,0)
ПШД, см	1,8 (1,7; 2,0)	1,8 (1,7; 2,0)	1,7 (1,7; 1,8)	1,85 (1,70; 2,20)
ППД, см	3,60 (3,50; 3,70)	3,60 (3,50; 3,80)	3,70 (3,40; 3,80)	3,70 (3,40; 3,96)
Стінка ПШД, см	0,33 (0,26; 0,40)	0,28 (0,26; 0,40)	0,31 (0,30; 0,42)	0,30 (0,28; 0,40)
V _e , м/с	53,00 (47,00; 68,00)	50,50 (47,50; 62,00)	50,00 (40,00; 55,00)	54,00* (50,00; 73,00)
V _a , м/с	68,00 (64,00; 71,00)	67,50 (63,50; 70,00)	69,00 (60,00; 87,00)	66,00* (50,00; 83,00)

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
Ve/Va	0,79 (0,68; 1,01)	0,84 (0,70; 1,03)	0,81 (0,67; 0,88)	0,78 (0,64; 1,27)
IVRT	104,0 (100,0; 111,0)	100,0 (100,0; 104,0)	108,0 (100,0; 117,0)	100,5 (95,5; 115,5)
СрТЛА, мм рт.ст.	12,00 (12,00; 15,00)	12,00 (12,00; 17,00)	12,00 (12,00; 15,00)	12,00 (13,00; 15,00)
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05); Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в 1-й та 2-й підгрупах через три місяці лікування (p<0,05).				

У хворих 1-ої підгрупи через 3 місяці лікування достовірних змін досліджуваних параметрів не виявлено. Відмічали лише тенденцію до зниження КСО ЛШ та IVRT. У динаміці спостереження через 3 місяці лікування у хворих 2-ої підгрупи виявлено зменшення ІЖМ на 45% (p<0,05). Також спостерігали тенденцію до зменшення КДТ ЛШ та підвищення ФВ. Зміни інших показників структурної перебудови серця у пацієнтів обох груп впродовж лікування не досягли рівня статистичної вірогідності.

При аналізі показників трансмітрального кровотоку відзначалося достовірне збільшення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ на 7,4%, та збільшення максимальної швидкості наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя на 10,45% (p<0,05). Разом з тим спостерігалось тенденційне зменшення співвідношення Ve/Va та часу ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка. Отримані дані відображають позитивний вплив на діастолічну функцію лівого шлуночка комбінації L-аргініну та УДХК. Після 3-х місяців лікування у хворих 2-ої підгрупи, порівняно з хворими 1-ої підгрупи, спостерігали нижчі рівні ІЖМ на 35%, КДО на 8%, КДТ на 7% та більший на 8% показник ФВ ЛШ (p<0,05).

Результати добового моніторування ЕКГ в динаміці спостереження через 3 місяці наведено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Динаміка показників електричної активності серця у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, на тлі базисної терапії із додаванням УДХК та L-аргініну

Показник, одиниці виміру	1 підгрупа Базисна терапія (n=30)		2 підгрупа Базисна терапія із включенням УДХК та L-аргініну (n=26)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
Середня ЧСС увесь період, уд. за хв.	70,5 (61,0; 75,0)	70,0 (67,0; 77,0)	68,5 (60,5; 74,0)	61,0 (60,0; 65,0)*
Середня ЧСС удень, уд. за хв.	74,5 (62,0; 80,0)	75,5 (68,0; 83,0)	72,5 (63,0; 79,5)	64,0 (63,0; 72,0)*#
Середня ЧСС вночі, уд. за хв.	64,0 (55,5; 66,5)	60,0 (58,0; 69,0)	60,5 (60,0; 64,0)	56,0 (53,0; 59,0)*
Циркадний індекс	1,16 (1,13; 1,22)	1,20 (1,10; 1,24)	1,20 (1,07; 1,26)	1,19 (1,12; 1,21)
Мінімальна ЧСС увесь період, уд. за хв.	50,0 (47,0; 55,0)	49,0 (46,0; 62,0)	47,0 (44,5; 48,5)	48,0 (45,0; 64,0)
Максимальна ЧСС увесь період, уд. за хв.	109,0 (97,0; 126,0)	99,0 (89,0; 120,0)	111,0 (97,0; 126,0)	97,0 (88,0; 101,0)*
Кількість епізодів тахікардії, еп./доб.	24,5 (13,0; 90,0)	14,0 (11,0; 68,0)	31,0 (3,0; 110,0)	12,0 (3,0; 17,0)*
Тахікардія, хв.	39,0 (2,0; 163,0)	22,5 (16,0; 118,0)	33,0 (2,0; 163,0)	13,0 (1,0; 23,0)*#
Шлуночкова екстрасистолія, еп./доб.	63,0 (20,0; 326,0)	54,5 (13,0; 248,0)	55,0 (2,0; 331,0)	8,0 (1,0; 54,0)*#
Надшлуночкова екстрасистолія, еп./доб.	119 (35; 173)	124 (60; 233)	94,5 (75; 223)	63,5 (39; 119)*#

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5
Тривалість депресії ST, хв./доб.	13,5 (10,0; 16,0)	12,0 (7,0;16,0)	13,5 (7,7; 23,0)	6,0 (3,5; 8,0) ^{*#}
Депресія сегмента ST, мкВ	169 (142; 184)	175 (139; 225)	167 (120; 225)	150 (125; 185)
Епізод максимальної тривалості депресії сегмента ST, хв.	8,0 (4,0; 13,0)	5,7 (4,0; 10,5)	8,0 (4,0; 8,0)	2,0 (2,0; 4,0) ^{*#}
Максимальна депресія ST, мкВ	97 (81; 110)	101 (85; 112)	88 (87; 112)	90 (85; 115)
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05); Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в 1-й та 2-й підгрупах через три місяці лікування (p<0,05).				

Через 3 місяці спостереження за результатами добового моніторування ЕКГ у хворих 1-ої підгрупи спостерігали достовірно меншу кількість та тривалість епізодів тахікардії на 61% та 60% відповідно (p<0,05). Також мала місце тенденція до зменшення тривалості депресії сегмента ST за добу. За кількістю суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол достовірних змін після лікування в цій підгрупі не зафіксовано.

У пацієнтів, які додатково отримували на тлі базисної терапії УДХК та L-аргінін, в динаміці лікування спостерігалось зменшення середньої частоти серцевих скорочень як в активному (на 11,72%), так і в пасивному (на 8%) періодах. Достовірно зменшилась кількість (на 80%) та тривалість (на 85%) епізодів тахікардії. Виявлено достовірне зниження загальної кількості шлуночкових (на 84%) та суправентрикулярних (на 63%) екстрасистол за добу. Також у хворих 2-ої підгрупи відзначали зменшення часу тривалості депресії сегмента ST (на 55%) та тривалості її максимального епізоду (на 75%).

У хворих 2-ої підгрупи, в порівнянні з хворими 1-ої підгрупи, після лікування була нижче ЧСС за весь період спостереження на 13% та ЧСС в активному періоді на 15% ($p<0,05$). За кількістю епізодів тахікардії групи достовірно не відрізнялись, однак виявлено достовірно меншу (на 42%) тривалість епізодів тахікардії ($p<0,05$). Також у хворих 2-ої підгрупи відмічали менше епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії у 6,75 та 1,95 раза відповідно порівняно з хворими 1-ої підгрупи ($p<0,05$). У хворих, які додатково отримували УДХК та L-аргінін, через 3 місяці лікування була вірогідно меншою загальна тривалість депресії сегмента ST за добу у 2 рази та тривалість її максимального епізоду у 2,87 раза ($p<0,05$) порівняно з хворими, які отримували лише базисну терапію.

Динаміка показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну із НАЖХП, наведена в табл. 5.3.

Таблиця 5.3 – Динаміка варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну із НАЖХП, на тлі базисної терапії з додаванням УДХК та L-аргініну

Показник, одиниці виміру	1 підгрупа Базисна терапія (n=30)		2 підгрупа Базисна терапія із включенням УДХК та L-аргініну (n=26)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
Активний період				
mRR, мс	839 (751; 967)	947 (837; 966)	810 (752; 878)	834 (775; 966)
SDNNi, мс	47,15 (39,05; 69,45)	46,30 (36,90; 57,90)	41,40 (32,95; 43,40)	50,60 (44,30; 58,90)*#
RMSSD, мс	18,5 (16,0; 23,0)	20,0 (17,0; 21,0)	16,0 (12,; 20,5)	26,0 (19,0; 28,0)
pNN50, %	1,40 (0,90; 4,45)	2,10 (1,70; 4,50)	1,00 (0,15; 1,65)	1,65 (1,1; 2,85)

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
TP, мс ²	2361 (2083; 2754)	2111 (1337; 3308)	2697 (2255; 2863)	2544 (1931; 3367)
ULF, мс ²	799 (624,5; 1155)	781 (499; 905)	606 (331; 763)	793 (613; 1023)
VLF, мс ²	982 (800; 1178)	947 (598; 1483)	701 (414; 829)	1149 (900; 1714)
LF, мс ²	234 (116; 345)	260 (126; 336)	221 (155; 344)	344 (294; 761)
LFn, %	74,9 (56,45; 82,2)	73,8 (67,8; 79,7)	75,4 (65; 84,5)	72,6 (62,7; 80,4)
HF, мс ²	85,0 (73,5; 121,5)	123,0 (90,0; 139,0)*	79,0 (36,5; 121,5)	147,0 (92; 304)*#
HF _n , %	25,1 (17,8; 43,55)	26,2 (20,3; 32,2)	24,6 (15,45; 35)	20,1 (15,6; 35,3)
LF/HF	3,0 (1,3; 4,7)	2,8 (2,1; 3,9)	3,1 (1,9; 5,5)	2,3 (1,7; 4,1)*#
Пасивний період				
mRR, мс	991,5 (937; 1002)	1070 (1010; 1137)	932,0 (865,5; 1053,5)	915,0 (951; 1116)
SDNN _i , мс	43 (41,85; 50)	46,5 (42,2; 45)	42,0 (29,5; 52,4)	52,4 (50; 70)*#
RMSSD, мс	28,5 (24; 59,5)	24 (22; 32)	22,0 (18; 28,5)	24,0 (16; 27)
pNN50, %	3,65 (3,2; 12,45)	3,3 (3; 12,9)	3,7 (1,5; 4,6)	4,25 (1,8; 6,3)
TP, мс ²	1762 (1230; 2404)	1672 (999; 2467)	1726 (831; 2589)	1757 (1055; 3425)
ULF, мс ²	447 (330; 628)	310 (301; 496)	308 (191,5; 369,5)	340 (189; 595)
VLF, мс ²	878 (750; 1159)	877 (522; 960)	850 (433,5; 1177)	993 (401; 1156)
LF, мс ²	496 (398; 675)	668 (319; 823)	411 (160,5; 649,5)	426 (310; 733)

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
LFn, %	62,9 (52,1; 78,15)	78,8 (69,5; 80,7)	69,4 (57,35; 80,45)	62,1 (54,4; 72,8)
HF, мс ²	244,5 (177; 357,5)	216 (130; 362)	140 (75; 240)	148 (91; 320)
HFn, %	27,7 (20,2; 42,3)	21,2 (19,3; 30,5)	30,1 (19,55; 42,65)	26,1 (20,2; 45,6)
LF/HF	3,5 (2,1; 5,4)	3,7 (2,3; 4,2)	3,1 (1,35; 4,25)	2,25 (1,2; 3,5)*#

Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05).

Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в 1-й та 2-й підгрупах через три місяці лікування (p<0,05).

У хворих, які отримували тільки базисну терапію, спостерігали достовірне збільшення лише показника HF в активний період (на 17%). Через 3 місяці лікування у пацієнтів, які додатково отримували УДХК та L-аргінін, спостерігали збільшення показника SDNNi як в активному (на 18%), так і в пасивному (на 20%) періодах (p<0,05). Відмічалось зниження співвідношення LF/HF на 24% в активному та на 27% у пасивному періоді (p<0,05) за рахунок вірогідного зменшення вкладу симпатичної складової та підвищення активності парасимпатичної.

У хворих 2-ої підгрупи, порівняно з хворими 1-ої підгрупи, через 3 місяці лікування були більшими показники SDNNi в активному періоді на 10% і в пасивному періоді на 12%; HF в активному періоді на 16% (p<0,05). Також відмічали менше співвідношення LF/HF на 16% у денний та на 39% у нічний періоди (p<0,05).

Таким чином, до позитивних ефектів додавання УДХК та L-аргініну до базисної терапії у хворих на ІХС та НАЖХП можна віднести покращення показників діастолічної функції, зменшення проявів ішемії міокарда та зниження його жорсткості, зниження кількості шлуночкових і

суправентрикулярних екстрасистол, а також збільшення загальної потужності ВНС та нормалізацію симпато-парасимпатичного балансу за рахунок збільшення впливів парасимпатичної складової.

5.2 Вплив урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на метаболічні порушення, функціональний стан печінки, концентрацію адипоцитокінів і маркерів дисфункції ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки

Зміни показників інсулінорезистентності, ліпідного обміну і маркерів ураження печінки під впливом базисної терапії із додаванням комбінації УДХК та L-аргініну у хворих на ІХС з НАЖХП наведено в табл. 5.4.

Таблиця 5.4 – Зміни показників інсулінорезистентності, ліпідного обміну і маркерів ураження печінки під впливом базисної терапії із включенням УДХК та L-аргініну у хворих на ІХС з супутньою НАЖХП

Показник, одиниці виміру	1 підгрупа Базисна терапія (n=30)		2 підгрупа Базисна терапія із включенням УДХК та L-аргініну (n=26)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
Інсулін, мкОд/мл	16,5 (7,6; 19,8)	11,8 (4,2; 16,8)*	12,5 (5,8; 18,8)	6,2 (3,7; 9,5)*
НОМА, од.	4,74 (2,42; 7,00)	3,37 (1,63; 4,74)	3,62 (1,63; 5,18)	1,15 (0,66; 1,70)*#
Індекс CARO, од.	0,30 (0,24; 0,40)	0,38 (0,31; 0,55)	0,31 (0,20; 0,45)	0,54 (0,33; 0,78)*#

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5
ЗХС, ммоль/л	5,78 (4,24; 6,34)	5,60 (3,86; 6,29)	5,43 (3,81; 6,29)	4,52 (4,00; 5,19) *
ЛПНЦ, ммоль/л	4,8 (2,8; 5,5)	3,6 (2,7; 4,2)	4,5 (3,6; 5,9)	3,8 (2,6; 4,5)
ЛПВЦ, ммоль/л	1,10 (0,94; 1,35)	1,25 (1,00; 1,52)	1,12 (0,88; 1,34)	1,14 (0,98; 1,26)
ІА, од.	3,61 (2,97; 5,12)	3,41 (2,90; 4,75)	3,82 (1,85; 4,86)	3,62 (2,20; 4,89)
ТГ, ммоль/л	2,27 (1,53; 2,75)	1,97 (1,53; 2,60)	2,20 (1,28; 2,75)	1,37 (1,00; 1,84) *#
АЛТ, мкмоль/ч×мл	0,57 (0,32; 0,67)	0,57 (0,47; 0,60)	0,51 (0,38; 0,64)	0,54 (0,46; 0,89)
АСТ, мкмоль/ч×мл	0,41 (0,30; 0,47)	0,42 (0,33; 0,60)	0,47 (0,32; 0,57)	0,40 (0,33; 0,56)
ГГТ, од/л	19,79 (13,00; 27,40)	17,00 (8,69; 31,35)	20,04 (13,11; 30,92)	13,11 (11,13; 19,79) *
ЛФ, нмоль/(с*л)	2787 (1832; 3279)	2894 (1740; 4850)	2741 (1401; 3880)	1401 (939; 1755) *#
Примітка 1.* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05).				
Примітка 2.# – вірогідність різниці показників у 1 і 2 підгрупах через 3 місяці лікування (p<0,05).				

Під впливом базисної терапії з додаванням УДХК та L-аргініну спостерігалось поліпшення показників вуглеводного обміну: рівень інсуліну достовірно зменшився, на 49%, індекс НОМА – на 32%, індекс CARO підвищився на 42% (p<0,05). У хворих, які отримували тільки базисну терапію, рівень інсуліну також достовірно знизився, на 25% (p<0,05), проте спостерігалась лише тенденція до зниження індексу НОМА та до підвищення індексу CARO. За рівнем цих показників після лікування групи

хворих також вірогідно відрізнялись: рівень інсуліну у 2-ій підгрупі на 52% менше, індекс НОМА на 34% менше, індекс CARO на 40% більше порівняно з 1-ою підгрупою ($p < 0,05$). Таким чином, при порівнянні двох схем терапії слід відзначити, що у нашому дослідженні кращого результату було досягнуто при призначенні препаратів УДХК та екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії, про що свідчить більш суттєве зменшення проявів інсулінорезистентності у цих хворих.

Під впливом базисного лікування у хворих 1-ої підгрупи спостерігалась тенденція до зниження рівнів ЗХС і ТГ, за іншими показниками ліпідного спектра вірогідної динаміки не спостерігалось. У хворих 2-ої підгрупи через 3 місяці лікування рівень загального холестерину був на 20% нижче, тригліцеридів – на 60% порівняно з початковими значеннями ($p < 0,05$). Достовірних змін за рівнями ЛПНЩ, ЛПВЩ та індексу атерогенності не виявлено. Після 3-х місяців лікування у хворих 2-ої підгрупи рівень холестерину менше на 24%, а ТГ - на 43% порівняно з хворими 1-ої підгрупи ($p < 0,05$).

