

Буковинський державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Антофійчук Тетяна Миколаївна

УДК : 616.36-003.826-06:616.155.194:616.391:546.72]-02-092-08-035

ДИСЕРТАЦІЯ

Особливості клінічного перебігу стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом, диференційоване лікування

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Т.М.Антофійчук

Науковий керівник Хухліна Оксана Святославівна, доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2021

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТЕРМІНІВ	5
АНОТАЦІЯ	7
ВСТУП	33
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО СТАН СИСТЕМИ ЕРИТРОПОЕЗУ ТА СИНДРОМ ПЕРЕНАВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕТІОЛОГІЇ СТЕАТОГЕПАТИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	43
1.1 Етіологічні, епідеміологічні, соціальні аспекти коморбідного перебігу стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом: сучасний стан проблеми	43
1.2. Особливості клініки, діагностики, патоморфологічних змін печінки та показників червоної крові у пацієнтів з стеатогепатитом різної етіології та анемією/синдромом перевантаження залізом	47
1.3. Спільні ланки патогенезу стеатогепатитів різної етіології із анеміями та синдромом перевантаження залізом	53
1.4. Сучасні підходи до вибору медикаментозних та немедикаментозних методів лікування стеатогепатиту різної етіології	58
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	66
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	66
2.2. Методи дослідження	74
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОГО, МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З АНЕМІЧНИМИ СТАНАМИ	80
3.1. Структура анемічних станів, коморбідних алкогольному та неалкогольному стеатогепатитам	80
3.2. Особливості клінічного перебігу стеатогепатиту алкогольного та метаболічно-асоційованого генезу за коморбідності з анемічними станами	86
3.3. Метаболічні передумови формування та прогресування стеатогепатиту алкогольної, змішаної, неалкогольної етіології та коморбідних анемічних станів	95

3.4. Роль інтенсивності оксидативного стресу та ендотоксикозу в формуванні та прогресуванні стеатогепатиту алкогольної, змішаної, неалкогольної етіології та коморбідних анемічних станів 97

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ПРОГРЕСУВАННЯ СТЕАТОГЕПАТИТУ АЛКОГОЛЬНОГО, ЗМІШАНОГО ТА НЕАЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗУ ЗА СИНТРОПІЇ ІЗ СИНДРОМОМ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ 104

4.1. Клінічні особливості перебігу стеатогепатиту залежно від етіології та наявності синдрому перевантаження залізом 104

4.2. Особливості гомеостазу заліза у хворих на стеатогепатит алкогольної, змішаної та метаболічної (неалкогольної) етіології та його взаємозв'язок з інтенсивністю оксидативного стресу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів 112

4.3. Інтенсивність фіброзування паренхіми печінки у хворих на алкогольний, неалкогольний стеатогепатит та стеатогепатит змішаної етіології залежно від наявності синдрому перевантаження залізом 116

РОЗДІЛ 5. ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ТА КІСТКОВОГО МОЗКУ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ ТА АЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТАХ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ АНЕМІЇ ТА СИНДРОМУ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ 125

РОЗДІЛ 6. ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ЙОГО ЕТІОЛОГІЇ, НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНИХ АНЕМІЧНИХ СТАНІВ ТА СИНДРОМУ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ 146

6.1. Оптимізація лікування хворих на алкогольний стеатогепатит із урахуванням коморбідних анемічних станів та контамінації *H.pylori* 146

6.2. Ефективність застосування комплексної терапії з додаванням Гепадифу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із анемічними станами 153

РОЗДІЛ 7. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ ТА АЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ІЗ СИНДРОМОМ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ 161

7.1. Обґрунтування доцільності застосування дискретного плазмаферезу у комплексній терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит із синдромом перевантаження залізом хворих на неалкогольний стеатогепатит	161
7.2. Ефективність застосування дискретного плазмаферезу у комплексній терапії хворих на стеатогепатит алкогольної та змішаної етіології із синдромом перевантаження залізом	163
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	166
ВИСНОВКИ	181
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	185
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	187
ДОДАТКИ	213

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

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

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

АНОТАЦІЯ

Антофійчук Т.М. «Особливості клінічного перебігу стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом, диференційоване лікування». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України.

Дисертація присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу, морфофункціональних змін печінки та кісткового мозку, регуляції еритропоезу, метаболічних розладів, інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксемії, закономірностей фіброзування печінки у взаємозв'язку з показниками ферокінетики при неалкогольному (НАСГ), алкогольному стеатогепатиті (АСГ) та стеатогепатиті змішаної етіології (СГЗЕ) за коморбідності з анемічними станами (АС) та синдромом перенавантаження залізом (СПЗ), а також оптимізації лікування з урахуванням основних патогенетичних чинників зазначеної коморбідності з включенням до схеми лікування АСГ та НАСГ з анемічними станами Гепадифу, оскільки він володіє гепатопротекторними властивостями, має антиоксидантну та ліпідкоригувальну дію, усуває синдром ендотоксикозу, регулює процеси гемопоезу, а за умов синтропії стеатогепатиту із СПЗ – сеансів дискретного плазмаферезу.

Мета роботи: встановити частоту розвитку анемічних станів та синдрому перенавантаження залізом у хворих на алкогольний та метаболічно-асоційований (неалкогольний) стеатогепатит, клінічні особливості їх коморбідного перебігу, патогенетичні чинники взаємообтяження, підвищити ефективність їх лікування.

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

Проведено відкрите проспективне дослідження із обстеженням 125 хворих на стеатогепатит, у т.ч. 60 на НАСГ на тлі ожиріння I-II ступеня та 65 хворих на СГ алкогольної та ЗЕ (25 хворих СГ змішаної, в т.ч. алкогольної) та 40 хворих на АСГ), 25 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Обстеження проводились у гастроентерологічному, терапевтичних №1 та №2, гематологічному відділеннях ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» у 2015-2020 рр. Серед обстежених хворих на НАСГ пацієнтів чоловічої статі було 15 осіб (25,0%), жіночої статі – 45 (75,0%). Середній вік пацієнтів склав $(46,3 \pm 5,2)$ років. Серед хворих на АСГ осіб чоловічої статі було 56 (86,2%), жіночої статі – 9 (13,8%). Середній вік пацієнтів з АСГ склав $(47,4 \pm 5,1)$ років. Контрольну групу склали 25 ПЗО: чоловічої статі – 11 (44,0%) та жіночої статі – 14 (56%). Середній вік ПЗО склав $(41,3 \pm 2,1)$ роки.

У динаміці лікування обстежено 50 хворих на АСГ, у тому числі із коморбідними АС 24 особи (41,4%). Для визначення ефективності лікування було сформовано 2 групи пацієнтів, які були рандомізовані віком, статтю, ступенем активності АСГ та ступенем важкості АС. Контрольна група (К) (24 осіб), у т.ч. 12 з АС отримувала нормокалорійну дієту, ессенціале форте Н (ЕФ) (Санofi-Авенсіс / Наттерман енд Сайї ГмбХ) (по 5 мл (250 мг) внутрішньовенно упродовж 10 днів, далі в капсулах (300 мг) по 2 капсули 3 рази в день упродовж 20 днів). Основна група (О) (26 осіб), у т.ч. 12 з АС, отримувала нормокалорійну дієту, гепадиф (Г) (Валартін Фарма ТОВ) (вміст 1 флакона препарату (8,625 мг порошку на 1 кг маси тіла) розчиненого у 400–500 мл 5% р-ну глюкози в/в крапельно упродовж 10 днів, далі в капсулах (по 2 капсули 3 рази в день упродовж 20 днів). Крім зазначеної терапії, пацієнти обох груп з В12-дефіцитною анемією отримували ціанокобаламін залежно від ступеня важкості анемії (500 мкг/д щодня чи через день внутрішньом'язово), специфічне лікування АХЗ та гемолітичної анемії не проводилося. За наявності контамінації Н. рuloгі пацієнтам обох груп додатково проводили ерадикаційну терапію Н. рuloгі за програмою 3-компонентної терапії першої лінії (рабепразол 20 мг 2 рази в день, кларитроміцин по 0,5 г 2 рази в день, амоксицилін по 1 г 2 рази в день) упродовж 14 днів, яке проводилося з 10 по 24 день терапії. Окрему групу склали 15 пацієнтів з АСГ із СПЗ, яким проводили 8 сеансів дискретного плазмаферезу впродовж 10-14 днів, із вилученням за одну процедуру 600-800 мл плазми (17-20% ОЦП).

Для лікування хворих на НАСГ використали препарат Гепадиф (Валартін Фарма ТОВ) (основна група (О) 20 осіб, з яких 13 хворі на НАСГ, 7 – хворі на НАСГ із АС) (Гепадиф у капсулах (по 2 капсули 3 рази в день упродовж 30 днів), який порівнювали з ЕФ (контрольна група (К) 20 осіб, з яких 14 хворі на НАСГ, 6 – хворі на НАСГ із АС) (Ессенціале Н у капсулах (300 мг) по 2 капсули 3 рази в день упродовж 30 днів). Окрему групу склали 18 пацієнтів з НАСГ, яким проводили 8 сеансів дискретного плазмаферезу впродовж 10-14 днів, із вилученням за одну процедуру 600-800 мл плазми (17-20% ОЦП).

Оцінка скарг та об'єктивного статусу хворих проводилася щодня, результатів лабораторно-інструментального дослідження – до лікування, на 14-й (визначення ефективності плазмаферезу), 30-й день лікування (ефективність Гепадифу) та через 90 днів після лікування. Упродовж періоду лікування пацієнти дотримувались режиму, заходів щодо модифікації способу життя, дієтичних обмежень гіпокалорійної дієти при ожирінні I-II ступеня.

У роботі були використані такі методи дослідження: опитування, збір анамнезу, клінічні (об'єктивне обстеження), визначення антропометричних параметрів (ІМТ, обвід талії, обвід стеон, обвід талії/обвід стегон), біохімічний аналіз крові з визначенням маркерів пошкодження та функціонального стану печінки (активність АлАТ, АсАТ, коефіцієнт де Рітиса, ГГТ, ЛФ, вміст у крові загального білірубину та його фракцій, загального білку, альбумінів, сечової кислоти, тимолова проба), дослідження глікемії та ліпідного спектру крові, показників системи ПОЛ-АОЗ, ендогенної інтоксикації, гомеостазу заліза, регуляції еритропоезу (вміст кобаламіну, еритропоетину), інтенсивності фіброзування печінки (обмін колагену та вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини, Fibro-test), біохімічний Steato-test, вміст цитокератину-18, УСГ органів черевної порожнини, патогістологічне та гістохімічне дослідження тканини печінки та кісткового мозку, стул-тест на антиген *H.pylori*, бібліосемантичні, статистичні.

Верифікацію стеатогепатиту різної етіології, ожиріння та анемічних станів здійснювали з урахуванням класифікації МКХ-10, згідно з уніфікованими клінічними протоколами, затвердженими наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: «Неалкогольний стеатогепатит», «Алкогольний гепатит», рекомендаціями

Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, на підставі результатів УСГ дослідження печінки.

У результаті ретроспективного дослідження встановлено, що у стаціонарних хворих на АСГ анемія реєструвалася у 36,3% випадків, у хворих на СГ ЗЕ – у 32,2% випадків, у хворих на НАСГ – у 22,0%. У пацієнтів з анемією всіх груп переважала макроцитарна, гіперхромна анемія: у хворих на СГ ЗЕ – у 47,9%, хворих на АСГ – 56,8%, НАСГ – 71,4%. Нормоцитарна, нормохромна анемія була зареєстрована у 52,1% при стеатогепатиті ЗЕ, у хворих на АСГ – 43,2%, НАСГ – 28,6%.

Серед обстежених хворих на АСГ – анемія була встановлена у 40,0%, у хворих на СГ ЗЕ – у 32,0%, серед хворих на НАСГ – у 21,7% випадків. При АСГ встановлено наступні види анемій: вітамін В12 - дефіцитну – у 17,5%, анемію хронічного захворювання (АХЗ) - у 10,0% та набуту гемолітичну анемію (синдром Ціве) – у 12,5% випадків. Легкий ступінь анемії мали 62,5% пацієнтів, анемію середньої тяжкості - 37,5% хворих. У пацієнтів зі СГ ЗЕ встановлено три види анемій: вітамін В12 - дефіцитну – у 16,0%, АХЗ - у 8,0% та синдром Ціве – у 8,0% пацієнтів. Легкий ступінь анемії був у 62,5% випадків, анемія середньої тяжкості - у 37,5% осіб.

Структура АС у хворих на НАСГ із ожирінням I-II ступеня наступна: В12 – дефіцитна анемія – у 15,0%, АХЗ – у 6,7% осіб. Легкий ступінь анемії мали 76,9% пацієнтів, анемію середньої тяжкості – 23,1%. У хворих на СГ у 84,6-100% пацієнтів з анемічним синдромом була присутня контамінація Н. pylori.

За коморбідної анемії у хворих на АСГ переважала частота маніфестації клінічних синдромів стеатогепатиту: астено-вегетативного – у 3,43 рази (OR=3,43 ДІ [1,15-10,20]), (p<0,05), абдомінального дискомфорту – у 3,0 рази (OR=3,0 ДІ [1,04-8,65]), спленомегалії – у 3,25 рази (OR=3,25 ДІ [1,02-10,32]) (p<0,05). У хворих на СГ ЗЕ із АС істотно переважала частота астено-вегетативного, абдомінально-больового синдромів – у 5,67 рази (OR=5,67 ДІ [1,18-27,26]) та спленомегалії – у 6,38 рази (OR=6,38 ДІ [1,05-38,86]) (p<0,05). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ встановлено цитолітичний синдром помірної активності та синдром гіперурикемії (зростання вмісту в крові сечової кислоти у 1,9

рази в порівнянні з ПЗО) ($p < 0,05$). За наявності АС – АСГ та СГ ЗЕ перебігали з нижчою активністю цитолітичного синдрому, однак із вищим ступенем гіперурикемії (відповідно у 2,2 та 2,1 рази) ($p < 0,05$).

У хворих на НАСГ за коморбідності з АС істотно переважала частота астено-вегетативного синдрому - у 2,76 рази (OR=2,76 ДІ [1,07-7,14]), диспепсії - у 3,06 рази (OR=3,06 ДІ [1,11-8,41]), холестазу – у 3,25 рази (OR=3,25 ДІ [1,09-9,68]), абдомінального дискомфорту – у 5,88 рази (OR=5,88 ДІ [2,01-17,19]), спленомегалії – у 2,96 рази (OR=2,96 ДІ [1,01-8,66]) ($p < 0,05$). Серед біохімічних синдромів СГ за коморбідності НАСГ із АС істотно переважала частота печінково-клітинної недостатності (ПКН) - у 4,97 рази (OR=4,97 ДІ [1,65-14,91]) та ступінь порушення толерантності до глюкози (ПТГ) у 2,96 рази (OR=2,96 ДІ [1,01-8,66]) ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ встановлено цитолітичний синдром м'якої активності, синдром гіперурикемії (зростання у 1,4 рази, $p < 0,05$), однак активність НАСГ від наявності АС не залежала ($p > 0,05$).

Патоморфологічно за коморбідності жирової хвороби печінки з анемією як при НАСГ, так і при АСГ формується значно вищий відсоток гепатоцитів, уражених оборотним набуханням, що збігається за тенденціями з онкозом гепатоцитів. Анемія впливає на інтенсивність розростання сполучної тканини при НАСГ та АСГ ($p < 0,05$), при АСГ питомий об'єм сполучної тканини був вищим, ніж при НАСГ ($p < 0,05$). Інтенсивність регенераторних процесів у печінці (проточкові реакції) були найбільше виражені у пацієнтів із анемією ($p < 0,05$), а максимально – при АСГ ($p < 0,05$).

У хворих на НАСГ без коморбідної анемії переважав S1 ступінь стеатозу печінки (51,1%), а при НАСГ із АС – S2 (38,5%) ($p < 0,05$). У хворих на АСГ переважали S1 та S2 ступені стеатозу печінки (62,5% та 29,2% відповідно), а при АСГ із АС – S2 та S3 (43,8% та 25,0%) ($p < 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ без коморбідної патології переважали S1 та S2 ступені стеатозу печінки (52,9% та 35,3% відповідно), а при СГ ЗЕ із АС – S2 та S3 (62,5% та 25,0%) ($p < 0,05$). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ встановлено вірогідну гіперліпідемію (у межах 1,4-1,8 рази) із вірогідно нижчим вмістом у крові загального ХС, ХС ЛПНЩ за умов АС ($p < 0,05$). Підвищений вміст у крові ТГ (у межах 1,6-2,2 рази) та знижений вміст у крові ХС ЛПВЩ (у межах у 1,4-1,5 рази) за коморбідності з АС в

усіх групах поглиблювався ($p < 0,05$). При НАСГ із АС вміст у крові ХС та ХС ЛПНЩ зростає, включаючи максимальне підвищення ІА (у 2,9 рази, $p < 0,05$).

Для перебігу НАСГ на тлі ожиріння характерно зростання рівня глікемії натще (у 1,3 рази), інсулінемії (у 2,5 рази) та ступеня інсулінорезистентності (ІР) (у 2,6 рази ($p < 0,05$)), а за умов АС – зростання інсулінемії та ІР (у 2,9 та 3,0 рази відповідно ($p < 0,05$)). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ формується інсулінова недостатність (зниження вмісту інсуліну в крові у 1,5 та 1,3 рази відповідно ($p < 0,05$)), яка за умов АС прогресує (зниження у 1,9 та 1,7 рази) із ризиком формування інсулінзалежного ЦД.

Перебіг АСГ супроводжувався маніфестним СПЗ у 62,5% хворих, який перебігав із гіперсидеремією (у 2,3 рази), гіперферитинемією (у 4,5 рази), гіпертрансферинемією (у 1,4 рази) та зростанням відсотка НТЗ (у 1,6 рази), що зумовило вищу активність цитолізу в порівнянні з АСГ без СПЗ. Встановлено кореляційний зв'язок між вмістом у крові заліза та активністю АсАТ ($r = 0,61$, $p < 0,05$), вмістом в крові трансферину та АсАТ ($r = 0,67$, $p < 0,05$), вмістом в крові феритину та АсАТ ($r = 0,75$, $p < 0,05$). Для хворих на АСГ без СПЗ характерне менш інтенсивне (у межах 1,3-3,5 рази) зростання вмісту в крові заліза, феритину та трансферину ($p < 0,05$). Частота маніфестації клінічних синдромів АСГ залежала від наявності СПЗ, при якому переважала частота диспепсії (у 3,6 рази, $p < 0,05$) (OR=3,6 ДІ [1,05-12,40]), холестазу (у 5,1 рази, $p < 0,05$) (OR=5,1 ДІ [1,03-25,23]), абдомінального дискомфорту у правій підреберній ділянці (у 3,75 рази, $p < 0,05$) (OR=3,75 ДІ [1,09-12,89]), наступних біохімічних синдромів: холестазу (у 5,1 рази, $p < 0,05$) (OR=5,1 ДІ [1,03-25,23]), мезенхімального запалення (у 3,75 рази, $p < 0,05$) (OR=3,75 ДІ [1,09-12,89]) та ПКН (у 4,4 рази, $p < 0,05$) (OR=4,4 ДІ [1,12-17,24]), ПТГ (у 3,6 рази, $p < 0,05$) (OR=3,6 ДІ [1,05-12,40]) у порівнянні з частотою виникнення при АСГ без СПЗ.

У хворих на НАСГ на тлі ожиріння І-ІІ ступеня зареєстровано маніфестацію СПЗ у 30,0% хворих, який характеризувався гіперсидеремією (у 1,8 рази), гіперферитинемією (у 2,7 рази), гіпертрансферинемією (у 1,2 рази), підвищенням відсотка НТЗ (у 1,5 рази) ($p < 0,05$). Для перебігу НАСГ без СПЗ характерною була гіперферитинемія (у 1,3 рази, $p < 0,05$), яку можна розцінити як маркер активного мезенхімального запалення. У хворих на НАСГ за наявності СПЗ переважала частота холестазу (у 3,1 рази, $p < 0,05$) (OR=3,11 ДІ [1,23-7,89]), абдомінального дискомфорту (у 3,5 рази, $p < 0,05$) (OR=3,5 ДІ

[1,32-9,25]), спленоменгалії (у 7,0 рази, $p < 0,05$); а також частота біохімічних синдромів: холестазу (у 3,3 рази, $p < 0,05$) (OR=3,31 ДІ [1,31-8,32]), мезенхімального запалення (у 4,4 рази, $p < 0,05$) (OR=4,38 ДІ [1,58-12,14]), ПКН (у 4,3 рази, $p < 0,05$) (OR=4,28 ДІ [1,37-13,95]) у порівнянні з частотою синдромів при НАСГ без СПЗ.

Перебіг СГ ЗЕ супроводжувався маніфестним СПЗ у 56,0% хворих, який перебігав із гіперсидеремією (у 2,3 рази), гіперферитинемією (у 4,3 рази), гіпертрансферинемією (у 1,4 рази) та істотним зростанням відсотка НТЗ (у 1,6 рази) ($p < 0,05$), що зумовлює підвищену активність цитолітичного синдрому у порівнянні з СГ ЗЕ без СПЗ. Для перебігу СГ ЗЕ без СПЗ характерне менш інтенсивне (у межах 1,3-2,8 рази, $p < 0,05$) зростання вмісту в крові заліза, феритину та трансферину, без підвищення відсотка НТЗ. При СГ ЗЕ за наявності СПЗ істотно переважали частота диспепсії (у 10,2 рази, $p < 0,05$) (OR=10,21 ДІ [1,15-90,53]), холестазу (у 9,4 рази, $p < 0,05$) (OR=9,43 ДІ [1,06-84,04]), абдомінального дискомфорту (у 5,5 рази, $p < 0,05$) (OR=5,5 ДІ [1,03-29,48]); біохімічних проявів холестазу (у 9,4 рази, $p < 0,05$) (OR=9,43 ДІ [1,06-84,04]), мезенхімально-запального синдрому (у 5,5 рази, $p < 0,05$) (OR=5,5 ДІ [1,03-29,48]) та ПКН (у 9,4 рази, $p < 0,05$) (OR=9,43 ДІ [1,06-84,04]) у порівнянні з частотою даних синдромів при СГ ЗЕ без СПЗ. Наявність СПЗ сприяла вірогідному підвищенню активності усіх біохімічних синдромів СГ, інтенсивності апоптозу гепатоцитів (зростання вмісту в крові МЗ фракції ЦК-18 максимально при НАСГ із СПЗ – у 6,4 рази ($p < 0,05$)), що корелює із вмістом заліза в крові ($r=0,51$, $p < 0,05$).

Патоморфологічно у хворих на АСГ має місце вірогідний синдром перевантаження залізом із підвищеним накопиченням його як Fe^{2+} , так Fe^{3+} форми у клітинах печінки – ретикулоендотеліоцитах та гепатоцитах ($p < 0,05$). При АСГ оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe^{2+} у ретикулоендотеліоцитах печінки була у 1,2 рази, а у гепатоцитах – у 1,3 рази вища ніж при НАСГ ($p < 0,05$) не залежно від наявності АС. При АСГ оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe^{3+} у ретикулоендотеліоцитах печінки та гепатоцитах була у 1,3 рази вища, ніж при НАСГ ($p < 0,05$) і також не залежала від АС. Показник оптичної густини забарвлення на Fe^{2+} по периферії кісткових балок пунктату кісткового мозку при АСГ був значно вищим (у 1,9 рази, $p < 0,05$), ніж при НАСГ, водночас, від наявності анемії не залежав ($p > 0,05$).

Перебіг стеатогепатиту супроводжувався істотним оксидативним стресом (ОС), інтенсивність якого наростала за наявності СПЗ (зростання інтенсивності ПОЛ: вмісту МА у 1,9 - 2,2 рази при АСГ, у 1,5-1,7 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ, $p < 0,05$; зростання інтенсивності ОМБ: у 2,3-2,4 рази при АСГ, у 1,7-1,9 рази при НАСГ, у 2,3 - 2,5 рази при СГ ЗЕ, $p < 0,05$), а також синдромом ендогенної інтоксикації (ЕІ) (зростання вмісту СМП у 1,8 - 2,1 рази при АСГ, у 1,4-1,7 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ $p < 0,05$), маркери яких корелюють із вмістом у крові заліза ($p < 0,05$). За наявності АС інтенсивність процесів ПОЛ, ОМБ, ЕІ була вірогідно нижчою від показника у хворих на СГ усіх груп спостереження ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ із СПЗ встановлено максимальне (у 1,9 рази, $p < 0,05$) підвищення активності глутатіонпероксидази (ГП), та істотне зниження вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону (ГВ) (максимальне при АСГ із СПЗ у 2,1 рази, $p < 0,05$), депо якого виснажується пропорційно інтенсивності накопичення заліза в організмі ($p < 0,05$). Фактором, що частково продіє низці механізмів пошкодження, зумовлених надлишком заліза, є зростання вмісту в крові сечової кислоти: при АСГ за СПЗ – у 2,4 рази (проти 1,8 рази без СПЗ), при НАСГ – відповідно у 1,4 (проти 1,3 рази), при СГ ЗЕ за СПЗ – у 2,2 рази (проти 1,7 рази без СПЗ), ($p < 0,05$)).

Включення до лікувальної програми АСГ та НАСГ із СПЗ 8 сеансів дискретного плазмаферезу сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестазу (у межах 1,6-3,3 рази), вмісту у крові білірубину (у межах 2,9-6,3 рази), сечової кислоти (у 1,9 рази), заліза, феритину, трансферину, НТЗ (у межах 1,2-2,3 рази), загального ХС, ХС ЛПНЦ, ЛПДНЦ, ТГ, ІА (у межах 1,3-1,7 рази), нормалізації показників вмісту в крові глюкози та інсуліну ($p < 0,05$). Курс 8 сеансів дискретного плазмаферезу у хворих на АСГ та НАСГ із СПЗ сприяв зниженню індукції надлишком заліза інтенсивності процесів ПОЛ (у 1,5 рази), ОМБ (у 1,9 рази), ЕІ (у 1,8 рази), а також зростанню вмісту в крові ГВ (у 1,4 рази) ($p < 0,05$), зниженню інтенсивності фіброзування печінки з вірогідним зниженням вмісту показників анаболізму колагену (у межах 1,3-1,6 рази), гексозамінів (у 1,5 рази), деградації фукози (у 1,8 рази) ПМК ($p < 0,05$).

Застосування Гепадифу в комплексній терапії АСГ, НАСГ, СГ ЗЕ сприяло усуненню або істотному зниженню інтенсивності основних клінічних синдромів (астено-вегетативного, диспепсичного, холестатичного, гепато-, спленомегалії, стеатозу печінки) та біохімічних синдромів (цитолізу, мезенхімально-запального,

холестази, ПКН), що перевищувало за ефективністю традиційну терапію у межах 1,3-4,3 рази ($p < 0,05$). Встановлено істотно вищу ефективність лікування з додаванням Гепадифу щодо усунення АС та корекції показників регуляції еритропоезу – вмісту в крові кобаламіну, еритропоетину ($p < 0,05$), ліпідного дистрес-синдрому, рівня глікемії та регуляції обміну глюкози, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, на підставі результатів вивчення клінічних особливостей перебігу алкогольного та метаболічно-асоційованого стеатогепатиту, морфо-функціональних змін печінки та кісткового мозку, гомеостазу заліза, метаболічних розладів (ліпідний спектр крові, глікемія та їх регуляція), інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксемії, закономірностей фіброзування печінки встановлено патогенетичні механізми взаємообтяження та прогресування стеатогепатиту за коморбідності з АС та синдромом перенавантаження залізом, на основі чого розроблено новий спосіб лікування пацієнтів з даною поєднаною патологією.

Вперше отримані наукові дані про поширеність коморбідності з анемічними станами (за даними ретроспективного аналізу та проспективного дослідження) у хворих на АСГ, стеатогепатит ЗЕ та НАСГ. Вперше уточнена структура анемічних станів залежно від етіології стеатогепатиту.

Вперше встановлено, що за коморбідності з анемією у хворих на АСГ та СГ ЗЕ переважала частота маніфестації низки клінічних синдромів стеатогепатиту: астено-вегетативного, абдомінального дискомфорту, спленомегалії, ступінь стеатозу гепатоцитів, гіперурикемії ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом без АС. У хворих на НАСГ із АС істотно переважала частота астено-вегетативного синдрому, диспепсії, холестази, абдомінального дискомфорту, спленомегалії, ступінь стеатозу гепатоцитів ($p < 0,05$). Серед біохімічних синдромів СГ за коморбідності НАСГ із АС істотно переважала частота ПКН, ПТГ ($p < 0,05$), гіперурикемії ($p < 0,05$).

Вперше досліджено, що для хворих НАСГ на тлі ожиріння I-II ступеня із АС характерне зростання рівня інсулінемії та ступеня ІР ($p < 0,05$), а у хворих на АСГ та СГ ЗЕ формується інсулінова недостатність (зниження вмісту інсуліну в крові ($p < 0,05$)), яка поглиблюється за умов приєднання АС ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що перебіг АСГ, СГ ЗЕ та НАСГ супроводжується маніфестним СПЗ відповідно у 62,5%, 56,0% та 30,0% випадків, який максимально виражений при АСГ, перебігає з істотною гіперсидеремією, гіперферитинемією, гіпертрансферинемією та ростанням відсотка НТЗ, що зумовило вищу активність цитолізу та мезенхімального запалення у порівнянні з перебігом без СПЗ.

Автором істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження СГ із СПЗ, яка полягає в підвищенні активності окремих клінічних, біохімічних синдромів стеатогепатиту, інтенсивності апоптозу гепатоцитів, достовірно вищій активації ОС, ендотоксикозу, гіперурикемії на тлі недостатності компонентів системи АОЗ (глутатіону), поглибленні ліпідного дистрес-синдрому та інтенсивності фіброзування печінки ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом без СПЗ.

Вперше, у комплексній терапії АСГ, СГ ЗЕ та НАСГ із СПЗ запропоновано та доведено ефективність застосування 8 сеансів дискретного плазмаферезу, яке сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестазу, вмісту у крові сечової кислоти, заліза, феритину, трансферину, НТЗ, проатерогенних ліпопротеїнів, ІА, нормалізації показників вмісту в крові глюкози та інсуліну ($p < 0,05$), сприяло зниженню інтенсивності процесів ПОЛ, ОМБ, ЕІ, інтенсивності фіброзування печінки ($p < 0,05$), а також відновленню вмісту в крові ГВ ($p < 0,05$).

Вперше, у комплексній терапії АСГ, СГ ЗЕ та НАСГ із АС доведено ефективність Гепадифу, який сприяв усуненню або істотному зниженню інтенсивності клінічних та біохімічних синдромів, що перевищувало за ефективністю традиційну терапію у межах 1,3-4,3 рази ($p < 0,05$), усунення анемічного синдрому та корекції показників регуляції еритропоезу, ліпідного дистрес-синдрому, рівня глікемії, інсулінемії, ІР, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів ($p < 0,05$). Наукова новизна роботи підтверджена 2 деклараційними патентами України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.

Відповідно до вимог практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження окремих ланок патогенезу АСГ та НАСГ розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми їх прогресування за коморбідності з АС та синдромом перевантаження залізом. На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики СПЗ у

хворих на АСГ та НАСГ - поряд із традиційними клініко-біохімічними, інструментальними методами дослідження рекомендовано застосовувати показники ферокінетики (вміст у крові заліза, феритину, трансферину та НТЗ), що дасть можливість у рутинній практиці підвищити рівень діагностики СПЗ, вжити заходів щодо його усунення.

На підставі отриманих результатів щодо вивчення ролі порушень вуглеводного обміну, гіпер- та дисліпідемії, ОС, ЕІ, активації фіброзування печінки на тлі СПЗ у пацієнтів з СГ алкогольного та метаболічно-асоційованого генезу автором розроблено комплексні терапевтичні програми лікування за допомогою сеансів дискретного плазмаферезу та застосування препарату Гепадиф. Автором вперше доведена ефективність лікування хворих на АСГ та НАСГ щодо усунення клінічних та біохімічних синдромів СГ, коморбідних АС, гіпер- та дисліпідемії, ступеня ІР, зниження інтенсивності апоптозу гепатоцитів та ступеня стеатозу за допомогою Гепадифу.

Одержані результати впроваджені в практичну діяльність терапевтичних, гастроентерологічного та гематологічного відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Нововолинська центральна міська лікарня», КНП «Кельменецька центральна районна лікарня», КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2».

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, алкогольний стеатогепатит, ожиріння, анемія, синдром перенавантаження залізом, плазмаферез, гепадиф.

ANNOTATION

Antofiihuk T.M. Peculiarities of the clinical course of steatohepatitis of different etiologies with anemia and iron overload syndrome, differential treatment – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – Medicine (22 – Health care). – Performed at Bukovinian State Medical University MOH of Ukraine, Chernivtsi, 2021.

Bukovinian State Medical University MOH of Ukraine.

The dissertation is devoted to the study of the peculiarities of the clinical course, morpho-functional changes of the liver and bone marrow, regulation of erythropoiesis, metabolic disorders, intensity of oxidative stress, endotoxemia, regularities of liver fibrosis in relation to the indicators of ferrokinetics in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and alcoholic

steatohepatitis (ASH) with anemic conditions (AC) and iron overload syndrome (IOS), as well as the optimisation of treatment taking into account the main pathogenetic factors of this comorbidity with the inclusion ASH and NASH regimen with anemic conditions Hepadif in the treatment, because it has hepatoprotective properties, has antioxidant and lipid-correcting action, eliminates endotoxemia syndrome iron overload syndrome - discrete plasmapheresis sessions.

The aim of the study is to establish the frequency of anemic conditions and iron overload syndrome in patients with alcoholic and metabolically-associated (non-alcoholic) steatohepatitis, clinical features of their comorbid course, pathogenetic factors of mutual burden, to increase the effectiveness of their treatment.

A retrospective analysis of 378 medical records of inpatients with steatohepatitis of alcoholic and nonalcoholic etiology, who were treated inpatiently in the gastroenterology department of Chernivtsi CCNP "Chernivtsi Emergency Hospital" during the period of 2015-2020 to determine the frequency of comorbid anemic syndrome and its nature. Among 378 cases, the diagnosis of SH of mixed (including alcoholic) etiology was established in 149 cases, ASH - in 102 patients, NASH - in 127 patients.

An open prospective study with examination of 125 patients with steatohepatitis, including 60 on NASH against the background of obesity of I-II degree and 65 patients with SH of alcoholic and mixed etiology (25 patients with SH of mixed, including alcoholic) and 40 patients with ASH), 25 practically healthy individuals (PHIs) of the corresponding age and gender. The examinations were performed in the gastroenterological, therapeutic №1 and №2, hematology departments of Chernivtsi CCNP "Chernivtsi Emergency Hospital" in 2015-2020. Among the examined patients with NASH there were 15 male patients (25,0%) and 45 female patients (75,0%). The mean age of the examined patients was $(46,3 \pm 5,2)$ years. Among the patients with ASH, there were 56 male patients (86,2%) and 9 female patients (13,8%). The mean age of patients with ASH was $(47,4 \pm 5,1)$ years. The control group consisted of 25 PHIs: male - 11 (44,0%) and female - 14 (56%). The mean age of PHIs was $(41,3 \pm 2,1)$ years.

In the dynamics of treatment, 50 patients with ASH were examined, including 24 people with comorbid AC (41,4%). To determine the effectiveness of treatment, 2 groups of patients were formed, which were randomized by age, gender, degree of ASH activity and the severity of AC. Control group (C) (24 people), including 12 with AC received a normocaloric diet,

essentielle forte H (EF) (Sanofi-Avensis / Natterman and Sayi GmbH) (5 ml (250 mg) intravenously for 10 days, then in capsules (300 mg) – 2 capsules 3 times a day within 20 days). The main group (M) (26 people), including 12 with AC, received a normocaloric diet, hepadif (H) (Valartin Pharma Ltd.) (the content of 1 phial of the medicine (8,625 mg of powder per 1 kg of body weight) dissolved in 400-500 ml of 5% glucose solution intravenously for 10 days, then in capsules (2 capsules 3 times a day for 20 days.) In addition to this therapy, patients in both groups with B12-deficient anemia received cyanocobalamin depending on the severity of anemia (500 µg / d daily or intramuscularly every other day), specific treatment of anemia of chronic disease (ACD) and hemolytic anemia was not performed. In the presence of *H. pylori* contamination, patients of both groups were additionally treated with *H. pylori* eradication therapy according to the program of 3-component first-line therapy (rabeprazole 20 mg 2 times a day, clarithromycin 0,5 g 2 times a day, amoxicillin 1 g 2 times per day) for 14 days, which was carried out from 10 to 24 days of therapy. A separate group consisted of 15 patients with ASH with IOS, who underwent 8 sessions of discrete plasmapheresis for 10-14 days, with the removal of 600-800 ml of plasma (17-20% plasma volume (PV)) in one procedure, a total of about 1-1,5 PV.