Базисна терапія з додаванням УДХК та L-аргініну протягом 3 місяців супроводжувалася суттєвими позитивними змінами маркерів холестатичного синдрому: зниженням рівня ГГТ на 65% ($p < 0,05$) та лужної фосфатази на 50% ($p < 0,05$). Через 3 місяці концентрація ГГТ у хворих 2-ої підгрупи була достовірно на 30% нижчою ($p < 0,05$), рівень ЛФ – на 48% ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками в 1-ій підгрупі. Маркери цитолізу АЛТ та АСТ до та після початку лікування були в межах референтних значень.

Динаміка концентрації адипоцитокінів і маркерів дисфункції ендотелію під впливом урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, представлена в табл. 5.5.

Таблиця 5.5 – Динаміка концентрації адипоцитокінів і маркерів дисфункції ендотелію під впливом урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП

Показник, одиниці виміру	1 підгрупа Базисна терапія (n=30)		2 підгрупа Базисна терапія із включенням УДХК та L-аргініну (n=26)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
Адипонектин, мкг/мл	6,03 (5,35; 7,44)	6,57 (5,74; 7,53)	5,45 (4,35; 8,03)	8,67 (7,44; 10,44) ^{*#}
Резистин, нг/мл	6,93 (5,46; 7,56)	6,51 (4,83; 9,24)	6,40 (4,41; 10,71)	4,20 (3,15; 7,77) ^{*#}
ADMA, мкмоль/л	0,81 (0,74; 0,86)	0,74 (0,68; 0,79)	0,85 (0,80; 0,91)	0,53 (0,50; 0,60) ^{*#}
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем біомаркера (p<0,05); Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в 1 та 2 підгрупах через 3 місяці лікування (p<0,05).				

У хворих 2-ої підгрупи спостерігалось зниження рівня резистину на 25% (p<0,05) та підвищення рівня адипонектину на 37% (p<0,05) через 3 місяці терапії. Рівень ADMA достовірно знизився на 36% (p<0,05). У пацієнтів з ІХС та НАЖХП, які отримували лише базисну терапію, вірогідних змін концентрації досліджуваних маркерів під впливом лікування не відбувалось, спостерігалась лише тенденція до зниження рівня ADMA. У хворих 2-ої підгрупи через 3 місяці терапії, порівняно із хворими 1-ої підгрупи, вірогідно нижчими були рівні резистину та ADMA на 35% та 29% відповідно (p<0,05), в той час як рівень адипонектину був на 30% вищим (p<0,05).

Злежність ефективності комбінованого лікування із включенням УДХК та L-аргініну від початкового рівня біомаркерів з метою визначення категорії

хворих на ІХС з НАЖХП, яким найбільш доцільне призначення запропонованої комбінації, була проаналізована шляхом математичного моделювання з побудовою бінарного дерева рішень (рис. 5.1).

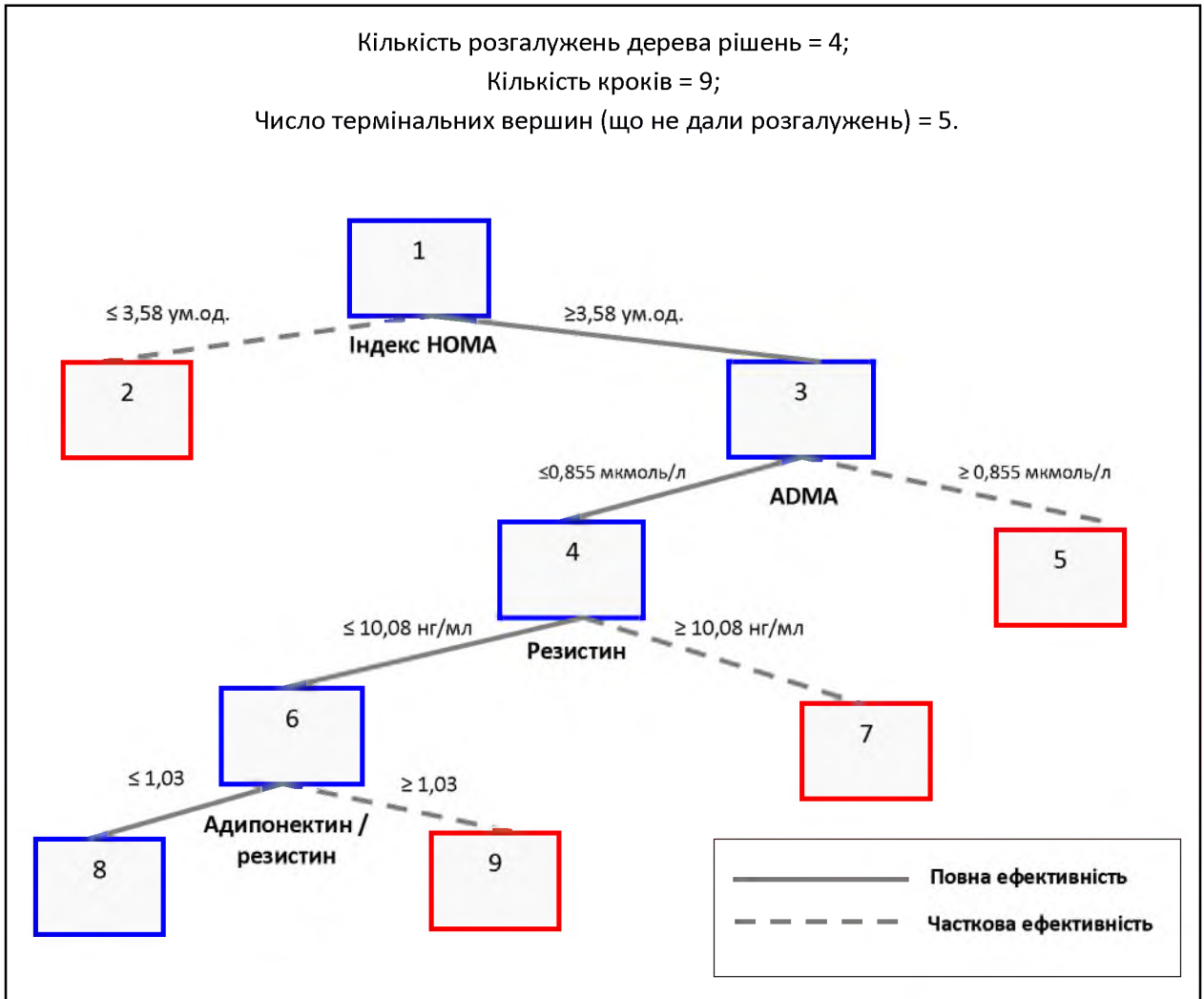


Рисунок 5.1 – Дерево рішень для визначення ефективності комбінованого лікування хворих на ІХС на тлі НАЖХП залежно від рівнів біомаркерів

Контроль ефективності лікування проводили з урахуванням таких критеріїв: оцінка ступеня інсулінорезистентності (за зниженням індексу НОМА та підвищенням індексу CARO), досягнення цільових показників ліпідного профілю та референтних значень показників функціонального стану печінки, нормалізація симпато-парасимпатичного дисбалансу (за зниженням показника LF/HF), зменшення проявів ішемії міокарда за даними

добового моніторування ЕКГ за Холтером. Якщо усі показники мали позитивну динаміку в процесі лікування та досягли очікуваних значень – відзначено повну ефективність, а якщо терапія впливала лише на динаміку окремих параметрів – ефективність вважали частковою.

Серед усіх досліджуваних біомаркерів програма виділила найбільш інформативні показники, що впливали на ефективність лікування. При покроковому аналізі за ступенем значущості означені біомаркери автоматично були розподілені таким чином: найбільш суттєвим щодо впливу на кінцевий результат терапії виявився індекс НОМА, наступними точками розгалуження були ADMA, резистин, співвідношення адипонектин/резистин. При значенні індексу НОМА $<3,58$ од., ADMA $<0,855$ мкмоль/л, резистину $<10,08$ нг/мл та співвідношення адипонектин/резистин $<1,03$ спостерігалась оптимальна ефективність лікування, що свідчить про доцільність призначення хворим на ІХС, асоційовану з НАЖХП, комбінованої терапії УДХК та L-аргініну якомога раніше, відразу після виявлення у хворих на ІХС супутньої НАЖХП (оптимально - на її ранніх стадіях).

Таким чином, у хворих на ІХС та НАЖХП базисна терапія з додаванням урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну сприяє поліпшенню показників інсулінорезистентності, ліпідного обміну, покращує функціональний стан печінки, приводить до зниження рівня резистину та підвищення концентрації адипонектину, зменшення рівня ADMA, що свідчить про її позитивний вплив на баланс адипоцитокінів та ендотеліальну дисфункцію.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [226, 227, 228, 229, 230, 231].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ішемічна хвороба серця посідає провідне місце серед причин інвалідизації й смертності населення та залишається однією з найбільш актуальних проблем кардіології. В Україні смертність від хвороб системи кровообігу становить близько 65,8 %, при цьому внесок ішемічної хвороби серця – 71,1 % [232].

Неалкогольна жирова хвороба печінки розглядається як один із асоційованих з метаболічним синдромом станів, що значно підвищує ризик виникнення кардіоваскулярної патології. Поєднання ІХС з НАЖХП призводить до низки структурних та нейрогуморальних порушень, які впливають на перебіг обох захворювань через спільність патогенетичних механізмів [233].

Поширеність НАЖХП становить від 20 до 30% в країнах Європи і Північної Америки та зростає до 90% за наявності патологічного ожиріння. НАСГ – більш тяжка та клінічно важлива форма НАЖХП, менш поширена і становить 2–3% у загальній популяції та 37% – за наявності патологічного ожиріння [234]. Виходячи з літературних даних щодо патогенезу НАЖХП, саму хворобу можна вважати незалежним фактором ризику ССЗ, оскільки доведений тісний зв'язок останньої з інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2 типу та дисліпідемію.

Таким чином, взаємне потенціювання тяжкості перебігу ІХС та НАЖХП за наявності між ними спільних патофізіологічних механізмів, олігосимптомність та неспецифічність проявів останньої, поодинокі дослідження щодо особливостей перебігу ІХС на тлі НАЖХП обумовили актуальність визначеного напрямку дослідження.

Метою роботи було підвищення ефективності діагностики та лікування ІХС: стабільної стенокардії напруження, поєднаної з

неалкогольною жировою хворобою печінки, на підставі отримання нових наукових даних про клініко-патогенетичну роль нейрогуморальних порушень та обґрунтування їх фармакологічної корекції.

Для досягнення поставленої мети намічено виконання таких завдань:

1. Вивчити метаболічні особливості (антропометричні параметри, ліпідний обмін, прояви інсулінорезистентності) у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП.

2. Дослідити показники структурно-функціонального стану серця і судин хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП.

3. Виявити зміни варіабельності серцевого ритму, електричної активності серця, частоту і тривалість епізодів ішемії міокарда у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП.

4. З'ясувати рівні адипоцитокінів (резистин, адипонектин), маркерів системного запалення і дисфункції ендотелію (С-реактивний протеїн, асиметричний диметиларгінін) у хворих на ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП.

5. Встановити наявність та характер взаємозв'язків нейрогуморальних порушень з особливостями клінічного перебігу, структурно-функціональними змінами серця і судин, варіабельністю серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП.

6. Дослідити клінічну ефективність комбінованої фармакотерапії препаратами екзогенного L-аргініну та урсодезоксихолевої кислоти на тлі базисного лікування хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП.

Дизайном передбачено відкрите, проспективне, рандомізоване, моноцентрове дослідження в паралельних групах.

Всі обстежені особи, які взяли участь у дослідженні, початково були розділені на 2 групи: 1 група (основна) – 60 хворих на ІХС з супутньою НАЖХП віком 58 (44; 64) років, серед них 33 (55%) чоловіки і 27 (45%) жінки. 2 група (група порівняння) – 60 хворих на ІХС без НАЖХП віком 60,5

(54; 68) роки, серед них 36 (60%) чоловіки і 24 (40%) жінки. Для визначення референтних значень показників, що вивчалися, як контрольні використовувалися дані, отримані у 30 практично здорових осіб, зіставних за віком і статевою належністю, без захворювань печінки та серцево-судинної системи.

Критерії включення в дослідження: верифікований (документований) на підставі клінічних, лабораторних та інструментальних даних діагноз ІХС: стабільна стенокардія напруження II-III ФК; наявність морфофункціональних ознак неалкогольної жирової хвороби печінки (підставі підвищення рівня печінкових трансаміназ; даних ультразвукового дослідження печінки: підвищення ехогенності паренхіми, збільшення затухання ехосигналу, згладженість судинного малюнка, гепатомегалія; виключення вірусної інфекції, аутоімунних, спадкових захворювань печінки, впливу гепатотоксичних чинників; письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Для забезпечення отримання достовірних результатів дослідження були розроблені критерії виключення з дослідження: алкогольна хвороба та цироз печінки, аутоімунні та вірусні гепатити; гемохроматоз, хвороба Вільсона; декомпенсована серцева недостатність; гострий коронарний синдром або гостре порушення мозкового кровообігу менше ніж за 3 місяці до початку дослідження; вроджені або набуті вади серця; тимчасова або постійна електрокардіостимуляція; гіпотиреоз; перенесені інфекційні захворювання протягом 3-х тижнів до моменту скринінгу пацієнта; системна, онкологічна, аутоімунна патологія; порушення функції нирок; відмова від участі у дослідженні.

Методом рандомізації хворі на ІХС із супутньою НАЖХП були розподілені на підгрупи спостереження: пацієнти 1-ї групи (n=28) отримували базисну терапію ІХС, пацієнтам 2-ї групи (n=30) – додатково до базисної терапії призначались УДХК у дозі 20 мг/кг маси тіла на добу

розподілену на 2 прийоми та 4,2% розчин L-аргініну гідрохлориду шляхом внутрішньовенної інфузії по 100 мл 1 раз на добу протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування по 5 мл (1г) три рази на день. Тривалість лікування – 3 місяці.

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, антропометричне вимірювання, швидкий алкогольний скринінговий тест (Fast-тест) – для оцінки суб'єктивних та об'єктивних проявів захворювання, виключення алкогольної залежності; біохімічні – для визначення показників ліпідного спектру, маркерів цитолізу (АЛТ, АСТ) і холестазу (ГГТ та ЛФ); імуноферментні – для визначення рівнів адипоцитокінів (резистину, адипонектину), маркерів системного запалення і дисфункції ендотелію (С-реактивного протеїну, асиметричного диметиларгініну), рівня інсуліну з розрахунком індексів інсулінорезистентності (НОМА-IR, CARO); маркерів гепатотропних вірусів В,С (HBsAg, AtHCV) – для виключення вірусної етіології ураження печінки; інструментальні: двовимірна ехокардіоскопія, імпульсно-хвильова доплерографія, визначення товщини комплексу інтима-медіа – для з'ясування особливостей структурно-функціональних змін серця і судин; добове моніторування ЕКГ за Холтером – для дослідження показників варіабельності серцевого ритму, частоти і тривалості епізодів ішемії міокарда; УЗД печінки – для визначення ультрасонографічних ознак неалкогольної жирової хвороби печінки; тест Фібромакс (FibroMax) або пункційна біопсія печінки – для визначення морфологічного стану органу (стеатозу, фіброзу, активності некрозапального процесу) за необхідністю.

Статистична обробка проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми "Statistica 6.0 for Windows" (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки були представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє

арифметичне±стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q_{25} ; Q_{75}) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t -критерію Стюдента для незалежних і залежних вибірок. При розподілі, який відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U -критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона (при малій вибірці - з поправкою Йетса). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального). Для оцінки виду зв'язку та прогнозування значень змінних проводили аналіз кривих операційних характеристик (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis), з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve) та її 95% довірчого інтервалу. Для кількісної оцінки взаємозв'язку між впливом певного чинника та видом патологічних зрушень проводили аналіз відносного ризику: відношення частоти настання результату в осіб, які зазнавали впливу фактора ризику, до частоти настання результату в осіб, на яких не впливав фактор ризику. Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. Залежність ефективності комбінованого лікування із включенням УДХК та L-аргініну від рівня біомаркерів у хворих основної групи було проаналізовано шляхом математичного моделювання з побудовою бінарного дерева рішень.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, у порівнянні з хворими без структурно-функціональних змін печінки спостерігаються відмінності антропометричних параметрів: збільшення ІМТ на 8,73%, ОТ на 6,38%, та тенденція до збільшення ОС і співвідношення ОТ/ОС; прояви інсулінорезистентності:

збільшення рівня інсуліну у 2,42 раза, індексу НОМА - у 2,35 раза та зниження індексу CARO у 2 рази. Отримані результати збігаються з думкою Н.В. Динник (2015), за даними якого у багатьох країнах понад 80% пацієнтів із НАЖХП мають підвищений ІМТ і 30-40% страждають на ожиріння, близько 50% мають ознаки резистентності до інсуліну [235]. В.К. Kang et al. (2012) встановили, що серед хворих із НАЖХП спостерігається більша частота реєстрації метаболічного синдрому і його компонентів, таких, як зростання рівня холестерину, ТГ, глюкози натще, ІМТ та ОТ в порівнянні з пацієнтами без НАЖХП. Також автори визначили наявність сильного позитивного зв'язку НАЖХП з ІМТ та ОТ [236].

При оцінці показників ліпідного спектра виявлено достовірне підвищення рівня тригліцеридів (на 36%) у хворих на ІХС з НАЖХП порівняно з пацієнтами без патології печінки. Отримані результати підтверджуються даними інших дослідників. Л.Р. Боброннікова та співавт. (2016) виявили підвищення рівня ТГ у сироватці крові пацієнтів з НАЖХП і ЦД у 3,5 раза [237]. Автори пов'язують встановлені зміни з прогресуванням метаболічних порушень в печінці, зокрема з надлишковим надходженням жирів і вуглеводів, які перетворюються в жирні кислоти – субстрат для синтезу ТГ. З останніх, внаслідок підвищення активності тригліцеридсинтетази і тригліцеридліпази, синтезуються β -ліпопротеїди [238].

Нами встановлено, що у пацієнтів з ІХС, коморбідною з НАЖХП, спостерігаються різноспрямовані кореляційні взаємозв'язки функціонального стану печінки з компонентами метаболічного синдрому: АЛТ та ІМТ ($r=+0,60$; $p<0,05$), АЛТ та ЛПНЩ ($r=+0,58$; $p<0,05$), АСТ та індексом НОМА ($r=+0,60$; $p<0,05$), ГГТ та ТГ ($r=+0,53$; $p<0,05$), ГГТ та індексом атерогенності ($r=+0,50$; $p<0,05$), ГГТ та інсуліном ($r=+0,64$; $p<0,05$), ГГТ та індексом CARO ($r=-0,46$; $p<0,05$), вираженість яких залежить від активності запального процесу в печінці.

Отримані дані збігаються з результатами Л.Р. Боброннікової і співавт. (2013), які продемонстрували, що прогресування метаболічних порушень і запальних змін в печінці у пацієнтів з НАЖХП знаходиться у взаємозв'язку з атерогенною дисліпідемією, показниками вуглеводного обміну, індексом інсулінорезистентності, ожирінням, що сприяє формуванню метаболічного синдрому і значному підвищенню кардіометаболічного ризику у даній категорії хворих [239].

При аналізі показників кардіогемодинаміки, систолічної і діастолічної функції серця нами встановлено, що при ІХС, асоційованій з НАЖХП, порівняно з ізольованою ІХС, спостерігається збільшення ІММ ЛШ (на 10%), ІЖМ (на 33%), товщини ЗСЛШД (на 13%), ВТС ЛШ (на 23%), переважно концентрична гіпертрофія ЛШ (68%), діастолічна дисфункція ЛШ за типом порушення релаксації (у 97%), потовщення комплексу інтима-медіа (на 22%), яке було зареєстровано у 70% хворих ($\chi^2=4,89$). Лінійні та об'ємні показники ЛШ у хворих на ІХС залежать від стадії НАЖХП та пов'язані з активністю запального процесу у печінці. Отримані дані щодо структурної перебудови міокарда збігаються з думкою інших авторів. О. М. Драпкіна і співавт. (2015) у хворих з НАЖХП відзначили наявність гіпертрофії міокарда ЛШ, збільшення міжшлуночкової перетинки, звуження діаметру кореня аорти, а також ознаки атеросклерозу, збільшення товщини жирової тканини епікарда і зниження фракції викиду лівого шлуночка [240]. S.Dhuper і співавт. (2011) встановили, що ожиріння є одним з основних предикторів концентричного ремоделювання лівого шлуночка, що пояснює його поширеність у хворих на НАЖХП. Встановлено взаємозв'язок між ІМТ, інсулінорезистентністю та підвищенням ІММЛШ у хворих на НАЖХП [92]. За результатами дослідження М.М. Долженко і співавт. (2010), в яке було включено 315 хворих з ішемічною хворобою серця та післяінфарктним кардіосклерозом, коморбідними з НАЖХП, з'ясовано, що у хворих з НАЖХП, порівняно з хворими без супутньої патології печінки, мало місце достовірне збільшення

товщини стінки ЛШ, ІММ ЛШ, поперечних розмірів ЛШ, що вказує на більший ступінь післяінфарктного ремоделювання та є непрямом ознакою більшого перевантаження лівих відділів серця об'ємом [94].

У нашому дослідженні у пацієнтів з ІХС, асоційованою з НАЖХП, встановлено наявність достовірних кореляційних взаємозв'язків між функціональними пробами печінки та показниками кардіогемодинаміки: ГГТ та порожниною ЛП ($r=+0,63$; $p<0,05$), ГГТ та порожниною ПШ ($r=+0,48$; $p<0,05$); ЛФ та КДО ЛШ ($r=+0,15$; $p<0,05$); АСТ та ТЗСЛШ ($r=+0,57$; $p<0,05$), АСТ та ТМШП ($r=+0,48$; $p<0,05$); АЛТ та КДР ЛШ ($r=+0,52$; $p<0,05$), АЛТ та ІММ ЛШ ($r=+0,61$; $p<0,05$), АЛТ та співвідношенням Ve/Va ($r=+0,60$; $p<0,05$).

Отримані дані збігаються з результатами дослідження А.Н. Беловола і співавт. (2016), які виявили, що у хворих на НАЖХП параметри функціонального стану печінки корелюють з показниками діастолічної і систолічної функції ЛШ. Автори припускають, що порушення діастолічного розслаблення міокарда і систолічна дисфункція ЛШ сприяє розвитку і прогресуванню фіброзних змін в печінці та збільшує ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень [241].

У нашому дослідженні у хворих основної групи серед показників трансмітрального кровотоку відзначалось достовірне зниження швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ на 10%, зменшення співвідношення Ve/Va на 17,5% та збільшення періоду ізовольомічного розслаблення ЛШ на 11,34%, порівняно із хворими групи порівняння. Отримані дані щодо змін показників трансмітрального кровотоку, збільшення кількості хворих із систолічною і діастолічною дисфункціями ЛШ узгоджуються з результатами досліджень, проведених вітчизняними і закордонними вченими. Так, у дослідженні CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) субклінічна систолічна дисфункція, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, порушення релаксації, підвищений тиск наповнення ЛШ були найбільш поширеними у пацієнтів з НАЖХП, в порівнянні з контрольною групою. Ці

результати дозволили авторам зробити висновок, що у пацієнтів з НАЖХП існують порушення серцевого метаболізму, які можуть передувати розвитку функціональної і структурної перебудови серця [95].

В.П. Шипулін і співавт. (2007) при вивченні особливостей стану серцево-судинної системи у хворих із хронічним стеатогепатозом протягом двох років з'ясували, що у даній категорії хворих переважав 1 тип діастолічної дисфункції – порушення релаксації, яка прогресувала. Поряд з цим авторами виявлено збільшення жорсткості міокарда, про що свідчило подовження часу ізоволюмічної релаксації ЛШ і часу уповільнення ранньо-діастолічного наповнення ЛШ [242].

При аналізі даних добового моніторування ЕКГ за Холтером нами встановлено, що у хворих на ІХС в поєднанні з НАЖХП, порівняно з хворими без коморбідної патології, спостерігається збільшення загальної тривалості депресії сегмента ST (на 22,5%), глибини депресії сегмента ST (у 2,14 раза), тривалості максимального епізоду депресії сегмента ST (на 30%), частоти серцевих скорочень (на 12,0%), а також збільшення частоти реєстрації епізодів шлуночкової екстрасистоїї (у 6,8 раза) за добу.

Отримані дані щодо ектопічної активності та ішемічних змін міокарда узгоджуються з результатами інших досліджень. Зокрема А.Я. Базилевич (2015) відзначав більшу тривалість і глибину депресії сегмента ST у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП та істотно частіше спостерігав у цієї категорії хворих поодинокі і парні шлуночкові екстрасистоли в порівнянні із хворими без патології печінки [243]. Роботи G.Targher et al., (2014) і S. Ballestri et al. (2013) продемонстрували зв'язок НАЖХП з фібриляцією передсердь та з іншими видами порушень серцевого ритму [79-80].

Аналіз часових показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС з НАЖХП, порівняно з хворими без патології печінки, виявив вірогідне зменшення стандартного відхилення NN інтервалів (SDNNi), що відображає сумарну активність ВСР, середньоквадратичного відхилення різниці

послідовних інтервалів NN (RMSSD), відсотка суміжних NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мсек (pNN50) як в активному, так і в пасивному періодах. Також спостерігалось істотне збільшення співвідношення LF/HF за денний і нічний періоди, що, поряд із вірогідним збільшенням LF на 40% в активному і на 51% в пасивному періодах та зменшенням HF на 43% в активному і на 61% у пасивному періодах, вказує на вегетативний дисбаланс за рахунок переважання симпатичних впливів над парасимпатичними. Виявлені достовірні взаємозв'язки показників VCP з функціональними пробами печінки: від'ємний зв'язок між рівнем АЛТ та RMSSD-ніч ($r=-0,69$; $p<0,05$); ГГТ та SDNNi-день ($r=-0,62$; $p<0,05$), ГГТ та pNN50-день ($r=-0,64$; $p<0,05$); ГГТ та VLF-день ($r=-0,63$; $p<0,05$); ГГТ та HF-день ($r=-0,58$; $p<0,05$).

Дані щодо особливостей вегетативного статусу підтверджуються результатами, отриманими Y-C. Liu і співавт. (2013). Показники VCP були значно меншими в групі НАЖХП після коригування за віком, статтю, наявністю гіпертензії, дисліпідемії та метаболічного синдрому [73]. М.М. Долженко і співавт. (2013) оцінювали вплив НАЖХП на стан ВНС у хворих з ішемічною кардіоміопатією. Виявлено достовірне зменшення часових показників SDNN та SDANN. При оцінці співвідношення потужностей спектра низьких і високих частот спостерігалось достовірне збільшення співвідношення LF/HF [244].

При вивченні адипоцитокінового профілю встановлено наявність дисбалансу адипоцитокінів у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП. Так, сироватковий рівень адипонектину у хворих на ІХС з НАЖХП був вірогідно нижчим (на 31,6%), в той час як рівень резистину був вищим на 27% порівняно з групою хворих на ІХС без патології печінки. У хворих основної групи спостерігалось суттєве зменшення співвідношення адипонектин/резистин, в 1,48 раза, порівняно з хворими на ІХС без патології печінки. Встановлено, що адипоцитокіни мають різноспрямовані зв'язки з

компонентами метаболічного синдрому. Гіпоадипонектинемія та збільшення рівня резистину асоціюється зі збільшенням ІМТ, ОТ, САТ, вираженістю інсулінорезистентності, проатерогенними змінами крові.

Отримані дані збігаються з результатами міжнародних і вітчизняних вчених. Так, М. Takahashi і співавт. (2000) встановили, що плазмові концентрації адипонектину негативно корелюють з ІМТ [245]. Проспективні дослідження показали, що рівень адипонектину прогресивно знижується у міру розвитку ожиріння, і навпаки, при зниженні ваги спостерігається підвищення рівня циркулюючого адипонектину. Адипонектин сироватки крові більшою мірою асоційований з абдомінальним перерозподілом жирової тканини. Так, за даними М. Спор і співавт. (2003), рівень адипонектину сироватки крові негативно корелював з об'ємом інтраабдомінальної жирової тканини. Разом з цим показана сильна кореляційна залежність рівня адипонектину з показником чутливості до інсуліну, що може свідчити про взаємозв'язок низького рівня адипонектину з розвитком інсулінорезистентності [246]. За даними С.А. Бутрової і співавт. (2006), гіпоадипонектинемія у чоловіків з абдомінальним ожирінням асоційована з метаболічними порушеннями: у 42% хворих виявлено гіпертригліцеридемію, у 58% – гіперхолестеринемію, у 41% – низький рівень ХСЛПВЩ, у 52% – інсулінорезистентність. При низькому рівні адипонектину у 52% чоловіків з абдомінальним ожирінням діагностований метаболічний синдром [247].

Ряд досліджень свідчить про клінічну значущість гіпоадипонектинемії як фактора ризику розвитку серцево-судинної патології. Так, згідно з даними Y. Matsuzawa (2010), низький рівень адипонектину є незалежним фактором ризику для ІХС з НАЖХП [111]. Відповідно до результатів С. Finelli (2013), низькі рівні адипонектину в хворих на НАСГ корелювали з прогресуванням цього захворювання. Клінічними дослідженнями встановлено, що у пацієнтів з НАЖХП рівень адипонектину знижений і зворотно корелює з вираженістю запалення і пошкодження печінки та доведено, що адипонектин

знижує ступінь стеатозу при висококалорійній дієті, ожирінні, інсулінорезистентності [112].

Взаємозв'язок резистину з компонентами метаболічного синдрому та його роль при НАЖХП вивчалась у ряді досліджень, проте їх результати суперечливі. Так, А.Т. Тепляков і співавт. (2015) висловили припущення, що тривале існування резистин-індукованого запалення відіграє істотну роль у розвитку інсулінорезистентності [248]. С.Н. Sheng і співавт. (2013) виявили позитивний кореляційний зв'язок між ступенем ожиріння, інсулінорезистентністю та підвищенням рівня резистину [249]. Однак в дослідженні J.V. Silha і співавт. (2004) з'ясовано, що резистин не корелює з ІМТ, але його зв'язок з ІР є значним [128]. У своїх дослідженнях Е. Tsochatzis і С. Pagano (2009) показали, що сироваткові рівні резистину вище у хворих на НАЖХП, ніж в групі контролю, і позитивно корелюють із запаленням в печінці і тяжкістю фіброзу [129]. Отже, аналіз вищенаведених даних доводить роль адипоцитокінів як при кардіологічній патології так і при НАЖХП, проте нині бракує досліджень щодо вивчення змін цих біомаркерів при ІХС із супутньою НАЖХП.

У нашому дослідженні при вивченні маркера ендотеліальної дисфункції ADMA виявлено, що у хворих на ІХС з супутньою НАЖХП його сироватковий рівень був на 21% ($p < 0,05$) вище порівняно з хворими без НАЖХП. За рівнем СРБ хворі основної групи вірогідно переважали групу порівняння у 2,81 раза, що говорить про наявність дисфункції ендотелію на тлі активації системного запалення і може вказувати на патогенетичне значення цих маркерів у розвитку і прогресуванні ІХС на тлі НАЖХП. У хворих основної групи виявлено достовірний прямий взаємозв'язок рівня ADMA з компонентами метаболічного синдрому, а саме: рівнем загального холестерину ($r = +0,47$; $p < 0,05$), ІМТ ($r = +0,53$; $p < 0,05$), глюкозою ($r = +0,65$; $p < 0,05$), та достовірний від'ємний зв'язок ADMA з ЛПВЩ ($r = -0,48$; $p < 0,05$). Взаємозв'язок дисфункції ендотелію з метаболічними порушеннями у хворих

на НАЖХП також продемонстровано в роботах інших науковців. Доведено, що порушення вуглеводного обміну, ІР та ожиріння є важливими чинниками виникнення дисфункції ендотелію і раннього судинного старіння (EVA-синдрому). За даними Н.М. Громнацької (2014), розвиток ендотеліальної дисфункції і підвищення артеріальної жорсткості є універсальною відповіддю тканин на інсулінорезистентність і запальний стрес, які властиві як ІХС, так і НАЖХП [250].

Нами встановлено наявність взаємозв'язку маркера ендотеліальної дисфункції ADMA та основних індикаторів ураження печінки у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП: ЛФ, АЛТ, що узгоджується з даними літератури. Так, в дослідженні А.П. Щекотової (2010) простежувався достовірний взаємозв'язок маркерів пошкодження ендотелію та індикаторів холестатичного синдрому [135]. Автори припускають, що пошкодження ендотелію при цьому залежить не стільки від функціонального стану печінки й ураження гепатоцитів, скільки від впливу несприятливих чинників (запальні, вірусні агенти) безпосередньо на ендотелій. Проте, за даними О.Б. Динник і співавт. (2008), встановлено, що загальноприйняті показники ендотеліальної дисфункції (ендотелійзалежна вазодилатація, циркулюючі ендотеліоцити) прогресивно погіршуються зі збільшенням тяжкості ураження печінки та пов'язані зі змінами її функціонального стану [251].