For the treatment of patients with NASH Hepadif (Valartin Pharma Ltd.) was used: (main group (M) 20 people, of whom 13 patients with NASH, 7 - patients with NASH with AC) (Hepadif in capsules (2 capsules 3 times a day for 30 days), which was compared with EF (control group (C) 20 people, of which 14 patients with NASH, 6 - patients with NASH with AC) (Essential H in capsules (300 mg) 2 capsules 3 times a day for 30 A separate group consisted of 18 patients with NASH who underwent 8 sessions of discrete plasmapheresis for 10-14 days, with removal of 600-800 ml of plasma (17-20% plasma volume (PV)).

The complaints and objective status of patients were evaluated on the daily basis, the results of laboratory and instrumental studies were reviewed before treatment, on the 14th (determination of the effectiveness of plasmapheresis), the 30th day of treatment (effectiveness of Hepadif) and 90 days after treatment. During the treatment period, patients adhered to the regime, measures to modify lifestyle, dietary restrictions of low-calorie diet in obesity I-II degree.

The following research methods were used: survey, history taking, clinical (objective examination), determination of anthropometric parameters (BMI, WC, HC, WHR),

biochemical blood test to determine markers of damage and functional status of the liver (activity, ALT AST) , de Ritis ratio, GGT, ALP, content in the blood of total bilirubin and its fractions, total protein, albumin, uric acid, thymol test), study of blood glucose and lipid spectrum, indicators of the system LPO-ADS, endogenous intoxication, iron homeostasis, regulation of erythropoiesis (cobalamin content, erythropoietin), intensity of liver fibrosis (metabolism of collagen and carbohydrate-protein components of connective tissue, Fibro-test), biochemical Steato-test, content of cytokera and histochemical study of liver and bone marrow tissue, stool test for H. pylori antigen, biblio-semantic, statistical.

Verification of steatohepatitis of various etiologies and anemic conditions was performed according to the ICD-10 classification. The diagnosis of ASH and NASH was established in accordance with the unified clinical protocols approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine №826 of 06.11.2014. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care: "Non-alcoholic steatohepatitis", "Alcoholic hepatitis" European Association for the Study of the liver (EASL), European Association for the Study of Obesity (EASO) in the presence of criteria for the exclusion of chronic diffuse liver disease of viral, hereditary, autoimmune or drug origin as a cause of cholestatic or cytolytic syndromes, the results of USG examination.

As a result of the study it was found that according to the retrospective analysis of medical records of inpatients with ASH anemia was registered in 36,3% of cases, in patients with SH of mixed etiology (ME) - in 32,2% of cases, in patients with NASH - in 22,0% of cases. Macrocytic, hyperchromic anemia prevailed in patients with anemia of all groups: in patients with SH of mixed etiology - in 47,9%, in patients with ASH – 56,8%, NASH – 71,4%. Normocytic, normochromic anemia was registered in 52,1% with steatohepatitis of mixed etiology, in patients with ASH – 43,2%, NASH – 28,6%.

Among the examined patients with ASH - anemia was found in 40,0%, in patients with SH ME anemia was found in 32,0%, among patients with NASH - in 21,7% of cases. The following types of anemia were found in ASH: vitamin B12 - deficient - in 17,5%, anemia of chronic disease (ACD) - in 10,0% and acquired hemolytic anemia (Zieve's syndrome) - in 12,5% of cases. 62,5% of patients had a mild degree of anemia, 37,5% of patients had moderate anemia. Three types of anemia were found in patients with SH ME: vitamin B12 - deficient -

in 16,0%, ACD - in 8,0% and Zieve's syndrome - in 8,0% of patients. Mild anemia was registered in 62,5% of cases, moderate anemia in 37,5%.

The structure of the AC in patients with NASH with obesity of I-II degree is as follows: B12 - deficiency anemia - in 15,0%, ACD - in 6,7% of people. 76,9% of patients had mild anemia and 23,1% had moderate anemia. H. pylori contamination was present in 84,6-100% of patients with anemic syndrome in patients with SH.

In comorbid anemia in patients with ASH, the frequency of manifestation of clinical syndromes of steatohepatitis prevailed: astheno-vegetative – 3,43 times (OR=3,43 CI [1,15-10,20]), ($p<0,05$), abdominal discomfort – 3,0 times (OR=3,0 CI [1,04-8,65]), splenomegaly – 3,25 times (OR=3,25 CI [1,02-10,32]) ($p<0,05$). The incidence of astheno-vegetative, abdominal-painful - in 5,67 times (OR=5,67 CI [1,18-27,26]) and splenomegaly - in 6,38 times (OR) significantly prevailed in patients with SH ME with AC (OR=6,38 CI [1,05-38,86]) ($p<0,05$). Cytolytic syndrome of moderate activity and hyperuricemia syndrome (1,9 times) ($p<0,05$) were found in patients with ASH and SH ME. In the presence of AC - ASH and SH ME ran with lower activity of the cytolytic syndrome, but with a higher degree of hyperuricemia (2,2 and 2,1 times, respectively) ($p<0,05$).

The frequency of astheno-vegetative syndrome was significantly higher in patients with NASH due to comorbidity with AC – 2,76 times (OR=2,76 CI [1,07-7,14]), dyspepsia – 3,06 times (OR=3,60 CI [1,11-8,41]), cholestasis – 3,25 times (OR=3,25 CI [1,09-9,68]), abdominal discomfort – 5,88 times (OR=5,88 CI [2,01-17,19]), splenomegaly – 2,96 times (OR=2,96 CI [1,01-8,66]) ($p<0,05$). Among the biochemical syndromes of SH with comorbidity of NASH with AC, the frequency of hepatocellular insufficiency significantly prevailed – 4,97 times (OR=4,97 CI [1,65-14,91]) and the degree of impaired glucose tolerance (IGT) 2,96 times (OR=2,96 CI [1,01-8,66]) ($p<0,05$). Cytolytic syndrome of mild activity, hyperuricemia syndrome (1,4-fold increase, $p<0,05$) was found in patients with NASH, but NASH activity did not depend on the presence of AC ($p>0,05$).

Pathomorphologically, the comorbidity of fatty liver disease with anemia in both NASH and ASH forms a much higher percentage of hepatocytes affected by reversible swelling, which coincides with the tendencies of hepatocyte oncosis. Anemia affects the intensity of connective tissue growth in NASH and ASH ($p<0,05$), in ASH the specific volume of connective tissue was higher than in NASH ($p<0,05$). The intensity of regenerative processes

in the liver (ductal reactions) is most pronounced in patients with anemia ($p<0,05$), and maximum - in ASH ($p<0,05$).

In patients with NASH without comorbid anemia, S1 was dominated by the degree of hepatic steatosis (51,1%), and in NASH with AC - S2 (38,5%) ($p<0,05$). In patients with ASH, S1 and S2 degrees of hepatic steatosis prevailed (62,5% and 29,2%, respectively), and in ASH with AC - S2 and S3 (43,8% and 25,0%) ($p<0,05$). In patients with SH ME without comorbid pathology, S1 and S2 degrees of hepatic steatosis prevailed (52,9% and 35,3%, respectively), and in SH ME with AC - S2 and S3 (62,5% and 25,0%) ($p<0,05$). In patients with ASH and SH ME, probable hyperlipidemia was established (within 1,4-1,8 times) with a decrease in the content of total cholesterol, LDL cholesterol in the blood under the conditions of AC accession ($p<0,05$). Increased content of TG in the blood (within 1,6-2,2 times) and decreased content of HDL cholesterol (in the range of 1,4-1,5 times) with comorbidity with AC in all groups deepened ($p<0,05$). In NASH with AC, the content of cholesterol and LDL cholesterol in the blood probably increased, including a significant increase in IAP (2,9 times) - the maximum among the comparison groups ($p<0,05$).

The course of NASH on the background of obesity is characterized by an increase in fasting glucose (1,3 times), insulinemia (2,5 times) and the degree of insulin resistance (IR) (2,6 times $p<0,05$), and conditions of joining the AC increase in insulinemia and IR (2,9 and 3,0 times, respectively $p<0,05$). Patients with ASH and SH ME develop insulin deficiency (decrease in insulin content in the blood by 1,5 and 1,3 times, respectively $p<0,05$), which progresses under the conditions of AC accession (decrease in 1,9 and 1,7 times) with a high risk of developing insulin-dependent DM.

The course of ASH was accompanied by a manifest IOS in 62,5% of patients, which was also accompanied by hypersideremia (2,3 times), hyperferritinemia (4,5 times), hypertransferemia (1,4 times) and an increase in the percentage of transferrin saturation (TS) (1,6 times), which led to higher activity of the cytolytic syndrome compared with ASH without IOS. The correlation between the content of iron in the blood and the activity of AST ($r=0,61$, $p<0,05$), the content of transferrin in the blood and AST ($r=0,67$, $p<0,05$), the content in the blood ferritin and AST ($r=0,75$, $p<0,05$). For patients with ASH without IOS is characterized by less intense (within 1,3-3,5 times) increase in blood iron, ferritin and transferrin. The frequency of manifestation of clinical ASH syndromes depended on the presence of IOS,

which was dominated by the frequency of dyspepsia (3,6 times, $p<0,05$) (OR=3,6 CI [1,05-12,40]), cholestasis (5,1 times, $p<0,05$) (OR=5,1 CI [1,03-25,23]), abdominal discomfort in the right hypochondrium (3,75 times, $p<0,05$) (OR=3,75 CI [1,09-12,89]), the following biochemical syndromes: cholestasis (5,1 times, $p<0,05$) (OR=5,1 CI [1,03-25,23]), mesenchymal inflammation (3,75 times, $p<0,05$) (OR=3,75 CI [1,09-12,89]) and hepatocellular insufficiency (4,4 times, $p<0,05$) (OR=4,4 CI [1,12-17,24]), impaired glucose tolerance (3,6 times, $p<0,05$) (OR=3,6 CI [1,05-12,40]) compared with the incidence of ASH without IOS.

In patients with NASH on the background of obesity of I-II degree, the manifestation of IOS was registered in 30,0% of patients, which was characterized by hypersideremia (1,8 times), hyperferritinemia (2,7 times), hypertransferrinemia (1,2 times), increasing the percentage of TS (1,5 times) ($p<0,05$). The course of NASH without IOS was characterized by hyperferritinemia (1,3 times, $p<0,05$), which can be regarded as a marker of active mesenchymal inflammation. In patients with NASH in the presence of IOS prevailed the frequency of cholestatic syndrome (3,1 times, $p<0,05$) (OR=3,11 CI [1,23-7,89]), abdominal discomfort (3,5 times), $p<0,05$) (OR=3,5 CI [1,32-9,25]), splenomegaly (7,0 times, $p<0,05$); as well as the frequency of biochemical syndromes: cholestasis (3,3 times, $p<0,05$) (OR=3,31 CI [1,31-8,32]), mesenchymal inflammation (4,4 times, $p<0,05$) (OR=4,38 CI [1,58-12,14]), hepatocellular insufficiency (4,3 times, $p<0,05$) (OR=4,28 CI [1,37-13,95]) in comparison with the frequency of syndromes in NASH without IOS.

The course of SH ME was accompanied by a manifest IOS in 56,0% of patients, which was accompanied by hypersideremia (2,3 times), hyperferritinemia (4,3 times), hypertransferrinemia (1,4 times) and a significant increase in the percentage of TS (1,6 times) ($p<0,05$), which causes increased activity of the cytolytic syndrome in comparison with the course of SH ME without IOS. For the course of SH ME without IOS is characterized by the less intense (within 1,3-2,8 times, ($p<0,05$)) increase in the content of iron, ferritin and transferrin in the blood, without increasing the percentage of TS. In SH ME in the presence of IOS significantly exceeded the frequency of dyspepsia (10,2 times, $p<0,05$) (OR=10,21 CI [1,15-90,53]), cholestasis (9,4 times, $p<0,05$) (OR=9,43 CI [1,06-84,04]), abdominal discomfort (5,5 times, $p<0,05$) (OR=5,5 CI [1,03-29,48]); biochemical manifestations of cholestasis (9,4 times, $p<0,05$) (OR=9,43 CI [1,06-84,04]), mesenchymal-inflammatory

syndrome (5,5 times, $p < 0,05$) (OR=5,5 CI [1,03-29,48]) and hepatocellular insufficiency (9,4 times, $p < 0,05$) (OR=9,43 CI [1,06-84,04]) in comparison with the frequency of these syndromes in SH ME without IOS. The presence of IOS contributed to a probable increase in the activity of all biochemical syndromes of steatohepatitis, the intensity of apoptosis of hepatocytes (increase in blood M3 fraction of CC-18 maximum in NASH with IOS – 6,4 times ($p < 0,05$)), which correlates with iron content in blood ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

Pathomorphologically, patients with ASH have a probable syndrome of iron overload with increased accumulation of both 2+ and 3+ valence forms in liver cells - reticuloendotheliocytes and hepatocytes ($p < 0,05$). In ASH, the optical density of histochemical staining for iron 2+ in liver reticuloendotheliocytes is 1,2 times higher, and in hepatocytes – 1,3 times higher than in NASH ($p < 0,05$), regardless of whether there is concomitant anemia or not. In ASH, the optical density of histochemical staining for iron-3 + in liver reticuloendotheliocytes and hepatocytes is 1,3 times higher than in NASH ($p < 0,05$), and also does not depend on the existing anemia. The index of optical color density on 2+ iron on the periphery of the bone beams of the bone marrow puncture in ACH is significantly higher (1,9 times, ($p < 0,05$)) than in NASH, at the same time, does not depend on the presence of anemia ($p > 0,05$).

The course of steatohepatitis is accompanied by significant oxidative stress, the intensity of which increases in the presence of IOS (increase in the intensity of LPO: MA content in 1.9 - 2.2 times in ASH, 1.5-1.7 times in NASH, in 2.0 - 2,1 time at SH ME, $p < 0,05$, increase in intensity of OMB: in 2,3-2,4 times at ASH, in 1,7-1,9 times at NASH, in 2,3 - 2,5 times at SH ME, $p < 0,05$), and also a syndrome of endogenous intoxication (increase in the content of medium molecular weight peptides in 1,8 - 2,1 times at ASH, in 1,4-1,7 times at NASH, in 2,0 - 2,1 time in SH ME $p < 0,05$), markers of which correlate with the content of iron in the blood ($p < 0,05$). In the presence of AC, the intensity of the processes of LPO, OMP, EI was probably lower than in patients with SH of all observation groups ($p < 0,05$). In patients with NASH with IOS there was a maximum (1,9 times, $p < 0,05$) increase in glutathione peroxidase activity, and a significant decrease in the content of reduced glutathione in erythrocytes (maximum in ASH with IOS 2,1 times, $p < 0,05$), the depot of which is depleted in proportion to the intensity of iron accumulation in the body ($p < 0,05$). A factor that partially opposes a number of mechanisms of damage caused by excess iron is the increase in blood uric acid, which is a

natural antagonist, iron chelator and a powerful antioxidant: in ASH for IOS – 2,4 times (against 1,8 times without IOS), with NASH - respectively 1,4 (vs. 1,3 times), with SH ME for IOS – 2,2 times (vs. 1,7 times without IOS), ($p < 0,05$)).

The inclusion of discrete plasmapheresis in the treatment program of ASH and NASH with IOS 8 sessions contributed to a significant reduction in the activity of markers of cytolysis, cholestasis (within 1,6-3,3 times), blood bilirubin (within 2,9-6,3 times), uric acid (1,9 times), iron, ferritin, transferrin, TS (within 1,2-2,3 times), total cholesterol, LDL cholesterol, VLDL, TG, AIP (within 1,3 -1,7 times), normalisation of blood glucose and insulin ($p < 0,05$). The course of 8 sessions of discrete plasmapheresis in patients with ASH and NASH with IOS helped to reduce the induction of excess iron free radical damage to membranes with a probable decrease in the intensity of LPO (1,5 times), OMP (1,9 times), EI (1,8 times), as well as the restoration of blood levels of restored glutathione (1,4 times) ($p < 0,05$), reducing the intensity of liver fibrosis with a probable decrease in anabolism of collagen (in the range of 1,6 times), hexosamines (1,5 times), decreased fucose degradation activity (1,8 times), hepatocellular insufficiency ($p < 0,05$).

The use of Hepadif in the complex therapy of ASH, NASH, SH ME contributed to the elimination or significant reduction of the intensity of the main clinical syndromes (astheno-vegetative, dyspeptic, cholestatic, hepato-, splenomegaly, hepatic steatosis) and biochemical syndromes, mesenchymal), which exceeded the effectiveness of traditional therapy in the range of 1,3-4,3 times ($p < 0,05$). There was a significantly higher effectiveness of treatment with the addition of Hepadif to eliminate the anemic syndrome and correct the regulation of erythropoiesis - blood levels of cobalamin, erythropoietin ($p < 0,05$), lipid distress syndrome, glycemia and regulation of glucose metabolism, oxidosan-oxidant-oxidant-oxidant and apoptosis of hepatocytes.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, based on the results of studying the clinical features of alcoholic and metabolically-associated steatohepatitis, morpho-functional changes of the liver and bone marrow, iron homeostasis, metabolic disorders (blood lipid spectrum, glycemia and their regulation), intensity of liver oxidation, oxidative stress pathogenetic mechanisms of mutual burdening and progression of comorbidities with anemic conditions and iron overload syndrome have been established, on

the basis of which a new method of treatment of patients with this combined pathology has been developed.

For the first time, scientific data on the frequency of comorbidity with anemic conditions (according to retrospective analysis and examination) in patients with ASH, steatohepatitis ME and NASH. For the first time the structure of anemic conditions depending on the etiology of steatohepatitis has been specified.

For the first time it has been established that the frequency of manifestations of a number of clinical syndromes of steatohepatitis prevailed in comorbidities with anemia in patients with ASH and SH ME: astheno-vegetative, abdominal discomfort, splenomegaly, degree of hepatocyte steatosis (compared with hyperuria. The frequency of astheno-vegetative syndrome, dyspepsia, cholestasis, abdominal discomfort, splenomegaly, the degree of hepatocyte steatosis significantly prevailed in patients with NASH due to comorbidity with AC. Among the biochemical syndromes of SH with the comorbidity of NASH with AC, the frequency of hepatocellular insufficiency, IGT ($p < 0,05$), hyperuricemia ($p < 0,05$) significantly prevailed.

It has first been studied that in patients with NASH on the background of grade I-II obesity with the addition of AC is characterized by an increase in insulinemia and insulin resistance ($p < 0,05$), and in patients with ASH and SH ME formed insulin deficiency (decreased blood insulin) ($p < 0,05$)), which deepens under the conditions of joining the AC ($p < 0,05$).

For the first time it has been found that the course of ASH, SH ME and NASH is accompanied by manifest IOS in 62,5%, 56,0% and 30,0% of cases, respectively, which is most pronounced in ASH, with significant hypersideremia, hyperferritinemia, hypertransferinemia and a significant increase in the percentage TS, which led to higher activity of cytolytic syndrome and mesenchymal inflammation compared to the course without IOS.

The author has significantly supplemented the pathogenetic concept of mutual burdening of SH with IOS, which consists in increasing the activity of some clinical, biochemical syndromes of steatohepatitis, intensity of hepatocyte apoptosis, significantly higher activation of oxidative stress, endotoxemia, hyperuricemia on the background of hyperuricemia on the background of insufficiency of the components of the ADS (glutathione),

deepening of lipid distress syndrome and the intensity of liver fibrosis ($p < 0,05$) compared with the course without IOS.

For the first time, in the complex therapy of ASH, SH ME and NASH with IOS, the effectiveness of 8 sessions of discrete plasmapheresis has been proposed and proved, which has significantly reduced the activity of markers of cytolysis, cholestasis, blood uric acid, iron, ferritin, transferrin, proterone, atherogenic index, normalization of blood glucose and insulin ($p < 0,05$), contributed to reducing the intensity of processes LPO, OMP, EI, a decrease in the intensity of liver fibrosis ($p < 0,05$), the restoration of of restored glutathione in the blood ($p < 0,05$).

For the first time, in the complex therapy of ASH, SH ME and NASH with AC the effectiveness of Hepadif has been proved, which has helped to eliminate or significantly reduce the intensity of clinical and biochemical syndromes, which have exceeded the effectiveness of traditional therapy in the range of 1,3-4,3 times ($p < 0,05$), elimination of anemic syndrome and correction of erythropoiesis regulation, lipid distress syndrome, glycemia, insulinemia, IR, oxidative-antioxidant homeostasis, endotoxycosis and hepatocyte apoptosis ($p < 0,05$). The scientific novelty of the work is confirmed by the 2 declaratory patents of Ukraine for a utility model.

The practical significance of the obtained results, their implementation in practice.

In accordance with the requirements of practical health care in the field of internal medicine, based on the results of a comprehensive study of the pathogenesis of ASH and NASH expanded understanding of pathogenetic and clinical features, mechanisms of their progression in comorbidity with anemic conditions and iron overload syndrome. Based on the research, the algorithm for diagnosing IOS in patients with ASH and NASH has been improved, along with traditional clinical and biochemical, instrumental research methods, it is recommended to use ferrokinetic indicators (blood iron, ferritin, transferrin and TS), which will allow routine practice. to increase the level of diagnosis of IOS, to take measures to eliminate it.

Based on the results obtained to study the role of carbohydrate metabolism disorders, hyper- and dyslipidemia, OS, EI, activation of liver fibrosis on the background of IOS in patients with SH alcohol and metabolic-associated genesis, the author has developed the comprehensive therapeutic treatment programs using plasma sessions. Hepadif. For the first

time the author has proved the effectiveness of treatment of patients with ASH and NASH in eliminating clinical and biochemical syndromes of SH, comorbid AC, hyper- and dyslipidemia, degree of IP, reducing the intensity of hepatocyte apoptosis and degree of steatosis with Hepadif.

The obtained results are implemented in the practical activities of the therapeutic, gastroenterological and hematological departments of Chernivtsi CCNP "Chernivtsi Emergency Hospital", the Novovolynsk Central City Hospital, the Kelmenets Central District Hospital, Communal non-profit enterprise "Ternopil communal city hospital №2".

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, alcoholic steatohepatitis, obesity, anemia, iron overload syndrome, plasmapheresis, hepadif.

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Хухліна ОС, Данилишин ТМ, Антофійчук МП, Каушанська ОВ. Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну хворобу печінки із супутнім цукровим діабетом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;(1)137-40. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8591>

2. Хухліна ОС, Антофійчук МП, Антофійчук ТМ, Каушанська ОВ. Зміни основних показників червоної крові у хворих на стеатогепатит різної етіології. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;(1):144-8. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10066>

3. Антофійчук ТМ, Давиденко ІС, Хухліна ОС, Антофійчук МП, Гайдичук ВС. Патогістологічні особливості формування синдрому перевантаження залізом у хворих на стеатогепатит залежно від його етіології. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(4):3-9. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.1>

4. Антофійчук ТМ, Давиденко ІС, Хухліна ОС, Антофійчук МП. Гістопатологічні особливості печінки при неалкогольному та алкогольному стеатогепатитах залежно від наявності супутньої анемії. Буковинський медичний вісник. 2021;25(1):3-10. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.1>

5. Антофійчук ТМ, Хухліна ОС, Антофійчук МП. Ефективність застосування плазмаферезу у хворих на стеатогепатит із ожирінням і гіперсидеремією. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):10-7. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.2>

6. Khukhlina OS, Antofiichuk TM, Antoniv AA, Antofiichuk MP. Intensity of liver parenchym fibrosis in patients with alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis depending on the presence of dysmetabolic iron overload syndrome. Сучасна гастроентерологія. 2021;(3):26-35. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-3-26>

7. Khukhlina O, Antoniv A, Antofiychuk N, Danylyshyn T, Vivsyannuk V, Trefanenko I, Shuper V. (2017) The Condition of Extracellular Matrix Components and the Intensity of Fibrous Formation in the Liver in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis and Chronic Kidney Disease. Intern Med [Internet]. 2017[cited 2021 Sep 16];7(5):1000258. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/the-condition-of-extracellular-matrix-components-and-the-intensity-of-fibrous-formation-in-the-liver-in-patients-with-non-alcoholics-2165-8048-10002458.pdf> doi: [10.4172/2165-8048.1000258](https://doi.org/10.4172/2165-8048.1000258)

8. Antoniv A, Antofiychuk N, Danylyshina T, Trefanenko I, Shuper V. Clinical efficacy of S-adenosylmethionine in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease I-II stage. Georgian Medical News. 2017;(273):31-6.

9. Khukhlina OS, Antofiichuk TM, Antofiichuk MP. Features of iron homeostasis in patients with steatohepatitis of alcoholic and non-alcoholic etiology and its correlation with the intensity of oxidative stress and apoptosis. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 16];11(3):121-37. Available from: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.03.013/28646> doi: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.03.013>

10. Khukhlina O, Antofiichuk T, Antofiichuk M. Structure of anaemic conditions comorbid to alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 16];11(5):147-5. Available from: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.05.015/29161> doi: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.05.015>

11. Антофійчук ТМ, Хухліна ОС, Антофійчук МП. Оптимізація лікування хворих на алкогольний стеатогепатит із урахуванням коморбідних анемічних станів та контамінації Н. рурі. Буковинський медичний вісник. 2021;25(3):3-11.doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.1>

12. Антофійчук МП, Данилишин ТМ. Застосування лікувального плазмафарезу в умовах багатопрофільної лікарні. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю

Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Жов 5-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 5-6.

13. Данилишин ТМ, Антофійчук МП. Корекція хільозу крові у хворих на стеатогепатит. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Жов 5-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 33.

14. Антофійчук МП, Данилишин ТМ. Інтенсивність оксидативного стресу у хворих на стеатогепатит. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 99-ї підсумкової наук.-практ. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного начального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 Лют 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет, 2018, с. 90.

15. Данилишин ТМ. Стан ферокінетики при стеатогепатитах різної етіології. В: Матеріали V Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2018; 2018 Кві 4-6; Чернівці. Чернівці; 2018, с. 69.

16. Антофійчук ТМ. Ведення хворого з алкогольним стетогепатитом, ускладненим анемією важкого ступеню. В: Матеріали VII Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2020; 2020 Кві 7-8; Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 71.

17. Антофійчук ТМ. Роль гідрогену сульфїду у прогресуванні коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та анемії. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 100-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Вищого державного начального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 12, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет, 2019, с. 141.

18. Антофійчук ТМ. Ведення хворого з алкогольним стетогепатитом, ускладненим анемією важкого ступеню. В: Матеріали VI Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. Чернівці; 2019, с. 68.

19. Хухліна ОС, Антофійчук ТМ, Антофійчук МП, Каушанська ОВ. Стан системи еритропоезу при стеатогепатитах різної етіології. В: Матеріали наук.-практ.

конф. молодих вчених Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини; 2019 Кві 19. Київ. Київ; 2019.

20. Antofiichuk TM. Anemic syndrome in patients with steatogepatitis of different etiology. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Вищого державного начального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 123.

21. Антофійчук ТМ, Кузьмінська ОБ. Фібринолітичний потенціал крові та система протеолізу при коморбідному перебігу неалкогольного стеатогепатиту та залізодефіцитної анемії. В: Матеріали VII Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2020; 2020 Кві 7-8; Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 71.

22. Антофійчук ТМ. The state of fibrinolysis and proteolysis system in patients with non-alcoholic steatogepatitis and iron deficiency anemia. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського Державного Медичного Університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 128

23. Антофійчук М. Гістопатологічні особливості тканини печінки при стеатогепатитах різної етіології залежно від наявності супутньої анемії. В: Матеріали VIII Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2021; 2021 Кві 6-9; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 42.

24. Antofiichuk T, Khukhlina O, Antofiichuk M. The role of hydrogen sulfide in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis and anemia. In: The XVI International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors; 2018 Oct 8-13th; Pleven, Bulgaria. Pleven; 2018, p. 132.

25. Antofiichuk T, Khukhlina O, Antofiichuk M, Kaushanska O. Correction of lipid exchange deviation in patients with non-alcoholic fatty liver disease with accompanying diabetes mellitus. In: The 4th International Medical Students' Congress; 2019 Feb 7-19th; Sarajevo, Bosnia and Herzegovina. Sarajevo; 2019, p. 76.

26. Khukhlina O, Antofiichuk T, Kuzminska O, Antofiichuk M. The role of adipocytokines in the development of steatohepatitis of different etiology. In: The 15th

Warsaw International Medical Congress; 2019 May 9-12th; Warsaw, Poland; Warsaw; 2019, p.116.

27. Khukhlina O, Antofiichuk T, Antofiichuk M, Kaushanska O. Changes of main indicators of red blood in patients with steatohepatitis of different etiology. In: The International Student Congress ISC 2019; 2019 May 30th–Jun 1st; Graz, Austria. Graz; 2019, p. 69.

28. Kuzminska O, Khukhlina O, Voyevidka O, Kropyva V, Antofiichuk T. Adiponectin and leptin content in patients with comorbid course of pancreatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. In: The 51st Annual meeting of the European Pancreatic club; 2019 Jun 26 -29th; Bergen, Norway. Bergen; 2019, p. 99.

29. Antofiichuk T, Khukhlina O, Antofiichuk M. Endogenous intoxication in steatohepatitis of different etiology. In: The 30th European Students' biomedical Conference Future Aging - Today'S Research, Tomorrow's Medicine; 2019 Sep 25-29th; Berlin, Germany. Berlin; 2019, p. 49.

30. Хухліна ОС, Антонів АА, Доманчук ТІ, Данилишин ТМ, Антофійчук МП, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб корекції стану компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок. Патент України № 126125. 2018 Чер 11.

31. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Данилишин ТМ, Антофійчук МП, винахідники; . Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб корекції ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2. Патент України № 131177. 2019 Січ 10.

32. Радченко ОМ, Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Гринюк ОЄ, Коцюбійчук ЗЯ, та ін. Гепатопротектори: монографія. Чернівці: Місто; 2021. 325 с.

ВСТУП

Актуальність теми.

Проблема розвитку та прогресування жирової хвороби печінки (ЖХП), яка з кожним роком все частіше зустрічається серед працездатного населення в Україні та світі, є однією із актуальних у сучасній внутрішній медицині і має визначне загальномедичне та соціальне значення. Алкогольна ЖХП є наслідком систематичного вживання токсичних доз алкоголю, який справляє системний токсичний ефект на організм, часто характеризується полікомпонентною коморбідністю внаслідок спільних метаболічних розладів та синдрому патогенетичного взаємообтяження, зокрема, сприяє розвитку анемічних станів [1,2,3]. За поширеністю і соціальною значимістю вона посідає друге місце після захворювань печінки вірусної етіології [4]. Систематичне вживання токсичних доз алкоголю призводить, насамперед, до розвитку алкогольного стеатозу печінки (АСП), надалі до алкогольного стеатогепатиту (АСГ) (жирова дистрофія з центролобулярними некрозами гепатоцитів, мезенхімально-запальною реакцією), а за умови подальшого прогресування – алкогольного цирозу печінки (ЦП) на тлі системних проявів алкоголізму [5,6]. У США до 10% населення страждає на хронічний алкоголізм, які потребують медичного спостереження, у 15% з них упродовж 10–20 років формується ЦП [7]. Гіперсидеремія, яка виникає у 70-90% хворих на алкоголізм, і передбачає формування синдрому перенавантаження залізом (СПЗ) є одним із вірогідних несприятливих критеріїв АСГ, причинно-наслідково пов'язаний з активацією процесів фіброзування печінки та прогресуванням АСГ у ЦП [8,9]. Звіт ВООЗ показав, що 6% усіх випадків смерті у світі пов'язані зі зловживанням алкоголем, який є етіологічним чинником близько 50% випадків розвитку ЦП [3].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) також є глобальною проблемою сьогодення, оскільки є метаболічно-асоційованим ураженням печінки, все частіше діагностується в осіб із надмірною масою тіла, у хворих на ожиріння, цукровий діабет типу 2 (ЦД2), на тлі метаболічного синдрому (МС), синдрому інсулінорезистентності (ІР) та вважається найбільш розповсюдженою патологією печінки у країнах Європи, Азії та Америки. Поширеність НАЖХП становить 20-33% дорослого населення у європейській популяції, водночас, у хворих на ожиріння та ЦД2 наближається до 90%, із яких 10% мають прогресуючий перебіг із трансформацією стеатозу печінки (НАСП)

у неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), цироз печінки (ЦП), гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) [10-12]. Результати досліджень Т. Poynard, V. Ratziu [13] продемонстрували однакову поширеність АСГ та НАСГ у світовій популяції, яка в обох випадках становить 10% (600 млн осіб), при цьому хронічний вірусний НВV-гепатит виявляють у 5% популяції (300 млн осіб), хронічний вірусний НСV-гепатит – у 3% (180 млн осіб), а гемохроматоз – у 0,5% (30 млн осіб). Враховуючи частоту криптогенних ЦП (5–15%) [14], можна припустити, що НАСГ займає істотну частку цієї патології. ЦП на тлі НАСГ є причиною 5-8% трансплантацій печінки, виконаних у США і в країнах Європейського союзу [15]. В Україні захворюваність на СГ різної етіології впродовж п'яти років зростає у 1,8 рази, ЦП – у 1,7 рази, поширеність НАСГ за цей період – у 2,2 рази [14].

У той час, як АЖХП спостерігається переважно у чоловіків, серед хворих на НАЖХП переважають жінки (65–83%) [16]. Більшість з них має надлишкову масу тіла, що на 10–40% перевищує нормальну, а 25–75% страждають на ЦД2 [17, 18].

Актуальність проблеми коморбідності АСГ та НАСГ із анемічними станами (АС) та потреби в їх диференційованій корекції визначається істотною частотою їх розвитку та наявністю синдрому взаємообтяження даної патології [15, 19-26]. Анемії є маркером прогресування стеатогепатиту до ЦП, при якому АС найчастіше є проявом гіперспленізму, а також частим ускладненням ЦП постгеморагічною анемією, яка виникає внаслідок кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу, шлунку, гемороїдальних вен на тлі зростання ступеня портальної гіпертензії (ПГ) та зниження біосинтезу факторів згортання крові печінкою [27-40]. Причинами анемії при СГ, ЦП може бути порушення регуляції еритропоезу (зниження синтезу еритропоетину гепатоцитами та нирками на тлі гепато-ренального синдрому), порушення синтезу трансферину в гепатоцитах, порушення акумуляції заліза [25, 35, 37, 38, 41-43]. Анемія при АСГ, ЦП може бути наслідком дисбіозу товстої кишки, мальдігестії, мальабсорбції, дефіциту вітаміну В12 та інших важливих нутрієнтів, які беруть участь у кровотворенні, недостатності споживання заліза та фолієвої кислоти з їжею, наявності глистних інвазій, контамінації *H.pylori*, який здатен викликати атрофічний гастрит та дефіцит синтезу фактора Кастла тощо [8, 19, 27, 36, 38, 43-48]. У патогенезі АСГ та ЦП присутнє безпосереднє токсичне ураження кісткового мозку етанолом та продуктами його

метаболізму [8, 26, 36]. Дані огляду літератури також вказують на можливість формування синдрому Ціве, який передбачає розвиток класичної тріади: гемолітичної анемії, жовтяниці, значної гіперліпідемії (гіперхолестеролемії, гіпертриацилгліцеролемії) на тлі клінічних проявів АЖХП після вживання значних доз алкоголю. Важливим чинником розвитку АС є контамінація *H.pylori*, який, згідно з результатами багатоцентрових досліджень, оприлюднених на засіданні Європейської робочої групи з вивчення *H.pylori* та мікробіоти та задекларованих Maastricht V/Florence консенсусом, здатен викликати залізодефіцитну та вітамін В12 – дефіцитну анемію, що не мають пояснення [38]. Однак, робіт, присвячених результатам комплексного дослідження причин, структури анемічних станів на тлі СГ різної етіології, досить обмежена кількість. Згідно з даними Носкової К.К. та співавт., які досліджували частоту і структуру АС у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології, анемія була виявлена у 21,2% випадків [20]. У хворих на АСГ анемію виявляли у 19,7% випадків, при гепатиті невстановленої етіології – у 16,5%, при НАСГ – у 9,3% [20]. Щодо структури анемії, то у 60% пацієнтів встановлено нормохромну, нормоцитарну анемію, у 21% хворих – гіпохромну, мікроцитарну анемію, у 19% хворих – макроцитарну гіперхромну анемію [20]. Водночас, інших відомостей щодо досліджень із порівнянням структури АС залежно від етіології СГ в сучасній літературі не знайдено. Таким чином, АС при АСГ та НАСГ не однорідні за структурою, причинами виникнення і тому менеджмент таких пацієнтів вимагає диференційованого підходу.