При вивченні показників кардіоваскулярного ремоделювання і функціональних характеристик серця у хворих на ІХС, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки, виявлено достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили рівня адипонектину з розмірами порожнини ЛШ, співвідношенням VE/VA, достовірний прямий зв'язок середньої сили рівня резистину з розміром лівого передсердя в діастолу та швидкістю VA, достовірний прямий зв'язок середньої сили рівня ADMA з КДО ЛШ, товщиною комплексу інтима-медіа, достовірний прямий зв'язок середньої сили рівня СРБ із ТМШПд і швидкістю VA. Отримані дані

свідчать про вплив нейрогуморальних порушень на процеси кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП. Встановлено наявність від'ємного сильного зв'язку рівня адипонектину із тривалістю максимального епізоду депресії сегмента ST та від'ємного зв'язку середньої сили з тривалістю депресії сегмента ST за добу, прямого сильного зв'язку рівня резистину із загальною кількістю епізодів шлуночкових екстрасистол, позитивного зв'язку рівня ADMA з тривалістю епізодів ішемії міокарда. Параметри варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, корелювали з рівнями адипоцитокінів: рівень адипонектину мав прямий зв'язок з HFn-ніч та співвідношенням LF/HF-ніч і прямий зв'язок з показником LF-день. Негативно корелювали рівень резистину та HF-ніч, рівень СРБ та LFn-ніч і HFn-ніч. Отже, у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, рівні адипоцитокінів та активація системного запалення впливають на стан вегетативного забезпечення серцевої діяльності та ішемічні зміни міокарда.

З метою визначення впливу дисбалансу адипоцитокінів, ендотеліальної дисфункції та системного запалення на перебіг ІХС у пацієнтів з НАЖХП було проведено ROC-аналіз з визначенням оптимальної точки розподілу рівня біомаркерів. Встановлено, що у хворих на ІХС зростає ризик наявності НАЖХП при рівні індексу НОМА $>3,26$ од., ADMA $>0,6$ мкмоль/л, адипонектину $<6,23$ мкг/мл, резистину $>5,25$ нг/мл, співвідношення адипонектин/резистин $<6,23$, СРБ >5 мг/л. Проте оптимальне співвідношення чутливості до специфічності щодо виявлення НАЖХП у хворих на ІХС мали ADMA, індекс НОМА та співвідношення адипонектин/резистин, які дозволяють виявити НАЖХП на стадії стеатозу печінки.

Розрахунок відносного ризику підтвердив патогенетичну роль виявлених нейрогуморальних порушень у процесах прогресування ІХС на тлі НАЖХП. Так, найбільший взаємозв'язок з розвитком атерогенної дисліпідемії мали співвідношення адипонектин/резистин та рівень ADMA; з прогресуванням

синдрому інсулінорезистентності – співвідношення адипонектин/резистин. На стан діастолічної функції найбільш суттєво впливала концентрація ADMA, адипонектину та співвідношення адипонектин/резистин. Показники ВСР найбільш суттєво пов'язані з рівнем ADMA та співвідношенням адипонектин/резистин. Потовщення комплексу інтима-медіа мало суттєвий зв'язок зі зростанням концентрації резистину та ADMA, ішемічні зміни міокарда – з рівнем ADMA, а розвиток ГЛШ – зі співвідношенням адипонектин/резистин. Отже, за результатами розрахунку відносного ризику підтверджено патогенетичну роль виявлених нейрогуморальних порушень у процесах прогресування ІХС на тлі НАЖХП.

Під впливом базисної терапії з додаванням УДХК та L-аргініну рівень інсуліну достовірно зменшився на 49%, індекс НОМА на 32%, рівень загального холестерину був на 20% нижче, тригліцеридів – на 60% порівняно з початковими значеннями. Вищенаведені дані збігаються з результатами досліджень, які вивчали клінічну ефективність цих препаратів, що застосовувались окремо (не в якості комбінованої терапії). Так, в роботі Н.В. Мельникової і співавт. (2007) доведено, що після застосування УДХК курсом 3 міс. у пацієнтів з НАЖХП спостерігалось зниження рівня ЗХС на 18,6%, ЛПНЩ – на 26,7%, ТГ – на 15,5% [252]. Крім того, А.В. Бабушкіна і співавт. (2014) продемонстрували позитивний вплив L-аргініну на вміст загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів, що пов'язують зі зменшенням під дією препарату включення в тригліцериди пальмітинової кислоти і глюкози та, як наслідок, ослабленням процесів літогенезу [253].

Базисна терапія з додаванням комбінації УДХК та L-аргініну протягом 3 місяців супроводжувалася суттєвими змінами маркерів холестатичного синдрому: зниженням рівня ГГТ на 65% та лужної фосфатази на 50%. Ці результати демонструють позитивний вплив УДХК на функціональний стан печінки у пацієнтів з НАЖХП і дещо узгоджуються з думкою V.N. Santos і співавт. (2003), які продемонстрували статистично

значуще зниження показників ГГТ, АСТ та АЛТ у хворих з НАЖХП, що отримували тільки УДХК [254].

У динаміці спостереження через 3 місяці лікування у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, виявлено достовірне зменшення ІЖМ (на 45%), зменшення максимальної швидкості наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя (на 10,45%) та збільшення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення (на 7,4%). Отримані дані відображають вплив комбінації L-аргініну та УДХК на діастолічну функцію лівого шлуночка та збігаються з результатами інших вчених. Так, А.Я. Базилевич і співавт. (2011) показали, що застосування УДХК у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз із супутньою НАЖХП приводить до достовірного покращення показників, які відображають процеси ремоделювання лівих відділів серця, та параметрів центральної гемодинаміки протягом року лікування [84].

За результатами добового моніторування ЕКГ, у пацієнтів, які додатково отримували на тлі базисної терапії УДХК та L-аргінін, в динаміці лікування спостерігалось зменшення середньої частоти серцевих скорочень як в активному (на 11,72%), так і в пасивному (на 8%) періодах, кількості (на 80%) та тривалості (на 85%) епізодів тахікардії, зниження загальної кількості шлуночкових (на 84%) та суправентрикулярних (на 63%) екстрасистол за добу, зменшення часу тривалості депресії сегмента ST (на 55%) та тривалості її максимального епізоду (на 75%). Спостерігалось збільшення показника SDNNi як в активному (на 18%), так і в пасивному (на 20%) періодах, зниження співвідношення LF/HF на 24% в активному та на 27% у пасивному періоді. Отримані результати знаходять підтвердження в роботах закордонних і вітчизняних вчених. Так, у дослідженні Kielar et al. (2004) показано, що призначення L-аргініну сприяє покращенню загального стану хворих на ІХС, скороченню частоти нападів стенокардії, зменшенню дози нітратів, підвищенню толерантності до фізичного навантаження, а також підвищенню ефективності дії гіпотензивних препаратів [255]. В роботі О.В.

Крайдашенка і співавт. (2012) отримані дані щодо зниження тривалості та вираженості епізодів ішемії міокарда, що корелювали з відновленням функціонального стану судинного ендотелію, у хворих, які отримували L-аргінін у складі комбінованої терапії ІХС [256]. М.А. Терещинська (2012) відзначила, що на сьогодні існують докази важливої нейромодуючої ролі шляху L-аргінін-NO-цГМФ у функціонуванні автономної нервової системи: підвищенні вагусного впливу та інгібуванні її симпатичного компоненту [257]. Кулинич Т.О. зі співавт. (2017) вивчали вираженість ішемічних змін міокарда та варіабельність серцевого ритму у пацієнтів з ІХС, які перенесли негоспітальну пневмонію. Автори повідомляють, що з додаванням L-аргініну спостерігається зменшення частоти серцевих скорочень, кількості шлуночкових екстрасистол на тлі зменшення ступеня і тривалості ішемії міокарда та нормалізації симпато-парасимпатичного балансу вегетативної серцевої регуляції [258]. М. Miragoli і співавт. (2011) в експериментальному дослідженні вивчали кардіопротективну роль УДХК та її антиаритмогенний вплив. Вчені встановили, що УДХК захищає від ІСР-індукованої аритмії (аритмії внаслідок внутрішньопечінкового холестазу вагітності) безпосередньо шляхом гіперполяризації міофібробластів [259].

Тобто, наукові дані демонструють ефективність впливу кожного окремого препарату на ВСР у хворих на ІХС або НАЖХП. У нашому дослідженні підтверджено ефективність комбінованої терапії. Так, у хворих, які додатково до базисної терапії отримували УДХК та L-аргінін, спостерігалось зниження рівня резистину на 25% та підвищення рівня адипонектину на 37% через 3 місяці спостереження. Рівень ADMA достовірно знизився на 36%. У пацієнтів з ІХС та НАЖХП, які отримували лише базисну терапію, вірогідних змін концентрації досліджуваних маркерів під впливом лікування не відбувалось, спостерігалась лише тенденція до зниження рівня ADMA. Отримані результати узгоджуються з даними інших вчених. Так, за висновками M.L. Valmer та співавт. (2009), рівень

адипонектину підвищується у пацієнтів, які отримували УДХК, який, у свою чергу, корелював з поліпшенням гістологічного стану печінки [260]. David E.L. Wilcken (2007) показав роль L-аргініну у регуляції рівня ADMA і довів зв'язок між метаболізмом ADMA і резистентністю до інсуліну, курінням і концентрацією гомоцистеїну [261]. A. Stancic і співавт. (2012) встановили, що тривалий прийом L-аргініну знижує рівень лептину і співвідношення лептин / адипонектин у пацієнтів із ЦД 2-го типу. В експерименті прийом L-аргініну знижує в білій жировій тканині експресію резистину, рівень якого позитивно корелює зі ступенем ожиріння і зниженням чутливості до інсуліну [262].

Ефективність призначеної комбінованої терапії з додаванням УДХК та L-аргініну була проаналізована за допомогою математичної моделі – побудови бінарного дерева рішень. Серед усіх досліджуваних біомаркерів виділені найбільш інформативні показники, які впливали на ефективність лікування. Так, при значенні індексу НОМА <3,58 од., ADMA <0,855 мкмоль/л, резистину <10,08 нг/мл та співвідношення адипонектин/резистин <1,03 спостерігалась оптимальна ефективність лікування, що підтверджує необхідність призначення хворим на ІХС, асоційовану з НАЖХП, комбінованої терапії УДХК та L-аргініну якомога раніше, відразу після виявлення у хворих на ІХС супутньої НАЖХП.

На підставі отриманих результатів та аналізу літературних даних, обґрунтована доцільність застосування на тлі базисної терапії комбінації урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП.

ВИСНОВКИ

1. Ішемічна хвороба серця – провідна причина смертності і втрати працездатності населення України. У структурі поширеності і захворюваності від хвороб системи кровообігу її частка становить 37,4% і 27,5% відповідно. ІХС: стабільна стенокардія напруження часто асоціюється із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки, яка негативно впливає на її перебіг і прогноз. Актуальним є визначення спільних факторів ризику, провідних механізмів прогресування, підвищення ефективності діагностики і лікування ІХС, що перебігає на тлі НАЖХП. У дисертаційній роботі на підставі проведеного комплексного дослідження наведено вирішення актуальної задачі внутрішньої медицини щодо визначення клініко-патогенетичної ролі інсулінорезистентності, адипоцитокінового і вегетативного дисбалансу, ендотеліальної дисфункції, структурно-функціональних змін серця і судин при ІХС, асоційованій з НАЖХП, та запропоновано спосіб оптимізації лікування.

2. Хворим на ІХС із супутньою НАЖХП, порівняно з хворими на ІХС без патології печінки, властиві збільшення ІМТ (на 8,73%), ОТ (на 6,38%), рівня ТГ (на 36%), інсуліну (у 2,42 рази), індексу НОМА (у 2,35 рази) та зменшення індексу CARO (у 2,0 рази). Чотирикомпонентний метаболічний синдром зафіксовано у 78% хворих на ІХС із НАЖХП проти 51% в групі порівняння ($\chi^2=9,37$; $p<0,01$). Ступінь вираженості метаболічних змін залежить від активності патологічного процесу у печінці, що підтверджується кореляційними зв'язками АЛТ та ІМТ ($r=+0,60$; $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=+0,58$; $p<0,05$); АСТ та індексом НОМА ($r=+0,60$; $p<0,05$).

3. У хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, порівняно з хворими без патології печінки, структурно-функціональні зміни серця і судин характеризуються вірогідним збільшенням ІММ ЛШ (на 10%), ІЖМ (на 33%), товщини ЗСЛШд (на 13%), ВТС ЛШ (на 23%), переважно

концентричною гіпертрофією ЛШ (68%), діастолічною дисфункцією ЛШ за типом порушення релаксації (у 97%), потовщенням комплексу інтима-медіа (на 22%), яке було зареєстровано у 70% хворих ($\chi^2=4,89$; $p<0,05$). У хворих на ІХС з НАСГ КДР ЛШ на 10% та КДО ЛШ на 9,89% переважають аналогічні параметри у хворих на ІХС зі стеатозом печінки ($p<0,05$). Кореляційні зв'язки між АЛТ та КДР ЛШ ($r=+0,52$; $p<0,05$), ІММ ЛШ ($r=+0,61$; $p<0,05$), V_e/V_a ($r=+0,60$; $p<0,05$), АСТ та ТЗСЛШд ($r=+0,57$; $p<0,05$), ТМШПд ($r=+0,48$; $p<0,05$) свідчать про взаємозв'язок кардіоваскулярного ремоделювання з активністю запального процесу у печінці.

4. Наявність НАЖХП у хворих на ІХС, на відміну від пацієнтів без ураження печінки, супроводжується вірогідним збільшенням загальної тривалості (на 22,5 %) та глибини депресії сегмента ST (у 2,14 рази), тривалості її максимального епізоду (на 30%), а також більш частою реєстрацією епізодів шлуночкової екстрасистоїї (у 6,8 рази) за добу. Встановлені кореляційні взаємозв'язки показників функціонального стану печінки з індикаторами електричних та ішемічних змін міокарда: рівнем АЛТ і кількістю шлуночкових екстрасистол за добу ($r=+0,51$; $p<0,05$), ГГТ і загальною тривалістю депресії сегмента ST ($r=+0,62$; $p<0,05$).

5. При поєднаному перебігу ІХС і НАЖХП спостерігається вірогідне зменшення часових показників ВСР: SDNNi-день (на 44%), SDNNi-ніч (на 61%), RMSSD-день (на 67%), RMSSD-ніч (на 86%); спектральних показників: HF-день (на 43%), HF-ніч (на 61%); збільшення LF-день (на 40%), LF-ніч (на 51%) та співвідношення LF/HF-день (на 16%), LF/HF-ніч (на 17%), що вказує на суттєвий симпато-парасимпатичний дисбаланс за рахунок переважання симпатичної складової. Виявлені взаємозв'язки маркерів цитолітичного і холестатичного синдромів з показниками ВСР: АЛТ та RMSSD-ніч ($r=-0,69$; $p<0,05$); ГГТ та SDNNi-день ($r=-0,62$; $p<0,05$), HF-день ($r=-0,58$; $p<0,05$) підтверджують роль патології печінки у дизрегуляції вегетативного забезпечення ритму серця.

6. У хворих на ІХС із НАЖХП, порівняно з хворими на ІХС без патології печінки, виявлено збільшення сироваткового рівня резистину (на 27%), ADMA (на 21%), СРБ (у 2,81 рази), зменшення концентрації адипонектину (на 31,6%) та співвідношення адипонектин/резистин (в 1,48 рази). Кореляційні зв'язки між рівнем СРБ та АЛТ ($r=+0,51$; $p<0,05$), адипонектину і ГГТ ($r=-0,48$; $p<0,05$), резистину і ЛФ ($r=+0,48$; $p<0,05$), ADMA і ЛФ ($r=+0,63$; $p<0,05$) свідчать про взаємозв'язок дисбалансу адипоцитокінів, дисфункції ендотелію, системного запалення з індикаторами ураження печінки. За результатами ROC-аналізу встановлено, що предикторну цінність щодо наявності НАЖХП у хворих на ІХС мають індекс НОМА $>3,26$ од. ($Se=81,7$; $Sp=87,5$; $AUC=0,951$), ADMA $>0,6$ мкмоль/л ($Se=88,9$; $Sp=84,6$; $AUC=0,903$) та співвідношення адипонектин/резистин $>1,23$ ($Se=85,7$; $Sp=70,0$; $AUC=0,846$).

7. Особливості клінічного перебігу ІХС, коморбідної із НАЖХП, обумовлені нейрогуморальними змінами, що підтверджується результатами кореляційного аналізу з наступним розрахунком відносного ризику: на розвиток і прогресування атерогенної дисліпідемії вірогідно впливає дисбаланс адипоцитокінів ($BP=3,7$; $p<0,05$), вираженість ІР ($BP=1,8$; $p<0,05$) та рівень ADMA ($BP=2,3$; $p<0,05$); вегетативних порушень – рівень ADMA ($BP=3,8$; $p<0,05$), індекс НОМА ($BP=2,9$; $p<0,05$) та співвідношення адипонектин/резистин ($BP=3,0$; $p<0,05$); ішемічних змін міокарда – ADMA ($BP=1,8$; $p<0,05$) та індекс НОМА ($BP=2,4$; $p<0,05$); гіпертрофії ЛШ – співвідношення адипонектин/резистин ($BP=2,1$; $p<0,05$); діастолічної дисфункції – концентрація ADMA ($BP=1,8$; $p<0,05$), адипонектину ($BP=3,2$; $p<0,05$) та співвідношення адипонектин/резистин ($BP=2,4$; $p<0,05$); потовщення комплексу інтима медіа – концентрація резистину ($BP=1,7$; $p<0,05$) та ADMA ($BP=2,2$; $p<0,05$).

8. Призначення УДХК та L-аргініну на тлі базисної терапії у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, сприяє зменшенню індексу НОМА на 32%,

збільшенню індексу CARO на 42%, поліпшенню показників ліпідного обміну (зниженню ЗХС на 20%, тригліцеридів на 60%), адипоцитокінового профілю та функціонального стану ендотелію, покращенню діастолічного наповнення ЛШ, зменшенню проявів ішемії міокарда, кількості шлуночкових екстрасистол, підвищенню загальної потужності вегетативної нервової системи на тлі нормалізації функціонального стану печінки. Побудова бінарного дерева рішень виявила найвищу ефективність комбінованої терапії при значенні індексу НОМА <3,58 ум.од., ADMA <0,855 мкмоль/л, резистину <0,08нг/мл, адипонектин/ резистин <1,035.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ІХС при значенні індексу НОМА $>3,26$ ум. од. та/або співвідношенні адипонектин/резистин $<1,23$ та/або рівні АДМА $>0,6$ мкмоль/л рекомендовано поглиблене дослідження структурно-функціонального стану печінки з метою ранньої діагностики НАЖХП як одного із чинників обтяження перебігу основного захворювання.

2. У хворих на ІХС супутня НАЖХП асоціюється з ризиком розвитку вегетативного дисбалансу, екстрасистолії та ішемії міокарда, що обумовлює необхідність включення до переліку обов'язкових методів дослідження проведення добового моніторування ЕКГ з кількісним аналізом аритмій та параметрів варіабельності серцевого ритму.

3. З метою покращення клінічних, нейрогуморальних показників і нормалізації функціонального стану печінки у хворих на ІХС при наявності супутньої НАЖХП доцільно включати до комплексної терапії УДХК у дозі 20 мг/кг маси тіла на добу та 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду шляхом внутрішньовенної інфузії по 100 мл 1 раз на добу протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування по 5 мл (1 г) три рази на добу протягом 3 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко В. М., Лутай М. І., Сіренко Ю. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. К., 2010. 96 с.
2. Стабільна ішемічна хвороба серця адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2016. URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_AKN_IHS.pdf.
3. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности / А.Н. Сумин, Е.В. Корок, А.В. Щеглова, О.Л. Барбараш. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017. №13(5). С. 622 – 629.
4. Вірстюк Н. Г., Вакалюк І. І. Вплив способу життя на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. *Укр. мед. часопис*. 2017. № 2. С. 113 – 116.
5. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A primer / J. Lim, A. Do. *Clinical Liver Disease*. 2016. Vol. 7(5). P.106 – 108.
6. Correlation of non-alcoholic fatty liver disease and features of metabolic syndrome in morbidly obese patients in the preoperative assessment for bariatric surgery / F. Barros, S. Setubal, J. Manoel et al. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. Vol. 29(4). P. 260 – 263.
7. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes /J.M. Hazlehurst, C. Woods, T. Marjot et al. *Metabolism*. 2016. Vol. 65(8). P. 1096 – 1108.
8. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / О. М. Драпкина, Т. А. Деева, В. Т. Ивашкин. *Терапевтический архив*. 2015. №87(5). С. 76–83.
9. Williams T. Metabolic Syndrome: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *FP Essent*. 2015. Vol. 435. P. 24 – 39.

10. Скибчик В. А. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасні підходи до лікування. *Гепатологія*. 2014. № 4. С. 20–26.
11. Ткач С. М., Чеверда Т. Л. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016. №1. С. 60–71.
12. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic liver disease: An expanded review. *World J. Hepatol.* 2017. Vol. 9(16). P. 715 – 732.
13. Неінвазивна діагностика фіброзу печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки / Ю.М. Степанов, Н.В. Недзвецька, В.Б. Ягмур. *Гастроентерологія*. 2017. №3. С. 188 – 195.
14. Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016. №12(4). С. 424–429.
15. Achari A. E., Jain S.K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18(6). P. 1 – 17.
16. The relationship between hepatic resistin overexpression and inflammation in patients with nonalcoholic steatohepatitis / C. Shen, C.Y. Zhao, W. Wang et al. *BMC Gastroenterol.* 2014. Vol. 14(39). P. 1–8.
17. Патогенетический механизм эндотелиальной дисфункции в зависимости от вида острого коронарного синдрома / М.Л. Кенжаев, У.Ш. Ганиев, Г.А. Холов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 4-1. С. 53–55.
18. Журавльова Л.В., Лопіна Н.А. Связь уровня асимметричного диметиларгинина с модифицируемыми и немодифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска, выраженностью атеросклеротического поражения коронарных сосудов. *Врачебное дело*. 2017. №3-4. С. 20 – 26.

19. Asymmetric Dimethylarginin (ADMA) as a Marker of Endothelial Dysfunction in Primary Aldosteronism / J. Matrozoza, V. Vasilev, S. Vandeva et al. *Int J Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 14(4). P. 1–5.
20. Patil R., Sood G. K. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017. Vol. 8(2). P. 51–58.
21. Жигунова А.К. Взаимосвязь гепатопротекции и детоксикации в терапии при функциональных нарушениях работы печени. *Український мед. часопис.* 2013. №4(96). С. 85–94.
22. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition. URL: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf.
23. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Стрес і хвороби системи кровообігу. К., 2015. 355 с.
24. Горбась І. М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. *Здоров'я України.* 2009. № 3. С. 34–35.
25. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз : аналіт.-стат. посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. К., 2013. 239 с.
26. Федьків С. В., Теличкун С. С. Магнітно-резонансна візуалізація в діагностиці ішемічного ураження міокарда лівого шлуночка. *Укр. кардіол. журн.* 2015. № 3. С. 103–112.
27. Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Укр. кардіол. журн.* 2014. № 3. С. 45–52.
28. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема : аналіт.-стат. посібник. К., 2013. 279 с.
29. Михайловская Н. С., Шевченко И. О., Зеленина О. О. Патогенетическая взаимосвязь ишемической болезни сердца и остеопенического синдрома. *Запорж. мед. журн.* 2015. № 1. С. 105–110.

30. Коломоєць М. Ю., Вашеньяк О. О. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці. *Укр. мед. часопис*. 2012. № 5 (91). С. 140–143.

31. Використання ефективної терапії у хворих з коморбідною патологією в практиці сімейного лікаря / Н. К. Александрова, Є. Я. Ніколенко, І. В. Летік та ін. *Wschodnioeuropejskie czasopismo naukowe*. 2016. N 1. С. 11–15.

32. Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (I частина) / Ю. М. Степанов, О. Є. Абатуров, Н. Ю. Завгородня, І. Ю. Скирда. *Гастроентерологія*. 2015. №2. С. 99–107.

33. Крахмалова Е. О., Козлов А. П. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечнососудистая патология. Современный взгляд на проблему. *Укр. терапевт. журн*. 2010. № 4. С. 82–85.

34. Неалкогольна жирова хвороба печінки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. К., 2014. С. 2–44.

35. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study / L. B. VanWagner, J. E. Wilcox, L. A. Colangelo et. al. *Hepatology*. 2015. Vol. 62, issue 3. P. 773–783.

36. Склярів Є. Я., Курляк Н. В., Аксентійчук Х. Б. Функціональний стан печінки у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та ішемічною хворобою серця. *Гепатологія*. 2013. № 4 (22). С. 26–33.

37. Фадеєнко Г. Д., Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме: как лечить?. *Сучасна гастроентерологія*. 2009. № 1 (45). С. 55–61.

38. Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий. *Региональные публикации ВОЗ Европейская серия*. 2005. № 96. С. 51–52.

39. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection / B. R. Bacon, S. C. Gordon, E. Lawtitz et al. *New Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 1207–1217.
40. Бабичева О. О. Вплив дисбалансу вуглеводного та білкового обміну на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Експерим. і клінічна медицина.* 2011. №1. С. 108–112.
41. Просоленко К. О. Сучасні підходи до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні метаболічного синдрому. *Ліки України.* 2012. № 3-4 (1). С. 30–34.
42. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults / S. H. Park, W. K. Jeon, S. H. Kim et al. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 21 (1). P. 138–143.
43. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures / S. Zelber-Sagi, D. Nitzan-Kaluski, Z. Halpern et al. *Liver Int.* 2006. Vol. 26 (7). P. 856–863.
44. Comparisons of dietary intake in Japanese with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus / Y. Kobayashi, H. Tatsumi, M. Hattori et al. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2016. Vol. 59 (3). P. 215–219.
45. Турьева Л. В. Клинико-морфологические особенности жирового перерождения печени у больных старших возрастных групп с атеросклеротическим поражением аорты, коронарных артерий : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. СПб, 2011. 28 с.
46. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease / P. Loria, L. E. Adinolfi, S. Bellentani et al. *Digest. Liver Dis.* 2010. Vol. 42. P. 272–282.
47. Барабанчик О. В. Особливості клінічних проявів у пацієнтів з порушенням обміну сечової кислоти в поєднанні з ожирінням та

неалкогольним стеатогепатитом. *Укр. науково-мед. молодіжний журн.* 2015. № 3 (89). С. 58–62.

48. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease / Brunt E. M., Neuschwander-Tetri B. A., Clark J. M. et al. *Hepatology*. 2010. Vol. 52 (3). P. 913–924.

49. Корнійчук І. Ю. Епідеміологія, методи діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на сучасному етапі. *Буковинський мед. вісник*. 2010. № 4 (56). С. 159–162.

50. Loria P. Is liver fat detrimental to vessels?: intersections in the pathogenesis of NAFLD and atherosclerosis / P. Loria, A. Lonardo, G. Targher et al. *Clin. Sci.* 2008. Vol. 115 (1). P. 1–12.

51. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis / K. Nakamura, S. Yokohama, Y. Tokusashi et al. *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12 (2). P. 322–326.

52. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L. A. Adams, J. F. Lymp, J. St. Sauver et al. *Gastroenterology*. 2005. Vol. 129 (1). P. 113–121.

53. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes / M. Ekstedt., L. E. Franzén, U. L. Mathiesen et al. *Hepatology*. 2006. Vol. 44. P. 865–873.

54. Long-Term Follow-Up of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver / N. Rafiq, C. H. Bai, Y. Fang et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 7. P. 234–238.

55. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up / C. Söderberg, P. Stål, J. Askling et al. *Hepatology*. 2010. Vol. 51 (2). P. 595–602.

56. Бойко В. В., Білецький С. В., Білецький С. С. Показники ліпідного обміну, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, вміст кінцевих

метаболітів монооксиду нітрогену крові у хворих на гіпертонічну хворобу, коморбідну з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу. *Буковинський мед. вісник*. 2017. № 2 (82). С. 12–16.

57. Хворостинка В. М., Вовк К. В. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця з супутнім хронічним некалькульозним холециститом. *Укр. терапевт. журн.* 2006. № 4. С. 46–49.

58. Ніколенко Є. Я., Сокруто О. В., Бокова І. В. Можливості діагностики порушень біліарної системи на догоспітальному етапі. *Гастроентерологія*. 2012. С.253–263.

59. Вакалюк І. І. Вплив поєданого перебігу стабільної ішемічної хвороби серця та неалкогольної жирової хвороби печінки на якість життя пацієнтів після реваскуляризаційних втручань. *Буковинський мед. вісник*. 2016. Т. 20, № 4. С. 34–38.

60. Івачевська В. В., Чопей І. В. Оцінка якості життя пацієнтів із поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та стабільними формами ішемічної хвороби серця. *Гастроентерологія*. 2014. № 3(53). С. 35–37.

61. Дербак Я. С. Коморбідність ішемічної хвороби серця та особливості її лікування. *Практикуючий лікар*. 2013. № 3. С. 52–55.

62. Башта Г. В., Ткачук С. О., Лаповець Л. Є. Особливості ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця і супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. №2 (105). С. 70–73.

63. Зміни показників вуглеводного і ліпідного обміну та С-реактивного протеїну в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і жировим гепатозом / С. О. Ткачук, Г. В. Башта, Л. Є. Лаповець та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2016. № 4. С. 29–33.

64. Особливості молекулярних механізмів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки / А. А. Чумак, Л. М. Овсяннікова, А. В. Кубашко та ін. *Укр. мед. часопис*. 2013. № 6(98). С. 33–40.

65. Misra V. L., Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2009. Vol. 11 (1). P. 50–55.

66. Скрипник Н. В., Гриб В. А., Білик Л. Я. Гепатопротекція - шлях до подолання інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом : (огляд літ.). *Ліки України*. 2012. № 10 (166). С. 20–25.

67. Долженко М. М., Базилевич А. Я., Носенко Н. М. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на перебіг ішемічної хвороби серця за даними дворічного спостереження. *Укр. кардіол. журн*. 2011. №2. С. 67–70.

68. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients / G. M. Campos, K. Vambha, E. Vittinghoff et al. *Hepatology*. 2008. Vol. 47. P. 1916–1923.

69. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis / G. Targher, C. D. Byrne, A. Lonardo et al. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65 (3). P. 589–600.

70. Сміян С. І., Даньчак С. В. Оцінка кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із подагрою та неалкогольною жировою хворобою печінки. *Патологія*. 2015. № 3 (35). С. 36–40.

71. Sun L., Lü S. Z. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity. *Chin. Med. J.* 2011. Vol. 124 (6). P. 867–872.

72. Леженко Г. О., Руднева І. В., Пашкова О. Є. Стан вегетативної регуляції серцевої діяльності та корекція вегетативних розладів у дітей, хворих на цукровий діабет. *Международ. ендокринологич. журн*. 2010. №4 (28). С. 7–12.

73. Influence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Autonomic Changes Evaluated by the Time Domain, Frequency Domain, and Symbolic Dynamics of Heart Rate Variability / Y.-C. Liu, C.-S. Hung, Y.-W. Wu et al. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, issue 4. P. e61803.

74. Громнацька Н. М. Значення вегетативного гомеостазу у формуванні метаболічного синдрому у дітей. *Совр. педиатрія*. 2014. № 2. С. 35–39.

75. Machado M. V., Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J. Hepatol*. 2013. Vol. 58, issue 5. P. 1007–1019.

76. Newton J. L. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive Dis*. 2010. Vol. 28, issue 1. P. 214–219.

77. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / M. S. Kumar, A. Singh, A. K. Jaryal et al. *Int. J. Hepatol*. 2016. Vol. 1. P. 1–8.

78. Relations of Liver Fat With Prevalent and Incident Atrial Fibrillation in the Framingham Heart Study / M. T. Long, X. Yin, M. G. Larson et al. *J. Am. Heart Assoc*. 2017. Vol. 6 (5). P. 1–8.

79. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes / G. Targher, F. Valbusa, S. Bonapace et al. *Nutr., Metab. Cardiovasc. Dis*. 2014. Vol. 6. P. 663–669.

80. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. Ballestri, A. Lonardo, S. Bonapace et al. *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 7. P. 17–24.

81. Link Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. M. Minhas, M. S. Usman, M. S. Khan et al. *Cureus*. 2017. Vol. 9 (4). P. e1142.

82. Hung C., Tseng P., Tu C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With QT Prolongation in the General Population. *J. Am. Heart Assoc.* 2015. Vol. 4 (7). P. e001820.

83. Puthumana L., Chaudhry V., Thuluvath P. J. Prolonged QTc interval and its relationship to autonomic cardiovascular reflexes in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2001. Vol. 35, N 6. P. 733–738.

84. Базилевич А. Я. Клінічне спостереження за перебігом неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця. *Ліки України плюс.* 2011. № 2. С. 48–50.

85. Are plasma thyroid-stimulating hormone levels associated with degree of obesity and metabolic syndrome in euthyroid obese patients? A Turkish cohort study / O. Bakiner, E. Bozkirli, G. Cavlak et al. *ISRN Endocrinol.* 2014. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/803028>.

86. Deterioration of Heart Rate Recovery Index in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) / O. Ozveren, O. Dogdu, C. Sengul et al. *Med. Sci. Monitor.* 2014. Vol. 20. P. 1539–1543.

87. Seyed Y. Therapy Insight: cirrhotic cardiomyopathy. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 3. P. 329–337.

88. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes. S. Bonapace, G. Perseghin, G. Molon et al. *Diabetes Care.* 2012. Vol. 35(2). P. 389–395.

89. Долженко М. М., Перепельченко Н. А., Базилевич А. Я. Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету типу 2: особливості перебігу та обґрунтування терапії. К. : Медкнига, 2010. 100 с.

90. Козлов О. П. Клінічна характеристика хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з кардіоваскулярною патологією. *Вісник Укр. мед. стомат. академії.* 2016. Т. 16, вип. 2 (54). С. 108–112.

91. Drapkina O., Deeva T., Ivashkin V. The prognostic value for determining of galectin-3 level in patients with metabolic syndrome and

nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Rec. Sci. Res.* 2015. Vol. 6, issue 9. P. 6119–6124.

92. Assosiation of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents / S. Dhuper, R. A. Abdullah, L. Weichbrod et al. *Obesity*. 2011. Vol. 19, issue 1. P. 128–133.

93. Psychological Adjustment of Obese Youth Presenting for Weight Management Treatment / M. H. Zeller, B. E. Saelens, H. Roehrig et al. *Obesity Res.* 2004. Vol. 12. P. 1576–1586.

94. Долженко М. М., Базилевич А. Я., Поташев С. В. Стан центральної гемодинаміки, міокардіальної функції та ремоделювання лівих відділів серця у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та неалкогольною жировою хворобою печінки. *Ліки України*. 2010. № 3 (12). С. 65–68.

95. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in middle-aged adults: the CARDIA Study / L. B. VanWagner, N. Hongyan, C. E. Lewis et al. *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 235 (2). P. 599–605.

96. Шипулін В. П., Долженко М. М., Поташев С. В. Особливості стану серцево-судинної системи у хворих із хронічним стеатогепатозом. *WebCardio.org*. 2011. URL: <http://www.webcardio.org/osoblyvosti-stanu-sercevo-sudynnoji-systemy-u-khvorykh-iz-khronichnym-steatoghepatozom.aspx>.

97. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: meta-analysis / J. Ampuero, R. Gallego-Durán, M. Romero-Gómez et al. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*. 2015. Vol. 107 (1). P. 10–16.

98. Virstyuk N., Vakalyuk I. The influence of lifestyle on biomarkers of fibrosis in patients with stable coronary heart disease on the background on non-alcoholic fatty liver disease. *Georgian Med. News*. 2017. Vol. 263. P. 50–55.

99. Березин А. Е. Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний : руководство для врачей. В 3 ч. К. : Морион, 2014. Ч. 1. 652 с.

100. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease / S. A. Polyzos, J. Kountouras, C. Zavos et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010. Vol. 12 (5). P. 365–383.
101. Урбанович А. М. Гормони жирової тканини та їх клінічне значення. *Ендокринологія*. 2013. № 1. С. 69–72.
102. Солнцева А. В. Эндокринные эффекты жировой ткани. *Мед. новости*. 2009. № 3. С. 7–11.
103. Щекатурова Л. В., Ларін О. С., Кирилук М. Л. Роль ліпоцитокінів у патогенезі метаболічного синдрому. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2013. № 1 (42). С. 15–25.
104. Журавльова Л. В., Олійник М. О. Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету II типу. *Укр. ревматол. журн.* 2015. № 60 (2). С. 31–35.
105. Zhang J., Jianxiong A. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007. Vol. 45 (2). P. 27–37.
106. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi et al. *Biochem. Biophys. Res. Communic.* 1999. Vol. 257 (1). P. 79–83.
107. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 85–89.
108. Adiponectin is a better predictor of endothelial function of the coronary artery than HOMA-R, body mass index, immunoreactive insulin, or triglycerides / H. Okui, S. Hamasaki, S. Ishida et al. *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 126(1). P. 53–61.
109. Thiruvagounder M., Khan S., D. S. Sheriff Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) - Is it an Emerging Risk Factor for Coronary Artery Disease? *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2010. Vol. 10 (2). P. 221–226.

110. Vega G. L., Grundy S. M. Metabolic Risk Susceptibility in Men Is Partially Related to Adiponectin/Leptin Ratio. *J. Obesity*. 2013. Vol. 2013.
111. Matsuzawa Y. Adiponectin: A Key Player in Obesity Related Disorders. *Curr. Pharmaceut. Des.* 2010. Vol. 16 (17). P. 1896–1901.
112. Finelli C. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19 (6). P. 802.
113. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake / N. Kubota, W. Yano, T. Kubota et al. *Cell Metab.* 2007. Vol. 6 (1). P. 55–68.
114. Ohashi K., Ouchi N., Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie.* 2012. Vol. 94 (10). P. 2137–2142.
115. Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Кравченко Н. А. Модулююча роль адипоцитокінів в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки. *Укр. терапевт. журн.* 2011. № 2. С. 84–91.
116. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome / M. T. Selcuk, H. Selcuk, A. Temizhan et al. *Coronary Artery Dis.* 2008. Vol. 19 (2). P. 79–84.
117. Частота ожиріння у хворих із серцевою недостатністю / Ю. М. Панчишин, М. О. Кондратюк, З. О. Гук-Лешневська, В. В. Зенін. *Мед. гідрологія та реабілітація.* 2013. Т. 11, № 2. С. 63–67.
118. Association of adiponectin level and variants in the adiponectin gene with glucose metabolism, energy expenditure, and cytokines in offspring of type 2 diabetic patients / U. Salmenniemi, J. Zacharova, E. Ruotsalainen et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90 (7). P. 4216–4223.
119. Permana P. A., Menge C., Reaven P. D. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol. 341 (2). P. 507–514.

120. Ковальова Ю. О. Взаємозв'язок активності запальних реакцій ілептину у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2010. № 3 (48). С. 93–97.

121. Кравченко Н. А., Клименко Н. Н. Механизмы развития кардиометаболического синдрома при ожирении. *Проблеми ендокринної патології*. 2012. № 1. С. 84–93.

122. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Durazzo et al. *Hepatology*. 2005. Vol. 42 (5). P. 1175–1183.

123. Jung U. J., Choi M. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15 (4). P. 6184–6223.

124. Serum levels of hepatoprotective peptide adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease / C. Aygun, O. Senturk, S. Hulagu et al. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 18 (2). P. 175–180.

125. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance / M. S. Burnett, J. M. Devaney, R. J. Adenika et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 64–68.

126. Heidemann C., Sun Q., van Dam R. M. Total and High-Molecular Weight Adiponectin and Resistin in Relation to the Risk for Type 2 Diabetes in Women: A Prospective Study. *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 149 (5). P. 307–316.

127. Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance / C. H. Sheng, J. Di, Y. Jin et al. *Endocrine*. 2008. Vol. 33 (2). P. 135–143.

128. Silha J. V., Krsek M., Skrha J. V. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol.* 2003. Vol. 149 (4). P. 331–335.

129. Tsochatzis E., Papatheodoridis G., Archimandritis A. Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy. *Mediat. Inflammation*. 2009. P. 1–8.

130. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years / V. W. Wong, G. L. Wong, P. C. Choi et al. *Gut*. 2010. Vol. 59 (7). P. 969–974.

131. Resistin: an inflammatory cytokine. Role in cardiovascular diseases, diabetes and the metabolic syndrome / N. Abate, H. S. Sallam, M. Rizzo et al. *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol. 20 (31). P. 4961–4969.

132. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease / S. Jamaluddin, S. M. Weakley, Q. Yao et al. *Brit. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165 (3). P. 622–632.

133. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Х.: Торсинг, 2000. С.10–20.

134. Шмидт Е. А., Бернс С. А., Киприна Е. С. Роль факторов воспаления и маркеров эндотелиальной дисфункции у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в профилактике развития неблагоприятных исходов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. Т. 7, № 6. С. 14–15.

135. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии / А. П. Щёктова, Л. П. Котельникова, И. Н. Мугатаров и др. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 5. С. 451–455.

136. Endothelial dysfunction and non-alcoholic liver steatosis in hypertensive patients / A. Sciacqua, M. Perticone, S. Miceli et al. *Nutrition, Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011. Vol. 21 (7). P. 485–491.

137. Кичигина О. Н., Голубева Т. И., Трошина И. А. Патогенетическое значение гипергомоцистеинемии при неалкогольной жировой болезни печени. *Мед. наука и образование Урала*. 2013. № 3(83). С. 177–182.
138. Puoti C., Bellis L. Steatosis and portal hypertension. *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.* 2005. Vol. 9. P. 285–290.
139. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease / N. Villanova, S. Moscatiello, S. Ramilli et al. *Hepatology*. 2005. Vol. 42 (2). P. 473–480.
140. Березенко В. С., Михайлюк Х. З., Диба М. Б. Причины розвитку, діагностика та підходи до лікування стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту у дітей. *Совр. педиатрія*. 2014. № 4 (60). P. 119–125.
141. Дисфункція ендотелію у хворих на цироз печінки з ознаками печінкової енцефалопатії та шляхи її корекції / В. І. Русин, Є. С. Сірчак, М. М. Івачевський, О. І. Петричко. *Наук. вісник Ужгородського ун-ту. Сер.: Медицина*. 2011. Вип. 2. С. 330–334.
142. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Cons. Med. Ukr.* 2008. №11. С. 38–40.
143. Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants / C. Xuan, Q. W. Tian, H. Li et al. *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 2016. Vol. 23, suppl. 5. P. 502–510.
144. Siroen M. P., Teerlink T., Nijveldt R. J. The clinical significance of asymmetric dimethylarginine. *Ann. Rev. Nutr.* 2006. Vol. 26. P. 203–228.
145. Zakrzewicz D., Eickelberg O. From arginine methylation to ADMA: A novel mechanism with therapeutic potential in chronic lung diseases. *BMC Pulm. Med.* 2009. Vol. 9. P. 1-7.
146. Horowitz J. D., Heresztyn T. An overview of plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in health and disease and in clinical

studies: methodological considerations. *J. Chromatogr. B, Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2007. Vol. 41 (3). P. 559–565.

147. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolised by dimethylarginine dimethylaminohydrolase / V. Achan, M. Broadhead, M. Malaki et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biol.* 2003. Vol. 23. P. 1455–1459.

148. Себов Д. М., Боровик О. П., Коротаєва В. А. Вивчення рівня асиметричного діметіларгініну у хворих на ішемічну хворобу серця без атеросклеротичного ураження коронарних артерій. *Актуальные проблемы транспортной медицины.* 2005. № 4. С. 73–76.

149. Bae S. W., Stühlinger M. C., Yoo H. S. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 95. P. 729–733.

150. Lu T.M., Chung M.Y., Lin M.W. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts death and major adverse cardiovascular events in individuals referred for coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2011. Vol. 153. P. 135–140.

151. Meinitzer A., Kielstein J. T., Pilz S. Symmetrical and asymmetrical dimethylarginine as predictors for mortality in patients referred for coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Clin. Chem.* 2011. Vol. 57 (1). P. 112–121.

152. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg / T. Leong, D. Zylberstein, I. Graham et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 961–967.

153. Asymmetric Di-methyl Arginine is Strongly Associated with Cognitive Dysfunction and Brain MR Spectroscopic Abnormalities in Cirrhosis /

J. S. Bajaj, V. Ahluwalia, J. B. Wade et al. *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58 (1). P. 38–44.

154. Михальчук Л. М., Єфімов А. С. Неалкогольна жирова хвороба печінки. *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2010. № 2 (26). С. 1–6.

155. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease / T. Kasumov, J. M. Edmison, S. Dasarathy et al. *Metabolism.* 2011. Vol. 60 (6). P. 776–781.

156. Палеев Ф. Н., Белокопытова И. С., Москалец О. В. Информативность определения с-реактивного белка и неоптерина у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Альманах клинич. медицини.* 2010. № 23. С. 76–79.

157. Вельков В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. *Лаб. диагностика.* 2010. № 2 (52). С. 39–76.

158. Hribal M. L., Fiorentino T. V., Sesti G. Role of C reactive protein (CRP) in leptin resistance. *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol. 20 (4). P. 609–615.

159. C-reactive protein induces matrix metalloproteinase-1 and -10 in human endothelial cells: implications for clinical and subclinical atherosclerosis / I. Montero, J. Orbe, N. Varo et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47 (7). P. 1369–1378.

160. Montecucco F., Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin. Intervent. Aging.* 2008. Vol. 3 (2). P. 341–349.

161. Мохорт Т. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: аспекты патогенеза, диагностики и лечения. *Мед. новости.* 2012. № 4. С. 4–10.

162. Колесникова Е. В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? *Сучасна гастроентерологія.* 2014. № 2. С. 85–94.

163. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. 2015. URL : http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf.

164. Корекція дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця поєднану з неалкогольною жирною хворобою печінки / М. А. Дербак, О. М. Москаль, Я. В. Лазур та ін. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2017. № 1 (3). С. 78–82.

165. Чернобровий В. М., Мелашенко С. Г. Урсодезоксихолева кислота: клінічна практика (минуле та сьогодення). *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 1(75). С. 99–109.

166. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid - adverse effects and drug interactions. *Alim. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18 (10). P. 963–972.

167. Радченко О. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки: проблеми лікування. *Рациональная фармакотерапия*. 2012. № 3. С. 9–13.

168. Гендлин Г. Е., Стародубова А. В., Туршева М. Э. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012. № 3. С. 35–41.

169. Колесникова Е. В. Статины и урсодезоксихолевая кислота: терапевтические возможности при неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 5. С. 103–107.

170. Фадеенко Г. Д., Никифорова Я. В. Урсодезоксихолевая кислота - только ли гепатопротекция? *Ліки України*. 2010. № 139. С. 46–50.

171. Leuschner U. F., Lindenthal B., Herrmann G. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010. Vol. 52 (2). P. 472–479.

172. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice / T. Tsuchida, M. Shiraishi, T. Ohta et al. *Metabolism*. 2012. Vol. 61 (7). P. 944–953.

173. Arab J. P., Karpen S. J., Dawson P. A. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*. 2017. Vol. 65 (1). P. 350–362.

174. Cao A. L., Wang L., Chen X. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy. *Lab. Invest.* 2016. Vol. 96 (6). P. 610–622.

175. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом. *РЖГГЖ Гепатология*. 2013. № 1. С. 37–51.

176. Von Haehling S., Schefold J. C., Jankowska E. A. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59 (6). P. 585–592.

177. Inhibitory effects of ursodeoxycholic acid on the induction of nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells / J. Ma, T. Nakajima, H. Iida et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 64 (2-3). P. 79–86.

178. Христич Т. М. Ліпідний спектр крові при хронічному панкреатиті за коморбідності з ішемічною хворобою серця: можливості корекції. *Гастроентерологія*. 2014. № 3. С. 56–63.

179. Базилевич А. Я., Курбан М. М., Гойда С. М. Особливості лікування хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою патологією гепатобіліарного тракту. *Ліки України плюс*. 2012. №1-2. С. 4–6.

180. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование ракурс). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014. № 10 (2). С. 147–152.

181. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. *Revista Clínica Española*. 2004. Vol. 204 (12). P. 632–635.

182. Effect of L-arginine on immune function: a meta-analysis / K. Kang, X.L. Shu, J.X. Zhong et al. *Asia Pacific J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 23 (3). P. 351–359.
183. Долженко М. М., Базилевич А. Я., Перепельченко Н. А. Вплив на процеси атерогенезу: як можна зменшити дозу статинів при лікуванні хворих на ІХС та цукровий діабет 2-го типу за допомогою урсодезоксихолевої кислоти. *Ліки України.* 2008. № 117. С. 55–58.
184. Шимків О. Д. Можливості використання L-аргініну в терапевтичній і неврологічній практиці. *Здоров'я України.* 2017. № 6 (403). С. 84–85.
185. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid / J. D. Amaral, R. J. Viana, R. M. Ramalho et al. *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50 (9). P. 1721–1734.
186. Просоленко К. О. Динаміка вмісту адипонектину, прозапальних цитокінів та деяких метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою при використанні комбінованої терапії. *Сучасна гастроентерологія.* 2016. № 2. С. 21–28.
187. Lee C., Li D., Channon K. L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009. Vol. 47. P. 149–155.
188. Effect of L-arginine on platelet aggregation, endothelial function and exercise tolerance in patients with stable angina pectoris / A. V. Sozykin, E. A. Noeva, T. V. Balakhonova et al. *Ter. Arkh.* 2000. Vol. 72 (8). P. 24–27.
189. Heffernan K. S., Fahs C. A., Ranadive S. M. L-Arginine as a Nutritional Prophylaxis Against Vascular Endothelial Dysfunction With Aging. *J. Cardiovasc. Pharm. Ther.* 2010. Vol. 15 (1). P. 17–23.
190. Лутай М. І., Бугаєнко В. В., Моїсеєнко О. І. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією. *Укр. кардіол. журн.* 2011. №4. С. 96–107.

191. Bendall J. K., Douglas G., McNeill E. Tetrahydrobiopterin in Cardiovascular Health and Disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2014. Vol. 20 (18). P. 3040–3077.

192. Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии. *Укр. мед. часопис.* 2011. № 5(85). С. 97–110.

193. L-Arginine-NO-cGMP signaling following acute liver injury in the rat / E. A. Minin, I. B. Buchwalow, M. Wellner et al. *Experim. Toxicol. Pathol.* 2005. Vol. 57 (2). P. 161–171.

194. Алмакаева Л. Г., Литвинова Е. В. Аргинин и его применение в медицине и фармации. *Ліки України.* 2011. № 1. С. 23–26.

195. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»: наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html.

196. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця: наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. URL: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160302_0152.html

197. Неалкогольная Жировая Болезнь Печени и Неалкогольный Стеатогепатит. Глобальные Практические Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации / D. La Brecque, Z. Abbas, F. Anania et al. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/naflid-nash-russian-2012.pdf>.

198. Наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах". "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит". К.: МОЗ, 2014. 29/55 с.

199. Recommendation for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the

European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. S. EchoCG*. 2005. Vol. 18, N 12. P. 1447–1448.

200. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux et al. *Eur. J. Echocardiogr*. 2006. Vol. 7. P. 79–108.

201. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. М. : Практика, 2005. 344 с.

202. Feigenbaum H. Echocardiography. 5th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1994. 696 p.

203. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10-year follow-up / C. Alli, F. Avanzini, G. Bettelli et al. *Arch. Intern. Med*. 1999. Vol. 159. P. 1205–1212.

204. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. 2013. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *J. Hypertens*. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.

205. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1992. Vol. 12. P. 1550–1558.