Враховуючи часту синтропію НАСГ із ожирінням та ЦД2, які є чинниками ризику формування СПЗ, дана проблема також викликає зацікавленість у науковців. Вторинний СПЗ, який виникає на тлі НАЖХП, спостерігають у 20–30% випадків у європейській популяції [24, 26, 49-51]. У 36,7% хворих на НАЖХП виявлені мутантні гени в гетерозиготному стані (C282/N, H63D/N), які самі не призводять до розвитку НАСГ, але за наявності патології печінки сприяють маніфестації СПЗ [52-55].

Терміном «перенавантаження залізом» (iron overload) визначають широкий спектр патологічних станів, від вираженого накопичення заліза в тканинах до зумовлених порушенням обміну заліза метаболічних та органних дисфункцій [53-55]. Перенасичення організму негемовим залізом створює умови для збільшення вільної фракції заліза, яка є каталізатором утворення високотоксичних гідроксильних радикалів

у реакціях Фентона та Харбера-Вайса [54, 56, 57]. R.Morand та співавтори (1997) описали дисметаболический СПЗ (DIOS) [58, 59] і вказали на те, що надлишок Fe є не менш патогенним, ніж його дефіцит, оскільки Fe є модулятором автоокиснювальних процесів, а організм не має ефективних шляхів виведення його надлишку [58, 59]. При СПЗ надлишок Fe депонується в печінці, селезінці, кістковому мозку та, підсилюючи утворення вільних радикалів, призводить до локального пошкодження тканин [60]. Вважають, що низькомолекулярні комплекси заліза можуть сприяти ураженню тканин внаслідок каталізу процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та окиснювальної модифікації білків (ОМБ) і, таким чином, сприяти розвитку СГ з прогресуючим фіброзом печінки, ЦП, раку, ЦД2, патології серцево-судинної системи [9, 61]. Отримані нещодавно дані свідчать, що концентрація лабільного Fe²⁺ є одним з суттєвих факторів регуляції співвідношення процесів проліферації і апоптозу клітин [62]. Провідним патогенетичним механізмом СПЗ є залізоіндукований оксидативний стрес (ОС), який також є важливою ланкою патогенезу НАСГ та АСГ [21, 54]. Нещодавно введено поняття ферроптозу – одного з видів програмованої клітинної смерті, індукованої СПЗ. Надлишок елементарного Fe виступає каталізатором ВРОЛ, стимулює апоптоз, цитоліз, утворення колагену і фіброзування тканини у місцях відкладання Fe [63]. Отже, для діагностики і моніторингу СПЗ важливо вивчати спектр показників гомеостазу Fe, зокрема, пулу його транспортних форм: трансферину, феритину/гемосидерину у взаємозв'язку з маніфестацією провідних клінічних синдромів у хворих на СГ різної етіології, станом оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та інтенсивністю апоптозу клітин. Рання діагностика та лікування СПЗ у пацієнтів з АСГ та НАСГ дозволить попередити прогресування до ЦП та ГЦК [18].

Проблема пошуку ефективних методів корекції СПЗ із гіперферитинемією актуальна упродовж тривалого часу. Дослідження, виконані в останнє десятиріччя, демонструють ефективність застосування еферентних методів детоксикації, зокрема, дискретного плазмаферезу у комплексному лікуванні гіперферитинемії, що може супроводжувати різноманітні патологічні стани (автоімунні захворювання, вірусні і бактеріальні інфекції, сепсис, металотоксикози тощо) [53, 54]. Проте в літературі відсутні дані про застосування даного методу лікування при АСГ та НАСГ із наявним СПЗ.

Враховуючи відсутність чітких рекомендацій щодо ведення та лікування хворих на АСГ та НАСГ із АС та СПЗ, важливим є пошук нових схем терапії, які б могли впливати на ряд патогенетичних ланок коморбідних захворювань. В останні роки була доведена висока ефективність у лікуванні АСГ та НАСГ гепатопротектора Гепадифу (Валартін Фарма ТОВ, Україна), що містить комплекс L-карнітину, 17 амінокислот, вітамінів групи В, аденозину, які відіграють ключову роль у β -окисненні жирних кислот та їх транспорті в мітохондрії, сприяють зниженню вмісту в крові холестеролу (ХС) та триацилгліцеролів (ТГ), беруть участь у знешкодженні ксенобіотиків та системних токсинів, справляють анаболічний ефект щодо стимуляції кровотворення тощо [64-75]. Робіт, які б демонстрували результати застосування Гепадифу у лікуванні хворих на АЖХ алкогольного та метаболічно-асоційованого генезу за коморбідності з АС та СПЗ у літературі немає.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ) на тему: «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія» (2014-2018 рр) (№ державної реєстрації: 0114U002475), а також НДР «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів» (2019-2023 рр.), що наразі виконується. Антофійчук Т.М. є співвиконавцем фрагментів обох НДР.

Мета дослідження: встановити частоту розвитку анемічних станів та синдрому перевантаження залізом у хворих на алкогольний та метаболічно-асоційований (неалкогольний) стеатогепатит, клінічні особливості їх коморбідного перебігу, патогенетичні чинники взаємообтяження, підвищити ефективність їх лікування.

Завдання дослідження:

1. Дослідити стан системи еритропоезу (кількісні та морфофункціональні властивості еритроцитів, вміст сироваткового заліза, трансферину, феритину, вітаміну В12, еритропоетину) та встановити частоту та структуру анемічних станів у хворих на стеатогепатит алкогольної, неалкогольної та змішаної етіології.

2. Вивчити особливості клінічного перебігу АСГ, НАСГ (на тлі ожиріння) та стеатогепатиту змішаної етіології за їх ізольованого та коморбідного перебігу з анемічними станами.

3. Встановити характерні патогістологічні та гістохімічні зміни тканини печінки та кісткового мозку за коморбідного перебігу АСГ та НАСГ (на тлі ожиріння) за коморбідного перебігу з анемічними станами.

4. Вивчити стан ліпідного спектру крові, параметрів глікемії та інсулінемії, ступеня стеатозу гепатоцитів у хворих на АСГ, НАСГ (на тлі ожиріння) та стеатогепатиту змішаної етіології за їх ізольованого та коморбідного перебігу з анемічними станами.

5. Встановити частоту маніфестації, клінічні особливості синдрому перенавантаження залізом у хворих на стеатогепатит алкогольної, неалкогольної та змішаної етіології, його вплив на клінічний перебіг стеатогепатиту, морфофункціональні, патогістологічні зміни печінкової тканини та кісткового мозку.

6. Дослідити інтенсивність оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендогенної інтоксикації, апоптозу гепатоцитів та фіброзування печінки залежно від етіології стеатогепатиту за коморбідності з СПЗ, встановити ймовірні патогенетичні взаємозалежності.

7. Вивчити ефективність 8 сеансів дискретного плазмаферезу щодо впливу на клінічні та біохімічні синдроми алкогольного та неалкогольного стеатогепатиту, метаболічні розлади (глікемія, ліпідемія, ендотоксикоз), інтенсивність усунення синдрому перевантаження залізом.

8. Встановити ефективність Гепадифу у комплексній терапії АСГ, НАСГ (на тлі ожиріння) та стеатогепатиту змішаної етіології за їх коморбідного перебігу з анемічними станами, розробити програми диференційованого лікування.

Об'єкт дослідження: анемічні стани та синдром перевантаження залізом у хворих на стеатогепатит алкогольної, неалкогольної (метаболічно-асоційованої) та змішаної етіології.

Предмет дослідження: частота розвитку, структура, клініко-патогенетичні особливості перебігу анемічних станів, синдрому перевантаження залізом, їх вплив на клінічний перебіг стеатогепатиту алкогольної, неалкогольної, змішаної етіології,

морфо-функціональний стан печінки, ліпідний спектр крові, глікемію, інсулінемію, урикемію, стан оксидантно антиоксидантного гомеостазу, ендогенної інтоксикації, вміст в крові цитокератину 18, ступінь стеатозу та стадію фіброзу печінки; вплив 8 сеансів дискретного плазмаферезу на перебіг стеатогепатиту із СПЗ; вплив Гепадифу на перебіг стеатогепатиту різної етіології із анемічними станами.

Методи дослідження: бібліо-семантичні, клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, патогістологічні, гістохімічні, морфометричні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, на підставі результатів вивчення клінічних особливостей перебігу алкогольного та метаболічно-асоційованого стеатогепатиту, морфо-функціональних змін печінки та кісткового мозку, гомеостазу заліза, метаболічних розладів (ліпідний спектр крові, глікемія та їх регуляція), інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксемії, закономірностей фіброзування печінки встановлено патогенетичні механізми взаємообтяження та прогресування за коморбідності з анемічними станами та синдромом перевантаження залізом, на основі чого розроблено новий спосіб лікування пацієнтів з даною поєднаною патологією.

Вперше отримані наукові дані про частоту коморбідності з анемічними станами (за даними ретроспективного аналізу та при обстеженні) у хворих на АСГ, стеатогепатит змішаної етіології та НАСГ. Вперше уточнена структура анемічних станів залежно від етіології стеатогепатиту.

Вперше встановлено, що за коморбідності з анемією у хворих на АСГ та СГ ЗЕ переважала частота маніфестації низки клінічних синдромів стеатогепатиту: астено-вегетативного, абдомінального дискомфорту, спленомегалії, ступінь стеатозу гепатоцитів, гіперурикемії ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом без АС. У хворих на НАСГ за коморбідності з АС істотно переважала частота астено-вегетативного синдрому, диспепсії, холестазу, абдомінального дискомфорту, спленомегалії, ступінь стеатозу гепатоцитів ($p < 0,05$). Серед біохімічних синдромів СГ за коморбідності НАСГ із АС істотно переважала частота ПКН, ПТГ, гіперурикемії ($p < 0,05$).

Вперше досліджено, що для хворих НАСГ на тлі ожиріння I-II ступеня із АС характерне зростання рівня інсулінемії та ступеня ІР ($p < 0,05$), а у хворих на АСГ та СГ ЗЕ формується інсулінова недостатність (зниження вмісту інсуліну в крові ($p < 0,05$)), яка поглиблюється за умов приєднання АС ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що перебіг АСГ, СГ ЗЕ та НАСГ супроводжується маніфестним СПЗ відповідно у 62,5%, 56,0% та 30,0% випадків, який максимально виражений при АСГ, перебігає з істотною гіперсидеремією, гіперферитинемією, гіпертрансферинемією та зростанням відсотка НТЗ, що зумовило вищу активність цитолізу та мезенхімального запалення у порівнянні з перебігом без СПЗ.

Істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження СГ із СПЗ, яка полягає в підвищенні активності окремих клінічних, біохімічних синдромів стеатогепатиту, інтенсивності апоптозу гепатоцитів, достовірно вищій активації оксидативного стресу, ендотоксикозу, гіперурикемії на тлі недостатності компонентів системи антиоксидантного захисту (глутатіону), поглибленні ліпідного дистрес-синдрому та інтенсивності фіброзування печінки ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом без СПЗ.

Вперше, у комплексній терапії АСГ, СГ ЗЕ та НАСГ із СПЗ запропоновано та доведено ефективність застосування 8 сеансів дискретного плазмаферезу, яке сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестазу, вмісту у крові сечової кислоти, заліза, феритину, трансферину, НТЗ, проатерогенних ліпопротеїнів, ІА, нормалізації показників вмісту в крові глюкози та інсуліну ($p < 0,05$), сприяв зниженню індукції надлишком заліза інтенсивності процесів ПОЛ, ОМБ, ЕІ, а також відновленню вмісту в крові ГВ ($p < 0,05$), зниженню інтенсивності фіброзування печінки з вірогідним зниженням анаболізму колагену, гексозамінів, деградації фукози ПМК ($p < 0,05$).

Вперше, у комплексній терапії АСГ, СГ ЗЕ та НАСГ із АС доведено ефективність Гепадифу, який сприяв усуненню або істотному зниженню інтенсивності клінічних та біохімічних синдромів, що перевищувало за ефективністю традиційну терапію у межах 1,3-4,3 рази ($p < 0,05$), усунення АС та корекції показників регуляції еритропоезу, ліпідного дистрес-синдрому, рівня глікемії, інсулінемії, ІР, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів ($p < 0,05$). Наукова новизна роботи підтверджена 2 деклараційними патентами України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.

Відповідно до вимог практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження окремих ланок патогенезу АСГ та НАСГ розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми їх прогресування за коморбідності з АС та синдромом перевантаження

залізом. На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики синдрому перевантаження залізом у хворих на АСГ та НАСГ - поряд із традиційними методами дослідження рекомендовано застосовувати показники ферокінетики (вміст у крові заліза, феритину, трансферину та НТЗ), що дасть можливість у рутинній практиці підвищити рівень діагностики СПЗ, вжити заходів щодо його усунення.

На підставі отриманих результатів щодо вивчення ролі порушень вуглеводного обміну, гіпер- та дисліпідемії, оксидативного стресу, ендотоксикозу, активації фіброзування печінки на тлі СПЗ у пацієнтів з СГ алкогольного та метаболічно-асоційованого генезу автором розроблено комплексні терапевтичні програми лікування за допомогою сеансів дискретного плазмаферезу та застосування препарату Гепадиф. Автором вперше доведена ефективність лікування хворих на АСГ та НАСГ щодо усунення клінічних та біохімічних синдромів СГ, коморбідних АС, гіпер- та дисліпідемії, ступеня ІР, зниження інтенсивності апоптозу гепатоцитів та ступеня стеатозу за допомогою Гепадифу.

Особистий внесок здобувача. Автором здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури за темою дисертації. Усі клінічні обстеження хворих на стеатогепатит різної етіології із АС та СПЗ, практично здорових осіб, статистичний скринінг архівних даних за медичними картами стаціонарних хворих, підбір випадків автопсії за темою дисертації із аналізом зразків тканини печінки та кісткового мозку, науковий аналіз результатів досліджень, розробка та обґрунтування методів лікування виконані самостійно. Патогістологічні та гістохімічні дослідження виконані на кафедрі патологічної анатомії БДМУ під керівництвом д.мед.н., професора Давиденка І.С. Автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Здобувачем особисто підготовлені доповіді про результати дослідження, написані та подані до друку статті та тези в матеріалах конференцій та з'їздів.

Апробація результатів дисертації.

Результати дисертаційної роботи було представлено на підсумкових наукових конференціях співробітників БДМУ у 2016-2021 рр, міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО (2017-2021 рр.), науково-практичній конференції (НПК) з міжнародною участю "Особливості коморбідного

перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини” БДМУ Чернівці (5-6 жовтня 2017 р.), XVI International medical scientific conference, Pleven (Bulgaria) 8-13 October 2018, 4th International Medical Students’ Congress, Sarajevo (Bosnia and Herzegovina) 7-10 February 2019, Всеукраїнській НПК з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря», м. Тернопіль (21-22 лютого 2019 р.), НПК молодих вчених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини», Київ (19 квітня 2019 р.), 15th Warsaw international medical congress 9-12 May 2019, 51st Annual meeting of the European Pancreatic club 01 June 2019, 30th European Students’ Conference Berlin (Germany) 2019, 25th – 29th September.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 32 наукові праці, серед них 7 статей у фахових наукових виданнях, які рекомендовані МОН України, 4 - у закордонних виданнях країн Європейського союзу, одна стаття у фаховому іноземному журналі, що індексується у науковометричній базі Scopus, один розділ колективної монографії, 2 патенти України на корисну модель, 18 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 272 сторінках друкованого тексту і складається із анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, 2 додатків. Робота ілюстрована 52 таблицями та 42 рисунками. Показчик літератури містить 252 джерел (104 – кирилицею та 148 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО СТАН СИСТЕМИ ЕРИТРОПОЕЗУ ТА СИНДРОМ ПЕРЕНАВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕТІОЛОГІЇ СТЕАТОГЕПАТИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Етіологічні, епідеміологічні, соціальні аспекти коморбідного перебігу стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом: сучасний стан проблеми

Важко переоцінити актуальність дослідження НАЖХП [76], яка з кожним роком все частіше зустрічається серед працездатного населення, тому пошук нових та сучасних підходів до діагностики та лікування необхідні для вчасного попередження та виявлення ожиріння, ЦД2, ІР, гіперліпідемії та атеросклерозу. НАЖХП — це клініко-патологічний синдромокомплекс, який включає стеатоз печінки (накопичення триацилгліцеролів у печінці більше 5% її маси), стеатогепатит (запальна інфільтрація печінки на тлі жирової дистрофії гепатоцитів) та фіброз, які можуть прогресувати до цирозу печінки [77-80]. НАЖХП відповідає шифру K76.0 за МКХ 10-го перегляду і разом із алкогольною входить до рубрики «Жирова хвороба печінки» [81]

У наш час глобальна поширеність НАЖХП складає близько 24% [82-83]. НАЖХП широко розповсюджена на всіх континентах, але найбільші показники фіксуються у Південній Америці (24-31%) [84, 85] та на Близькому Сході (26-32%) [86], далі - Азія (15-30%) [87], США (24-31%) [88, 89], Європа (18-23%) [90]. В той же час вказана патологія рідше зустрічається в Африці (14%) [83, 91].

Алкогольна хвороба печінки входить до складу клініко-гістологічного комплексу, починається безсимптомно (рання АЖХП, алкогольний стеатоз), трансформується до АСГ та прогресує до ЦП із розвитком ускладнень [3].

Результати проведеного T. Poynard та V. Ratziu [13] аналізу статистичних даних з метою визначення місця НАСГ у структурі захворюваності та поширеності основних захворювань печінки у світовій популяції вперше продемонстрували однакову поширеність АСГ та НАСГ, яка в обох випадках становить 10% (600 млн осіб), при цьому хронічний HBV-гепатит виявляють у 5% популяції (300 млн осіб), хронічний HCV-гепатит — у 3% (180 млн осіб), а гемохроматоз — у 0,5% (30 млн осіб). Оскільки

на сьогодні конкретних даних про частоту розвитку ЦП внаслідок НАСГ немає, враховуючи частоту криптогенних ЦП — приблизно 5–15% [92], можна припустити, що НАСГ займає істотну частину цієї нозології. В Україні захворюваність на стеатогепатит різної етіології впродовж п'яти років зросла на 76,6%, ЦП — на 75,6%, поширеність НАСГ за цей період — у 2,2 рази, а ЦП — на 59,6% [14, 93].

Значною медико-соціальною проблемою сьогодення є істотне зростання захворюваності на АЖХП. За поширеністю і соціальною значимістю вона посідає друге місце після захворювань печінки вірусної етіології [26]. АЖХП є причиною близько 48% смертей, пов'язаних з ЦП у США. Алкоголь є частим кофактором в осіб з вірусним гепатитом С, де сприяє підвищенню ризику розвитку фіброзу печінки. Розлад вживання алкоголю (РВА) є однією з основних причин смертності, пов'язаних із захворюваннями печінки у США та всьому світі. Нещодавній звіт ВООЗ показав, що 3,3 млн смертей (6% усіх випадків смертей у світі) пов'язані зі зловживанням алкоголем, є фактором ризику приблизно у 50% випадків розвитку цирозу печінки.

У той час як АЖХП спостерігається переважно у чоловіків, серед хворих на НАЖХП переважають жінки (65–83%) [94-95]. У більшості з них надлишкова маса тіла, що на 10–40% перевищує нормальну, а в 25–75% - ЦД2 [96, 97]. Гіперліпідемію (ІБ або ІV типу) діагностують у 20% пацієнтів, а за наявності ожиріння - більше ніж у 50% [98]. Середній вік хворих на момент діагностики НАСГ становить 50 років, а ЦП на фоні синдрому ІР — 58–61 рік [99].

Анемія – один з частих симптомів, що описується у хворих на хронічні хвороби печінки. У ряді випадків анемія може бути ускладненням хронічної хвороби печінки, а в інших – одним із перших симптомів проявів захворювання. Патогенез анемії при ЖХП досить складний. У хворих на хронічні хвороби печінки можна виділити кілька груп етіопатогенетичних факторів, що призводять до розвитку АС. Перша група – це фактори, пов'язані із хворобою печінки та її ускладненнями, а саме: зниження запасів заліза в організмі (в результаті кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та/або системного геморагічного синдрому), гіперспленізм із розвитком панцитопенії, порушення регуляції еритропоезу (зниження синтезу еритропоетину), порушення синтезу трансферину в гепатоцитах, порушення акумуляції заліза. Друга група – це супутні захворювання, такі як атрофічний гастрит (дефіцит фактора Кастла), хронічний

панкреатит із секреторною недостатністю. Третя група – це фактори, що не мають прямого взаємозв'язку з хворобою печінки, такі, як токсичне ураження кісткового мозку етанолом та продуктами його розпаду, аліментарний фактор (недостатність споживання заліза та фолієвої кислоти з їжею) [20].

У клінічній практиці зустрічаються випадки, коли виявлену анемію важко віднести до одного з варіантів анемій. У літературі зустрічаються повідомлення про так звані «анемії хронічних захворювань» (АХЗ) або «залізоперерозподільчі анемії». У даному випадку основним вважається перерозподіл заліза в клітинах макрофагальної системи та зниження еритропоєтину [20, 100, 101].

Синдром перенавантаження залізом, який наразі є надзвичайно актуальною проблемою внутрішньої медицини – це патологічний синдромокомплекс, який характеризується стійким підвищенням вмісту елементного заліза в організмі із підвищеним його депонуванням у паренхіматозних органах, шкірі, клітинах кісткового мозку, внаслідок чого реалізуються токсичні ефекти заліза [53, 54]. На відміну від гемохроматозу – генетично зумовленого порушення обміну заліза [53, 102], розвиток СПЗ пов'язаний з природженою чи набутою недостатністю механізмів регуляції екскреції заліза, накопичення у популяції мутацій генів білків-регуляторів обміну заліза; неефективним еритропоезом і недостатньою утилізацією заліза в кістковому мозку, переважанням у раціоні м'ясних продуктів; збільшенням тривалості життя у популяції, проживання на території геозон з підвищеним вмістом заліза у ґрунті, питній воді, впливом шкідливих виробничих факторів в умовах промислового виробництва [24, 54, 56, 57, 59]. Наявність СПЗ спостерігається при вірусних гепатитах В, С, АЖХП та НАЖХП [16, 24, 50, 103]. Згідно з даними літератури, СПЗ спостерігається у 70-90% хворих на алкоголізм, є одним із несприятливих діагностичних критеріїв АСГ [8]. Водночас, СПЗ виникає також і у 20–30% випадків НАЖХП [24, 26, 50, 51].

Володіючи потужними окиснювально-відновними властивостями, залізо необхідне для транспорту кисню, синтезу дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК), активації мітохондріальних ферментів [56, 61]. Як метал зі змінною валентністю, залізо в складі негемових ензимів (каталази, пероксидази, цитохрому) нейтралізує активні форми кисню (АФК) [56]. Водночас, збільшення пулу Fe^{3+} може бути каталізатором утворення значної кількості АФК та індуктором ОС [21, 54]. При переході Fe^{3+} у Fe^{2+}

утворюються вільні радикали, що активують процеси ПОЛ та ОМБ [61, 104]. При значному за інтенсивністю СПЗ в організмі гальмується робота власних чинників АОЗ та систем природної детоксикації [21, 63, 105, 106]. При надмірному накопиченні Fe в органах-депо відбувається пряме пошкодження ДНК та посилення утворення колагену [63].

Формування СПЗ у пацієнтів з АЖХП та НАЖХП виникає внаслідок низки дисметаболических факторів, зокрема, зниження синтезу гепсидину, білків-регуляторів обміну заліза (феритину, трансферину, гепсидину, церулоплазміну) у печінці внаслідок ПКН; дисрегуляторного перерозподілу заліза із накопиченням у клітинах печінки, селезінки внаслідок портальної гіпертензії, гіперспленізму, портокавального шунтування крові [107]. У пацієнтів з ожирінням не виключене екзогенне перевантаження залізом при щоденному вживанні великої кількості червоного м'яса, субпродуктів, вина, інших алкогольних напоїв, які стимулюють всмоктування заліза з їжею [51, 54, 103]. Чільне місце серед етіологічних факторів СПЗ посідає наявність стеатозу печінки, абдомінального ожиріння, гіперглікемії та ІР, при яких істотно порушується функціонування трансферину внаслідок його глікозилювання, підвищується надходження заліза в печінку і синтез феритину [26]. Переважне накопичення заліза в гепатоцитах, клітинах Купфера в перисинусоїдальному просторі запускає процеси апоптозу, некрозу, колагеноутворення і є тригерним механізмом прогресування НАСП в НАСГ з подальшим розвитком фіброзу печінки (ФП), ЦП і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [16, 103, 108, 109]. Аналіз джерел літератури вказує на високу зацікавленість науковців питанням ймовірного впливу СПЗ на перебіг хронічних вірусних гепатитів, ЦП різної етіології [63, 103]. При виявленні у хворого СПЗ обов'язковим є виключення діагнозу «гемохроматоз» - хвороби "накопичення", яка зумовлена спадковим порушенням обміну заліза та його відкладанням в печінці, міокарді, ендокринних органах, шкірі та суглобах. Розрізняють первинний (спадковий) і вторинний (набутий) гемохроматоз. Вторинний гемохроматоз спостерігається у пацієнтів із вродженими та набутими гемолітичними та мегалобластними анеміями, у осіб, що знаходяться на хронічному гемодіалізі, при мієлодиспластичному синдромі, численних гемотрансфузіях, необгрунтованому лікуванні препаратами заліза. Надмірне

відкладання заліза в печінці (гемосидероз) характерне для захворювань печінки, що супроводжуються холестаазом і АЖХП.

Систематизуючи основні патогенетичні ланцюги гемохроматозу, можна з упевненістю стверджувати лише те, що генетичні мутції призводять до порушення контролю за всмоктуванням заліза в кишці, збільшення вмісту феритину в крові, насичення трансферину залізом, депонування Fe у вигляді гемосидерину та феритину в печінці, підшлунковій залозі, серці та інших органах. На тлі перевантаження печінки залізом утворюються АФК, що запускають реакції ПОЛ, які призводять до руйнування клітинних мембран, внутрішньоклітинних структур гепатоцитів, порушення їх структури та функції, а також підсиленому синтезу колагену.

Вважають, що клінічно маніфестний гемохроматоз зустрічається в популяції з частотою 2 випадки на 1000 мешканців, у чоловіків у 5-10 разів частіше та раніше (у віці 40-60 років), ніж у жінок (зазвичай після менопаузи). Більш ранньому прояву клініки захворювання сприяє використання лікарських засобів, вітамінів і БАДів, особливо які містять в своєму складі залізо та аскорбінову кислоту, вірусний гепатит С, стеатоз печінки та, значною мірою, споживання алкоголю, оскільки алкоголь та перевантаження залізом кумулятивно підсилюють ПОЛ у печінці [110].

Особливого значення визначення рівня феритину в крові набуло із поширенням пандемії COVID-19, яка набула високого ступеня захворюваності та смертності. У пацієнтів з важким COVID-19 встановлено істотне зростання вмісту в крові феритину [111], який є несприятливим прогностичним маркером та показником запалення [112]. Моніторування вмісту в крові феритину дає змогу контролювати запалення та відповідь на лікування, а також прогнозувати погіршення та смертність у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 [113].

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

Згідно з даними літератури, клінічні особливості НАЖХП передбачають олігосимптомний, латентний перебіг, який при невчасному діагностуванні може призвести до первинної діагностики на стадії ЦП [114]. У більшості пацієнтів (48–70%)

клінічні симптоми, характерні для захворювань печінки, відсутні [115]. Найчастіше виявляють невизначений дискомфорт, відчуття тяжкості, ниючий біль у правій підреберній ділянці, прояви астеничного, диспепсичного синдромів [116]. При дрібнокраплинному стеатозі можливий розвиток епізодів непритомності, артеріальної гіпотензії, що зумовлено впливом гіперпродукції фактора некрозу пухлин- α [117].

Пацієнти з раніше не діагностованим НАСГ нерідко звертаються до лікаря з приводу ЦД, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, гіпотиреозу, холелітіазу тощо і при обстеженні у них виявляють відхилення від норми функціональних печінкових проб [118]. Діагностика первинного НАСГ потребує виключення тривалої дії ліків, що здатні індукувати вторинний НАСГ. При огляді у 75% хворих на НАСГ виявляють гепатомегалію, спленомегалію (10–25%); жовтяницю, асцит, «печінкові знаки» виявляють рідко [119]. Індекс маси тіла (ІМТ) понад 28 кг/м² вважають незалежним фактором оцінки ступеня ІР та прогнозування НАЖХП [120].

Серед біохімічних маркерів найчастіше виявляють підвищення активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) (у 2–8 разів) та аланінамінотрансферази (АлАТ) (у 2–10 разів порівняно з нормою) у сироватці крові. За даними одних авторів, коефіцієнт де Рітиса (АсАТ/АлАТ) не дозволяє знайти відмінності між АСГ та НАСГ, за даними інших – при НАСГ <1, при АСГ >1,5. Водночас, показник АсАТ/АлАТ >3 виявляють у 32% пацієнтів з НАСГ, >1 – у 40% пацієнтів [121-124].

Гіпербілірубінемію (30–60) мкмоль/л виявляють у 12–17% випадків, значно частіше вміст білірубіну зберігається в межах норми [122]. Активність лужної фосфатази (ЛФ) та ГГТ підвищена у 40–70% пацієнтів. Незначне порушення білоксинтезуючої функції печінки спостерігають у 5–7% хворих на НАСГ [123]. При дрібнокраплинному СГ можливе зниження ПТІ (1–2%), хоча правилом при НАСГ, за умов ІР, є зростання ПТІ у межах 17–25% від належних [116].

Маркери мезенхімально-запального синдрому при первинному НАСГ означають гіпер- γ -глобулінемію (30–40%), підвищення тимолової проби (25–30%). Згідно з даними деяких авторів, у 4% хворих на НАСГ можливе виявлення антитіл до ядерного антигену у титрі 1:40–1:320. Антитіла до гладких м'язів відсутні [121].

Серед важливих діагностичних маркерів НАСГ, що розвинувся на тлі ІР, є показники, що свідчать про порушення вуглеводного обміну [116]. Зокрема,

гіперглікемію натще виявляють у 55–70% хворих, ПТГ - у 85–100% хворих, і з цією ж частотою виявляють гіперінсулінемію, підвищення вмісту в крові С-пептиду, підвищення HbA1c, а також зменшення співвідношення глюкоза/інсулін.

Гіперліпідемію виявляють у 50–60% хворих [125]. У пацієнтів з надмірною масою тіла порушення ліпідного обміну (гіперліпідемію IV типу) виявляють у 80% випадків. Гіпер- та дисліпідемія у хворих на НАСГ характеризується підвищенням вмісту загальних ліпідів, загального ХС, ТГ, вмісту ЛПНЩ, ЛПДНЩ, зниженням вмісту ЛПВЩ [126]. Причиною зазначених розладів автори вважають істотну гіперінсулінемію, гіперлептинемію та явища інсуліно- та лептинорезистентності.

Вторинне підвищення вмісту в крові ТГ має місце при ожирінні; надмірному споживанні алкоголю, рафінованих вуглеводів, жирів, вагітності; гіпотиреозі; нефротичному синдромі; ЦД2, парапротеїнемії; системному червоному вовчаку; холестази та прийомі деяких лікарських засобів (кортикостероїди, естрогени, тамоксифен, тiazидні діуретики, неселективні β -адреноблокатори, іонообмінні смоли, аспарагіназа, інгібітори протеїназ, препарати кло- та оланзапіну) [127]. Виражена гіперТГ (ТГ > 5,6 ммоль/л) зазвичай носить первинний/сімейний характер і зумовена мутацією генів ЛПЛ, аполіпопротеїнів С2 і А5, LMF1, GРІНВР1 і GPD1 [128]. До основних порушень відносять синдром сімейної хіломікронемії, сімейну комбіновану гіперліпідемію, дисбеталіпопротеїнемію, спадкову гіперТГ та сімейну гіперТГ. Згідно з класифікацією Фредриксона, це типи I, II b, III, IV и V. Для фенотипування гіперТГ можна використовувати електрофорез ліпідів. Вторинні гіперТГ частішають у хворих на ЦД2, у чоловіків із АЖХП, жінок із гіпотиреозом, надлишковою масою тіла [129].

Підвищення вмісту лептину в крові та насичення трансферину залізом у хворих на НАСГ позитивно корелюють з вираженістю фіброзу печінки [130, 131].

Ультрасонографічними (УСГ) ознаками стеатозу печінки є гепатомегалія, гіперехогенність («строкатість») паренхіми внаслідок дифузної жирової інфільтрації, дрібно- чи середньозернисте ущільнення, дорзальне згасання УСГ сигналу [132, 133]. При проведенні комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії виявляють ділянки паренхіми печінки з низьким коефіцієнтом поглинання [134, 135]. За даними радіонуклідного сканування з колоїдом сірки з ^{99m}Tc можна визначити вогнищевий стеатоз за зниженим накопиченням ізотопу [136].

Гістологічні зміни в печінці об'єднують ознаки жирової дистрофії гепатоцитів і лобулярного стеатонекрозу [136]. Частіше виявляють макровезикулярний стеатоз, переважно в зоні 3 (центролобулярно), який характеризується наявністю великих ліпідних крапель, «пустих» вакуолей у цитоплазмі гепатоцитів із зсувом ядра до периферії клітини [137, 138]. При мікроевезикулярному стеатозі в гепатоцитах виявляють безліч дрібних ліпідних крапель, ядро розташовується в центрі клітини [139]. Виявляють також гепатоцити у стані балонної дистрофії [139]. З різною частотою виявляють гіалінові тільця Меллорі, ультраструктура яких схожа з такою при АСГ. Фокальні центролобулярні некрози частіше виникають при мікроевезикулярному стеатозі. Запальний інфільтрат містить лімфоцити та нейтрофільні гранулоцити [117,118]. Фіброз характеризується раннім перичелю-лярним, перисинусоїдальним та перивенулярним поширенням у третій зоні. При прогресуванні процесу виявляють ознаки портального, перипортального та септального типів фіброзу. Переважання м'яко та помірно виражених фіброзних змін реєструють у 76–100% пацієнтів; виражених — у 15–50% [140-142]. ЦП виявляють у 7–16% дорослих пацієнтів [143]. Іноді НАСГ супроводжується накопиченням заліза в печінці, його вміст у 50% корелює із стадією фіброзу печінки [144].

Згідно з даними літератури, клініко-біохімічні маркери НАСГ є недостатньо специфічними. Програма обстеження пацієнта, спрямована на виключення інших захворювань печінки, що зумовлюють розвиток СГ іншої етіології або вторинного НАСГ: персистування вірусів гепатиту В, С, хвороби Вільсона-Коновалова; природженої недостатності α 1-інгібітора протеїназ; гемохроматозу; автоімунного гепатиту [114]. Основою діагностики НАСГ є морфологічне дослідження печінки [142]. Проте без урахування даних анамнезу (щоденне вживання алкоголю в токсичній дозі - понад 30 мл етанолу/добу) за гістологічною картиною неможливо знайти відмінність від АСГ [14].

АЖХП або простий стеатоз розвивається у 90% випадків та може спостерігатися після вживання міцних напоїв протягом 2 тиж. Стеатоз повністю зникає після повного утримання від алкоголю. У більшості пацієнтів відзначають безсимптомний перебіг АСП, можлива нудота, анорексія і блювання [94]. При тривалому надмірному вживанні алкогольних напоїв у 30% хворих на стеатоз наявні гістологічні зміни, що свідчать про

АСГ. У 50% пацієнтів, які мають початкову стадію захворювання, при біопсії печінки діагностується ФП/ЦП. Зазначимо, що пацієнти з СВА мають вищу поширеність запалення печінки, ніж пацієнти, які продовжують вживати алкоголь.

Під час обстеження пацієнтів із АЖХП діагностують лише легку гепатомегалію, яка швидко зникає після припинення вживання алкоголю. Спостерігається підвищення активності АсАТ та АлАТ (АсАТ>АлАТ), ГГТ, вміст білірубину в сироватці крові та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) зазвичай відповідають нормі. Діагностика АСГ печінки заснована на методах візуалізації (УСГД або магнітно-резонансній томографії); біопсія печінки не є рекомендованим методом діагностики.