206. Nagueh S. F., Appleton C. P., Gillebert T. C. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2009. Vol. 22. P. 107–133.

207. Рыбакова М. К., Алехин М. Н., Митьков В. В. Практическое руководство по УЗИ. Эхокардиография. М. : Видар, 2008. 512 с.

208. Атьков О. Ю., Сергакова Л. М., Митина И. Н. Ультразвуковые методы исследования сердца. *Болезни сердца и сосудов* : руководство для врачей : в 4 т. / под ред. Е. И. Чазова. М. : Медицина, 1992. Т. 1. С. 318–382.

209. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy / Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D. et al. *Hepatology*. 2009. Vol. 49(3). P. 1017 – 1044.

210. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease – availability and accuracy of non-invasive methods / Festi D., Schiumerini R., Marzi L. et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37. P. 1 – 4.

211. The Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.

212. Рябыкина Г. В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. *Кардиология*. 2002. №10. С. 69–87.

213. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Особливості ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки. *ScienceRise*. 2016. № 2/3 (19). С. 9–14.

214. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Взаємозв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки з компонентами метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця. *Буковинський мед. вісник*. 2016. № 1 (77). С. 79–83.

215. Міняйленко Л. Є. Особливості вегетативних порушень та ішемічних змін міокарда у хворих на стабільну стенокардію, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *ScienceRise*. 2016. № 10 (6). С. 28–33.

216. Міняйленко Л. Є. Особливості кардіогемодинаміки у хворих на ІХС поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Збірка матеріалів XX міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених*. Тернопіль : Укрмедкнига, 2016. С. 43.

217. Миняйленко Л. Е. Особенности метаболических нарушений у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и неалкогольной жировой болезни печени. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016* : сб. тез. докл. LXX Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск : БГМУ, 2016. С. 233.

218. Мінняйленко Л. Є. Структурно-функціональна перебудова серця у хворих на стабільну стенокардію напруження, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні аспекти медицини і фармації -2016* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. Запоріжжя, 2016. С. 123.

219. Михайловська Н. С., Мінняйленко Л. Є., Зеленіна О. А. Взаємозв'язок структурно-функціонального стану серця з метаболічними порушеннями при ішемічній хворобі серця, поєднаній з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Укр. кардіол. журн.* 2016. Додаток 3 : матеріали XVII Нац. конгресу кардіологів України. С. 120.

220. Мінняйленко Л. Є., Олійник Т. В. Особливості змін показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю з дня народж. І.Г. Герцена. Одеса, 2017. С. 71.

221. Михайловська Н. С., Мінняйленко Л. Є. Неалкогольна жирова хвороба печінки як компонент метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця. *Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. пам'яті проф. В.М. Хворостинки та 140-річчю з дня заснування каф. факультетської терапії (Харків, 7 вер. 2017 р.). Х., 2017. С. 59–60.

222. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. The peculiarities of adiponectin and resistin interrelationships with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease. *Запороз. мед. журн.* 2016. № 5. С. 25–30.

223. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. Vascular endothelium state, clinical and metabolic features of patients with coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease. *Патологія.* 2017. №1. С. 62–67.

224. Мінняйленко Л. Є. Особливості метаболічних порушень та рівні адипоцитокінів у хворих на ішемічну хворобу серця з неалкогольною

жировою хворобою печінки. *Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря* : Матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. Тернопіль, 2017. С. 62–64.

225. Міняйленко Л. Є. Клініко-патогенетична роль асиметричного диметіларгініну у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні аспекти медицини і фармації -2017* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. Запоріжжя, 2017. С. 96–97.

226. Ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на тлі базисної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. С. Михайловська, Л. Є. Міняйленко, О. І. Різник та ін. *Буковинський мед. вісник*. 2017. № 2. С. 31–35.

227. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. Dynamics of structural, functional and vegetative changes of heart under the influence of combined therapy with the use of ursodeoxycholic acid and L-arginine in patients with coronary heart disease associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Патологія*. 2017. № 2. С. 142–148.

228. Miniailenko L. E. Dynamics of structural and functional state of endothelium in patients with coronary heart disease and nonalcoholic fatty liver under the influence of combined therapy with the use of UDCA and L-arginine. *Book of abstracts of VII International students conference of young medical researchers*. Wroclaw, 2017. P. 102.

229. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Фармакологічна корекція нейрогуморальних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю ТДМУ (Тернопіль, 14 черв. 2017 р.). Тернопіль, 2017. С. 81–82.

230. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є., Зеленіна О. А. Нейрогуморальні порушення у хворих на ІХС з супутньою неалкогольною

жировою хворобою печінки: переваги комбінованої фармакотерапії. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток 1 : матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України. С. 64.

231. Пат. 99835 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки / Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є., Михайловський Я. М. та ін. № u 2015 00040; заявл. 05.01.15; опубл. 25.06.15, бюл. № 12.

232. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2014 рік : аналітико-інформаційний довідник / за ред. С. І. Черняка. Дніпропетровськ : Роял-Принт, 2015. 167 с.

233. Бабак О. Я. Причини и метаболіческие последствия неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія.* 2010. № 4. С. 8–16.

234. Журавльова Л. В., Бобронникова Л. Р. Оценка факторов кардиометаболического риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Ліки України.* 2013. № 4 (170). С. 73–77.

235. Динник Н. В. Неалкогольна жирова хвороба печінки: можливості неінвазивної діагностики. *Практикуючий лікар.* 2015. № 3. С. 36–40.

236. Hepatic fat quantification: a prospective comparison of magnetic resonance spectroscopy and analysis methods for chemical-shift gradient echo magnetic resonance imaging with histologic assessment as the reference standard / В. К. Kang, E. S. Yu, S. S. Lee et al. *Invest. Radiol.* 2012. Vol. 47. P. 368–375.

237. Бобронникова Л. Р., Беловол А. Н., Ильченко И. А. Роль метаболіческих механизмов в прогрессировании артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. *Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні* : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., Дніпро, 10-11 черв. 2016 р. Дніпро, 2016. С. 28–30.

238. Марущак М. І., Антонічев М. М., Мазур Л. П. Механізми формування метаболічних порушень при діабетичному стеатогепатиті. *Сучасна гастроентерологія.* 2013. № 2 (70). С. 30–34.

239. Журавлева А. К., Бобронникова Л. Р. Влияние гипергликемии и инсулинорезистентности на изменение липидного профиля у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Тринадцяті Данилевські читання)* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 13-14 бер. 2014 р. Х., 2014. С. 65.

240. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола. *Фарматека*. 2010. № 15. С. 28–33.

241. Беловол А. Н., Бобронникова Л. Р., Ильченко И. А. Взаимосвязь метаболических, кардиогемодинамических и структурно-функциональных нарушений у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и артериальной гипертензией. *Вестн. Мед. центра Управления Делами Президента Республики Казахстан*. 2016. № 2 (63). С. 145–150.

242. Шипулин В. П. Неалкогольный стеатогепатит. *Укр. мед. вісник*. 2007. № 9. С. 27–32.

243. Базилевич А. Я. Неалкогольный стеатогепатит як новий фактор розвитку ішемічної хвороби серця. *ScienceRise*. 2015. № 10/3 (15). С. 171–175.

244. Долженко М. М., Мимренко С. М., Конопляник Л. І. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на стан вегетативної нервової системи у хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією. *Укр. кардіол. журн*. 2013. № 4. С. 132.

245. Takahashi M., Arita Y., Yamagata K. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int. J. Obesity Relat. Metab. Disord*. 2000. Vol. 24. P. 861–868.

246. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex / M. Snop, P. J. Havel, K. M. Utzschneider et al. *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. P. 459–469.

247. Бутрова С. А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. *Міжнар. ендокринологіч. журн*. 2013. № 2. С. 19–24.

248. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А. Т. Тепляков, Ш. Д. Ахмедов, Т. Е. Сусллова и др. *Бюл. сиб. медицины*. 2015. № 14 (5). С. 73–82.

249. Human Resistin Inhibits Myogenic Differentiation and Induces Insulin Resistance in Myocytes / C. Sheng, Z. Du, Y. Song et al. *BioMed Res. Int.* 2013. P. 1–8.

250. Громнацька Н. М. Сучасні погляди на дисфункцію автономної нервової системи як патогенетичний чинник розвитку метаболічного синдрому у дітей / Н. М. Громнацька // *Современная педиатрия*. - 2014. - №7. - С. 41-45.

251. Показники дисфункції ендотелію та стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з дифузними захворюваннями печінки / О. Б. Динник, Л. А. Стаднюк, С. Є. Мостовий, О. М. Мишанич. *Укр. кардіол. журн.* 2008. №6. С. 66–74.

252. Атерогенная дислипидемия, неалкогольный стеатогепатит, методы лечения / Мельникова Н. В., Звенигородская Л. А., Овсянникова О.Н. и др. *Эксперим. и клинич. гастроэнтерология*. 2007. № 1. С. 28–34.

253. Бабушкина А. В. Применение L-аргинина у пациентов с сахарным диабетом. *Участковый врач*. 2014. №8. С. 8–9.

254. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid / V. N. Santos, V. P. Lanzoni, J. Szejnfeld et al. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2003. Vol. 36 (6). P. 723–729.

255. Kielar M., Myrcha P., Pleban E. New Possibilities in Treatment of Atherosclerosis – Increase of Nitric Oxide Synthesis by L-Arginine Supplementation. *Polski Merkurusz Lek.* 2004. Vol. 17 (102). P. 656–660.

256. Крайдашенко О. В., Шальмина М. А. Эндотелийопосредованный антиишемический эффект тивортина у больных с ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. Вин. 2 (2). С. 105–109.

257. Терещинская М. А. Антиэйджинговый эффект L-аргинина. *Медицина неотложных состояний*. 2012. № 3 (42). С. 50–54.

258. Михайловська Н. С., Кулинич Т. О. Вплив екзогенного L-аргініну на стан кардіогемодинаміки та варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. № 3 (11). С. 27–34.

259. A protective anti-arrhythmic role of ursodeoxycholic acid in an in-vitro rat model of the cholestatic fetal heart / M. Miragoli, S. Kadir, M.N. Sheppard et al. *Hepatology*. 2011. Vol. 54 (4). P. 1282–1292.

260. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / M. L. Balmer, K. Siegrist, A. Zimmermann et al. *Liver Int*. 2009. Vol. 29 (8). P. 1184–1188.

261. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in vascular, renal and hepatic disease and the regulatory role of L-arginine on its metabolism / D. E. Wilcken, A. S. Sim, J. Wang et al. *Mol. Genet. Metab*. 2007. Vol. 91 (4). P. 309–317.

262. L-Arginine in Nutrition: Multiple Beneficial Effects in the Etiopathology of Diabetes / A. Stancic, A. Korac, B. Buzadzic et al. *Lifescience Global*. 2012. Vol. 1. P. 114–131.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Міняйленко Л. Є. Особливості вегетативних порушень та ішемічних змін міокарда у хворих на стабільну стенокардію, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *ScienceRise*. 2016. № 10 (6). С. 28–33.

2. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Особливості ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки. *ScienceRise*. 2016. № 2/3 (19). С. 9–14. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).

3. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Взаємозв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки з компонентами метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця. *Буковинський мед. вісник*. 2016. № 1 (77). С. 79–83. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та обстеження хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).

4. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. The peculiarities of adiponectin and resistin interrelationships with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 5. С. 25–30. (Здобувачем проведено відбір хворих, забір матеріалу та імуноферментне визначення рівнів адипоцитокінів у сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. Vascular endothelium state, clinical and metabolic features of patients with coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease. *Патологія*. 2017. №1. С. 62–67. (Здобувачем проведено відбір хворих, забір матеріалу та імуноферментне

визначення рівнів ADMA та CRP у сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

6. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. Dynamics of structural, functional and vegetative changes of heart under the influence of combined therapy with the use of ursodeoxycholic acid and L-arginine in patients with coronary heart disease associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Патологія*. 2017. № 2. С. 142–148. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, інструментальне обстеження хворих в динаміці лікування, статистичний аналіз даних, оформлення статті).

7. Ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на тлі базисної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жирною хворобою печінки / Н. С. Михайловська, Л. Є. Міняйленко, О. І. Різник та ін. *Буковинський мед. вісник*. 2017. № 2. С. 31–35. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).

8. Пат. 99835 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жирною хворобою печінки / Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є., Михайловський Я. М. та ін. № u 2015 00040; заявл. 05.01.15; опубл. 25.06.15, бюл. № 12. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлення заявки).

9. Міняйленко Л. Є. Особливості кардіогемодинаміки у хворих на ІХС поєднану з неалкогольною жирною хворобою печінки. *Збірка матеріалів ХХ міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених*. Тернопіль: Укрмедкнига, 2016. С. 43.

10. Миняйленко Л. Е. Особенности метаболических нарушений у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и неалкогольной жировой болезни печени. *Актуальные проблемы современной*

медицины и фармации 2016 : сб. тез. докл. LXX Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск : БГМУ, 2016. С. 233.

11. Міняйленко Л. Є. Структурно-функціональна перебудова серця у хворих на стабільну стенокардію напруження, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні аспекти медицини і фармації -2016* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. Запоріжжя, 2016. С. 123.

12. Міняйленко Л. Є. Клініко-патогенетична роль асиметричного диметиларгініну у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. Запоріжжя, 2017. С. 96–97.

13. Міняйленко Л. Є. Особливості метаболічних порушень та рівні адипоцитокінів у хворих на ішемічну хворобу серця з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря* : Матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. Тернопіль, 2017. С. 62–64. (Здобувачем проведено обстеження хворих в динаміці лікування, статистичний аналіз даних, підготовка тез до друку).

14. Miniailenko L. E. Dynamics of structural and functional state of endothelium in patients with coronary heart disease and nonalcoholic fatty liver under the influence of combined therapy with the use of UDCA and L-arginine. *Book of abstracts of VII International students conference of young medical researchers*. Wroclaw, 2017. P. 102.

15. Міняйленко Л. Є., Олійник Т. В. Особливості змін показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю з дня народж. І.Г. Герцена.

Одеса, 2017. С. 71. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка тез до друку).*

16. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Фармакологічна корекція нейрогуморальних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця коморбідну з неалкогольною жирною хворобою печінки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю ТДМУ (Тернопіль, 14 черв. 2017 р.). Тернопіль, 2017. С. 81–82.

17. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Неалкогольна жирова хвороба печінки як компонент метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця. *Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. пам'яті проф. В.М. Хворостинки та 140-річчю з дня заснування каф. факультетської терапії (Харків, 7 вер. 2017 р.). Х., 2017. С. 59–60. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, підготовка тез до друку).*

18. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є., Зеленіна О. А. Взаємозв'язок структурно-функціонального стану серця з метаболічними порушеннями при ішемічній хворобі серця, поєднаній з неалкогольною жирною хворобою печінки. *Укр. кардіол. журн.* 2016. Додаток 3 : матеріали XVII Нац. конгресу кардіологів України. С. 120. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

19. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є., Зеленіна О. А. Нейрогуморальні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки: переваги комбінованої фармакотерапії. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток 1 : матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України. С. 64. *(Здобувачем проведено обстеження хворих в динаміці лікування, підготовка тез до друку).*

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XVII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 2016 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
2. XVIII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 2017 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
3. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації», м. Запоріжжя 2016 р. *(публікація, усна доповідь)*.
4. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації», м. Запоріжжя 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.
5. LXX Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальные проблемы современной медицины и фармации», м. Мінськ, 2016 р. *(публікація, усна доповідь)*.
6. VII International students conference of young medical researchers, м. Вроцлав, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», м. Одеса, 2017 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
8. LX науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», м. Тернопіль, 2017 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини», м. Харків, 2017 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
10. XX міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 2016 р. *(публікація)*.

11. IV Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря», м.Тернопіль, 2017 р. *(публікація)*.

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр загальної практики – сімейної медицини, внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3, інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України 15 листопада 2017 року.

ДОДАТОК В
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЇ
ПАТЕНТУ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ ТА ГАЛУЗЕВОГО
НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

головний лікар КУ «Центральна клінічна лікарня
№4 Заводського району» м. Запоріжжя
Бочарникова І.С.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«26» грудня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки за допомогою комбінації екзогенного L-аргініну та урсодезоксихолевої кислоти на тлі базисної терапії
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського, 26
Михайловська Нагалія Сергіївна, Міняйленко Любов Євгеніївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №99835 України на корисну модель МПК А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.06.2015 «Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2016 р. в КЗ «Міська клінічна лікарня №4 Заводського району»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 09.2016 р. по 12.2016 р.
6. Загальна кількість спостережень 60
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС: стенокардію напруження із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки за рахунок зменшення загальної кількості епізодів ішемії, шлуночкових екстрасистол, позитивного впливу на тонус вегетативної нервової системи за даними добового моніторингу ЕКГ, попередження процесу дилатації порожнини лівого шлуночка та підвищення загальної скоротливої здатності міокарда за даними ЕХО КГ.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки: немає
«26» грудня 2016 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичним відділенням
КУ «Центральна клінічна лікарня №4
Заводського району» м. Запоріжжя

Нечепуренко І.Г.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

головний лікар
 КУ «Центральна клінічна лікарня №4
 Заводського району» м. Запоріжжя
 Бочарникова І.С.
 (керівник установи, який проведено впровадження)
 « 17 » 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на ІХС за допомогою визначення адипоцитокінів, ADMA та індексу НОМА
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет.
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського,26
Михайловська Наталія Сергіївна, Міняйленко Любов Євгенівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Mykhailovska N. S. The peculiarities of adiponectin and resistin interrelationships with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease / N. S. Mykhailovska, L. Ye. Miniailenko // Запорожский медицинский журнал. - 2016. - №5(98). – С. 25-30.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2017 р. в _____ в КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, кардіологічне відділення
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 07.2017 р. по 09.2017 р.
6. Загальна кількість спостережень 15
7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики неалкогольної хвороби печінки у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою визначення адипоцитокінів, ADMA та індексу НОМА, своєчасно проводити медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кардіологічним відділенням
 КУ «Центральна клінічна лікарня №4
 Заводського району» м. Запоріжжя
 « 17 » 11 2017 р.



Гура Ю.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 головний лікар КЗ «Центр ПМСД №6»
 Літвінов В.В.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 15 » грудня 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки за допомогою комбінації екзогенного перорального L-аргініну та урсодезоксихолевої кислоти на тлі базисної терапії
 (назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського, 26
Михайловська Наталія Сергіївна, Міняйленко Любов Євгенівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: патент №99835 України на корисну модель МПК А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.06.2015 «Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки»
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2015р. в КЗ «Центр ПМСД №6»
- Строки впровадження з 09.2015 р. по 12.2015 р.
- Загальна кількість спостережень 20
- Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС: стенокардію напруження із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки за рахунок зменшення загальної кількості епізодів ішемії, шлуночкових екстрасистол, позитивного впливу на тонус вегетативної нервової системи за даними добового моніторингу ЕКГ, попередження процесу дилатації порожнини лівого шлуночка та підвищення загальної скоротливої здатності міокарда за даними ЕХО КГ.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні на 2-3 дні	на 2-3 дні на 2-3 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає
 « 15 » грудня 2015 р.

Відповідальний за впровадження:
 Заступник головного лікаря
 по медичному обслуговуванню населення
 КЗ «Центр ПМСД №6»

Рулевська Л.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

головний лікар « _____ »

(назва установи, в якій проведено впровадження)

(керівник установи, який провів впровадження)

« 24 » грудня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на ІХС за допомогою визначення адипоцитокінів, ADMA та індексу НОМА
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Михайловська Наталія Сергіївна, Міняйленко Любов Євгенівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Mykhailovska N. S. The peculiarities of adiponectin and resistin interrelationships with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease / N. S. Mykhailovska, L. Ye. Miniailenko // Запорізький медичний журнал. - 2016. - №5(98). - С. 25-30.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2017 р. в кардіологічному відділенні ОДМУ
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 09.2017 р. по 11.2017 р.
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики неалкогольної хвороби печінки у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою визначення адипоцитокінів, ADMA та індексу НОМА, своєчасно проводити медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Людмила Васильевна
Людмила Васильевна
ОДМУ

« 24 » грудня 2017 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
головний лікар «



(назва установи, в якій проведено впровадження)

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«21»

12

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки за допомогою комбінації екзогенного L-аргініну та урсодезоксихолевої кислоти на тлі базисної терапії
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського, 26
Михайловська Наталія Сергіївна, Міняйленко Любов Євгеніївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ІПБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №99835 України на корисну модель МПК А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.06.2015 «Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2015р. в _____
5. Строки впровадження з 09. 2015 р. по 12.2015 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС: стенокардію напруження із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки за рахунок зменшення загальної кількості епізодів ішемії, шлуночкових екстрасистол, позитивного впливу на тонус вегетативної нервової системи за даними добового моніторингу ЕКГ, попередження процесу дилатації порожнини лівого шлуночка та підвищення загальної скоротливої здатності міокарда за даними ЕХО КГ.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні на 2-3 дні	на 2-3 дні на 2-3 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає
«21» 12 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

За підписом
керівника впровадження
Олександр Т.С.

Директор ДУ «Укр Держ НДІ МСПІ МОЗ
України»
Проф. Іпатов А. В.

« 25 » 12 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки за допомогою комбінації екзогенного L-аргініну та урсодезоксихолевої кислоти на тлі базисної терапії
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського,26
Михайловська Наталія Сергіївна, Міняйленко Любов Євгеніївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №99835 України на корисну модель МПК А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.06.2015 «Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2015р. в кардіологічне відділення ДУ «Укр Держ НДІ МСПІ МОЗ України»
5. Строки впровадження з 09.2015 р. по 12.2015 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС: стенокардію напруження із супутньою неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки за рахунок зменшення загальної кількості епізодів ішемії, шлуночкових екстрасистол, позитивного впливу на тонус вегетативної нервової системи за даними добового моніторингування ЕКГ, попередження процесу дилатації порожнини лівого шлуночка та підвищення загальної скоротливої здатності міокарда за даними ЕХО КГ.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні на 2-3 дні	на 2-3 дні на 2-3 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає
« 25 » 12 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з наукової роботи, к.м.н.

Мороз О. М.

Завідувач кардіологічного відділення

Бірець Н. М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Запорізького державного медичного університету
 д.мед.н., професор
 Візир В. А.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки за допомогою комбінації екзогенного L-аргініну та урсодезоксихолевої кислоти на тлі базисної терапії
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського,26
Михайловська Наталія Сергіївна, Міняйленко Любов Євгенівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №99835 України на корисну модель МПК А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.06.2015 «Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2016 р. в навчальний процес кафедри Загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету
5. Строки впровадження з 09.2016 р. по 12.2016 р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів.
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
 загальної практики –
 сімейної медицини
 Запорізького державного
 медичного університету
 д.мед.н., професор

Н.С. Михайловська

«11» 01 2017 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з наукової роботи
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти
МОЗ України»
професор І. М. Фунтєв

«24» лютого 2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки за допомогою комбінації екзогенного L-аргініну та урсодезоксихолевої кислоти на тлі базисної терапії
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет.
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського, 26
Михайловська Наталія Сергіївна, Міняйленко Любов Євгеніївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №99835 України на корисну модель МПК А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.06.2015 «Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2016р. в навчальний процес кафедри
5. Строки впровадження з 09. 2016 р. по 12.2016 р.
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів (курсантів).
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри терапії,
клінічної фармакології та ендокринології
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»
кандидат медичних наук, доцент

Подсевахіна С.Л.

«24» лютого 2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

керівник кафедри Сум ДУ
«*Карпуща В.Я.*»
(назва установи, в якій проведено впровадження)
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«*26*» *12* 20*16* р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки за допомогою комбінації екзогенного L-аргініну та урсодезоксихолевої кислоти на тлі базисної терапії
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського.26
Михайловська Наталія Сергіївна, Міняйленко Любов Євгеніївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №99835 України на корисну модель МПК А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.06.2015 «Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2016р. в навчальний процес кафедри сімейної та соціальної медицини Сумського державного університету
5. Строки впровадження з 09.2016 р. по 12.2016 р.
6. Загальна кількість спостережень
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів (курсантів).
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Д.мед.н., професор Орловський В.Ф.

«*26*» *12* 2016 р.

В.Ф. Орловський

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 99835

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ
НАПРУЖЕННЯ У ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ
ХВОРОБОЮ ПЕЧІШКИ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи
і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні
моделі 25.06.2015.

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України

А.Г. Жарінова





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99835** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

A61K 31/00**A61P 9/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2015 00040</p> <p>(22) Дата подання заявки: 05.01.2015</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2015</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2015, Бюл.№ 12</p> <p>(72) Винахідник(и): Михайловська Наталія Сергіївна (UA), Міняйленко Любов Євгеніївна (UA), Михайловський Ярослав Максимович (UA), Іпатова Домініка Петровна (UA), Зеленіна Оксана Олексіївна (UA)</p>	<p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Михайловська Наталія Сергіївна, вул. Товариська, 37, кв. 170, м. Запоріжжя, 69121 (UA), Міняйленко Любов Євгеніївна, вул. Чумаченка, 5, кв. 8, м. Запоріжжя, 69050 (UA), Михайловський Ярослав Максимович, вул. Товариська, 37, кв. 170, м. Запоріжжя, 69121 (UA), Іпатова Домініка Петровна, вул. Перемоги, 119-б, кв. 32, м. Запоріжжя, 69000 (UA), Зеленіна Оксана Олексіївна, вул. Радгоспна, 1, кв. 3, смт Кушугум, 70450 (UA)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

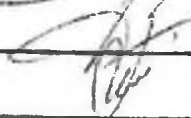
(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУЖЕННЯ У ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ**(57) Реферат:**

Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих з хронічною неалкогольною жирковою хворобою печінки шляхом призначення базисної терапії, гепатопротектора урсодезоксихолевої кислоти та метаболічної терапії. Додатково як метаболічний засіб призначають препарат тівортін 4,2 % розчин 100 мл шляхом внутрішньовенної крапельної інфузії зі швидкістю 10 крапель на хвилину протягом 10 хвилин та подальшим збільшенням швидкості введення до 30 крапель на хвилину 1 раз на добу протягом 5 діб з наступним переходом на пероральне застосування розчину тівортину аспартату в дозі 5 мл (1 г) три рази на добу протягом 4-х тижнів.

UA 99835 U

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА
ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)




_____ 2017 р.




_____ 2017 р.

П Е Р Е Л І К

**наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження
досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я**
(Випуск 3)

Реєстр. № 144/3/16

1. **МЕДИКАМЕНТОЗНА КАРДІОПРОТЕКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ.**
2. НДР «Розробка та удосконалення методів профілактики ускладнень артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця із супутніми захворюваннями у державних службовців», 0114U002119.
3. Кардіологія.
4. 2+, С.
5. Немає.
6. Немає.
7. Лікарями станції швидкої медичної допомоги на догоспітальному етапі було запроваджено застосування кверцетину у пацієнтів з ГКС, інфузію препарату розпочинали на місці виклику і продовжували під час транспортування хворого до спеціалізованої клініки. У результаті проведеного дослідження встановлено, що кверцетин є ефективним патогенетичним кардіопротектором. Внутрішньовенна інфузія кверцетину на догоспітальному етапі у ранньому періоді ГКС покращує клінічний перебіг, прискорює регрес негативних змін на ЕКГ ($P < 0,05$).
8. Встановлено, що перевагою застосування Кверцетину на догоспітальному етапі в умовах екстреної (швидкої) медичної допомоги, в якості додаткової недиференційованої терапії ГКС, є зменшення площі ішемічного пошкодження міокарда. препарат також позитивно впливає на попередження розвитку ускладнень. Введення препарату повинно проводитись в якомога ранні строки від моменту виникнення перших клінічних проявів ГКС.
9. Наявність препарату корвітин (0,5 г кверцетину, розчиненого у 50 мл 0,9% розчину NaCl; вводити впродовж 15-20 хв.).
10. Різні форми гострого коронарного синдрому: (нестабільна стенокардія, гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST).
11. Алергічні реакції на кверцетин.
12. Ускладнення не спостерігалися.
13. Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.
14. Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України».
15. Пархоменко О.М., Кравченко А.М. (0677019227), Сімак І.М., Міхалев К.О., Солко О.О..

Реєстр. № 145/3/16

1. **СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ПОЄДНОЇ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ.**
2. НДР «Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жирною хворобою печінки», 0114U001959, 2014-2018 рр.
3. Внутрішні хвороби.
4. 2+, С.
5. Патент України на корисну модель № 99835: МПК (2015.01) А61К 31/00 А61Р 9/00 Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жирною хворобою печінки / Іпатова Д.П., Михайловська Н.С., Зеленіна О.О., Міняйленко Л.Є., Михайловський Я.М.; Запорізький державний

медичний університет. – № u201500040; заявл. 05.01.2015; опубл. 25.06.2015. Бюл. № 12.

6. Немає.
7. Хворому призначають базисну терапію, урсодезоксихолеву кислоту, а також метаболічний препарат тівортін 4,2% розчин 100 мл шляхом внутрішньовенної крапельної інфузії зі швидкістю 10 крапель на хвилину протягом 10 хвилин та подальшим збільшенням швидкості введення до 30 крапель на хвилину 1 раз на добу протягом 5 діб з наступним переходом на пероральне застосування розчину тівортіну аспартату в дозі 5 мл (1 г) три рази на день протягом 4-х тижнів.
8. Покращення клінічного стану хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки, покращення ліпідного спектру крові, зменшення ознак ендотеліальної дисфункції та системного запалення, підвищення толерантності до фізичних навантажень, зменшення кількості епізодів ішемії міокарда, відновлення стану вегетативної нервової регуляції за даними добового моніторингу ЕКГ, попередження процесу дилатації порожнини лівого шлуночка, підвищення загальної скоротливої здатності міокарда за даними ЕХО-КГ.
9. Лікарські засоби: базисні препарати (метопролол або бісопролол, кардікет, аспірин, аторвастатин або розувастатин, еналаприл або лізиноприл), препарати «Тівортін»® (розчин L-аргініну гідрохлориду 4,2% для внутрішньовенної інфузії) та «Тівортін аспартат»® (розчин L-аргініну аспартату для перорального прийому), гепатопротекторний препарат «Урсохол» Обладнання: крапельниця або інфузомат, ехокардіограф, електрокардіограф, апарат для добового моніторингу електрокардіограми, ПК.
10. ІХС, стабільна стенокардія напруження II-III ФК у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки.
11. Підвищена чутливість до препаратів; важкі порушення функції нирок; для аргініну гідрохлориду – застосування калійзберігаючих діуретиків та спіронолактону, гіперхлоремічний ацидоз, гостре запалення жовчного міхура, гостре запалення або непрохідність жовчних проток, цироз печінки в стадії декомпенсації.
12. У хворих з печінковою недостатністю, що приймали або приймають спіронолактон, Тівортін® може спричинити виражену та стійку гіперкаліємію: попереднє застосування калійзберігаючих діуретиків може сприяти підвищенню концентрації калію в крові; при одночасному застосуванні з амінофіліном можливе підвищення рівня інсуліну крові. У пацієнтів з нирковою недостатністю перед початком інфузії необхідно перевірити діурез та рівень калію в плазмі крові, оскільки препарат може сприяти розвитку гіперкаліємії. При застосуванні препарату необхідно дотримуватись збалансованого режиму сну та відпочинку, відмовитись від вживання алкоголю, нікотину та психостимуляторів. Препарат проникає через плаценту, тому в період вагітності його можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Препарат несумісний з тіопенталом. Препарат «Урсохол» може викликати з боку травного тракту: стілець пастоподібної консистенції або діарею, кальцифікацію жовчних каменів, при одночасному застосуванні з антацидними препаратами, що містять алюміній; колестираміном, колестиполом – можливо зниження абсорбції урсодезоксихолевої кислоти в кишечнику, з циклоспорином – підвищення абсорбції останнього в кишечнику, з ципрофлоксацином – зниження абсорбції останнього в кишечнику, з пероральними гіпоглікемічними препаратами – посилення дії останніх, з гіполіпідемічними препаратами (клофібрат, безафібрат,

пробуцол), естрогенами – ослаблення дії урсодезоксихолевої кислоти внаслідок підвищення рівня ХС в жовчі.

13. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, тел. (0612246469), кафедра загальної практики – сімейної медицини, тел. (0612365833).
14. Немає.
15. Михайловська Н.С., Міняйленко Л.Є. (0664952461).

Ресстр. № 146/3/16

1. **СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ СУБКЛІНІЧНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ.**
2. НДР «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування», 0114U001392, 2014-2018 рр.
3. Кардіологія.
4. 2+, С.
5. Патент на корисну модель № 105621. МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики субклінічного ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Сиволап В.Д., Лашкул Д.А.; Запорізький державний медичний університет. – № u201509857; заявл. 12/10/2015; опубл. 25.03.2016. Бюл. № 6.
6. Немає.
7. Спосіб ранньої діагностики субклінічного ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу шляхом проведення імуноферментного аналізу крові, який відрізняється тим, що визначають рівень цистатину С та нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL) у крові і, якщо рівень цистатину С в сироватці крові вище 689,0 нг/мл, NGAL в сироватці крові вище 36,01 нг/мл, то діагностують субклінічне ураження нирок.
8. Забезпечується підвищення ранньої діагностики субклінічного ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, прискорюється раннє застосування медикаментозної терапії, знижується кількість ускладнень та рецидивів.
9. Імуноферментний аналізатор, реактиви цистатину С та нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну.
10. Хронічна серцева недостатність ішемічного генезу.
11. Немає.
12. Немає.
13. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, тел. (06122246469), кафедра внутрішніх хвороб 1, тел. (0612894390).
14. Немає.
15. Сиволап В.Д., Лашкул Д.А. (0617015975).

Ресстр. № 147/3/16

1. **ВИЗНАЧЕННЯ МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ВТОРИННИМИ ДИЛАТАЦІЙНИМИ КАРДІОМІОПАТІЯМИ.**
2. НДР «Особливості механізмів розвитку та клінічного перебігу гострих і хронічних ішемічної хвороби серця у залежності від факторів ризику»,