У деяких пацієнтів, які мають ознаки АСГ, наявний ризик розвитку ФП (20–40%) та цирозу (8–20%) печінки. Ризик розвитку АЦП підвищений у пацієнтів з АСГ порівняно з особами, які мають простий стеатоз. Важливо підкреслити, що АСГ може бути діагностований лише під час біопсії печінки. Фактично 30% хворих із безсимптомними формами АСГ мають значний фіброз печінки. Тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) є перевіреним рекомендованим тестом для виявлення осіб, які зловживають алкоголем. Оцінка алкогольного генезу захворювання печінки базується на визначенні РВА та виключенні інших причин. Для діагностики АСУ необхідно використовувати детальний збір анамнезу, опитування членів сім'ї та близьких пацієнта, анкетування пацієнта (тест AUDIT), оцінку наявності об'єктивних симптомів зловживання алкогольними напоями, визначення вмісту алкоголю в крові, ГГТ, підвищення вмісту етилового глюкуроніду в сечі, Ash-test) та біопсію печінки. Тест AUDIT є високочутливим та специфічним методом анкетування для виявлення осіб з РВА. AUDIT складається із 10 пунктів, які є клінічним інструментом для виявлення осіб з РВА. Якщо загальна сума набраних балів >8, рекомендовано подальше поглиблене наркологічне обстеження у зв'язку з високою імовірністю захворювання на алкоголізм, а оцінка >20 відповідає умовам встановлення алкогольної залежності. Оскільки тест AUDIT є довготривалим за часом, була розроблена скорочена версія AUDIT-с, яка є такою ж ефективною, як і початкова анкета. Саме AUDIT-с рекомендовано використовувати в закладах первинної медико-санітарної допомоги. Під час збору анамнезу необхідно уточнити у пацієнта таке: тип алкогольного напою (пиво, вино, лікєро-горілочаний виріб), частоту вживання (щодня, з/без їжі, тільки вихідні

дня/свята), дату останнього вживання алкоголю та спроби відмови від вживання алкоголю (відвідування клубу анонімних алкоголіків, попереднє лікування в центрах наркоманії, госпіталізації з детоксикацією).

Також для діагностики вживання алкогольних напоїв може бути корисним використання біомаркерів алкоголю, оскільки інформація зі слів пацієнта може бути не точною. До таких чутливих тестів відносяться визначення гематокриту, активності амінотрансфераз та ГГТ, однак вони не є специфічними для пацієнтів з АЦП. Карбогідратдефіцитний трансферин та ГГТ мають чутливість 75–90%. Нові біомаркери, такі як етилглюкуронід, можуть виявляти вживання алкоголю до 3–47 днів після останнього вживання. Визначення вмісту етилглюкуроніду в сечі та фосфатидилетанолу є доступним скринінговим біомаркером, який можна використовувати у клінічній практиці для діагностики щодо вживання алкоголю [3].

Діагноз АЖХП встановлюють на підставі комплексу анамнестичних, клініко-лабораторних, інструментальних даних [145]. Факт регулярної алкогольної інтоксикації підтверджують за допомогою шкали CAGE та за наявності алкогольних стигматів (контрактури Д'юпюїтрена, гіпертрофії навколоушних залоз, симптома «банкноти», ознак полінейропатії), високої активності ГГТ, лейкоцитозу, макроцитарної анемії, переважання АсАТ на АлАТ.

Для виключення НАСГ використовують шкалу ANI (Alcoholic Liver Disease/NonalcoholicFatty Liver Disease Index) за допомогою онлайн-калькулятора клініки Мейо [146]. ANI - це нова система оцінки, яка точно розрізняє АЖХП від НАЖХП. Для розрахунку ANI використовують значення: активності АлАТ і АсАТ, значення MCV, масу, зріст і стать пацієнта. ANI є найбільш точним, коли показник MELD нижче 20 [146].

При прогресуванні АСП до АСГ печінково-клітинне пошкодження відбувалося з однаковим ступенем вираженості некрозу та апоптозу гепатоцитів, при ЦП переважно за рахунок апоптозу гепатоцитів. Імунозапальний процес прогресивно наростав від СП до ЦП, найбільшу динаміку при цьому зазнали ІЛ-6 та ІЛ-8. Фрагменти цитокератину-18 можуть служити неінвазивним маркером печінково-клітинного пошкодження, а ІЛ-6 та ІЛ-8 – маркерами імунного запалення при ЖАХП [145, 147-149].

Необхідність проведення диференційної діагностики СПЗ при хронічних захворюваннях печінки та гемохроматозу зумовлена тим, на початкових етапах зазначених патологій виділяють безсимптомне перевантаження залізом із ранніми, неспецифічними проявами, та СПЗ з клінічно вираженим ураженням органів-мішеней, що супроводжуються важкими порушеннями їх функції та ускладненнями. До початкових ознак гемохроматозу відносяться кволість, втомлюваність, періодичний біль у правому підребр'ї, артралгії, схуднення, сухість і гіперпігментацію шкіри за типом меланодермії за рахунок відкладання в шкірі меланіну та гемосидерину. Симптоми ураження печінки виявляються випадково при проведенні обстеження. Первинна діагностика гемохроматозу стає можливою лише при розвитку гострого гепатиту на тлі перевантаження залізом або на пізніх стадіях захворювання, коли присутня тріада симптомів: цироз печінки, ЦД та меланодермія [147-149]. Діагностичними критеріями гемохроматозу є клінічна симптоматика у поєднанні зі спадковою схильністю. Дослідження вмісту заліза в сироватці крові вказує на його підвищення, знижується загальна залізо зв'язувальна здатність сироватки крові (<28 мкмоль/л), зростає насичення трансферину залізом (НТЗ) (>45%), вміст феритину в крові (у чоловіків >300 мкг/л, у жінок >200 мкг/л), а також підвищення активності амінотрансфераз, які не пояснюються іншими причинами. Найбільш чутливим тестом є вміст феритину в сироватці крові, який прямо пропорційний запасу заліза. Вміст феритину більше 1000 нг/мл свідчить про важке перевантаження залізом. Рання діагностика гемохроматозу є запорукою збільшення тривалості життя пацієнтів, що досягається корекцією харчування, способу життя та адекватним лікуванням [116].

1.3. Спільні ланки патогенезу стеатогепатитів різної етіології із анеміями та синдромом перевантаження залізом

НАЖХП є найпоширенішим захворюванням печінки в США (30%) і пов'язана з ожирінням, ЦД, МС [150-152]. До третини пацієнтів з НАЖХП страждають на НАСГ, що характеризується гепатоцелюлярною балонізацією, запаленням та фіброзом [153]. При значенні вмісту феритину, вищого за норму в 1,5 рази, доведена зворотна залежність між ІМТ та вмістом заліза в сироватці крові у пацієнтів на НАЖХП [49].

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

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

Пацієнти з НАЖХП часто мають підвищений рівень сироваткового НТЗ, СФ. Термін «дисметаболический», або «синдром печінкового перевантаження залізом, асоційований з ІР» (ІР-НІО) застосовують у разі етіологічно невизначеного СПЗ, що характеризується високим рівнем СФ і нормальним вмістом сироваткового заліза [58].

Однією з причин АХЗ можуть бути розлади обміну заліза, зумовлені дією цитокінів [155]. ІЛ-1 β сприяє збільшенню синтезу феритину без одночасного підвищення експресії рецептора до трансферину, що зумовлює недостатній транспорт заліза до клітин, у результаті чого знижується синтез гемоглобіну. Прозапальні цитокіни ІЛ-1 α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 збільшують експресію гепсидину [156]. Гепсидин синтезується гепатоцитами, макрофагами та відіграє ключову роль у регуляції балансу і транспорту заліза [157, 158]. Гепсидин зв'язується з феропортином (ключовим білком, який здійснює транспорт заліза через клітинну мембрану), що призводить до блокади виділення заліза з депо. Внаслідок цього обмежується доступність заліза для еритропоезу, виникає функціональна недостатність заліза, акумуляція його у макрофагах, депо. Рівень гепсидину підвищений при багатьох запальних процесах [159]. ІЛ-6 стимулює синтез гепсидину через сигнальну мережу із залученням транскрипційного фактору STAT-3 [160]. У хворих на множинну мієлому рівень гепсидину зворотно корелює з концентрацією гемоглобіну [161].

INF-γ підвищує експресію транспортного білка - двовалентного металотранспортера (DMT)-1, внаслідок чого зростає поглинання заліза макрофагами [162]. INT-γ знижує експресію феропортину, який є експортером заліза з макрофагів [27]. У таких умовах залізо затримується у макрофагах і стає недоступним для еритропоезу.

Актуальність дослідження коморбідного перебігу АСГ та НАСГ із СПЗ зумовлена каскадом реакцій взаємообтяження, що може сприяти прогресуванню захворювань [53, 56]. СПЗ – це патологічний стан, який характеризується кількісним збільшенням вмісту елементного заліза в організмі, що призводить до пошкодження органів і тканин внаслідок токсичної дії надлишку заліза [54], на відміну від захворювання на гемохроматоз – спадкового розладу обміну заліза [59, 163, 164]. Іншими чинниками ризику розвитку СПЗ є численні гемотрансфузії, необгрунтоване, безконтрольне призначення залізовмісних препаратів, зловживання алкоголем, паління тютюну, ожиріння, ЦД, замісна гормональна терапія стероїдними гормонами та естрогенами тощо [53, 54, 59].

Ферроптоз – це форма програмованої клітинної смерті, яка індукується надлишком заліза, та пов'язана з ліпотоксичністю [165-173]. При СПЗ активація ферроптозу сприяє розвитку та прогресуванню алкогольної та неалкогольної ЖХП. Біохімічно ферроптоз ініціюється СПЗ із накопиченням заліза, надлишковим утворенням АФК і активацією ПОЛ [165-173]. Морфологічно ферроптоз характеризується меншими розмірами мітохондрій із ущільненою, розірваною зовнішньою мембраною, а також рудиментарними кристами, що сприяє мітохондріальній смерті гепатоцитів [165-173]. Ключовим ферментом, що протистоїть реалізації ферроптозу, є глутатіонпероксидаза - один із глутатіон-залежних ферментів редокс-системи глутатіону. Загибель клітини внаслідок ферроптозу може бути викликана істотним виснаженням пулу ГВ, інактивацією активності ГП та посиленням процесів ПОЛ [165-173]. На підставі отриманих даних та даних аналізу літератури, ми дійшли висновку, що провідним патогенетичним механізмом СПЗ є залізоіндукований ОС, який також є важливою ланкою патогенезу НАСГ та АСГ [21, 54]. Надлишок елементарного заліза виступає каталізатором ВРОЛ, стимулює ферроптоз, апоптоз, цитоліз, утворення колагену і ФП у місцях відкладання Fe^{2+} , Fe^{3+} [63].

Враховуючи часту коморбідність НАСГ із ожирінням та ЦД2, які є чинниками ризику формування СПЗ, дана синтропія також викликає занепокоєння у науковців [54, 59]. У 36,7% хворих на НАЖХП виявляють мутантні гени в гетерозиготному стані (С282/Н, Н63Д/Н), які самі не призводять до розвитку НАСГ, але за наявності патології печінки сприяють маніфестації СПЗ [51, 69, 164]. Тому рання діагностика та лікування СПЗ у пацієнтів с АСГ та НАСГ дозволяє попередити прогресування до ЦП і значно зменшити ризик ГЦК [53, 54, 56, 164].

Терміном «перевантаження залізом» (iron overload) визначають широкий спектр патологічних станів, від вираженого накопичення заліза в тканинах до зумовлених порушенням обміну заліза метаболічних та органних дисфункцій [53]. Перенасичення організму негемовим залізом (тобто залізом, що не входить до складу гема) створює умови для збільшення не зв'язаної з білками (вільної) фракції заліза, яка є каталізатором утворення високотоксичних гідроксильних радикалів у реакціях Фентона та Харбера-Вайса [56]. R.Mogand та співавтори (1997) описали дисметаболічний СПЗ (DIOS) [54]. Надлишок заліза є не менш патогенним, ніж його дефіцит, оскільки залізо є модулятором автоокиснювальних процесів, а організм не має ефективних шляхів виведення його надлишку [56, 164]. Доведено, що гіперсидеремія індукує синтез гемосидерину гепатоцитами [53, 54]. При СПЗ надлишок заліза депонується в печінці, селезінці, кістковому мозку та, підсилюючи утворення вільних радикалів, призводить до локального пошкодження тканин [174, 175]. Вважають, що низькомолекулярні комплекси заліза можуть сприяти ураженню тканин внаслідок каталізу процесів ВРОЛ та ОМБ і, таким чином, сприяти розвитку таких захворювань як стеатогепатит з прогресуючим ФП, ЦП, рак, ЦД2, патологія серцево-судинної системи [53]. Основною мішенню «токсичності» заліза є ферменти мітохондріального електрон-транспортного ланцюга [53, 59], що відбувається внаслідок утворення динітрозильних комплексів заліза із залізо- та сірко-вмісними білками [59]. Отримані нещодавно дані свідчать, що концентрація лабільного заліза є одним з суттєвих факторів регуляції співвідношення процесів проліферації і апоптозу клітин [176, 177]. Отже, провідним патогенетичним механізмом СПЗ є залізоіндукований ОС, який також є важливою ланкою патогенезу НАСГ та АСГ [21, 56, 174, 177, 178]. Відомо, що надлишок елементарного заліза виступає каталізатором ВРОЛ, стимулює апоптоз, цитоліз, утворення колагену і

фіброзування тканини у місцях відкладання мікроелемента [53, 176]. Пряме пошкодження ДНК клітини індукує запуск механізмів канцерогенезу, зокрема, зростає ризик розвитку гепатоцелюлярного раку [179]. Таким чином, визначення концентрації заліза у формі низькомолекулярних комплексів може бути важливим і корисним для діагностики та моніторингу патологічних станів, асоційованих із СПЗ. Підвищення концентрації депонованого заліза при СПЗ також є ризик-фактором ураження тканин внаслідок підвищення радіаційно-хімічних процесів у середовищі, наповненому високодисперсним матеріалом з підвищеною густиною, яким є біологічна тканина, збагачена залізом у складі неорганічного «ядра» білків, які його транспортують або депонують (феритин/гемосидерин) [53, 54, 164]. Дослідження з використанням методів електронної спектроскопії і методів вивчення магнітних властивостей також виявили присутність заліза у формі «біогенного магнетиту» в різних тканинах [180]. Присутність феромагнітного матеріалу в тканинах людини створює реальну основу для реалізації можливих механізмів взаємодії з оточуючими магнітними полями та порушення нейрогуморальної регуляції гомеостазу в цілому [59, 164]. Отже, для діагностики і моніторингу СПЗ важливо вивчати спектр показників обміну заліза, зокрема, пулу його транспортних форм: трансферину, феритину/гемосидерину, а також його низькомолекулярних комплексів у взаємозв'язку з маніфестацією провідних клінічних синдромів у хворого на СГ, станом оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та інтенсивністю апоптозу клітин.

Особливість перебігу АСГ на тлі хронічної алкогольної інтоксикації полягає в істотному зростанні захворюваності на дану патологію в популяції, а також частій коморбідності з АС, що вимагає пильної уваги в їх диференціальній діагностиці та диференційованому лікуванні [20, 23]. Низкою досліджень доведено статистично значуще взаємообтяження як патогенезу АСГ та АС за їх коморбідності, так і механізмів прогресування АСГ із АС до ЦП [23, 181-186]. При формуванні синдрому портальної гіпертензії при алкогольному ЦП анемії можуть бути наслідком гіперспленізму або крововтрат на тлі стравохідно-шлунково-кишкових кровотеч, а також зниження біосинтезу печінкою чинників згортання крові [31, 34, 35, 187]. Іншими причинами АС при алкогольному ЦП є дисрегуляція еритропоезу внаслідок зниження біосинтезу еритропоетину внаслідок гепато-ренального синдрому, порушення акумуляції заліза та

синтезу трансферину в гепатоцитах, [31, 32, 34, 35, 37, 187-189]. У патогенезі АСГ та алкогольного ЦП присутнє безпосереднє токсичне ураження кісткового мозку етанолом та продуктами його метаболізму [31, 32, 34, 35]. Дані огляду літератури також вказують на можливість формування синдрому Ціве, який передбачає розвиток класичної тріади: гемолітичної анемії, жовтяниці, значної гіперліпідемії (гіперхолестеролемії, гіпертриацилгліцеролемії) на тлі клінічних проявів АЖХП після вживання значних доз алкоголю [23, 136, 181-188]. Важливими причинами АС при АСГ та алкогольному ЦП є синдром мальдігестії, мальабсорбції (у тому числі внаслідок коморбідного алкогольного панкреатиту), дефіцит вітамінів В₁₂, Е, дисбіоз порожнинного вмісту товстої кишки, нераціональне харчування із дефіцитом споживання залізовмісних продуктів, інших вітамінів групи В та фолієвої кислоти, глистні інвазії тощо [20, 43, 47, 48, 190-192]. Важливим чинником розвитку АС є контамінація *H.pylori*, який, згідно з результатами багатоцентрових досліджень, оприлюднених на засіданні Європейської робочої групи з вивчення *H.pylori* та мікробіоти та задекларованих Maastricht V/Florence консенсусом, здатен викликати залізодефіцитну та вітамін В₁₂ – дефіцитну анемії, що не мають пояснення [38].

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

1.4. Сучасні підходи до вибору медикаментозних та немедикаментозних методів лікування стеатогепатиту різної етіології

Лікування НАСГ передбачає оптимальне поєднання медикаментозних і немедикаментозних засобів, але перш за все - модифікація дієти та способу життя. Лікування пацієнтів із НАЖХП полягає у терапії захворювань печінки, а також корекції супутніх метаболічних станів, таких як: ожиріння, гіперліпідемія, ІР та ЦД2. Оскільки пацієнти з НАСП мають кращий прогноз, медикаментозне лікування рекомендовано лише пацієнтам із НАСГ [192].

Звягінцева Т.Д. та Глущенко С.В. в своїй роботі пишуть про те, що головною складовою патогенетичного лікування НАЖБП залишається попередження прогресування захворювання від НАСГ до фіброзу, тому перевага надається препаратам природного походження з вираженими антифібротичними властивостями. У зв'язку з наявністю карнітинової недостатності, мітохондріальної дисфункції, підвищеним вмістом жирних кислот у печінці, терапії НАЖБП доцільно включати препарати полікомпозиційної дії, що містять L-карнітин. [193, 194] На українському фармацевтичному ринку представлений комбінований препарат «Гепадиф» 1 капсула якого містить карнітину оротату 150 мг (що еквівалентно 73,8 мг кислоти оротової та 76,2 мг карнітину); антитоксичної фракції екстракту печінки 12,5 мг (що містить ціанокобаламіну не менше 0,000125 мг); піридоксину гідрохлориду 25,0 мг; ціанокобаламіну 0,125 мг; аденіну гідрохлориду 2,5 мг; рибофлавіну 0,5 мг. [195] Його терапевтичні ефекти зумовлені впливом на різні ланки патогенезу НАЖХП. Препарат нормалізує ліпідний та вуглеводний обмін, має протинабрякову мембраностабілізуючу дію, покращує детоксикаційну, антиоксидантну, антигіпоксичну, репаративну функцію печінки.[196, 197].

Споживання алкоголю є визначальним фактором прогресування захворювання у пацієнтів з АХП. Тому повне утримання від вживання алкоголю є основою менеджменту АЖХП. Медичне лікування АЖХП повинно здійснюватися мультидисциплінарною командою фахівців, включаючи нарколога.

Сьогодні ні в кого не викликає заперечень той факт, що кров, найважливіша тканина людського організму, в числі перших реагує на події в будь-якій системі чи органі, змінюючи свої кількісні та якісні характеристики, які, як правило, скеровані на подолання патологічного процесу. Компенсаторно-приспосувальні реакції, зокрема еритро-, лейко- тромбоцитози, підвищення рівня імуноглобулінів, ЦК, активація фібринолізу, накопичення метаболітів у крові тощо, на певному етапі залучаються до патогенетичних механізмів і створюють, відповідно, додаткові проблеми хворому [198]. Тому питання корекції порушень та впливу на кров взагалі і на окремі її складові залишаються досить актуальними. Розроблені та успішно використовуються в клінічній практиці методи еферентної (effero – усувати, виносити, вивозити) медицини. Це великі групи апаратних методів видалення з організму хворого ксенобіотиків, авто- та

ендогенних токсинів, патологічних елементів (клітин, агрегатів клітин, імунних комплексів, патогенних агентів тощо) і, у разі необхідності заміна їх біологічно повноцінними та активними компонентами, отриманих від здорових донорів [198, 199].

У світі проводиться постійна робота щодо систематизації показів, протипоказів до призначення того чи іншого метода еферентної терапії, уточнюються критерії оцінки ефективності обраного напрямку лікування. Так, зокрема 7-у виданні «Рекомендацій з використання терапевтичного аферезу в клінічній практиці» американського товариства з аферезу [200] розглядаються 87 інформаційних бюлетенів (додано 14 нових інформаційних бюлетенів з моменту публікації 6-го видання), в яких наведено перелік захворювань та клінічних станів, при яких можливе застосування терапевтичного аферезу, а також описано 179 показів, які окремо класифіковані до інформаційних бюлетенів. Кожний інформаційний бюлетень коротко узагальнює докази застосування терапевтичного аферезу для певної групи захворювань.

Терапевтичними процедурами аферезу, що розглядаються в даній публікації та включеними до бюлетенів, є терапевтичний плазмаобмін (ТПО), еритроцитаферез, обмін еритроцитів, тромбоцитаферез, лейкоцитаферез, фільтраційний (мембранний) аферез, екстракорпоральний фотоферез, імуносорбція, аферез ЛПНЩ, сорбційний цитаферез, колонка для видалення β_2 -мікроглобуліна, високооб'ємний плазмаобмін та реоферез [201].

У групі еферентних методів лікувальний плазмаферез зайняв чільне місце в інтенсивній терапії самих різноманітних патологічних станів і захворювань не тільки завдяки своїй ефективності, відносній простоті техніки виконання та мінімальною кількістю ускладнень. За сумою позитивних впливів на організм хворого ПФ значно переважає інші, відомі на сьогоднішній день, методи детоксикації [200, 201].

Відомо, що будь-який метаболіт, незалежно від молекулярної маси, у разі патологічної ситуації може стати токсином. Кожний спосіб детоксикації організму направлений на виведення речовини певної молекулярної маси. Так, стимуляція діурезу, інфузійна терапія, гемодіаліз сприяє видаленню нирками низькомолекулярних речовин і частково – середніх молекул, а ентеросорбція, гемо- та плазмосорбція, гемофільтрація – видаленню середньомолекулярних сполук і, можливо, деякої частини високомолекулярних субстанцій [200, 201]. Плазмаферез, як універсальний еферентний

метод, дозволяє вилучати всі субстрати, які присутні в плазмі незалежно від їх природи (водо- і жиророзчинні), молекулярної маси (низько-, середньо-, крупномолекулярні і високомолекулярні сполуки), наявності і величини електростатичного заряду молекул, причому, на відміну від інших процедур, речовини видаляються в кількості, яка еквівалентна їх концентрації в крові [201]. У цьому відношенні інші методи, в тому числі і сорбційні, мають більш обмежені можливості. Далеко не всі речовини, які належить вилучити із плазми, можуть бути захоплені і фіксовані на сорбентах. Електрохімічно інертні молекули не здатні адгезуватися і залишаються в циркуляції, що робить процедуру гема- і плазмосорбції неповноцінною [200].

Елімінація подібних сполук може бути досягнута тільки при аферезі плазми. У результаті зменшення патологічного впливу токсичних речовин відбувається “деблокування” видільних систем організму при одночасному покращенні реологічних властивостей циркулюючої крові шляхом нормалізації агрегатного стану, біохімічних і біофізичних властивостей крові [201]. При ПФ досягається ефект дилуції, що не тільки зменшує застій в капілярах, артеріолах, але і виконує дренажну функцію, що проявляється зменшенням загального периферичного судинного опору, дезагрегацією еритроцитів і тромбоцитів (в результаті видалення з плазмою дериватів фібриногену, грубодисперсних білків, високомолекулярних декстранів), підвищенням їх електрофоретичної рухливості, зменшенням в'язкості крові та покращення оксигенації еритроцитів, з наступною активацією кровообігу в системі мікроциркуляції [200, 201].

Механізм детоксикаційного ефекту ПФ пов'язаний не тільки із механічним видаленням інгредієнтів плазми, що спричиняють інтоксикацію, але і з загальною реакцією організму на ексфузію крові (плазми). Кожна крововтрата в кількості 200-500 мл (4-8% ОЦК) запускає механізми активації захисних сил організму з мобілізацією тканинного білку, запасів заліза та інших пластичних матеріалів; зміною обмінних процесів та компенсаторних зсувів між водними проміжками та секторами організму; спостерігається стимуляція гемопоезу із підсиленням дозрівання клітин в кістковому мозку (підвищення кількості ретикулоцитів) [200, 201]. Швидке повернення клітин після відділення їх від плазми зберігає їх функціональну повноцінність, кількість та склад. При ряді захворювань, зокрема із імунозалежним механізмом патогенезу, терапевтичний ефект ПФ обумовлений його здатністю деблокувати пригнічену,

нефункціонуючу ретикулоендотеліальну систему (РЕС). В цьому аспекті деякі автори називають ПФ “штучною РЕС”.[200, 201].

Ефективність плазмаферезу залежить від характеру апаратури, яку застосовують для його виконання. Способи проведення плазмаферезу підрозділяють залежно від виду використовуваної техніки і способу відділення плазми. В Україні рівноправно застосовують дискретний (переривчатий) і апаратний плазмаферез. Дискретний плазмаферез виконується на центрифугах з рефрижераторним або повітряним охолодженням. Методика полягає у послідовному забиранні, центрифугуванні і розподіленні крові у пластикатних контейнерах. Дискретний метод в силу своєї доступності, простоти, дешевизни і інших позитивних сторін, займає провідне місце за частотою застосування в Україні [200, 201].

Сьогодні в літературі не так багато інформації про застосування методів екстракорпоральної терапії при «неургентних» станах і хворобах печінки. Перш за все, це стосується вибору методу терапії, режимів проведення та об’ємів плазмовидалення. Науковці американського континенту використовують переважно великооб’ємні терапевтичні аферези, що одразу переводить процедуру в розряд реанімаційних і актуалізує питання адекватного плазмозаміщення донорськими плазмою або альбуміном (із відповідними ризиками гемотрансфузійних інфекцій і сенсibilізації пацієнта чужорідним антигенним матеріалом). В пострадянських країнах натомість використовують також і малооб’ємні плазмообміни.

Так за даними [202, 203] дискретний плазмаферез проводився пацієнтам із алкогольним цирозом печінки поряд із базовою терапією за наступною схемою: 3 сеанси за загальноприйнятою методикою на 5-10 добу перебування в стаціонарі з інтервалом між процедурами 2-3 дні. За результатами дослідження результати лікування хворих на алкогольний ЦП в цій групі були кращими, ніж в контрольній [200]. Проте відсутність в роботі даних про обґрунтування саме 3 (а не 4 чи 6) сеансів плазмаферезу, про об’єми вилученої плазми, про розчини, якими проводилося плазмозаміщення викликають деяке розчарування та відчуття незавершеності процесу.

У той же час дискретний малооб’ємний ПФ, що проводиться курсами, як і високооб’ємний, впливає практично на всі ланки гомеостазу [200, 201]. При вилученні за курс лікування не менше 1 ОЦП достовірно знижується кількість ХС, хоча за даними

літератури, це майже не впливає на його тканинні запаси. При цьому ПФ виявляє позитивну дію на інші ланцюги гомеостазу, які задіяні в патогенезі та клінічних проявах атеросклеротичних порушень - гемореологію та мікроциркуляцію [201].

У процесі атерогенезу важливий також дисбаланс між факторами згортання та фібринолізу, як кількісний, так і функціональний, тому нормалізуючий вплив на параметри гемокоагуляції однозначно має суттєве значення. Крім того, процес атерогенезу напряму пов'язаний із антифосфоліпідним синдромом, загальноприйнятим ефективним методом лікування якого є ПФ. Автори зазначають також зменшення після проведеного лікування вмісту таких маркерів ЕІ, як СМП та МА [204].

Плазмаферез при метаболічному синдромі, гіперхолестеринемії. Дисліпідемічний синдром - порушення ліпідного обміну, яке проявляється головним чином збільшенням рівня ХС та ТГ в плазмі крові зустрічається досить часто і при ЖХП (як алкогольного, так і неалкогольного походження). Для лікування вторинної дисліпідемії використовуються лікарські засоби та немедикаментозні впливи. Немедикаментозні методи лікування включають комплекс заходів, скерованих на дотримання здорового способу життя, а також проведення плазмаферезу. Результати дослідження [205] дозволяють стверджувати, що сеанс мембранного плазмаферезу призводить до значного зниження вмісту в крові ХС, ТГ та глюкози в плазмі хворих із дисліпідемією та гіперглікемією. Лікування пацієнтів із гіперТГ включає дієтичне обмеження вживання жирів, призначення нікотинової кислоти, омега-3 жирних кислот, статинів, фібрів, генно-інженерних біологічних препаратів (аліпогенти парвовек, міпомерсен, воланесорсен, ломітапід, прадигастат) [205]. Відомо, що в лікуванні вагітних із гіперТГ є свої особливості - необхідно зважати на потреби плоду та матері, враховуючи безпеку препаратів для плоду. Дієта із низьким вмістом жирів передбачає, що доля жирів у денній калорійності раціону повинна містити не більше 20%. Призначення фібрів та нікотинової кислоти під час вагітності - суперечливий момент. Статини малоефективні при гіперТГ, а при вагітності - протипоказані. У випадках важкої рефрактерної до терапії гіперТГ використовуються екстракорпоральні методи лікування (імуносорбція, каскадна та подвійна плазмофільтрація, плазмо- та гемосорбція на колонках з декстран-сульфатом, HELP-аферез тощо) [206]. За даними [207], у випадку необхідності швидкого зниження ТГ в плазмі, доцільне використання терапевтичного плазмаферезу.

При гіперТГ-асоційованому гострому панкреатиті проведення плазмаферезу в перші 48 годин покращує прогноз захворювання, швидко знижуючи рівні ТГ на 65–70%. Також під час процедури видаляються прозапальні цитокіни та молекули адгезії, які відіграють активну роль в патогенезі панкреатиту.

Плазмаферез при гіперферитенемії. Високий вміст феритину або гіперферитинемічний синдром асоціюється з летальними наслідками і при такій патології як сепсис [208] та деяких хворобах крові [209]. Авторами показано, що високий рівень феритину індукує активацію макрофагів - розвиток макрофаг-активаційного синдрому з формуванням цитокінової «бурі» та з порушенням мікроциркуляції та газообміну [210]. Дослідження, виконані за останні десятиріччя, демонструють ефективність застосування плазмаферезу в комплексному лікуванні гіперферитинемії, що може супроводжувати різноманітні патологічні стани (автоімунні захворювання, вірусні і бактеріальні інфекції, сепсис, металотоксикози тощо) [53, 54, 211]. Ряд авторів вказують на позитивний вплив гемодіалізу при корекції гіперферитинемії [212].

Більшості пацієнтів з гемохроматозом, перш за все, гомозиготам за мутаціями HFE-гена, показано проведення флеботомій (кровопускання). Використовуються також хелатори заліза, препарати із антиоксидантною та гепатопротекторною активністю, плазмаферез, цитаферез і гемосорбція, що використовуються з метою видалення надлишку залізу з організму. Регулярні флеботомії вважаються ефективним методом лікування гемохроматозу. Їх проводять щотижнево, контролюючи рівень гемоглобіну, гематокриту та сироваткового феритину до та після процедури [110]. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації захворювань печінки, зниження гематокриту після кожного сеансу флеботомії не повинно переважати 20% від вихідного. При досягненні рівня феритину 50 мкг/л, частоту флеботомій зменшують до 4-6 разів на рік. Для профілактики симптомів гіповолемії до та після процедури хворі повинні споживати більше 2 л рідини. Використання хелатів (дефероксамін, деферазирокс) показано при неможливості проведення кровопускань, наприклад, пацієнтам з анемією, при важкому ураженні серця або вираженій гіпоальбумінемії [110]. При веденні хворих із надлишком заліза і високим рівнем феритину, продуктами ПОЛ, прозапальних цитокінів, продуктів метаболічної ЕІ, автори [213] вважають за доцільне розглянути в

якості перспективних до застосування наступні методи детоксикації: система штучної підтримки функцій печінки (Artificial Liver Support System, ALSS), використання якої у хворих може забезпечити обмін плазми, адсорбцію, перфузію та фільтрацію медіаторів запалення, таких як ендотоксини і шкідливі метаболіти невеликої або МСМ; підтримувати в необхідному діапазоні рівень сироваткового альбуміну, факторів згортання крові, забезпечувати оптимальний баланс обсягу рідини, електролітів, корегувати кислотно-лужний стан крові [214, 215]; екстракорпоральна детоксикація (плазмаферез і плазмозаміна, гемадсорбція, гемодіаліз, ультрафільтрація, гемодіафільтрація та ін.) – може сприяти зменшенню ступеня інтоксикації, феритину, покращенню показників системи гемокоагуляції та забезпечить органопротекторні ефекти, що підтверджує ряд авторів [214-220]; призначення хелаторів надлишкового заліза і феритину комплексуючих засобів (десфералу) для формування комплексів з Fe³⁺, що дозволить запобігти його участі в подальших реакціях; комплексуювачі зв'язують залізо, феритин і гемосидерин, не взаємодіють із Fe цитохромів, міоглобіну і гемоглобіну, легко виводяться нирками і вмістом кишки, не викликають збільшення екскреції еритроцитів і мікроелементів; застосування антиоксидантів для корекції ОС (токоферолу, вітаміну С, α -ліпоєвої кислоти, кверцетину, препаратів на основі урсодезоксихолевої кислоти тощо); застосування антигіпоксантів субстратної дії (АТФ, солкосерил, актовегін), регуляторної дії (мельдоній, триметазидин, мексидол, цитофлавін), препаратів системної дії (полівітамінні препарати, Вобензим) та пластичних регуляторів (інозин, бемитил) тощо [213].

За багато років були розроблені різні методи лікування для вирішення проблеми вищезгаданих пробем. Більшість доступних пристроїв для очищення крові фокусуються на вилученні ендотоксинів, які запускають імунний каскад, або цитокіновий «шторм» з подальшим пошкодженням органів. Видалення цитокінів та ендотоксинів із крові є перспективним підходом до лікування станів, коли у крові пацієнта спостерігається надмірний вміст цих медіаторів запалення. Щодо екстракорпорального очищення крові – ця проблема недостатньо вивчена, публікацій в наукових виданнях бракує. Також з цього питання не досягнуто консенсусу за багатьма напрямками. Отже, дослідження цієї проблеми своєчасні та перспективні [213].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

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

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

Всі обстежені хворі, окрім ожиріння та АС при НАСГ, хронічного алкоголізму та АС при АСГ та СГ ЗЕ, не мали супутньої патології інших органів та систем у стадії загострення, що могли б вплинути на результати обстеження.

Дизайн дослідження включав 3 етапи: I етап – ретроспективний аналіз 378 медичних карт стаціонарних хворих на стеатогепатит алкогольної та неалкогольної

етіології на предмет коморбідності з анемічними станами, визначення частоти їх виникнення та структури АС; II етап – скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення та виключення), розподіл на групи із АС та СПЗ, визначення клінічних, лабораторних та інструментальних показників, особливостей перебігу та патогенетичних умов прогресування АСГ, СГ ЗЕ та НАСГ за умов коморбідності; III етап – спостереження у динаміці лікування Гепадифом пацієнтів тривалістю 30 днів та через 90 днів після лікування, лікування сеансами плазмаферезу №8 – 14 днів (з повторним аналізом клінічних, лабораторних та інструментальних даних під час та наприкінці лікування).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципів належної клінічної практики – ICH GCP (1996 р.), конвенцією ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organization of Medical Sciences – CIOMS; наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р. та Наказу МОЗ України від 23.09.2009 №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» та змін до нього № 523 від 12.07.2012 р., № 304 від 06.05.2014, № 966 від 18.12.2014, № 639 від 01.10.2015.

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

Верифікація патологічних станів та соматичної патології здійснювалась з урахуванням класифікації МКХ-10, згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Неалкогольний стеатогепатит», «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Алкогольний гепатит», затвердженими наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. [7], рекомендаціями Європейської асоціації з

вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [221-223] за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження.

Діагноз анемії встановлювали згідно з Наказом МОЗ України № 647 від 30 липня 2010 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія"», за уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» (Наказ МОЗ України від 2 листопада 2015 р. № 709), Наказом МОЗ України №709 від 02.11.2015 року [224, 225].

Наявність СПЗ встановлювали за умов захворювання на алкогольний та неалкогольний стеатогепатит, за наявності трьох із наступних лабораторних маркерів: підвищення вмісту в крові феритину більше 300 мкг/л у чоловіків і жінок в менопаузі та більше 200 мкг/л у жінок фертильного віку; підвищення вмісту заліза у сироватці крові вище референтних значень, але не вище 50 мкмоль/л (гемохроматоз); зниження загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові; підвищення насичення трансферину залізом більше 45% [58].

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

Критерії включення в дослідження:

- амбулаторні та стаціонарні пацієнти;
- вік від 30 до 60 років;
- діагноз НАСГ, стеатогепатит змішаної етіології з ожирінням I-II ступеня та за коморбідності з анемічними станами або синдромом перевантаження залізом;
- діагноз АСГ (дані про щоденне вживання алкоголю в клінічно значимих дозах (>20 г/добу для жінок (>1 дози), >30 г/добу для чоловіків (>2 доз)); диспансерний облік у наркологічному диспансері) з ізольованим перебігом та за коморбідності з анемічними станами та/або синдромом перевантаження залізом;

- підвищення активності амінотрансфераз у крові більше, як у 2,0 рази;
- наявність гіперехогенності паренхіми печінки та дорзального згасання УЗ-сигналу за даними УЗД;
- пацієнтам показана медикаментозна терапія із застосуванням і/чи які на момент включення в дослідження її не приймають;
- підписана форма інформованої згоди пацієнта.

Критерії виключення з дослідження:

- вірусний гепатит В, С, В із D;
- автоімунний гепатит;
- первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт;
- токсичні ураження печінки;
- генетично зумовлена патологія печінки;
- цироз печінки;
- наявність супутніх хронічних захворювань у стадії декомпенсації або у фазі загострення;
- відсутність комплаєнсу;
- цукровий діабет 1 та 2 типу;
- онкологічні, пульмонологічні, серцево-судинні, ревматологічні, неврологічні, психічні захворювання; серцева недостатність;
- вагітність, лактація.

Розподіл обстежених пацієнтів наведено на рис. 2.1. Серед хворих на АСГ – анемія була встановлена у 16 пацієнтів (40,0%), серед хворих на СГ змішаної (в т.ч. алкогольної) етіології анемія була встановлена у 8 пацієнтів (32,0%), серед хворих на НАСГ - у 13 хворих (21,7%) (рис. 2.1).

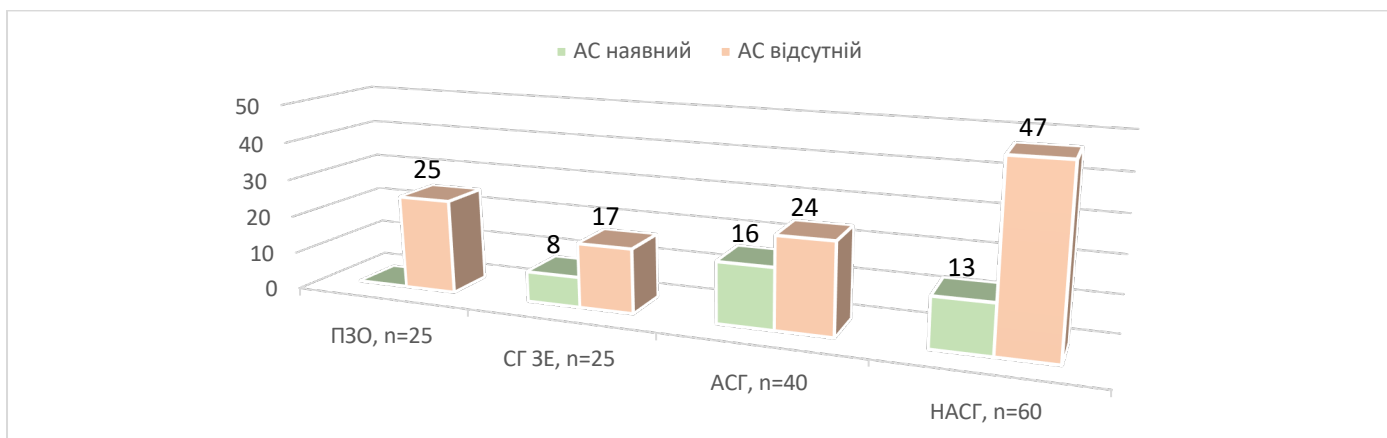


Рис 2.1. Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит залежно від етіології стеатогепатиту, наявності анемічного синдрому

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

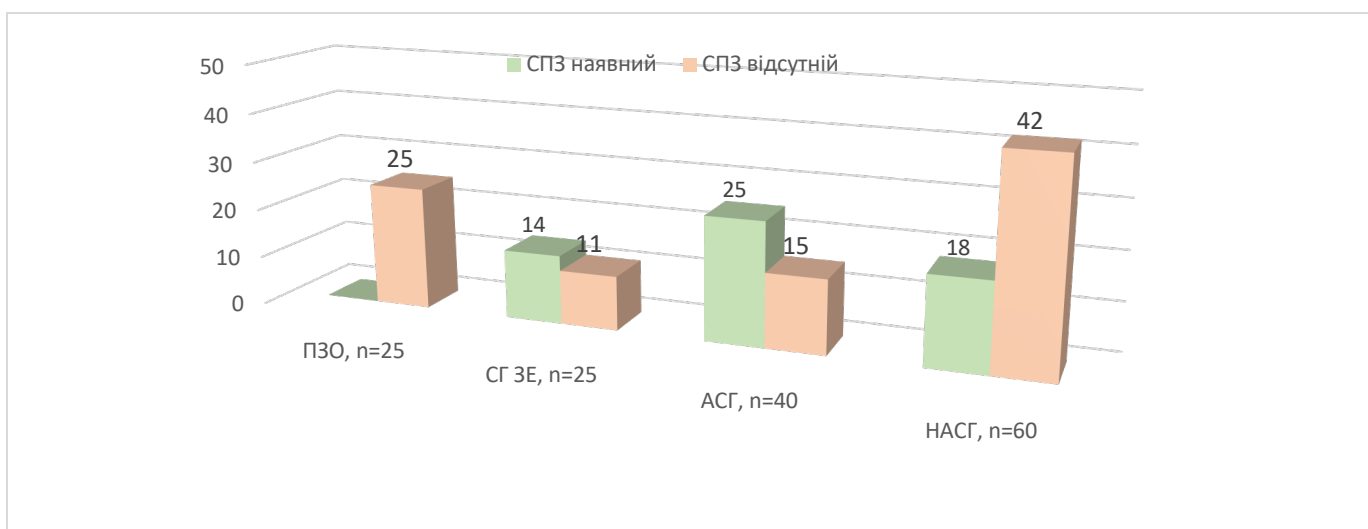


Рис 2.2. Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит залежно від етіології та наявності синдрому перевантаження залізом

Тривалість захворювання у обстежених хворих на НАСГ становила від 4 до 15 років. У більшості хворих на НАСГ – 18 (38,3%) тривалість захворювання була до 5 років, від 6 до 10 років – у 15 (31,9%) хворих, більше 10 років – у 14 (29,8%) хворих (додаток А1).

При обстеженні хворих на НАСГ із АС виявлено, що більшість хворих на НАСГ із АС – 6 (46,2%) мали стаж захворювання 6-10 років, 5 (35,7%) хворих – менше 5 років, 2 (15,4%) хворих – більше 10 років. При дослідженні анамнезу було встановлено, що більшість пацієнтів пов'язувала виникнення ураження печінки з надмірною масою тіла – 60 (100,0%) осіб, із малорухомим способом життя – 51 (85,0%), вживанням їжі з високим вмістом жирів тваринного походження – 43 (71,7%) осіб, із зловживанням смаженою та гострою їжею – 36 (60,0%) осіб, із обтяженою спадковістю – 28 (46,7%). Аналіз фізичної активності обстежених пацієнтів показав, що більша їх частина була зайнята діяльністю, яка не вимагала значних фізичних зусиль. Переважна більшість пацієнтів була зайнята розумовою або малорухомою діяльністю, для пересування використовували власний автомобіль, рідше – громадський транспорт, дуже рідко – пішу ходу.

За допомогою опитувальника було встановлено, що значна частина хворих нехтувала сніданком – 42 (70,0%) осіб, обід із трьох страв був у 51,7% (31) хворих, а основний прийом їжі припадав на вечірній час у 44 (73,3%) хворих. Неповноцінні за складом сніданок та обід та дефіцит окремих нутрієнтів можуть сприяти підвищенню апетиту в вечірній час. Істотним чинником збільшення маси тіла були часті перекуси, які спостерігалися у 55 (91,7%) хворих. У якості перекусів пацієнти вживали продукти з високим глікемічним індексом (шоколад, кондитерські вироби, солодкі напої: кава, чай, соки, газовані напої тощо), що може сприяти стимуляції секреції інсуліну та сповільнює обмін речовин.

У всіх 60 обстежених пацієнтів було виявлено ожиріння I та II ступеня. У групі хворих на НАСГ із АС переважали пацієнти з I ступенем ожиріння – 8 (61,5%) осіб, II ступінь ожиріння був у 5 (38,5%) осіб (рис. 2.3); у групі хворих на НАСГ в 23 (48,9%) особи було ожиріння I ступеня, у 24 (51,1 %) – ожиріння II ступеня (рис. 2.3).

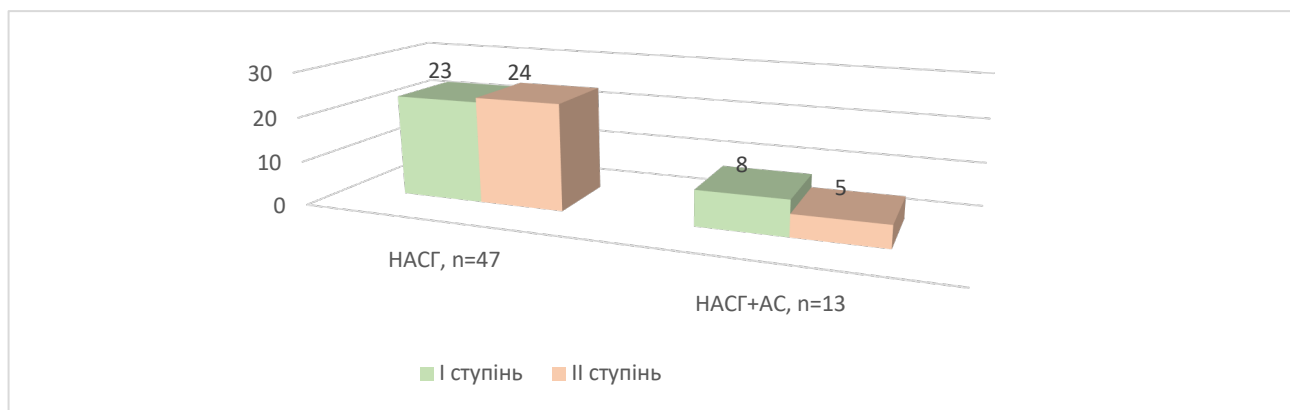


Рис 2.3. Розподіл обстежених груп хворих за ступенем ожиріння

Клінічна картина у хворих на НАСГ обох груп характеризувалася наявністю наступних синдромів: астено-вегетативного, диспепсичного (відрижка повітрям, нудота, метеоризм, розлади стільця), важкістю у правій підреберній ділянці, гепатомегалією, спленомегалією, холестазом, нейроендокринними розладами (ожиріння I-II ступеня, порушення толерантності до глюкози (ПТГ)), порушенням харчової поведінки (зниження відчуття ситості після їди, синдром «нічної їди», ранкова анорексія).

Тривалість захворювання у обстежених хворих на АСГ становила від 3 до 14 років. У більшості хворих на АСГ – 12 (50%) тривалість захворювання була від 6 до 10 років, до 5 років – у 7 (29,1%) хворих, більше 10 років – у 5 (20,9%) (додаток А2).

При обстеженні хворих на АСГ із АС виявлено, що більшість хворих на АСГ із АС – 8 (50%) мали стаж захворювання 6-10 років, 4 (25%) хворих – менше 5 років, 4 (25%) хворих – більше 10 років.

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

Тривалість захворювання у обстежених хворих на СГ ЗЕ становила від 5 до 13 років. У більшості хворих на СГ ЗЕ – 9 (52,9%) тривалість була до 5 років, від 6 до 10 років – у 5 (29,4%) хворих, більше 10 років – у 3 (17,7%) хворих (додаток А3).

При обстеженні хворих на СГ ЗЕ із АС виявлено, що більшість хворих на СГ ЗЕ із АС – 5 (62,5%) мали стаж захворювання 6-10 років, 2 (25%) хворих – менше 5 років, 1 (12,5%) хворих – більше 10 років. Клінічна картина у хворих на СГ ЗЕ обох груп

характеризувалася наявністю астено-вегетативного, диспепсичного, спленомегалії, холестазу, цитолізу та гіперурикемічного синдрому.

З метою проведення дослідження ефективності запропонованих схем лікування, згідно з принципами доказової медицини, була проведена рандомізація хворих за віком та статтю, ступенем ожиріння, активністю цитолітичного синдрому. У динаміці лікування обстежено 50 хворих на АСГ, у тому числі із коморбідними АС 24 особи (41,4%). Для визначення ефективності лікування було сформовано 2 групи пацієнтів, які були рандомізовані віком, статтю, ступенем активності АСГ та ступенем важкості АС. Контрольна група (К) (24 осіб), у т.ч. 12 з АС отримувала нормокалорійну дієту, ессенціале форте Н (ЕФ) (Санofi-Авенсіс / Наттерман енд Сайї ГмбХ) (по 5 мл (250 мг) внутрішньовенно упродовж 10 днів, далі в капсулах (300 мг) по 2 капсули 3 рази в день упродовж 20 днів). Основна група (О) (26 осіб), у т.ч. 12 з АС, отримувала нормокалорійну дієту, гепадиф (Г) (Валартін Фарма ТОВ) (вміст 1 флакона препарату (8,625 мг порошку на 1 кг маси тіла) розчиненого у 400–500 мл 5% р-ну глюкози в/в крапельно упродовж 10 днів, далі в капсулах (по 2 капсули 3 рази в день упродовж 20 днів). Крім зазначеної терапії, пацієнти обох груп з В12-дефіцитною анемією отримували ціанокобаламін залежно від ступеня важкості анемії (500 мкг/д щодня чи через день внутрішньом'язово), специфічне лікування АХЗ та гемолітичної анемії не проводилося. За наявності контамінації Н. рyлогі пацієнтам обох груп додатково проводили ерадикаційну терапію Н. рyлогі за програмою 3-компонентної терапії першої лінії (рабепразол 20 мг 2 рази в день, кларитроміцин по 0,5 г 2 рази в день, амоксицилін по 1 г 2 рази в день) упродовж 14 днів, яке проводилося з 10 по 23 день терапії. Окрему групу склали 15 пацієнтів з АСГ із СПЗ, яким проводили 8 сеансів дискретного плазмаферезу впродовж 10-14 днів, із вилученням за одну процедуру 600-800 мл плазми (17-20% ОЦП), загалом близько 1-1.5 ОЦП.

Для лікування хворих на НАСГ використали препарат Гепадиф (Валартін Фарма ТОВ) (основна група (О) 20 осіб, з яких 13 хворі на НАСГ, 7 – хворі на НАСГ із АС) (Гепадиф у капсулах (по 2 капсули 3 рази в день упродовж 30 днів), який порівнювали з ЕФ (контрольна група (К) 20 осіб, з яких 14 хворі на НАСГ, 6 – хворі на НАСГ із АС) (Ессенціале Н у капсулах (300 мг) по 2 капсули 3 рази в день упродовж 30 днів). Окрему групу склали

18 пацієнтів з НАСГ, яким проводили 8 сеансів дискретного плазмаферезу впродовж 10-14 днів, із вилученням за одну процедуру 600-800 мл плазми (17-20% ОЦП).

Оцінка скарг та об'єктивного статусу хворих проводилася щодня, результатів лабораторно-інструментального дослідження – до лікування, на 14-й (визначення ефективності плазмаферезу), 30-й день лікування (ефективність Гепадифу) та через 90 днів після лікування. Упродовж періоду лікування пацієнти дотримувались режиму, заходів щодо модифікації способу життя, дієтичних обмежень гіпокалорійної дієти при ожирінні I-II ступеня. Корекція харчової поведінки полягала в наступному: 4-разовий режим харчування, виключення смажених та жирних страв, зменшення калоражу раціону на 500 ккал/добу, що здійснювалося за рахунок зменшення частки вуглеводів, особливо з високим глікемічним індексом (ГІ), та жирів, при цьому для покращення функціонального стану печінки збільшували квоту білка до 1,5 г/кг ідеальної маси тіла. Крім того, пацієнтам було рекомендовано зменшити в харчуванні кількість кухонної солі (до 3 г/добу).

2.2. Методи дослідження.

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

Надлишкову масу тіла та ступінь ожиріння оцінювали згідно з індексом маси тіла (ІМТ) Кетле, який обчислювали за формулою (2.1):

$$\text{ІМТ} = M/h^2, \text{ де } M - \text{ маса тіла (кг), } h - \text{ зріст (м)} \quad (2.1).$$

ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла, ІМТ від 25 до 29,9 кг/м² – як надмірну масу тіла, від 30,0 до 34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня, від 35,0 до 39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня, від 40,0 кг/м² та більше – ожиріння III ступеня. Для оцінки

типу відкладення жиру визначали обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС) і їх співвідношення (ОТ/ОС). Ожиріння абдомінального типу визначали при ОТ у чоловіків >94 см, у жінок – >80 см, при ОТ/ОС >0,88 у жінок і >1,0 у чоловіків.

Обов'язковий обсяг лабораторних досліджень включав: загальний клінічний аналіз крові та сечі, прискорена реакція на сифіліс (ПРС), вміст у крові глюкози, копрологічне дослідження, біохімічне дослідження крові (вміст загального білірубину та його фракцій, визначення тимолової проби, активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтрансферази (ГГТ), протеїнограма, коагулограма, ліпідний спектр крові, активність амілази крові, іонограма, вміст у крові глюкози, сечовини, креатиніну, сечової кислоти, які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України. Для визначення ступеня стеатозу гепатоцитів та стадії фіброзу печінки, а також диференціального діагнозу між НАСГ та АСГ використовували біохімічний FibroMAX test, який включав Steato-test, ASH-test, NASH-test, Fibro-test (BioPredictive, Франція) (лабораторія Сінево).

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

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

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

Ступінь компенсації вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще, а також за допомогою глюкозотолерантного тесту (ГТТ) глюкозооксидазним методом; вмістом у крові інсуліну методом ІФА. Ступінь ІР встановлювали за ІМТ, індексом HOMA2-IR (D.R. Matthews et al.), який обчислювали із використанням програми

HOMA Calculator Version 2.2.3 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія).
Значення індексу HOMA2-IR понад 1,8 розцінювалося як IP.

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загальних ліпідів, холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) за допомогою стандартних наборів ACCENT-200 (PZ CORMAY S.A., Польща), розрахунку індексу атерогенності (ІА) за формулою (2.2):

$$IA = 3XС - XС \text{ ЛПВЩ} / XС \text{ ЛПВЩ} \quad (2.2).$$

Вміст ХС ЛПВЩ обчислювали за формулою W.T. Friedewald (2.3):

$$XС \text{ ЛПВЩ} = 3X - [XС \text{ ЛПВЩ} + (ТГ/2,2)] \text{ (ммоль/л)}. \quad (2.3)$$

Гомеостаз заліза вивчали за вмістом у крові заліза, трансферину, феритину, обчисленням відсотка насичення трансферину залізом (НТЗ) (2.4).

$$НТЗ = \text{вміст заліза у сироватці крові} / \text{вміст трансферину} \times 3,9 \quad (2.4).$$

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

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

Інтенсивність оксидативного стресу вивчали за вмістом в крові молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) - малонового альдегіду (МА) – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972) [104]. Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові визначали за методом Дубініної О.Є. та співавт.[226] у модифікації І.Ф. Мещишена [227]. Принцип методу ґрунтується на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів основного характеру (АКДФГ ОХ) та нейтрального характеру (АКДФГ НХ) [227]. Стан системи АОЗ вивчали за вмістом у крові відновленого глутатіону (ГВ), який визначали титраційним методом за О.В. Травіною у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової

(1983)) [228, 229], активністю глутатіонпероксидази (за М.А. Королук (1988)), активність фермента розраховували на 1г Нб [230].

Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н.І. Габріелян при довжині хвилі 254 та 280 нм [231]. Вміст у крові М3 фракції цитокератину-18 (ЦК-18) як маркера інтенсивності апоптозу гепатоцитів визначали шляхом ІФА з використанням реактивів ELISA.

Стан компонентів сполучної тканини ПКМ для визначення інтенсивності фіброзування печінки визначали за вмістом у крові вільного оксипроліну (ВОП) – за С.С. Тетянець [232], білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) – за М.А. Осадчуком [233], гексозамінів (ГА) – за О.Г. Архіповою [234], фукози, не зв'язаної з білками (ФНБ) – за П.М. Шараєвим та співавт. [235], колагенолітичну активність (КЛА) крові вивчали за інтенсивністю лізису азоколу [236].

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

З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням ГРІ [237, 238]. Для цього візуалізували праву частку печінки, розташовуючи датчик у сагітальній площині по середньоключичній лінії з виведенням у зріз правої нирки. На лінії, паралельній довгій осі правої нирки, вибирали дві ділянки з максимально можливою гомогенністю та без включення судин і біліарних трактів. Перша, розміром 3,5×4 см (зона А), локалізувалася поблизу передньої поверхні печінки. Другу ділянку, розміром 2×2 см (зона В), локалізували в кірковій речовині правої нирки між пірамідами. У кожній ділянці реєстрували цифровий гістографічний показник середнього рівня інтенсивності ехосигналу – MN. ГРІ обчислювали за формулою 2.5:
$$\text{ГРІ} = \text{MNA}/\text{MN} \quad (2.5).$$

Проведений аналіз біоптатів печінки, взятих з матеріалу автопсії 30 випадків смерті хворих, у яких серед супутніх діагнозів був неалкогольний стеатогепатит та 20

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

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) \pm стандартне відхилення (S). Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Порівняння груп за якісними ознаками, дослідженні частоти виявлених показників проводили за допомогою розрахунку відношення шансів (OR) з використанням програми Past3. При порівнянні груп за якісними ознаками в динаміці лікування використовували точний критерій Фішера (критерій Фішер 2×2) із застосуванням онлайн-калькулятора <https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/default2.aspx> [241].

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

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОГО, МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З АНЕМІЧНИМИ СТАНАМИ

3.1. Структура анемічних станів, коморбідних алкогольному та неалкогольному стеатогепатитам

Мета даного фрагменту дослідження – встановити поширеність та структуру коморбідних анемічних станів залежно від етіології стеатогепатиту.

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

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

Аналіз 378 медичних карт стаціонарних хворих на стеатогепатит алкогольної та неалкогольної етіології за період 2015-2020 років вказує на наступну частоту та структуру анемічного синдрому серед хворих на стеатогепатит (додаток А4).

Зокрема, серед 149 хворих на стеатогепатит змішаної (у т.ч. алкогольної) етіології анемію зареєстровано у 48 випадках (32,2%), серед 102 хворих на АСГ – у 37 (36,3%), серед 127 хворих на НАСГ – у 28 випадках (22,0%) ($p < 0,05$) із максимальним ризиком виникнення АС у хворих на АСГ ($p < 0,05$) (див. додаток А4). Згідно з архівними даними медичних карт пролікованих хворих на стеатогепатит, у пацієнтів усіх груп переважала макроцитарна, гіперхромна анемія: у хворих на СГ змішаної етіології – у 47,9%, хворих на АСГ – 56,8%, НАСГ – 71,4% ($p < 0,05$). Водночас, решту анемічних станів становила нормоцитарна, нормохромна анемія – із частотою відповідно у 52,1% із СГ змішаної етіології, у хворих на АСГ – 43,2%, НАСГ – 28,6% ($p < 0,05$). Як свідчать дані, наведені в таблиці, ознак мікроцитарної, гіпохромної анемії у хворих зареєстровано не було (див. додаток А4). Патогенетичним поясненням значної частки макроцитарної, гіперхромної анемії при НАСГ, АСГ та СГ ЗЕ є формування вітамін В12-, фолієво-дефіцитної анемії, яка виникає за умов декомпенсованого дисбіозу товстої кишки III ступеня, мальдигестії, мальабсорбції в силу секреції неповноцінної за складом жовчі та недостатності факторів активації (жовчних кислот) протеолітичних, ліполітичних ферментів із формуванням дефіциту вітаміну В12 та фолієвої кислоти, які каталізують реакції реплікації ДНК, регулюють процеси клітинного поділу на етапах мієлопоезу і, зокрема, еритропоезу [19, 20, 22-24, 27, 28, 224, 225]. Чільне місце в етіопатогенезі В12-дефіцитної анемії займає також контамінація *H. pylori*, який здатний викликати атрофічний гастрит та дефіцит синтезу фактора Кастла, необхідного для засвоєння В12 тощо [38, 224]. Причинами нормохромної, нормоцитарної анемії при СГ слід розглядати причини формування анемії хронічного захворювання, серед яких провідним механізмом є наявність низькоінтенсивного системного запалення з виділенням прозапальних цитокінів, які гальмують процеси кровотворення, сприяють зниженню синтезу еритропоєтину гепатоцитами та нирками, трансферину в гепатоцитах, порушенню акумуляції заліза [8, 21, 33-36, 38-43, 45-48]. У патогенезі формування нормохромної, нормоцитарної анемії при АСГ слід враховувати безпосереднє токсичне ураження кісткового мозку етанолом

та продуктами його метаболізму, а також формування синдрому Ціве – набутої гемолітичної анемії на тлі хронічної алкогольної інтоксикації [29-32].

Проспективне дослідження пацієнтів зі СГ залежно від показників клінічного аналізу крові, а саме наявності АС, вказало на дві категорії пацієнтів – із наявним АС та відсутнім АС. Серед хворих на АСГ – анемія була встановлена у 16 пацієнтів (40,0%), серед хворих на СГ змішаної (в т.ч. алкогольної) етіології анемія була встановлена у 8 пацієнтів (32,0%), серед хворих на НАСГ – у 13 хворих (21,7%) (додаток А5). Аналіз кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові вказує на наявність вірогідних змін у групах хворих на СГ, зокрема, встановлено їхнє істотне зниження у хворих на НАСГ із АС – у 1,5 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), у хворих на АСГ із АС – у 1,7 рази ($p < 0,05$), а також у хворих на СГ ЗЕ із АС – у 1,6 рази ($p < 0,05$). Вміст у крові гемоглобіну у хворих на НАСГ на тлі ожиріння перевищував показник у ПЗО у 1,2 рази ($p < 0,05$), а за коморбідності з АС – був знижений у 1,3 рази ($p < 0,05$). У групах хворих на АСГ із АС та СГ ЗЕ із АС – показники вмісту в крові гемоглобіну були знижені відповідно у 1,6 та 1,4 рази ($p < 0,05$).

Колірний показник (КП) у групах порівняння без АС від ПЗО вірогідно не відрізнялися, однак за коморбідності НАСГ із АС – КП був збільшений на 14,7% ($p < 0,05$), при АСГ – на 8,4% ($p < 0,05$), а при СГ ЗЕ – підвищений на 21,1 % ($p < 0,05$). Унаслідок зазначених розладів відбулися зміни гематокриту: при НАСГ із АС та СГ ЗЕ із АС встановлено зниження гематокриту у 1,2 рази ($p < 0,05$), при АСГ із АС – у 1,3 рази ($p < 0,05$). Аналіз показників середнього об'єму еритроцитів вказує на їх зростання у хворих на НАСГ – у 1,2 рази ($p < 0,05$), а у хворих на АСГ та СГ ЗЕ – у 1,3 рази ($p < 0,05$). Зміни середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах були не вірогідні, за виключенням групи хворих на НАСГ із АС, де даний показник перевищував дані у ПЗО у 1,2 рази ($p < 0,05$). Показники середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах були вірогідно знижені у хворих на АСГ із АС та СГ ЗЕ із АС у 1,2 рази ($p < 0,05$), в інших групах – зміни були не вірогідні (див. додаток А5).

Звертають на себе увагу також вірогідні зміни кількості ретикулоцитів. Зокрема, у хворих на НАСГ зареєстровано незначне зростання частки ретикулоцитів у 1,2 рази ($p > 0,05$), водночас, за коморбідного АС – показник навпаки був нижчим від показника у ПЗО у 1,8 рази ($p < 0,05$), що може вказувати на гіпорегенераторний тип кровотворення,

а за тенденції до гіперхромії та макроцитозу – на кобаламін-дефіцитну анемію. У хворих на АСГ зареєстроване зростання частки ретикулоцитів у 1,3 рази ($p < 0,05$), однак за коморбідності АСГ з АС – встановлено істотний ретикулоцитоз (у 7,8 рази) ($p < 0,05$). Подібні зміни, однак меншої інтенсивності прослідковуються в групі хворих на СГ ЗЕ, де кількість ретикулоцитів перевищила показник у ПЗО у 1,4 рази ($p < 0,05$), а за умов АС – у 4,2 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Для визначення типів анемій був також обчислений індекс виробництва ретикулоцитів (ІВР), який у хворих на НАСГ перевищив показник у ПЗО у 1,3 рази ($p < 0,05$), а за коморбідного АС – ІВР навпаки був нижчим від показника у ПЗО у 2,4 рази ($p < 0,05$). У хворих на АСГ зареєстроване ІВР у 1,2 рази ($p < 0,05$), однак за коморбідності АСГ з АС – встановлено зростання показника у 5,0 рази ($p < 0,05$). Подібні зміни, однак дещо меншої інтенсивності прослідковуються в групі хворих на СГ ЗЕ, де ІВР перевищив показник у ПЗО у 1,3 рази ($p < 0,05$), а за умов АС – у 2,9 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники ферокінетики та регуляції еритропоезу (додаток А6) нами встановлено, що у хворих на НАСГ без АС – вміст заліза у сироватці крові вірогідно перевищував показник у ПЗО у 1,8 рази ($p < 0,05$).

Водночас, у хворих на НАСГ із АС вміст заліза також був вищим від показника у ПЗО у 1,2 рази ($p > 0,05$). Зазначений стан супроводжувався також зростанням вмісту в крові транспортних форм заліза: вміст феритину перевищував показник у ПЗО при НАСГ без АС та із АС відповідно у 2,7 та 1,4 рази ($p < 0,05$). Уміст трансферину в крові перевищував показник у ПЗО при НАСГ без АС на 20,8% ($p < 0,05$), при НАСГ із АС на 8,3% ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Характерною ознакою гомеостазу заліза при НАСГ є зростання показника насичення трансферину залізом (НТЗ), яке за відсутності АС перевищило показник у ПЗО у 1,5 рази ($p < 0,05$), за наявності АС показник мав тенденцію до зростання ($p > 0,05$).

У хворих на АСГ та АСГ із АС вміст заліза був істотно вищим від показника у ПЗО у 2,3 та 2,1 рази ($p < 0,05$). Зазначена ситуація супроводжувалася значним зростанням вмісту в крові транспортних форм заліза: вміст феритину перевищував показник у ПЗО при АСГ без АС та із АС відповідно у 4,5 та 3,6 рази ($p < 0,05$), що виключає гіпотезу про наявність анемії внаслідок дефіциту заліза в організмі. Уміст

трансферину в крові перевищував показник у ПЗО при АСГ без АС у 1,5 ($p < 0,05$), при АСГ із АС у 1,4 рази ($p < 0,05$). Характерною ознакою змін ферокінетики при АСГ є зростання показника НТЗ, яке за відсутності АС перевищило показник у ПЗО у 1,6 рази ($p < 0,05$), за наявності АС – у 1,5 рази ($p < 0,05$).

У хворих на СГ ЗЕ та СГ ЗЕ із АС вміст заліза в сироватці крові був вищим від показника у ПЗО у 2,2 та 1,8 рази ($p < 0,05$). Встановлені зміни супроводжувалися значним зростанням вмісту в крові транспортних форм заліза: вміст феритину перевищував показник у ПЗО при СГ без АС та із АС відповідно у 3,8 та 3,3 рази ($p < 0,05$), що також виключає думку про ймовірність дефіциту заліза в організмі. Уміст трансферину в крові перевищував показник у ПЗО при СГ без АС у 1,4 ($p < 0,05$), при СГ із АС у 1,3 рази ($p < 0,05$). Характерною ознакою змін ферокінетики при СГ ЗЕ є зростання показника НТЗ, який за відсутності АС перевищив показник у ПЗО у 1,6 рази ($p < 0,05$), за наявності АС – у 1,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (див. додаток А6).

Аналіз показників регуляції еритропоезу вказує на вірогідні зміни вмісту в крові кобаламіну (додаток А6) у хворих усіх груп спостереження. Так, у хворих на НАСГ показник мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$), однак у групі хворих на НАСГ та АС був вірогідно нижчим від показника у ПЗО у 2,5 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Уміст вітаміну В12 у крові хворих на АСГ був вірогідно нижчим від показника у ПЗО у 1,8 рази ($p < 0,05$), при АСГ із АС у 3,2 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Уміст кобаламіну в крові хворих на СГ ЗЕ теж був вірогідно нижчим від показника у ПЗО при СГ без АС у 1,7 ($p < 0,05$), при СГ ЗЕ із АС у 2,8 рази ($p < 0,05$). Отримані дані вказують на наявність дефіциту кобаламіну у хворих на СГ із АС як алкогольного, так і неалкогольного походження і наявності певної частки АС саме цієї етіології.

Аналіз вмісту в крові еритропоетину вказує (див. додаток А6) на те, що у хворих на НАСГ, АСГ та СГ ЗЕ без АС показник мав незначну тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Однак, у групах хворих на НАСГ, АСГ та СГ ЗЕ із АС вміст в крові еритропоетину був вірогідно нижчим від показника у ПЗО відповідно у 1,7 рази, 2,6 та 1,9 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Слід зазначити, що в жодній із груп показник не був нижчим за референтні значення нижньої межі норми.

Аналізуючи інші показники гемограми, встановлено незначне вірогідне зниження загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові (див. додаток А5) у хворих на НАСГ, АСГ та СГ ЗЕ із АС: відповідно у 1,4 рази, 2,4 та 2,2 рази ($p < 0,05$), а також зниження загальної кількості тромбоцитів у периферичній крові у хворих на НАСГ, АСГ та СГ ЗЕ із АС: відповідно у 1,2 рази, 2,6 та 1,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Даний стан супроводжувався вірогідним підвищенням ШОЕ – при НАСГ у 3,7 рази, НАСГ із АС – у 5,4 рази, АСГ – у 4,3 рази, при АСГ із АС – у 8,7 рази, СГ ЗЕ – у 3,8 рази, при СГ ЗЕ із АС – у 6,9 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці із показниками в групах без АС ($p < 0,05$).

При аналізі інтегральних показників клінічного аналізу крові та біохімічних маркерів їх регуляції у пацієнтів з АСГ встановлено три види анемії: вітамін В12 - дефіцитну – у 7 осіб (17,5%), анемію хронічного захворювання - у 4 осіб (10,0%) та набуту гемолітичну анемію, пов'язану зі зловживанням алкогольних напоїв (синдром Ціве) – у 5 осіб (12,5%) (рис. 3.1). Оцінка кількісних показників вмісту в крові гемоглобіну вказує на те, що 10 осіб мали легкий ступінь анемії (62,5%), 6 осіб – анемію середньої тяжкості (37,5%) .

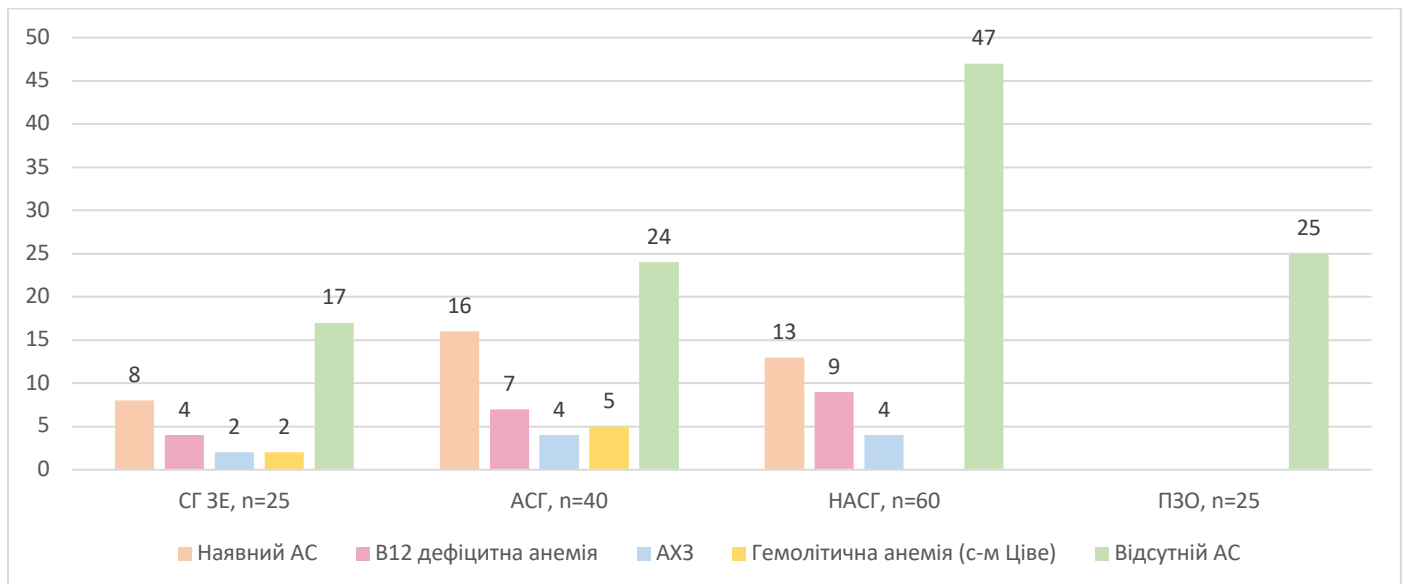


Рис 3.1 Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит залежно від етіології стеатогепатиту, наявності та виду анемічного синдрому

У пацієнтів зі СГ змішаної (в т.ч. алкогольної) етіології встановлено 3 види анемії: вітамін В12 - дефіцитну – у 4 осіб (16,0%), анемію хронічного захворювання - у 2 осіб (8,0%) та набуту гемолітичну анемію, пов'язану зі зловживанням алкогольних

напоїв (синдром Ціве) – у 2 осіб (8,0%). Оцінка кількісних показників вмісту в крові гемоглобіну вказує на те, що 5 осіб мали легкий ступінь анемії (62,5%), 3 особи – анемію середньої тяжкості (37,5%).

Структура АС у хворих на НАСГ із ожирінням дещо відрізнялася. Зокрема, В12 – дефіцитну анемію було виявлено у 9 осіб (15,0%), анемію хронічного захворювання у 4 осіб (6,7%). Аналіз показників вмісту в крові гемоглобіну вказує на те, що 10 хворих на НАСГ мали легкий ступінь анемії (76,9%), 3 особи – анемію середньої тяжкості (23,1%) (див. рис. 3.1).

Обстеження хворих на стеатогепатит різної етіології на контамінацію *H.pylori* за допомогою стул-тесту виявило наступні результати: у хворих на НАСГ – контамінація *H.pylori* була присутня у 11 (84,6%) із 13 осіб з анемічним синдромом, у тому числі у 100% пацієнтів з В12-дефіцитною анемією. Серед пацієнтів з АСГ - контамінація *H.pylori* була присутня у 32 (80,0%) із 40 осіб з анемічним синдромом, у тому числі у 100% пацієнтів з В12-дефіцитною анемією. Серед пацієнтів зі СГ змішаної (у т.ч. алкогольної етіології) - контамінація *H.pylori* була присутня у 100,0% осіб з анемічним синдромом.

Таким чином, поєднання зазначених етіологічних чинників та множинних ланок патогенезу сприяє розвитку анемічних станів на тлі перебігу СГ різного походження і зумовлює потребу в їх адекватній корекції, зокрема, лікуванні основного захворювання (зниження маси тіла, ступеня ІР, усунення алкогольних, медикаментозних впливів, протизапальна, гепатопротекторна, метаболічна терапія), відновленні ендogenous пулу вітаміну В12 та фолієвої кислоти шляхом збільшення їх надходження в організм, покращення їх засвоєння, усуненні дисбіозу товстої кишки, проведенні ерадикації *H.pylori*.

3.2 Особливості клінічного перебігу стеатогепатиту алкогольного та метаболічно-асоційованого генезу за коморбідності з анемічними станами

Метою даного фрагменту дослідження – встановити особливості клінічного перебігу стеатогепатиту різної етіології за коморбідності з анемічними станами.

Клінічно у обстежених хворих АСГ без анемічного синдрому проявлявся наступними синдромами: астено-вегетативним (29,2%), диспепсичним (нудота,

закрепи, здуття живота) (79,2%), важкістю чи відчуттям дискомфорту у епігастральній та правій підреберній ділянці (33,3%), гепатомегалією (100,0%), спленомегалією (25,0%), холестатичним синдромом (свербіж шкіри, гіркота в роті, ксантоми на шкірі розгинальних поверхонь кінцівок, ксантелазми на повіках) (66,7%) та ендокринними розладами, зокрема, порушенням толерантності до глюкози (37,5%) (рис. 3.2). Водночас, частота маніфестації даних синдромів за коморбідної анемії у хворих на АСГ виявилась такими: астено-вегетативний синдром (100,0%) виникав частіше у 3,43 рази (OR=3,43 ДІ [1,15-10,20]), ніж при АСГ без АС (p<0,05), частота диспепсичного (79,2%), холестатичного (43,8%), гепатомегалії (100,0%) – статистично значуще не відрізнялась (p>0,05), однак, частота абдомінально-больового синдрому (100,0%) (OR=3,0 ДІ [1,04-8,65]) та спленомегалії (81,3%) (OR=3,25 ДІ [1,02-10,32]), все ж переважали за умови АС (p<0,05).

Аналіз частоти маніфестації біохімічних синдромів АСГ: цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального та печінково-клітинної недостатності за коморбідності з АС та без АС вказує на відсутність статистично значущої різниці (p>0,05) між групами (див. рис. 3.2).

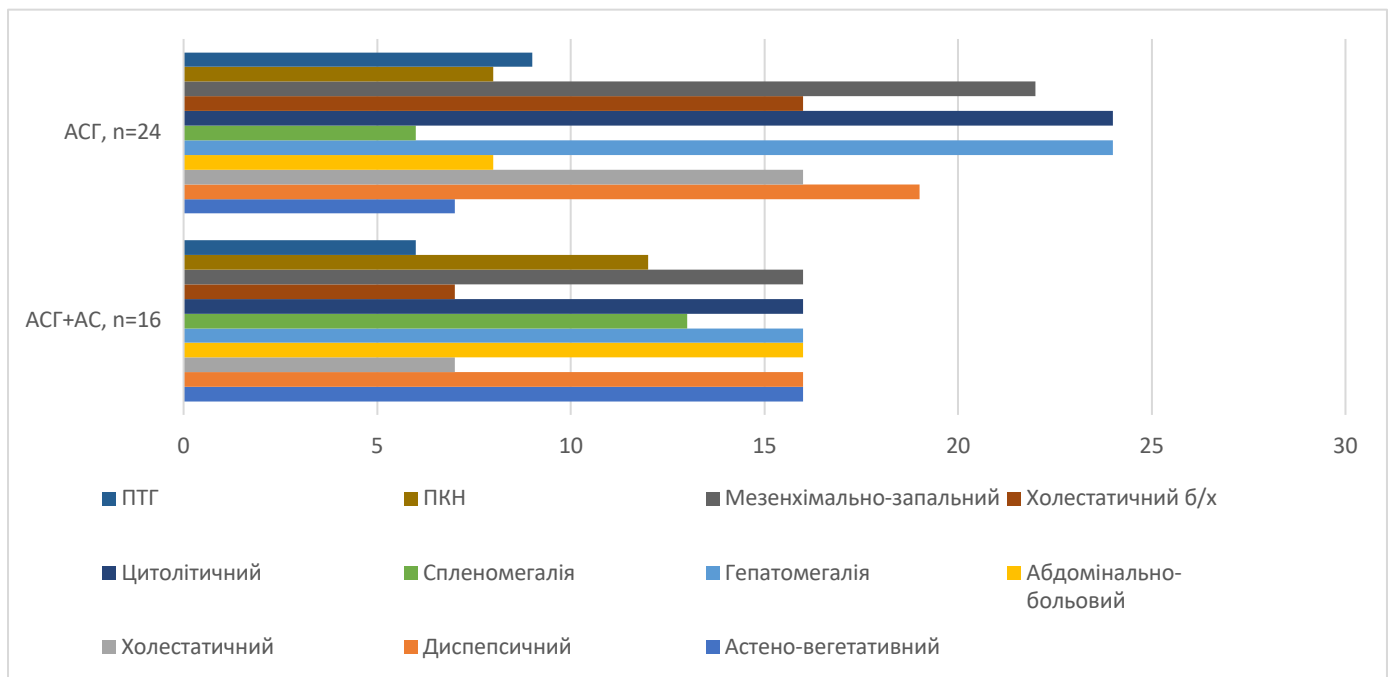


Рис 3.2 Частота маніфестації клінічних та біохімічних синдромів алкогольного стеатогепатиту залежно від наявності анемічного синдрому

У хворих на СГ змішаної етіології (у т.ч. алкогольної) без анемічного синдрому та з анемічним синдромом були встановлена наступна частота клінічних синдромів

(рис. 3.4): астено-вегетативного (17,6% проти 100,0%, що перевищувало у 5,67 рази) (ДІ [1,18-27,26) ($p < 0,05$)), диспепсичного (52,9% проти 100,0%), холестатичного синдромів (70,6% проти 62,5%), абодомінально-больового (17,6 % проти 100,0%, що перевищувало частоту при СГ без АС у 5,67 рази) (ДІ [1,18-27,26) ($p < 0,05$)), гепатомегалії (в обох групах 100,0%), спленомегалії (11,8% проти 75,0%) (OR=6,38 ДІ [1,05-38,86]) та ендокринних розладів, зокрема, порушення толерантності до глюкози (37,5%) (рис. 3.4). У той же час, частота маніфестації біохімічних синдромів СГ як з АС, так і без АС – цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення та ПКН була зіставимі ($p > 0,05$) (див. рис. 3.3).

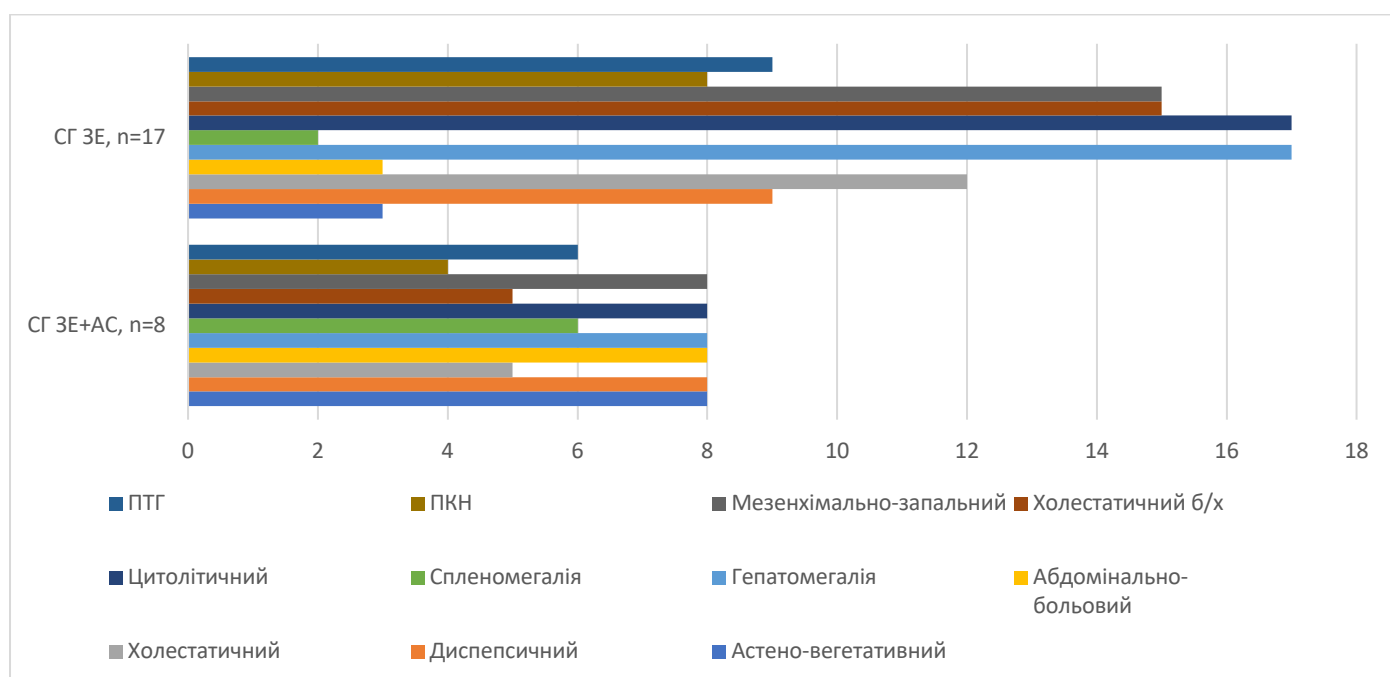


Рис 3.3 Частота маніфестації клінічних та біохімічних синдромів стеатогепатиту змішаної (у тому числі алкогольної) етіології залежно від наявності анемічного синдрому

Клінічно у групі хворих на НАСГ без анемічного синдрому стеатогепатит проявлявся клінічними синдромами, які виникали із наступною частотою: астено-вегетативним (36,2%), диспепсичним (27,7%), холестатичним (23,3%), абдомінально-больовим (17,0%), гепатомегалією (100,0%), спленомегалією (23,4%) та ендокринними розладами, зокрема, ПТГ (23,4%) (рис. 3.4). У той же час, частота виникнення даних синдромів за умов АС у хворих на НАСГ виявилась наступна: астено-вегетативний синдром (100,0%) виникав частіше у 2,76 рази (OR=2,76 ДІ [1,07-7,14]), ніж при НАСГ без АС ($p < 0,05$), диспепсичний виникав частіше у 3,1 рази (84,6%) (OR=3,06 ДІ [1,11-

8,41]), холестатичний (69,2%) виникав частіше у 3,25 рази (OR=3,25 ДІ [1,09-9,68]), частота гепатомегалії (100,0%) статистично значуще не відрізнялась між групами порівняння ($p>0,05$), однак, частота абдомінально-больового синдрому (100,0%) (OR=5,88 ДІ [2,01-17,19]) та спленомегалії (69,2 %) (OR=2,96 ДІ [1,01-8,66]), все ж переважали за умови коморбідності з АС ($p<0,05$).

Аналіз частоти маніфестації біохімічних синдромів НАСГ: цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів за коморбідності з АС та без АС вказує на відсутність статистично значущої різниці ($p>0,05$) між групами (див. рис. 3.4). Однак, частота холестатичного синдрому у хворих на НАСГ із АС перевищувала показник у хворих на НАСГ без АС у 3,25 рази (OR=3,25 ДІ [1,09-9,68]), а прояви синдрому печінково-клітинної недостатності спостерігалися у 4,97 рази частіше (OR=4,97 ДІ [1,65-14,91]) ($p<0,05$) (див. рис. 3.5).

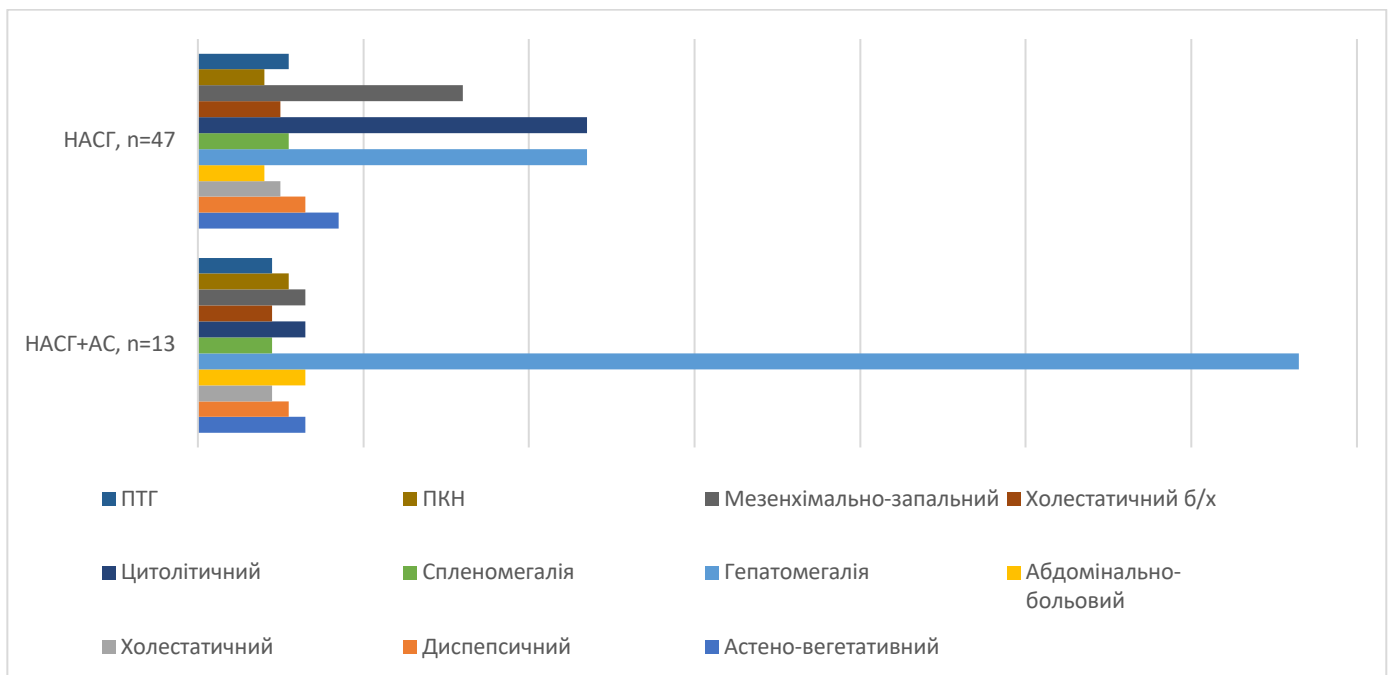


Рис 3.4 Частота маніфестації клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту залежно від наявності анемічного синдрому

Аналіз неорганоспецифічних біохімічних маркерів пошкодження печінки (додаток А7) вказує на те, що НАСГ без АС супроводжувався активним цитолізмом гепатоцитів: встановлено підвищення активності АсАТ у 1,8 рази та АлАТ - у 2,8 рази ($p<0,05$), водночас, при НАСГ із АС активність АлАТ – перевищила показник у ПЗО у 2,5 та АсАТ – у 1,7 рази ($p<0,05$) (додаток А7). Коефіцієнт де Рітиса перебував у межах зниження у 1,5-1,6 рази у порівнянні з ПЗО ($p<0,05$), що вказує на НАСГ, і не залежав

від наявності АС ($p > 0,05$). На користь підтвердження цитолізу гепатоцитів при НАСГ також свідчить зростання активності ЛДГ у 2,6 рази ($p < 0,05$), а за наявності АС – у 2,1 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Аналіз активності цитолітичного синдрому в обстежених пацієнтів з АСГ вказує на вищу його активність, зокрема, активність АсАТ перевищувала контрольні значення в 4,8 рази, а за наявності АС – у 4,2 рази ($p < 0,05$), АлАТ — у 3,4 рази та 2,9 рази відповідно у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), однак вірогідної різниці між групами із АС та без АС встановлено не було ($p > 0,05$). Відповідно, коефіцієнт де Рітиса перевищував показник у ПЗО у 1,4 рази в обох групах ($p < 0,05$), теж від наявності АС не залежав ($p > 0,05$). Водночас, нами зареєстровано зростання активності ЛДГ при АСГ – у 3,0 рази ($p < 0,05$), а за наявності АС – у 3,5 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Зазначене явище можна пояснити наявністю гемолітичної анемії (синдром Ціве) та вітамін В12-дефіцитної анемії, при яких руйнування еритроцитів підсилює фоновий феномен цитолізу гепатоцитів при АСГ.

У хворих на СГ ЗЕ та СГ ЗЕ із АС активність цитолітичного синдрому була дещо нижчою, ніж при АСГ, зокрема, активність АсАТ перевищувала контрольні значення в 3,7 рази, а за наявності АС – у 3,3 рази ($p < 0,05$), АлАТ — у 3,3 рази та 2,7 рази відповідно у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між групами із АС та без АС ($p < 0,05$). Коефіцієнт де Рітиса у даній групі перевищував показник у ПЗО у межах 8,8-17,7% ($p < 0,05$), був вірогідно вищим за наявності АС не залежав ($p < 0,05$). Аналогічно АСГ – при СГ ЗЕ, де також був присутній токсичний елемент впливу етанолу, встановлено зростання активності ЛДГ у 2,9 рази ($p < 0,05$), а за наявності АС – у 3,1 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А7)

У хворих на НАСГ без АС зареєстрована істотна гіпербілірубінемія, що перевищувала вміст у крові загального білірубіну у ПЗО в 2,1 рази ($p < 0,05$). При цьому вміст прямого білірубіну перевищував норму у 3,5 рази ($p < 0,05$), непрямого білірубіну – у 1,6 рази ($p < 0,05$). За наявності АС при НАСГ показники загального, прямого та непрямого білірубіну перевищували показник у ПЗО у межах 1,6 - 2,1 рази ($p < 0,05$), однак відрізнялися від показника у групі хворих на НАСГ без АС – лише відносно вмісту прямого білірубіну ($p < 0,05$) (див. додаток А7).

При АСГ гіпербілірубінемія перевищувала вміст у крові загального білірубіну у ПЗО в 4,8 рази ($p < 0,05$). При цьому вміст прямого білірубіну перевищував норму у 7,3 рази ($p < 0,05$), непрямого білірубіну – у 4,0 рази ($p < 0,05$). За наявності АС при АСГ показники загального, прямого та непрямого білірубіну перевищували показник у ПЗО відповідно у 6,2 рази, 7,0 та 5,9 рази ($p < 0,05$), які вірогідно відрізнялися від показника у групі хворих на АСГ без АС ($p < 0,05$) (див. додаток А7).

При СГ ЗЕ гіпербілірубінемія перевищувала вміст у крові загального білірубіну у ПЗО в 3,9 рази ($p < 0,05$). При цьому вміст прямого білірубіну перевищував норму у 7,2 рази ($p < 0,05$), непрямого білірубіну – у 3,0 рази ($p < 0,05$). За наявності АС при СГ ЗЕ показники загального, прямого та непрямого білірубіну перевищували показник у ПЗО відповідно у 5,6 рази, 7,5 та 5,0 рази ($p < 0,05$), які вірогідно відрізнялися від показника у групі хворих на СГ ЗЕ без АС ($p < 0,05$) (див. додаток А7). Зміни вищезазначених показників вказують на формування у хворих на НАСГ цитолітичного синдрому м'якої активності, а при АСГ та СГ ЗЕ – стеатогепатиту помірної активності. За наявності АС – АСГ та СГ ЗЕ перебігали дещо з нижчою активністю цитолізу ($p < 0,05$), а активність НАСГ від наявності АС не залежала ($p > 0,05$).

Аналіз біохімічних маркерів холестазу вказує на те, що активність ЛФ була підвищеною у хворих на НАСГ – у 1,8 рази, а на НАСГ із АС – у 1,4 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А7). Активність ГГТ була підвищена при НАСГ та НАСГ із АС – у 3,7 та 3,1 рази відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, клінічні прояви холестазу при НАСГ підтверджувалися біохімічними маркерами – підвищеною активністю пристінкових ферментів ЛФ та ГГТ, а також прямою гіпербілірубінемією, яка була вищою за відсутності АС - у 3,5 проти 2,1 рази при НАСГ із АС (див. додаток А7).

Інтенсивність холестатичного синдрому при АСГ була вищою, ніж при НАСГ, оскільки активність ЛФ перевищила референтні значення у 2,4 рази, а за наявності АС – у 1,9 рази ($p < 0,05$). Водночас, активність ГГТ зростала ще інтенсивніше і склала перевищення показника у ПЗО відповідно у 7,7 та 6,4 рази ($p < 0,05$), що вказує також на істотні токсичні впливи. Рівень прямої гіпербілірубінемії перевищував показник у ПЗО за відсутності АС - у 7,3 проти 7,0 рази при АСГ із АС (див. додаток А7).

У хворих на СГ ЗЕ теж був зареєстрований холестатичний синдром, однак його інтенсивність була нижчою, ніж при АСГ, оскільки активність ЛФ перевищила

референтні значення у 2,2 рази, а за наявності АС – у 2,1 рази ($p < 0,05$). Водночас, активність ГГТ перевищила показник у ПЗО відповідно у 6,2 та 4,6 рази ($p < 0,05$), що також вказує на наявність токсичних впливів. При цьому вміст у крові прямого білірубину в групі хворих на СГ ЗЕ перевищував показник у ПЗО за відсутності АС - у 7,2 проти 7,5 рази при СГ ЗЕ із АС ($p < 0,05$) (див. додаток А7).

У хворих усіх груп був встановлений синдром мезенхімального запалення, однак максимальні його прояви були у групі хворих на АСГ, мінімальні – у хворих на НАСГ. Так, показник тимолової проби при НАСГ та НАСГ із АС перевищив рівень у ПЗО відповідно у 1,9 та 1,5 рази ($p < 0,05$), у той час, як при АСГ – відповідно без та із АС – зростання склало 2,7 та 2,5 рази ($p < 0,05$), а при СГ ЗЕ підвищення склало відповідно у 2,2 та 2,1 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А7).

Незначне порушення білоксинтезувальної функції печінки спостерігали у хворих на НАСГ (зниження вмісту загального білка – у 1,3 рази, альбумінів крові у 1,5 рази) ($p < 0,05$). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ встановлено більш істотне зниження вмісту в крові загального білка та альбумінів – у 1,4 рази ($p < 0,05$), а за умов АС – у 1,3 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А7).

Вміст у крові сечової кислоти в усіх групах порівняння перевищував показник у ПЗО відповідно при НАСГ – у 1,4 рази, за АС – 1,3 рази ($p < 0,05$), у хворих на АСГ - у 1,9 та 2,2 рази ($p < 0,05$), а при СГ ЗЕ – у 1,9 рази та 2,1 рази відповідно ($p < 0,05$) (додаток А7). Гіперурикемію у хворих на НАСГ на тлі ожиріння можна пояснити біохімічним наслідком МС, а у хворих на АСГ та СГ ЗЕ – прямим метаболічним наслідком зловживання алкоголю, оскільки етанол метаболізується до сечової кислоти і хворі на алкоголізм страждають на набуту подагру. Крім того, гіперурикемія може бути наслідком руйнування як гепатоцитів, так і клітин крові, що пояснює захворювання на синдром Ціве при АСГ та СГ ЗЕ.

Ультразвукове дослідження печінки обстежених хворих на НАСГ, АСГ та СГ ЗЕ виявило вірогідний ступінь гепатомегалії (100,0%), середньозернисту трансформацію структури та неоднорідне ущільнення («строкатість», гіперехогенність) паренхіми печінки із дорзальним згасанням УСГ сигналу внаслідок її дифузної жирової інфільтрації, а також істотний ступінь розвитку стеатозу печінки. Ехоструктура печінки була порушеною в усіх хворих із переважанням дифузної неоднорідності обох часток

печінки (додаток А8). Ступінь гепатомегалії дещо відрізнявся у групах. Так, розмір правої та лівої часток печінки у хворих на НАСГ перевищив розміри у ПЗО у 1,4 рази ($p < 0,05$). За наявності АС вірогідних змін щодо зазначених параметрів при НАСГ встановлено не було ($p > 0,05$).

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

При СГ ЗЕ розмір правої та лівої часток печінки перевищив розміри у ПЗО у 1,5 рази ($p < 0,05$), а за наявності АС – відповідно у 1,6 та 1,7 рази ($p < 0,05$) із вірогідною різницею показників між групами ($p < 0,05$).

Також було встановлено характерні УСГ-зміни ГРІ, який за умов НАСГ та НАСГ із АС перевищував показник у ПЗО у 1,6 та 2,1 рази ($p < 0,05$), АСГ та АСГ із АС – у 2,1 та 2,5 рази ($p < 0,05$), СГ ЗЕ та СГ із АС – у 2,5 рази ($p < 0,05$), що свідчить про ступінь стеатозу гепатоцитів. Крім збільшення печінки, у 23,4% хворих на НАСГ та у 69,2% хворих із НАСГ та АС, у 25,0% хворих на АСГ та 81,3% хворих на АСГ із АС, а також у 11,8% хворих на СГ ЗЕ та 75,0% хворих на СГ ЗЕ із АС виявлено помірну спленомегалію.

Обстеження хворих шляхом інтегрального Steato-тесту показало наступні результати (рис. 3.5). У хворих на НАСГ без АС було встановлено S1 ступінь стеатозу печінки у 51,1% пацієнтів, однак, при НАСГ із АС встановлено у 1,7 рази менше випадків S1 ступеня СП ($p < 0,05$). S2 ступінь СП при НАСГ та НАСГ із АС зустрічався з однаковою частотою ($p > 0,05$), а S3 ступінь СП при НАСГ із АС перевищував частоту при НАСГ без АС – у 2,4 рази ($p < 0,05$).

У хворих на АСГ без коморбідної патології було встановлено S1 ступінь стеатозу печінки у 62,5% пацієнтів, однак, при АСГ із АС встановлено у 1,9 рази менше випадків S1 ступеня СП ($p < 0,05$). S2 ступінь СП при АСГ із АС встановлено із вищою частотою (у 1,5 рази) ($p < 0,05$) ніж при АСГ без АС, а S3 ступінь СП при АСГ із АС перевищував частоту при АСГ без АС – у 3,0 рази ($p < 0,05$).

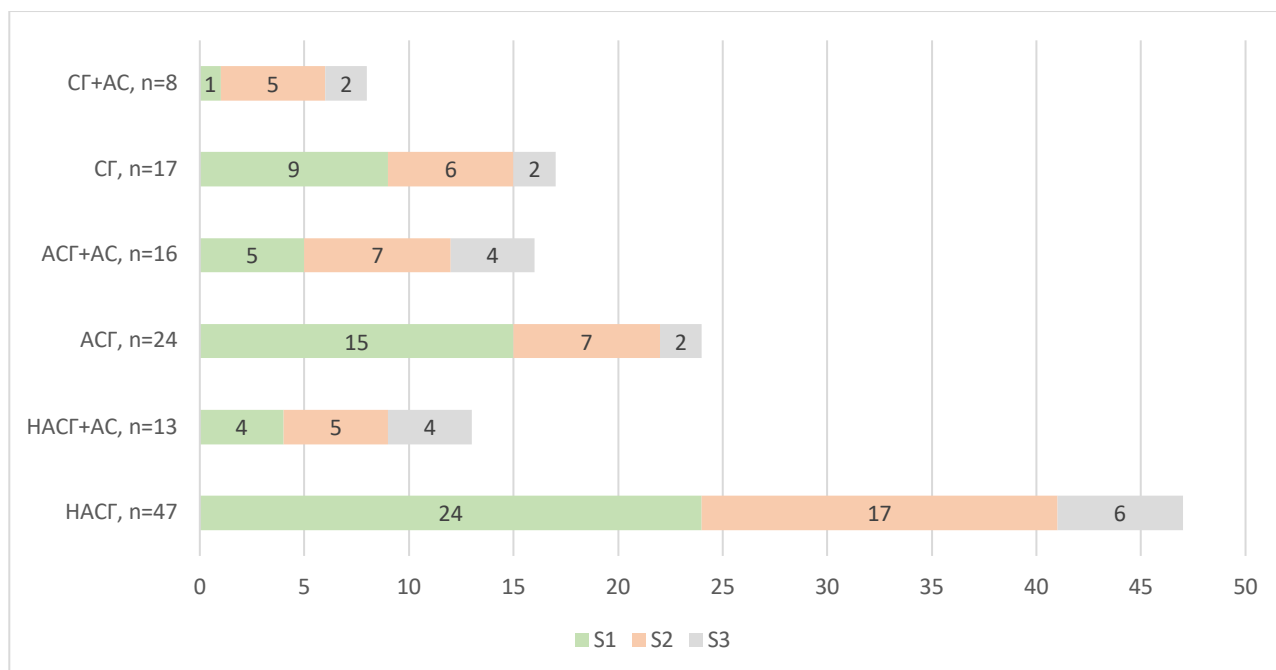


Рис 3.5 Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит за ступенем стеатозу печінки (за показником Steato-тесту) залежно від етіології стеатогепатиту та наявності анемічних станів

У хворих на СГ ЗЕ без АС було встановлено S1 ступінь стеатозу печінки у 52,9% пацієнтів, однак, при СГ ЗЕ із АС встановлено у 4,2 рази менше випадків S1 ступеня СП ($p < 0,05$). S2 ступінь СП при СГ ЗЕ із АС встановлено із вищою частотою (у 1,8 рази) ($p < 0,05$) ніж при СГ ЗЕ без АС, а S3 ступінь СП при СГ із АС перевищував частоту при СГ ЗЕ без АС – у 2,1 рази ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на істотно вищий ступінь стеатозу печінки при СГ усіх видів етіологічного спрямування за коморбідності із анемічними станами. Максимальний S3 ступінь СП переважав при НАСГ як за ізольованого перебігу, так і за коморбідності з АС.

Отже, клінічний перебіг стеатогепатиту алкогольної, змішаної та метаболічної етіології за коморбідності з анемічними станами характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних та біохімічних синдромів. Коморбідний перебіг НАСГ, АСГ та СГ ЗЕ із АС характеризується вищим ступенем стеатозу печінки ($p < 0,05$).

3.3 Метаболічні передумови формування та прогресування стеатогепатиту алкогольної, змішаної, неалкогольної етіології та коморбідних анемічних станів

Важливою метаболічною передумовою розвитку СГ будь-якого походження є дисбаланс ліпідного обміну в цілому. Однак особливості ліпідного спектру крові при СГ алкогольної, змішаної та неалкогольної етіології за коморбідності з АС досі достеменно не відомі. Результати проведеного дослідження показали, що найбільш важливим і значимим аспектом виявленої дисліпідемії, яка є біохімічною передумовою розвитку стеатозу гепатоцитів, є істотне зростання вмісту в крові ТГ на тлі зростання вмісту в крові ХС ЛПНЩ. Так, у хворих на НАСГ вміст в крові ТГ був підвищений у 3,4 рази, а за умов АС - у 3,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю істотної різниці між групами ($p < 0,05$). У хворих на АСГ та АСГ із АС – вміст ТГ у крові зростав менш інтенсивно – відповідно у 1,6 та 2,0 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ вміст в крові ТГ був підвищений у 1,6 рази, а за умов АС - у 1,9 рази ($p < 0,05$) із наявністю істотної різниці між групами ($p < 0,05$) (додаток А9).

Другим патогенетичним напрямком встановленої дисліпідемії при СГ є встановлена загальна гіперхолестеролемія та істотне зростання вмісту в крові ХС ЛПНЩ (у 1,6 рази при НАСГ і у 1,7 та 1,8 рази – при НАСГ із АС відповідно) у порівнянні з нормативними показниками (додаток А9). У хворих на АСГ та АСГ із АС – вміст ХС та ХС ЛПНЩ у крові були підвищені менш інтенсивно – відповідно при АСГ - у 1,4 та 1,7 рази, за умов АСГ із АС – у 1,3 та 1,4 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$).

У хворих на СГ ЗЕ вміст у крові ХС та ХС ЛПНЩ був підвищений у 1,4 та 1,7 рази, а за умов АС – у 1,3 та 1,5 рази ($p < 0,05$) (додаток А9). Істотним компонентом дисліпідемії є вірогідне зниження вмісту в крові протиатерогенних ліпопротеїнів – ЛПВЩ. Так, у хворих на НАСГ вміст в крові ЛПВЩ був знижений у 1,4 рази, а за умов АС - у 1,6 рази ($p < 0,05$) із наявністю істотної різниці між групами ($p < 0,05$). У хворих на АСГ та АСГ із АС – вміст ЛПВЩ у крові був знижений у 1,5 та 1,6 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ вміст в крові ЛПВГ був знижений у 1,4 рази, а за умов АС – у 1,5 рази ($p < 0,05$) із наявністю істотної різниці між групами ($p < 0,05$) (див. додаток А9). Даний факт сприяв зростанню індексу атерогенності із максимальними проявами у хворих на НАСГ - у 2,8 рази та 3,5 рази при НАСГ із АС

відповідно, а також у 2,5 рази – при АСГ, у 2,4 рази при СГ ЗЕ у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$). Тому, ми дійшли висновку, що показники ліпідного обміну залежать не лише від етіології стеатогепатиту, але й від наявності коморбідної анемії.

Логічним наслідком приєднання АС до СГ стало зниження ліпідсинтезуючої функції печінки у хворих на АСГ та СГ ЗЕ, про що свідчить нижчий вміст в крові загального ХС, ХС ЛПНЩ за умов АС. Даний факт свідчить про вагоме зниження здатності печінки синтезувати *de novo* ХС та ЛП різних класів при СГ за умов розвитку АС. Водночас, вміст в крові ТГ та ХС ЛПВЩ в усіх групах зростав за коморбідності з АС. При НАСГ із приєднанням АС вміст у крові ХС та ХС ЛПНЩ теж вірогідно зростав, включаючи зростання ІА – максимальне серед груп порівняння.

Особливості обміну вуглеводів відрізняються залежно від етіології СГ, а також від наявності коморбідної патології. У хворих на НАСГ встановлено вірогідне підвищення рівня глікемії натще (у 1,3 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, яка залишалася на зазначеному рівні і за коморбідності з АС ($p > 0,05$). Аналіз показників глікемії натще при АСГ показав таку ж залежність: за відсутності АС – вміст глюкози натще перевищив показник у ПЗО у 1,3 рази, а при АСГ із АС – у 1,2 рази ($p < 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ встановлено вірогідне підвищення рівня глікемії натще (у 1,2 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, яка залишалася на зазначеному рівні і за АС ($p > 0,05$).

Аналіз вмісту інсуліну в крові хворих на НАСГ виявило його вірогідне зростання (у 2,5 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, а за АС – показник перевищив референтні значення у 2,9 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А9). Свідченням істотного зростання ступеня ІР при НАСГ було підвищення НОМА-ІР натще (у 2,6 рази ($p < 0,05$)), а також істотне зростання НОМА-ІР за АС у 3,0 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А9). Таким чином, ми дійшли висновку, що за коморбідності з АС у патогенезі НАСГ формується потужний ліпідний дистрес-синдром на тлі синдрому ІР (гіперінсулінемія, ПТГ), що у подальшому сприяє прогресуванню стеатозу печінки.

Аналіз вмісту інсуліну в крові хворих на АСГ виявило його вірогідне зниження (у 1,5 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, а з приєднанням АС – показник був нижчий від ПЗО у 1,9 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А9). Водночас, вміст інсуліну в крові хворих на СГ ЗЕ був теж знижений (у 1,3 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, а з приєднанням АС – показник був нижчий від ПЗО у 1,7 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А9). Таким чином,

феномену ІР при АСГ та СГ ЗЕ встановлено не було, оскільки НОМА-ІР натще був знижений у порівнянні з референтними значеннями відповідно у 1,4 та 1,3 рази ($p < 0,05$)), а із приєднанням АС знижувався відповідно у 1,8 та 1,6 рази ($p < 0,05$)) з наявністю вірогідної різниці між даними групами ($p < 0,05$) (див. додаток А9).

Таким чином, для перебігу НАСГ на тлі ожиріння характерно зростання рівня глікемії натще (у межах 1,3 рази), гіперінсулінемії (у 2,5 рази) та ступеня інсулінорезистентності (у 2,6 рази ($p < 0,05$)), а за умов приєднання АС – зростання інсулінемії та ступеня ІР (у 2,9 та 3,0 рази відповідно ($p < 0,05$)). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ, асоційований з вживанням алкоголю, формується інсулінова недостатність (у 1,5 та 1,3 рази відповідно ($p < 0,05$)), яка за умов приєднання АС прогресує (зниження вмісту в крові інсуліну в 1,9 та 1,7 рази) із високим ризиком формування інсулінзалежного цукрового діабету у майбутньому. Останній факт може бути асоційований із формуванням ендокринної дисфункції підшлункової залози внаслідок хронічних пакреотоксичних впливів алкоголю.

3.4 Роль інтенсивності оксидативного стресу та ендотоксикозу в формуванні та прогресуванні стеатогепатиту алкогольної, змішаної, неалкогольної етіології та коморбідних анемічних станів

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню проблеми активації процесів ВРОЛ та стану протирадикального захисту при хронічних дифузних захворюваннях печінки, залишаються не до кінця з'ясованими особливості механізмів вільнорадикальних впливів при СГ різного генезу, особливо за умови формування АС. Це зумовило проведення даного фрагменту дослідження з метою з'ясування патогенетичної ролі активації процесів ВРОЛ, ендотоксикозу та дезінтеграції функціонування АОЗ залежно від етіології СГ та наявності АС.

Результати дослідження вказують на те, що у хворих на НАСГ виявлено значне (у 1,8 рази) збільшення вмісту в плазмі крові МА, так і в еритроцитах (у 1,7 рази) у порівнянні з нормою ($p < 0,05$) (додаток А10). Водночас, за наявності АС у хворих на НАСГ дані параметри були вірогідно нижчими – однак перевищували показники у ПЗО відповідно у 1,6 та 1,5 рази ($p < 0,05$). Найвищі показники вмісту в плазмі крові та еритроцитах МА – у 2,2 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з нормою зафіксовано у хворих на

АСГ. У групі хворих на АСГ із АС цей показник перевищував референтні значення відповідно у 1,9 та 2,0 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці як із групою хворих на НАСГ, так і між групами АСГ та АСГ із АС ($p < 0,05$). Дослідження вмісту в плазмі крові та еритроцитах МА у хворих на СГ ЗЕ виявило його збільшення ($p < 0,001$) у хворих без АС – у 2,1 та 1,9 рази відповідно, а у хворих на СГ ЗЕ із АС – у 2,0 рази та 1,8 рази ($p < 0,05$) (додаток А10).

Таким чином, максимальна інтенсифікація процесів ПОЛ, яку ми оцінили на підставі вмісту в плазмі крові та еритроцитах МА – кінцевого продукту ПОЛ, встановлена у хворих на АСГ без АС (у 2,2 рази, $p < 0,05$). Однак, при порівнянні даного показника серед хворих на СГ із АС – у групі хворих на СГ ЗЕ із АС був зареєстрований максимальний вміст МА в плазмі крові (у 2,0 рази, $p < 0,05$), а при АСГ із АС – максимальний вміст МА в еритроцитах (у 2,0 рази, $p < 0,05$). За наявності АС інтенсивність процесів ПОЛ була вірогідно нижчою від показника у хворих з ізольованим перебігом СГ в усіх групах спостереження ($p < 0,05$).

Аналіз показників інтенсивності ОМБ у хворих на СГ різної етіології та залежно від наявності коморбідних АС показав подібну залежність (див. додаток А10). Так, вміст у крові АКДФГ НХ та ОХ у хворих на НАСГ без АС перевищував референтні значення відповідно у 1,8 та 1,9 рази ($p < 0,05$), за наявності АС – показники були вірогідно нижчими – перевищували показник у ПЗО відповідно у 1,6 та 1,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між показниками у даних групах ($p < 0,05$). Вміст у крові АКДФГ НХ та ОХ у хворих на АСГ без АС перевищував показник у ПЗО відповідно у 1,9 та 2,3 рази ($p < 0,05$), за наявності АС – у 1,8 та 2,2 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між показниками у даних групах та з показниками у хворих на НАСГ ($p < 0,05$). Максимальна концентрація в крові АКДФГ НХ та ОХ була встановлена у хворих на СГ ЗЕ без АС, оскільки перевищувала референтні значення відповідно у 2,0 та 2,5 рази ($p < 0,05$), а за наявності АС – відповідно у 1,8 та 2,3 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між показниками у даних групах ($p < 0,05$). Таким чином, максимальна інтенсивність ОМБ із пошкодженням мембранних структур гепатоцитів та еритроцитів, спостерігалася при СГ ЗЕ за відсутності АС, за наявності АС – ОМБ вірогідно знижувалась в усіх групах порівняння ($p < 0,05$).

При аналізі маркерів інтенсивності ендогенної інтоксикації у хворих на СГ різної етіології без АС встановлено максимальний її рівень у хворих на АСГ та СГ ЗЕ (див. додаток А10), де вміст у крові СМП перевищував показник у ПЗО у 2,0 рази ($p < 0,05$). У групі хворих на НАСГ вміст у крові СМП був теж підвищеним (у 1,6 рази), але вірогідно відрізнявся від показника у групах порівняння ($p < 0,05$). За наявності АС максимальна інтенсивність ендотоксикозу встановлена у хворих на АСГ із зростанням вмісту СМП в крові у 1,8 рази ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ та СГ ЗЕ було встановлено зростання вмісту СМП у крові відповідно у 1,4 та 1,7 рази ($p < 0,05$), що було вірогідно нижчим від показника у хворих на АСГ із АС ($p < 0,05$).

Зазначені неконтрольовані вільнорадикальні впливи призвели, на нашу думку, до підсилення процесів апоптозу гепатоцитів. Водночас, максимальні прояви апоптозу за вмістом у крові ЦК-18 були встановлені у хворих на НАСГ (підвищення у 6,3 рази без АС та у 6,2 рази – за наявності АС, $p < 0,05$), який доведено взаємопов'язаний із підсиленням апоптозу гепатоцитів при метаболічно-асоційованих СГ. Вірогідна різниця між показниками вмісту в крові ЦК-18 у групах НАСГ із АС та без АС встановлена не була ($p > 0,05$). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ без АС теж зареєстровано зростання вмісту в крові ЦК-18 (відповідно у 2,8 та 2,9 рази), однак рівня, встановленого у хворих на НАСГ досягнуто не було ($p < 0,05$). За наявності АС у хворих на АСГ та СГ ЗЕ без АС теж зареєстровано зростання вмісту в крові ЦК-18 (відповідно у 2,3 та 2,4 рази, $p < 0,05$), однак, різниця між показниками, встановленими у хворих на АСГ та СГ ЗЕ без АС була відсутня ($p > 0,05$).

При оцінці стану АОЗ виявлені наступні зміни (додаток А11). Насамперед, слід відмітити істотне зниження вмісту в еритроцитах ГВ, максимально – у хворих на СГ ЗЕ – у 1,9 рази та АСГ – у 1,8 рази від показника у ПЗО ($p < 0,05$), тоді як при НАСГ зниження склало у 1,5 рази ($p < 0,05$). За наявності АС абсолютні показники вмісту в еритроцитах ГВ були знижені менш інтенсивно у порівнянні з ізольованим перебігом СГ, однак теж були вірогідно нижчі від показника у ПЗО: при НАСГ із АС – у 1,4 рази, АСГ із АС – у 1,7 рази, у хворих на СГ ЗЕ із АС – у 1,6 рази ($p < 0,05$).

У функціонуванні ГП також виявлені суттєві зміни. Глутатіонпероксидаза бере участь у знешкодженні пероксиду водню, перешкоджаючи тим самим утворенню надзвичайно реакційноздатного гідроксил-радикалу. У хворих на НАСГ та НАСГ із АС

цей показник виявився підвищеним відносно вікової норми у 1,8 та 1,7 рази ($p < 0,001$), при АСГ та АСГ із АС – у 1,6 та 1,3 рази ($p < 0,05$), при СГ ЗЕ та СГ ЗЕ із АС – у 1,5 та 1,3 рази відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, найнижчий рівень вільнорадикальних ушкоджень гепатоцитів та еритроцитів при НАСГ був зумовлений компенсаторно активацією ГП, що не допустило істотного виснаження пулу ГВ в еритроцитах, у порівнянні з АСГ та СГ ЗЕ. Головними ознаками дезінтеграції параметрів системи АОЗ, що досліджувалися, було підвищення активності ГП – максимальне у хворих на НАСГ на тлі зниження вмісту в крові ГВ – у хворих на АСГ та СГ ЗЕ за відсутності АС.

Резюме.

1. За даними ретроспективного аналізу медичних карт стаціонарних хворих на стеатогепатит змішаної (у т.ч. алкогольної) етіології анемію було встановлено у 32,2% випадків, у хворих на АСГ – у 36,3%, у хворих на НАСГ – у 22,0% випадків. У пацієнтів з анемією усіх груп переважала макроцитарна, гіперхромна анемія: у хворих на СГ змішаної етіології – у 47,9%, хворих на АСГ – 56,8%, НАСГ – 71,4%. Нормоцитарна, нормохромна анемія була зареєстрована у 52,1% при змішаній етіології стеатогепатиту, у хворих на АСГ – 43,2%, НАСГ – 28,6%.

2. Серед обстежених хворих на алкогольний стеатогепатит – анемія була встановлена у 40,0%, серед хворих на стеатогепатит змішаної (в т.ч. алкогольної) етіології анемія була встановлена у 32,0%, серед хворих на неалкогольний стеатогепатит – у 21,7%.

3. При АСГ встановлено наступні види анемій: вітамін В12 - дефіцитну – у 17,5% випадків, анемію хронічного захворювання - у 10,0% випадків та набуту гемолітичну анемію, пов'язану зі зловживанням алкогольних напоїв (синдром Ціве) – у 12,5% випадків. Оцінка кількісних показників вмісту в крові гемоглобіну вказує на те, що легкий ступінь анемії мали 62,5% пацієнтів, анемію середньої тяжкості - 37,5% обстежених хворих.

4. У пацієнтів зі стеатогепатитом змішаної (в т.ч. алкогольної) етіології встановлено три види анемій: вітамін В12 - дефіцитну – у 16,0% випадків, анемію хронічного захворювання - у 8,0% та синдром Ціве – у 8,0% пацієнтів. Легкий ступінь анемії зареєстровано у 62,5% випадків, анемію середньої тяжкості - у 37,5%.

5. Структура анемічного синдрому у хворих на НАСГ із ожирінням I-II ступеня наступна: В12 – дефіцитну анемію виявлено у 15,0% випадків, анемію хронічного захворювання у 6,7%. За ступенем важкості анемії розподілилися наступним чином: легкий ступінь мали 76,9% пацієнтів, анемію середньої тяжкості - 23,1%.

6. У хворих на НАСГ контамінація *H.pylori* була присутня у 84,6% пацієнтів з анемічним синдромом, у тому числі у 100% пацієнтів з В12-дефіцитною анемією. При АСГ контамінація *H.pylori* була діагностована у 80,0% із анемією, у тому числі у 100% пацієнтів з В12-дефіцитною анемією. У пацієнтів зі СГ змішаної (у т.ч. алкогольної етіології) контамінація *H.pylori* була присутня у 100,0% осіб з анемічним синдромом.

7. Частота маніфестації клінічних синдромів стеатогепатиту за коморбідної анемії у хворих на АСГ була наступна: астено-вегетативний синдром виникав частіше у 3,43 рази (OR=3,43 ДІ [1,15-10,20]), ніж при АСГ без АС ($p<0,05$), абдомінально-больовий синдром – у 3,0 рази частіше (OR=3,0 ДІ [1,04-8,65]), спленомегалія – у 3,25 рази частіше (OR=3,25 ДІ [1,02-10,32]) ($p<0,05$). У хворих на стеатогепатит змішаної етіології за коморбідності з АС істотно переважала частота виникнення астено-вегетативного, абдомінально-больового – у 5,67 рази (OR=5,67 ДІ [1,18-27,26]), ніж при СГ ЗЕ без АС ($p<0,05$) та спленомегалії – у 6,38 рази частіше (OR=6,38 ДІ [1,05-38,86]) ($p<0,05$). Різниці між частотою розвитку біохімічних синдромів СГ за коморбідності з АС при АСГ та СГ ЗЕ встановлено не було ($p>0,05$). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ встановлено цитолітичний синдром помірної активності та синдром гіперурикемії (зростання вмісту в крові сечової кислоти у 1,9 рази) ($p<0,05$). За наявності анемічних станів – АСГ та СГ ЗЕ перебігали з нижчою активністю цитолітичного синдрому, однак із вищим ступенем гіперурикемії (підвищення у 2,2 та 2,1 рази) ($p<0,05$).

8 У хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з АС істотно переважала частота наступних клінічних синдромів: астено-вегетативного - у 2,76 рази (OR=2,76 ДІ [1,07-7,14]), диспепсії - у 3,06 рази (OR=3,06 ДІ [1,11-8,41]), холестазу - у 3,25 рази (OR=3,25 ДІ [1,09-9,68]), абдомінально-больового – у 5,88 рази (OR=5,88 ДІ [2,01-17,19]), спленомегалії – у 2,96 рази частіше (OR=2,96 ДІ [1,01-8,66]) ($p<0,05$). Водночас, серед біохімічних синдромів СГ за коморбідності НАСГ із АС істотно переважала частота печінково-клітинної недостатності - у 4,97 рази (OR=4,97 ДІ [1,65-14,91]), та ступінь порушення толерантності до вуглеводів у 2,96 рази (OR=2,96 ДІ [1,01-

8,66]) ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ встановлено цитолітичний синдром м'якої активності, синдром гіперурикемії (зростання у 1,4 рази, $p < 0,05$), водночас, активність НАСГ від наявності АС не залежала ($p > 0,05$).

9. У хворих на НАСГ без коморбідної анемії переважав S1 ступінь стеатозу печінки (51,1%), а при НАСГ із АС – S2 (38,5%) ($p < 0,05$). У хворих на АСГ без коморбідної патології переважали S1 та S2 ступені стеатозу печінки (62,5% та 29,2% відповідно), а при АСГ із АС – S2 та S3 (43,8% та 25,0%) ($p < 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ без коморбідної патології переважали S1 та S2 ступені стеатозу печінки (52,9% та 35,3% відповідно), а при СГ ЗЕ із АС – S2 та S3 (62,5% та 25,0%) ($p < 0,05$).

10. У хворих на АСГ та СГ ЗЕ встановлено вірогідну гіперліпідемію (у межах 1,4-1,8 рази) із зниження вмісту в крові загального ХС, ХС ЛПНЩ за умов приєднання АС ($p < 0,05$). Підвищений вміст у крові ТГ (у межах 1,6-2,2 рази) та знижений вміст у крові ХС ЛПВЩ (у межах у 1,4-1,5 рази) за коморбідності з АС в усіх групах зростав ($p < 0,05$). При НАСГ із приєднанням АС вміст у крові ХС та ХС ЛПНЩ зростав, включаючи зростання ІА (у 2,9 рази) – максимальне серед груп порівняння ($p < 0,05$).

11. Для перебігу НАСГ на тлі ожиріння характерно зростання рівня глікемії натще (у межах 1,3 рази), гіперінсулінемії (у 2,5 рази) та ступеня інсулінорезистентності (у 2,6 рази ($p < 0,05$)), а за умов приєднанням АС зростання інсулінемії та ІР (у 2,9 та 3,0 рази відповідно ($p < 0,05$)). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ, асоційований з вживанням алкоголю, формується інсулінова недостатність (у 1,5 та 1,3 рази відповідно ($p < 0,05$)), яка за умов приєднання АС прогресує (зниження вмісту в крові інсуліну у 1,9 та 1,7 рази) із високим ризиком формування інсулінзалежного ЦД.

12. У хворих на АСГ без АС встановлена максимальна інтенсифікація процесів ПОЛ зі зростанням вмісту в плазмі крові та еритроцитах МА (у 2,2 рази, $p < 0,05$). У групі хворих на СГ ЗЕ із АС був зареєстрований максимальний вміст МА у плазмі крові (у 2,0 рази, $p < 0,05$), а при АСГ із АС – максимальний вміст МА в еритроцитах (у 2,0 рази, $p < 0,05$). За наявності АС інтенсивність процесів ПОЛ була вірогідно нижчою від показника у хворих з ізольованим перебігом СГ в усіх групах спостереження ($p < 0,05$). Максимальна інтенсивність ОМБ спостерігалася у хворих на СГ ЗЕ за відсутності АС (у 2,0-2,5 рази, $p < 0,05$), а при АС – знижувалась ($p < 0,05$).

13. Головними ознаками дезінтеграції параметрів системи протирадикального захисту були підвищення активності ГП на тлі зниження вмісту в крові ГВ – максимальне у хворих на АСГ та СГ ЗЕ за відсутності АС (відповідно у 1,8 та 1,9 рази, $p < 0,05$). Найнижчий рівень вільнорадикальних ушкоджень гепатоцитів та еритроцитів при НАСГ був зумовлений компенсаторно активацією ГП (у 1,8 рази, $p < 0,05$), що не допустило істотного виснаження пулу ГВ в еритроцитах (у 1,5 рази, $p < 0,05$).

14. Інтенсивність ендогенної інтоксикації серед хворих на СГ без АС була максимальною у хворих на АСГ та СГ ЗЕ, де вміст у крові СМП перевищував показник у ПЗО у 2,0 рази ($p < 0,05$) проти підвищення у 1,6 рази при НАСГ ($p < 0,05$). За наявності АС максимальна інтенсивність ЕІ була у хворих на АСГ із зростанням вмісту СМП в крові у 1,8 рази ($p < 0,05$) проти 1,4 рази у хворих на НАСГ та 1,7 рази при СГ ЗЕ ($p < 0,05$).

15. Максимальні прояви апоптозу гепатоцитів внаслідок дисметаболических та вільнорадикальних впливів (за вмістом у крові ЦК-18) були встановлені у хворих на НАСГ (підвищення у 6,3 рази за відсутності АС та у 6,2 рази – за наявності АС, $p < 0,05$). Вірогідна різниця між показниками вмісту в крові ЦК-18 у групах НАСГ із АС та без АС встановлена не була ($p > 0,05$). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ без АС зареєстровано зростання вмісту в крові ЦК-18 (відповідно у 2,8 та 2,9 рази) ($p < 0,05$).

Результати дослідження, викладені у цьому розділі, висвітлені у наступних друкованих працях [242,243,244,245].

РОЗДІЛ 4

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

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

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

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

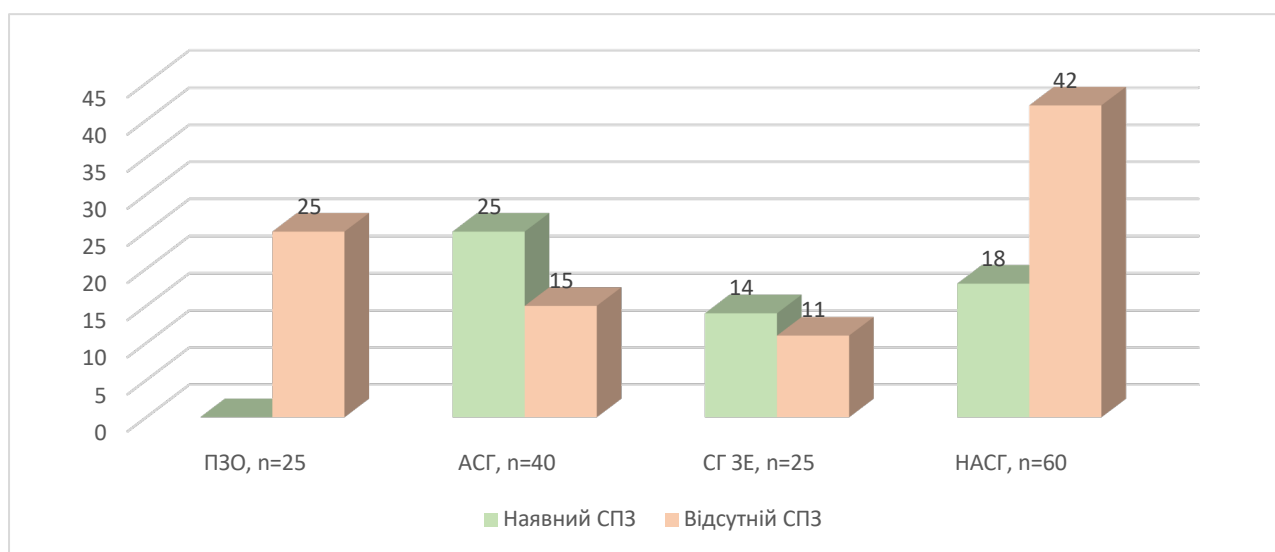


Рис 4.1 Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит залежно від етіології та наявності синдрому перевантаження залізом

Аналіз частоти клінічних синдромів АСГ залежно від наявності СПЗ вказує на статистично значуще переважання частоти диспепсичного синдрому у хворих із СПЗ (у 3,6 рази, $p < 0,05$) (OR=3,6 ДІ [1,05-12,40]), синдрому холестазу (у 5,1 рази, $p < 0,05$) (OR=5,1 ДІ [1,03-25,23]), абдомінального дискомфорту у правій підреберній ділянці (у 3,75 рази, $p < 0,05$) (OR=3,75 ДІ [1,09-12,89]) (рис. 4.2).

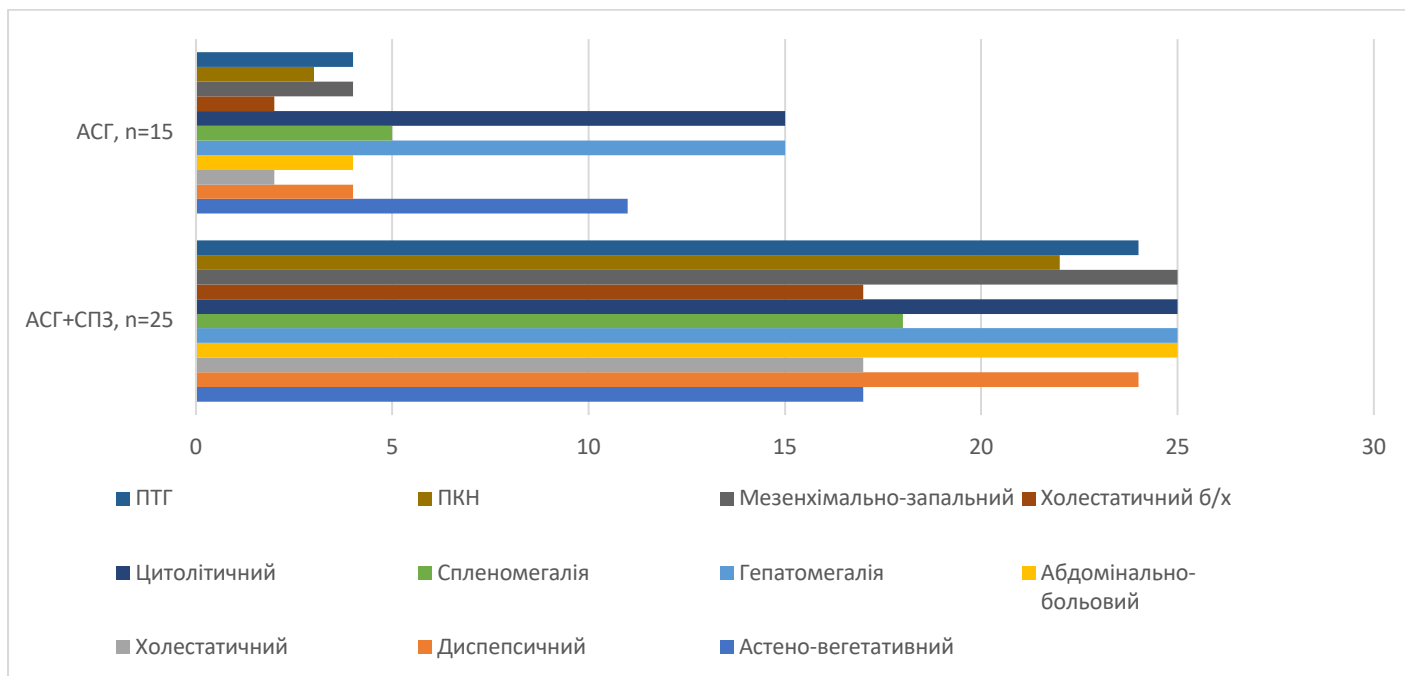


Рис 4.2 Частота маніфестації клінічних та біохімічних синдромів алкогольного стеатогепатиту залежно від наявності синдрому перевантаження залізом

Аналіз показників біохімічних синдромів у хворих на АСГ залежно від наявності СПЗ вказує на вірогідно вищу частоту синдрому холестазу (у 5,1 рази, $p < 0,05$) (OR=5,1 ДІ [1,03-25,23]), мезенхімально-запального синдрому (у 3,75 рази, $p < 0,05$) (OR=3,75 ДІ [1,09-12,89]) та ПКН (у 4,4 рази, $p < 0,05$) (OR=4,4 ДІ [1,12-17,24]), а також порушення толерантності до глюкози (у 3,6 рази, $p < 0,05$) (OR=3,6 ДІ [1,05-12,40]) у хворих із СПЗ у порівнянні з частотою виникнення даних синдромів при АСГ без СПЗ (див. рис. 4.2).

Водночас, частота клінічних синдромів при НАСГ змінювалась залежно від наявності СПЗ наступним чином: за умов СПЗ переважала частота холестатичного синдрому (у 3,1 рази, $p < 0,05$) (OR=3,11 ДІ [1,23-7,89]), абдомінального дискомфорту у правій підреберній ділянці (у 3,5 рази, $p < 0,05$) (OR=3,5 ДІ [1,32-9,25]), частоти випадків спленомегалії (у 7,0 рази, $p < 0,05$) (рис. 4.3).

Аналіз маркерів біохімічних синдромів у хворих на НАСГ залежно від наявності СПЗ вказує на вірогідно вищу частоту синдрому холестазу (у 3,3 рази, $p < 0,05$) (OR=3,31 ДІ [1,31-

8,32]), мезенхімального запалення (у 4,4 рази, $p < 0,05$) (OR=4,38 ДІ [1,58-12,14]), ПКН (у 4,3 рази, $p < 0,05$) (OR=4,28 ДІ [1,37-13,95]) у хворих із СПЗ у порівнянні з частотою виникнення даних синдромів при НАСГ без СПЗ (див. рис. 4.3).

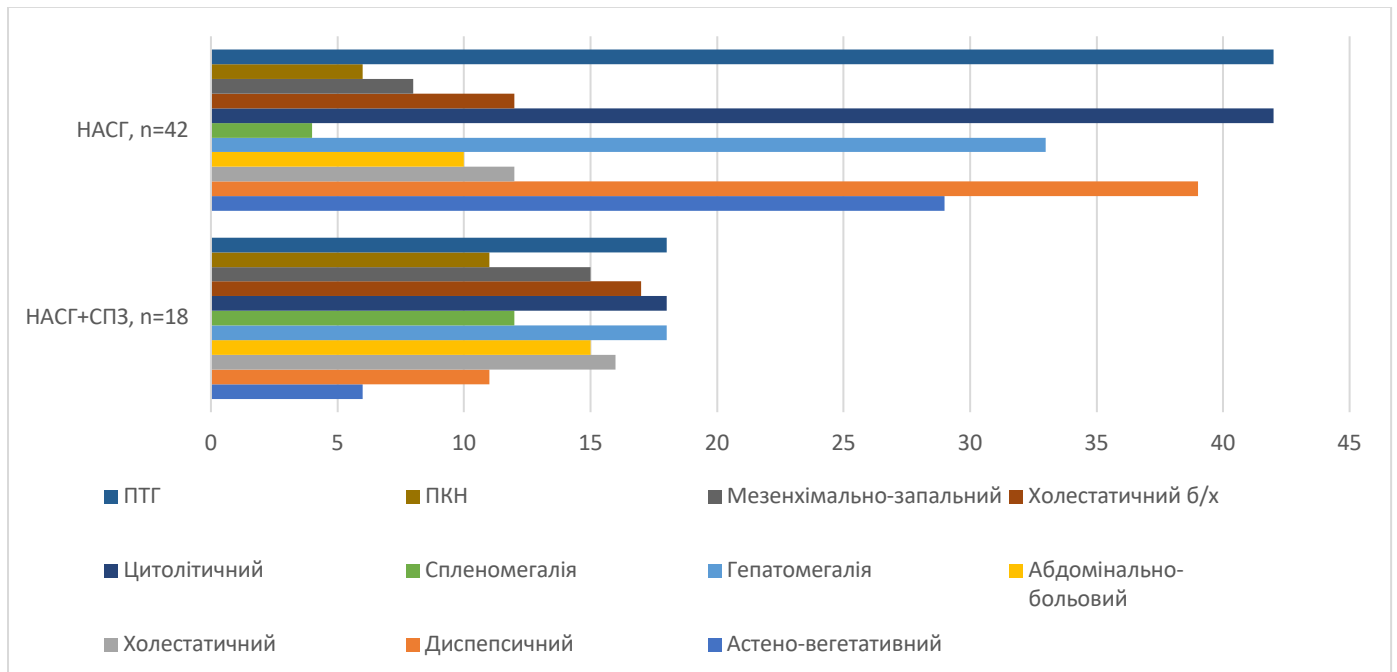


Рис 4.3 Частота маніфестації клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту залежно від наявності синдрому перевантаження залізом

Аналіз частоти клінічних синдромів СГ ЗЕ залежно від наявності СПЗ вказує на істотне переважання частоти диспепсичного синдрому у хворих із СПЗ (у 10,2 рази, $p < 0,05$) (OR=10,21 ДІ [1,15-90,53]), синдрому холестазу (у 9,4 рази, $p < 0,05$) (OR=9,43 ДІ [1,06-84,04]), абдомінально-больового синдрому у правій підреберній ділянці (у 5,5 рази, $p < 0,05$) (OR=5,5 ДІ [1,03-29,48]) (рис. 4.4).

При цьому частота маніфестації біохімічних синдромів у хворих на СГ ЗЕ залежно від наявності СПЗ вказує на вірогідно вищу частоту синдрому холестазу (у 9,4 рази, $p < 0,05$) (OR=9,43 ДІ [1,06-84,04]), мезенхімально-запального синдрому (у 5,5 рази, $p < 0,05$) (OR=5,5 ДІ [1,03-29,48]) та ПКН (у 9,4 рази, $p < 0,05$) (OR=9,43 ДІ [1,06-84,04]) у порівнянні з частотою виникнення даних синдромів при СГ ЗЕ без СПЗ (див. рис. 4.4).

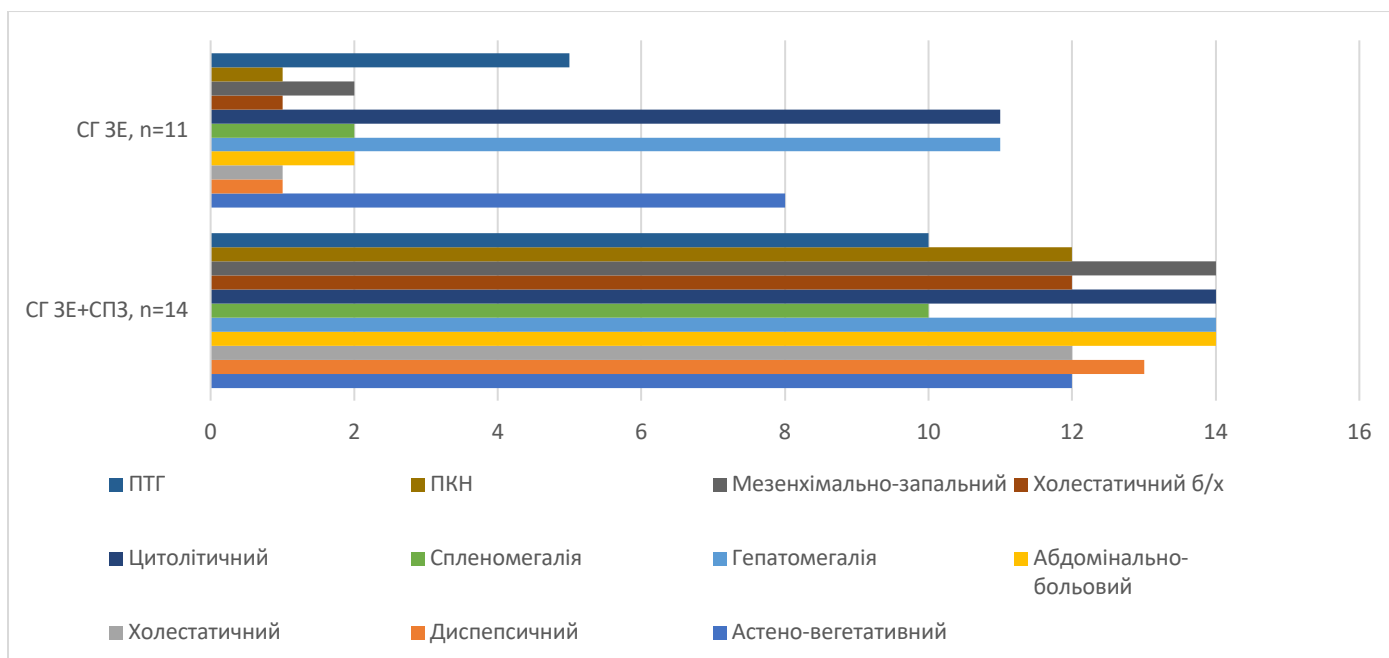


Рис 4.4 Частота маніфестації клінічних та біохімічних синдромів стеатогепатиту змішаної етіології залежно від наявності синдрому перевантаження залізом

Аналіз біохімічних маркерів пошкодження печінки та біохімічних маркерів її функціонального стану (додаток А12) вказує на те, що НАСГ без СПЗ супроводжувався активним цитолізом гепатоцитів: встановлено підвищення активності АсАТ у 1,7 рази та АЛАТ - у 2,6 рази ($p < 0,05$), водночас, при НАСГ із СПЗ активність АЛАТ – перевищила показник у ПЗО у 3,1 та АсАТ – у 1,9 рази ($p < 0,05$). Коефіцієнт де Рітіса перебував у межах зниження у 1,5-1,6 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), що вказує на НАСГ, і не залежав від наявності СПЗ ($p > 0,05$). На користь підтвердження цитолізу гепатоцитів при НАСГ також свідчить зростання активності ЛДГ у 2,1 рази ($p < 0,05$), а за наявності СПЗ – у 2,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Аналіз активності цитолітичного синдрому в обстежених пацієнтів з АСГ без СПЗ вказує на вищу його активність у порівнянні з НАСГ, зокрема, активність АсАТ перевищувала контрольні значення в 4,0 рази, а за наявності СПЗ – у 5,0 раз ($p < 0,05$), АЛАТ — у 2,9 рази та 3,7 рази відповідно у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Відповідно, коефіцієнт де Рітіса перевищував показник у ПЗО у 1,4 рази в обох групах ($p < 0,05$) та від наявності СПЗ не залежав ($p > 0,05$). Водночас, нами зареєстровано зростання активності ЛДГ при АСГ – у 2,8 рази ($p < 0,05$), а за наявності СПЗ – у 3,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової

різниці ($p < 0,05$). Зазначене явище можна пояснити наявністю СПЗ, а також супровідної гемолітичної анемії (синдром Ціве), при яких руйнування еритроцитів підсилює феномен цитолізу гепатоцитів при АСГ.

У хворих на СГ ЗЕ та СГ ЗЕ із СПЗ активність цитолітичного синдрому була дещо нижчою, ніж при АСГ, зокрема, активність АсАТ перевищувала контрольні значення в 3,4 рази, а за наявності СПЗ – у 4,7 рази ($p < 0,05$), АлАТ — у 2,8 рази та 3,6 рази відповідно у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між групами із СПЗ та без СПЗ ($p < 0,05$). Коефіцієнт де Рітіса у даній групі перевищував показник у ПЗО у межах 1,2-1,3 рази ($p < 0,05$) та від наявності СПЗ не залежав ($p > 0,05$). При СГ ЗЕ, де також був присутній токсичний елемент впливу етанолу, встановлено зростання активності ЛДГ у 2,6 рази ($p < 0,05$), а за наявності СПЗ – у 3,2 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (див. додаток А12).

У хворих на НАСГ без СПЗ зареєстрована істотна гіпербілірубінемія, що перевищувала вміст у крові загального білірубіну у ПЗО в 1,7 рази ($p < 0,05$). При цьому вміст прямого білірубіну перевищував норму у 2,3 рази ($p < 0,05$), непрямого білірубіну – у 1,5 рази ($p < 0,05$). За наявності СПЗ при НАСГ показники загального, прямого та непрямого білірубіну перевищували показник у ПЗО відповідно у 2,3 рази, 3,8 та 1,8 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці за усіма показниками ($p < 0,05$) (див. додаток А12).

При АСГ гіпербілірубінемія перевищувала вміст у крові загального білірубіну у ПЗО в 5,0 рази ($p < 0,05$). При цьому вміст прямого білірубіну перевищував норму у 6,8 рази ($p < 0,05$), непрямого білірубіну – у 4,5 рази ($p < 0,05$). За наявності СПЗ при АСГ показники загального, прямого та непрямого білірубіну перевищували показник у ПЗО відповідно у 6,2 рази, 7,5 та 5,8 рази ($p < 0,05$), які вірогідно відрізнялися від показника у групі хворих на АСГ без СПЗ ($p < 0,05$) (див. додаток А12).

При СГ ЗЕ гіпербілірубінемія перевищувала вміст у крові загального білірубіну у ПЗО в 4,0 рази ($p < 0,05$). При цьому вміст прямого білірубіну перевищував норму у 6,8 рази ($p < 0,05$), непрямого білірубіну – у 3,2 рази ($p < 0,05$). За наявності СПЗ при СГ ЗЕ показники загального, прямого та непрямого білірубіну перевищували показник у ПЗО відповідно у 5,6 рази, 7,1 та 5,2 рази ($p < 0,05$), які вірогідно відрізнялися від показника у групі хворих на СГ ЗЕ без СПЗ ($p < 0,05$) (див. додаток А12). Зміни вищезазначених

показників вказують на формування у хворих на НАСГ цитолітичного синдрому м'якої активності, а при АСГ та СГ ЗЕ – стеатогепатиту помірної активності. Водночас, за наявності СПЗ – НАСГ, АСГ та СГ ЗЕ перебігали з істотно вищою активністю цитолітичного синдрому ($p < 0,05$).

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

Інтенсивність холестатичного синдрому при АСГ була вищою, ніж при НАСГ, оскільки активність ЛФ перевищила референтні значення у 1,9 рази, а за наявності СПЗ – у 2,3 рази ($p < 0,05$). Водночас, активність ГГТ зростала ще інтенсивніше і склала перевищення показника у ПЗО відповідно у 6,3 та 7,9 рази ($p < 0,05$), що вказує також на додаткові токсичні впливи при СПЗ. Слід також зазначити, що рівень прямої гіпербілірубінемії перевищував показник у ПЗО за відсутності СПЗ - у 6,8 проти 7,5 рази при АСГ із СПЗ (див. додаток А12).

У хворих на СГ ЗЕ теж був зареєстрований холестатичний синдром, однак його інтенсивність була нижчою, ніж при АСГ, оскільки активність ЛФ перевищила референтні значення у 1,8 рази, а за наявності СПЗ – у 2,3 рази ($p < 0,05$). Водночас, активність ГГТ перевищила показник у ПЗО відповідно у 4,5 та 6,6 рази ($p < 0,05$), що також вказує на наявність токсичних впливів. При цьому вміст у крові прямого білірубіну в групі хворих на СГ ЗЕ перевищував показник у ПЗО за відсутності СПЗ - у 6,8 проти 7,1 рази при СГ ЗЕ із СПЗ ($p < 0,05$) (див. додаток А12).

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

2,5 та 3,0 рази ($p < 0,05$), а при СГ ЗЕ зареєстровано підвищення тимолової проби відповідно у 2,3 та 2,6 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А12).

Порушення білоксинтезувальної функції печінки спостерігали у хворих на НАСГ лише за присутності СПЗ (зниження вмісту загального білка – у 1,3 рази, альбумінів крові у 1,4 рази) ($p < 0,05$). У хворих на АСГ встановлено більш істотне зниження вмісту в крові загального білка та альбумінів – у 1,3 рази ($p < 0,05$), а за умов СПЗ – загального білка, альбумінів – у 1,5 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 4.5). У хворих на СГ ЗЕ зареєстровано вірогідне зниження вмісту в крові загального білка та альбумінів – у 1,3 рази ($p < 0,05$), а за умов СПЗ – зниження вмісту загального білка у 1,4 рази, альбумінів – у 1,5 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А12).

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

Аналіз результатів УСГ дослідження печінки вказує на наявність вірогідних змін за наявності та відсутності СПЗ (додаток А13). Так, у групі хворих на НАСГ із СПЗ розмір правої та лівої часток печінки перевищив розміри печінки у ПЗО у 1,5 рази ($p < 0,05$), а за відсутності СПЗ – у 1,4 рази ($p < 0,05$) із статистично значущою різницею показників між групами ($p < 0,05$).

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

Також було встановлено характерні УСГ – зміни ГРІ, який за умов НАСГ та НАСГ із СПЗ перевищував показник у ПЗО у 1,7 та 2,0 рази ($p < 0,05$), АСГ та АСГ із СПЗ – у 2,5 та 2,6 рази ($p < 0,05$), СГ ЗЕ та СГ із СПЗ – у 2,4 та 2,5 рази ($p < 0,05$), який свідчить про підвищення ступеня стеатозу печінки за умов синдропії з СПЗ (див. додаток А13).

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

Аналіз результатів інтегрального Steato-тесту показало наступні закономірності (рис. 4.5). У хворих на НАСГ без СПЗ було встановлено S1 ступінь стеатозу печінки у 50,0% пацієнтів, однак, при НАСГ із СПЗ встановлено у 1,3 рази менше випадків S1 ступеня СП ($p < 0,05$). S2 ступінь СП при НАСГ та НАСГ із СПЗ зустрічався з однаковою частотою ($p > 0,05$), а частка осіб із S3 ступенем СП при НАСГ із СПЗ перевищувала частоту при НАСГ без СПЗ – у 1,6 рази ($p < 0,05$).

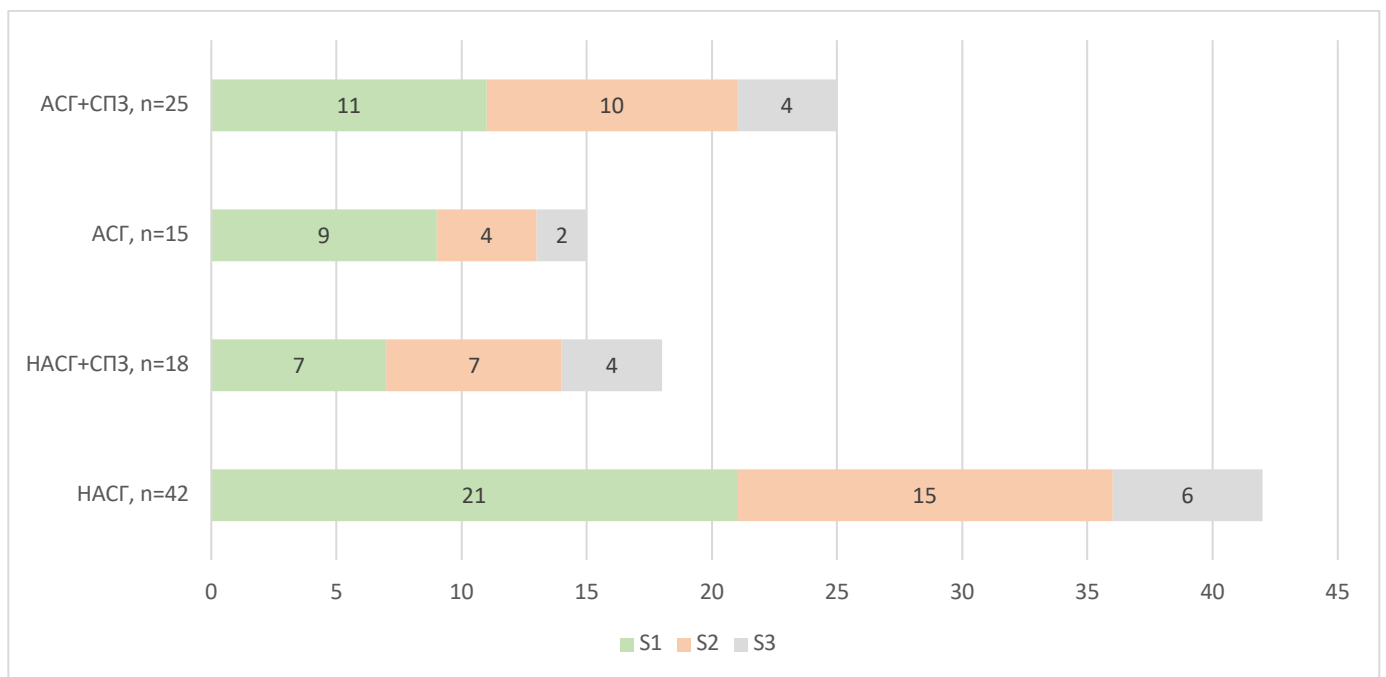


Рис 4.5 Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит за ступенем стеатозу печінки (Steato-тест) залежно від етіології стеатогепатиту та наявності СПЗ

У хворих на АСГ без СПЗ було встановлено S1 ступінь стеатозу печінки у 60,0% пацієнтів, однак, при АСГ із СПЗ встановлено у 1,4 рази менше випадків S1 ступеня СП ($p < 0,05$). S2 ступінь СП при АСГ із СПЗ встановлено із вищою частотою (у 1,5 рази) ($p < 0,05$) ніж при АСГ без СПЗ, а S3 ступінь СП при АСГ із СПЗ перевищував частоту при АСГ без СПЗ – у 1,2 рази ($p < 0,05$).

У хворих на СГ ЗЕ без СПЗ було встановлено S1 ступінь стеатозу печінки у 54,5% пацієнтів, однак, при СГ ЗЕ із СПЗ встановлено у 2,0 рази менше випадків S1 ступеня СП ($p < 0,05$). S2 ступінь СП при СГ ЗЕ із СПЗ встановлено із вищою частотою (у 1,4

рази) ($p < 0,05$) ніж при СГ ЗЕ без СПЗ, а S3 ступінь СП при СГ із СПЗ перевищував частоту при СГ ЗЕ без СПЗ – у 2,3 рази ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на істотно вищий ступінь стеатозу печінки при СГ усіх видів етіологічного спрямування за синдропії із СПЗ. Максимальний S3 ступінь СП переважав при НАСГ як без СПЗ, так і за синтропії з СПЗ.

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

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

Аналіз біохімічних показників ферокінетики вказує на вірогідне зростання вмісту заліза в сироватці крові у хворих на НАСГ із СПЗ – у 1,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, а за відсутності СПЗ – вміст заліза відповідав референтним значенням (додаток А14) ($p > 0,05$).

На противагу цим даним, у хворих на АСГ із СПЗ зростання вмісту заліза в сироватці крові було більш інтенсивним – у 2,3 рази ($p < 0,05$), однак, і за відсутності СПЗ при АСГ вміст заліза також був істотно підвищений – у 1,6 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО, хоча і не перевищував верхню межу норми, із наявністю вірогідної різниці з аналогічними групами хворих на НАСГ ($p < 0,05$) (табл. 4.8). Аналогічна зміни зареєстрована у хворих на СГ ЗЕ із СПЗ, а саме зростання вмісту заліза в сироватці крові у 2,3 рази ($p < 0,05$), а за відсутності СПЗ при СГ ЗЕ вміст заліза також був підвищений у 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО, хоча і не перевищував верхню межу норми, із наявністю вірогідної різниці з аналогічними групами хворих на НАСГ ($p < 0,05$) (див. додаток А14).

Показник вмісту феритину в крові у хворих на НАСГ із СПЗ вірогідно перевищував показник у ПЗО у 2,7 рази ($p < 0,05$), а у хворих на АСГ із СПЗ – у 4,5 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). У пацієнтів з НАСГ без

СПЗ вміст феритину перевищував показник у ПЗО у 1,3 рази ($p < 0,05$), а у хворих на АСГ без СПЗ – перевищення склало 3,5 рази із наявністю міжгрупової різниці ($p < 0,05$) як із аналогічними групами хворих на НАСГ, так і з групами пацієнтів із СПЗ ($p < 0,05$). Ситуація з транспортною формою заліза у хворих на СГ ЗЕ із СПЗ, а саме вмістом у крові феритину, була наступна – показник перевищував дані у ПЗО у 4,3 рази ($p < 0,05$), а за відсутності СПЗ при СГ ЗЕ вміст феритину також був підвищений у 2,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО, із наявністю вірогідної різниці з аналогічними групами хворих на НАСГ ($p < 0,05$) (див. додаток А14).

Результати аналізу показників вмісту в крові трансферину у хворих на НАСГ із СПЗ показали істотне перевищення даних у ПЗО на 21,4% ($p < 0,05$) проти незначного зростання у хворих на НАСГ без СПЗ (на 7,4%, $p < 0,05$). У хворих на АСГ із СПЗ, а також хворих на СГ ЗЕ із СПЗ – показник вмісту в крові трансферину перевищував референтні значення у 1,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці з показниками у хворих на НАСГ ($p < 0,05$), а у хворих на АСГ та СГ ЗЕ без СПЗ – перевищення склало 1,3 рази із наявністю різниці ($p < 0,05$) як із групою хворих на НАСГ, так і з групами пацієнтів із АСГ та СГ ЗЕ із СПЗ ($p < 0,05$) (додаток А14).

Показники насичення трансферину залізом були підвищені в групах спостереження хворих на НАСГ, АСГ та СГ ЗЕ із СПЗ: відповідно при НАСГ – у 1,5 рази та АСГ та СГ ЗЕ – у 1,6 рази ($p < 0,05$), що свідчить на користь наявності СПЗ. Відповідно, у групах порівняння – хворих на НАСГ, АСГ, СГ ЗЕ без СПЗ показники НТЗ були у межах референтних значень ($p > 0,05$) (див. додаток А14).

Аналіз показників інтенсивності ліпопероксидації вказує на вищу інтенсивність оксидативного стресу у хворих на АСГ із СПЗ зі зростанням вмісту в крові МА у 2,2 рази ($p < 0,05$), а за відсутності СПЗ – у 1,9 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ інтенсивність ПОЛ була нижча: при НАСГ із СПЗ вміст МА перевищив показник у ПЗО у 1,7 рази, а за відсутності СПЗ – у 1,5 рази ($p < 0,05$). Вміст у крові МА знаходився у прямій сильній кореляційній залежності із показником вмісту в крові заліза (при АСГ $r = 0,77$, $p < 0,05$, при НАСГ $r = 0,64$, $p < 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ із СПЗ встановлено зростання вмісту в крові МА у 2,1 рази ($p < 0,05$), а за відсутності СПЗ – у 2,0 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (див. додаток А14).

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

Паралельно із активацією ОС нами було проаналізовано зміни інтенсивності ЕІ залежно від наявності СПЗ. Результати дослідження вказують на максимальне підвищення інтенсивності ЕІ у хворих на АСГ із СПЗ (зростання вмісту в крові СМП у 2,1 рази ($p < 0,05$) проти збільшення при АСГ без СПЗ – у 1,8 рази ($p < 0,05$)). Вміст заліза в крові знаходився у прямій взаємозалежності із показником вмісту СМП: при АСГ $r = 0,71$ ($p < 0,05$), при НАСГ $r = 0,54$ ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ інтенсивність ЕІ була нижча: при НАСГ із СПЗ вміст СМП перевищив показник у ПЗО у 1,7 рази, а за відсутності СПЗ – у 1,4 рази ($p < 0,05$), що теж свідчить про істотний рівень ЕІ, однак він був нижчий від показника у АСГ. У хворих на СГ ЗЕ із СПЗ зростання вмісту в крові СМП склало у 2,0 рази ($p < 0,05$) проти збільшення при СГ ЗЕ без СПЗ – у 1,8 рази ($p < 0,05$)) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (див. додаток А14).

Аналіз показників стану чинників системи АОЗ виявив наступні зміни (див. додаток А14). Насамперед, слід відзначити зниження вмісту в крові ГВ – максимально у хворих на АСГ із СПЗ у 2,1 рази ($p < 0,05$) проти зниження у 1,7 рази при АСГ без СПЗ, у хворих на СГ ЗЕ із СПЗ – у 2,0 рази ($p < 0,05$) проти 1,5 рази за ізольованого СЗГ ЗЕ, тоді як при НАСГ із СПЗ - зниження склало 1,6 рази ($p < 0,05$) проти 1,4 рази при НАСГ ($p < 0,05$). Вміст заліза в крові знаходився у зворотній сильній взаємозалежності із показником вмісту в еритроцитах ГВ: при АСГ $r = -0,78$ ($p < 0,05$), при СГ ЗЕ $r = -0,73$ ($p < 0,05$), при НАСГ $r = -0,65$ ($p < 0,05$).

У функціонуванні глутатіонзалежних ферментів також виявлені істотні зміни. Зокрема, активність ГП у хворих на НАСГ із СПЗ виявилась підвищеною максимально серед груп порівняння – у 1,9 рази, при НАСГ без СПЗ – у 1,7 рази ($p < 0,05$). У хворих

на АСГ із СПЗ також зареєстрована компенсаторна активація ферменту у 1,6 рази ($p < 0,05$), а за відсутності СПЗ – активність перевищила показник у ПЗО у 1,3 рази ($p < 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ із СПЗ встановлено активацію фермента у 1,5 рази ($p < 0,05$), а за відсутності СПЗ – активність перевищила показник у ПЗО у 1,3 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці лише з групами хворих на НАСГ ($p < 0,05$) (додаток А14).

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

Отже, характер перебігу дисметаболических, запально-некротичних процесів у печінці та прогноз захворювання тісно пов'язані з функціонуванням систем протирадикального захисту і процесів утворення АФК, що дозволяє розглядати печінку як орган-мішень окиснювального ушкодження або окиснювального стресу [21]. Як відомо, процесам цитолізу передують процеси апоптозу, який підсилюється за умов активації ОС, ІР та зниження активності чинників АОЗ [21,64]. Описані в літературі опосередковані залізом внутрішньомітохондріальні та лізосомальні окиснювальні реакції, які спричиняють мітохондріальну «смерть», частковий розрив мембран лізосом та наступну активацію апоптозу [21, 166, 168, 170]. Аналіз вмісту в крові МЗ фракції ЦК-18, яка є активним маркером інтенсивності апоптозу гепатоцитів у хворих на НАСГ [21, 124, 177], виявив його інтенсивне зростання у хворих на НАСГ: за наявності СПЗ – у 6,4 рази, за відсутності – у 6,3 рази ($p < 0,05$). Водночас, при АСГ вміст у крові ЦК-18 теж був підвищений, але менш інтенсивно – відповідно за умов СПЗ у 2,9 рази та за його відсутності – у 2,3 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$). При СГ ЗЕ вміст у крові ЦК-18 був підвищений за умов СПЗ - у 3,0 рази, а за його відсутності – у 2,4 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$). Встановлено наявність кореляційного зв'язку між вмістом у крові заліза та ЦК-18 (НАСГ $r = 0,51$, $p < 0,05$, СГ ЗЕ $r = 0,43$, АСГ $r = 0,36$, $p < 0,05$).

Таким чином, надлишок заліза може відігравати важливу роль у пошкодженні клітин, викликаних вільними радикалами кисню, ОС, ЕІ, які сягають від незначного підсилення апоптозу до істотного цитолізу гепатоцитів як при АСГ, СГ ЗЕ, так і при

НАСГ [2, 3, 6, 17]. Залізо у вільному стані може каталізувати реакцію Фентона, що доводить його вирішальну роль у патогенезі АСГ. У результаті безперервного гідролізу залізовмісних сполук лізосоми містять пул окисно-відновного заліза. Хронічне споживання етанолу спричиняє очевидне збільшення лізосомального окисно-відновного заліза, супроводжуючи стійкі окиснювальні пошкодження. АФК опосередковані Fe, можуть спричинити підвищення проникності лізосомальної мембрани, мітохондрій та подальший апоптоз клітин внаслідок мітохондріально-лізосомальної «смерті» [21]. Тому, для адекватного лікування та реабілітації пацієнтів з АСГ, а також із НАСГ на тлі ожиріння, необхідно ретельно контролювати показники ферокінетики і за умов СПЗ вживати заходів, які сприяють елімінації надлишку заліза з організму, а також підсилювати систему АОЗ та детоксикаційну здатність гепатоцита.

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

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

Аналіз результатів дослідження інтенсивності фіброзувальних реакцій у печінці за вмістом продуктів метаболізму компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу (ПКМ) (додаток А15) у крові хворих на АСГ та НАСГ залежно від наявності СПЗ вказує на те, що запальний, дисметаболический процеси, а також порушення ферокінетики сприяють істотному дисбалансу компонентів СТ. Зокрема, у хворих на АСГ встановлено активацію процесів анаболізму колагену за зростанням у крові БЗОП – за наявності СПЗ у 2,4 рази ($p < 0,05$), за відсутності – у 1,9 рази ($p < 0,05$), а також істотне зростання інтенсивності процесів катаболізму колагену – за підвищенням вмісту в крові ВОП відповідно – у 1,5 та 1,4 рази ($p < 0,05$), що виникло внаслідок істотного зростання колагенолітичної активності плазми крові (відповідно у 1,7 та 1,4 рази, $p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (додаток А15).

Надлишок заліза є потужним індуктором анаболізму колагену перисинусоїдальними зірчастими клітинами Іто, які активується на тлі зростання

активності запалення, ендотоксикозу та оксидативного стресу [21, 29]. Нами також встановлено істотне зростання вмісту в крові гексозамінів (ГА): за СПЗ у 1,8 рази ($p < 0,05$), за його відсутності – у 1,5 рази ($p < 0,05$), вмісту сіалових кислот відповідно - у 1,6 та 1,5 рази ($p < 0,05$) та прискорена деградація фукоглікопротеїнових компонентів ПКМ (зі зростанням вмісту в крові фукози, не зв'язаної з білком (ФНБ) – відповідно у 2,6 та 2,4 рази ($p < 0,05$)). Отримані дані, що свідчать про дисбаланс синтезу та деградації компонентів ПКМ, стали причиною істотного зростання інтегрального показника Fibro-test, що вказує на стадію фіброзу печінки, за умов АСГ із СПЗ – у 2,7 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$), за АСГ без СПЗ – у 2,2 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

У хворих на НАСГ закономірності фіброзування печінки мають свої особливості (див. додаток А15). Зокрема, встановлено активацію процесів синтезу колагену із зростанням у крові БЗОП – за наявності СПЗ у 1,6 рази ($p < 0,05$), за відсутності – у 1,3 рази ($p < 0,05$), а також незначне зростання інтенсивності розпаду колагену – із підвищенням вмісту в крові ВОП при НАСГ із СПЗ – у 1,2 рази ($p > 0,05$). За НАСГ без СПЗ вміст у крові ВОП мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Дещо різноспрямовані дані отримані при аналізі КЛА при НАСГ: за СПЗ зареєстровано зростання КЛА на 13,8% ($p < 0,05$), однак за його відсутності КЛА при НАСГ була знижена на 21,3% ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Тобто активовані процеси синтезу колагену при НАСГ супроводжуються гальмуванням його деградації із накопиченням у ПКМ [4-6]. У хворих на НАСГ нами встановлено також істотне зростання вмісту в крові ГА: за СПЗ у 1,3 рази ($p < 0,05$), за його відсутності – у 1,2 рази ($p < 0,05$), вмісту сіалових кислот відповідно - у 1,4 та 1,2 рази ($p < 0,05$), та прискорена деградація фукоглікопротеїнів (вміст у крові ФНБ зріс – відповідно у 1,8 та 1,6 рази ($p < 0,05$)). Наслідком зареєстрованих процесів стало зростання інтегрального показника Fibro-test за НАСГ із СПЗ – у 2,1 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$), за НАСГ без СПЗ – у 1,6 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

У хворих на СГ ЗЕ встановлено зростання в крові БЗОП – за наявності СПЗ у 2,3 рази ($p < 0,05$), за відсутності – у 1,7 рази ($p < 0,05$), а також істотне підвищення вмісту в крові ВОП відповідно – у 1,4 ($p < 0,05$) та 1,2 рази ($p > 0,05$), що виникло внаслідок зростання колагенолітичної активності плазми крові (відповідно у 1,5 та 1,4 рази,

$p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (див. додаток А15). Водночас, зареєстровано істотне зростання вмісту в крові ГА: за СПЗ у 1,6 рази ($p < 0,05$), за його відсутності – у 1,5 рази ($p < 0,05$), вмісту сіалових кислот відповідно - у 1,5 та 1,4 рази ($p < 0,05$) та прискорена деградація фукоглікопротеїнових компонентів ПКМ (зі зростанням вмісту в крові фукози, не зв'язаної з білком (ФНБ) – відповідно у 2,6 та 2,3 рази ($p < 0,05$)). Зареєстрований дисбаланс синтезу та деградації компонентів ПКМ став причиною зростання інтегрального показника Fibro-test, що вказує на стадію фіброзу печінки, за умов АСГ із СПЗ – у 2,6 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$), за АСГ без СПЗ – у 2,1 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці із показниками в групах хворих на НАСГ ($p < 0,05$).

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

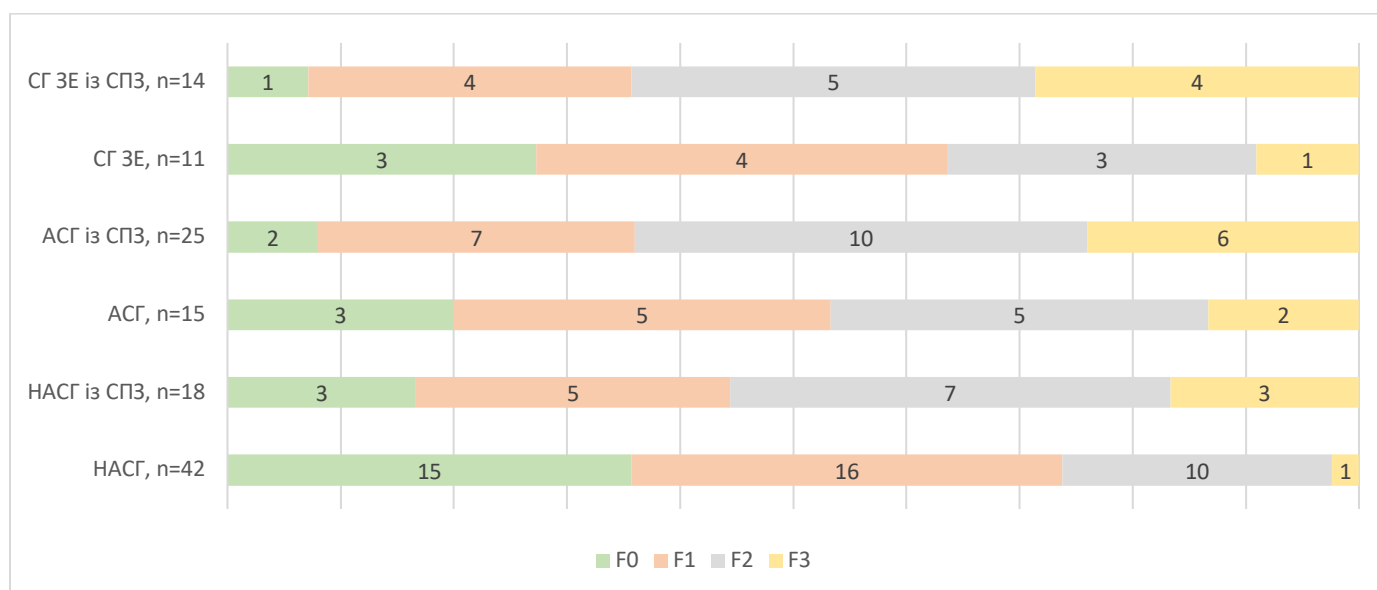


Рис 4.6 Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит різної етіології залежно від наявності СПЗ за стадією фіброзу печінки (за показником Fibro-test) залежно від наявності СПЗ

Розподіл обстежених хворих на АСГ та СГ ЗЕ за стадією фіброзу залежно від наявності СПЗ, виходячи з отриманих результатів Fibro-test, наведений у рис.4.6.

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

Аналіз розподілу за стадіями фіброзу печінки у хворих на СГ ЗЕ F0 стадія фіброзу була зареєстрована у 27,3% випадків проти 7,1% при СГ із СПЗ ($p < 0,05$), що в останньому випадку є вірогідно нижчим у 3,8 рази. F1 стадія була зареєстрована у 36,4% пацієнтів з СГ ЗЕ проти 28,6% випадків СГ ЗЕ із СПЗ ($p < 0,05$), що в останньому випадку є вищим у 1,3 рази ($p > 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ F2 стадія фіброзу була зареєстрована у 27,3% проти 35,7% при СГ ЗЕ із СПЗ ($p > 0,05$) (див. рис. 4.6). У хворих на СГ ЗЕ F3 стадія фіброзу була зареєстрована у 9,0% проти 28,6% при СГ ЗЕ із СПЗ ($p < 0,05$), що в останньому випадку є вищим у 3,2 рази ($p < 0,05$) (див. рис. 4.6). F4 стадія фіброзу у хворих на СГ ЗЕ встановлена не була в жодній підгрупі ($p > 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз підтверджує взаємозв'язок між показниками вмісту в крові компонентів СТ та біохімічними (фібро-тест) маркерами фіброзу печінки у хворих на НАСГ із СПЗ із маркерами біохімічних синдромів НАСГ, ОС та ЕІ (додаток А16). Так, встановлено слабкий прямий зв'язок між показником вмісту в крові БЗОП та показником Fibro-test із показниками вмісту в крові білірубину ($p < 0,05$), слабкий прямий зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із активністю АЛАТ ($p < 0,05$), слабкий прямий зв'язок між показником вмісту в крові БЗОП, ГА та Fibro-test із активністю ГГТ ($p < 0,05$), слабкий прямий та середньої сили зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із показником тимолової проби ($p < 0,05$), слабкий негативний зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, СК, ФНБ та Fibro-test із вмістом в крові ГВ ($p < 0,05$), слабкий-

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

Дані проведеного кореляційного аналізу також підтверджують наявність слабкого-середньої сили взаємозв'язку між вмістом у крові білкових та вуглеводно-білкових компонентів СТ та маркерами синдрому цитолізу (АлАТ), сила якого зростає за наявності НАСГ із СПЗ, а також із маркерами мезенхімального запалення, оксидативного стресу та ендотоксикозу.

Проведений кореляційний аналіз підтверджує взаємозв'язок між показниками вмісту в крові компонентів СТ та біохімічними (фібро-тест) маркерами фіброзу печінки у хворих на АСГ із СПЗ із маркерами біохімічних синдромів АСГ, ОС та ЕІ (додаток А17). Так, встановлено слабкий та середньої сили прямий зв'язок між показником вмісту в крові БЗОП, КЛА, ФНБ, показником Fibro-test із показниками вмісту в крові загального білірубіну ($p < 0,05$), середньої сили прямий зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із активністю АсАТ ($p < 0,05$), слабкий-середньої сили прямий зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із активністю ГГТ ($p < 0,05$).

Також спостерігали середньої сили зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із показником тимолової проби ($p < 0,05$), слабкий-середньої сили негативний зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, СК, ФНБ та Fibro-test із вмістом в крові ГВ ($p < 0,05$), середньої сили прямий зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із вмістом в крові МА, АКДФГ ОХ, СМП ($p < 0,05$) (див. додаток А17).

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

свідчить про активацію процесів фіброгенезу гіперглікозильованими білками, токсичними продуктами обміну внаслідок наростаючої глюкозотоксичності та ІР у хворих на ожиріння із НАСГ та СПЗ, які також індукуються гіперлептинемією ($p < 0,05$).

Також встановлено взаємовплив (середньої сили) порушення обміну білкових та вуглеводно-білкових компонентів СТ ПКМ печінки із зростанням умісту в крові ЦК-18, який свідчить підсилення інтенсивності апоптозу гепатоцитів (див. додаток А18).

Водночас, аналіз маркерів обміну білкових та вуглеводно-білкових компонентів СТ ПКМ печінки істотно впливало на перебіг АСГ за умов СПЗ, і залежало від зростання вмісту в крові заліза - встановлено сильний-середньої сили кореляційний зв'язок із більшістю маркерів обміну СТ ($p < 0,05$) (додаток А19). Маркери ліпідного спектру крові, а також вмісту в крові лептину у взаємозалежності середньої сили корелюють із вмістом у крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, ФНБ, КЛА та Fibro-test ($p < 0,05$). Нами не було встановлено взаємовпливу порушення обміну вуглеводів, ІР та апоптозу на ступінь фіброзування печінки при АСГ із СПЗ ($p > 0,05$) (див. додаток А19).

Резюме.

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

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

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

4. Перебіг алкогольного, неалкогольного стеатогепатиту та СГ змішаної етіології супроводжується істотним оксидативним стресом, який наростає за приєднання СПЗ (зростання інтенсивності ПОЛ: вмісту МА у 1,9 - 2,2 рази при АСГ, у 1,5-1,7 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ, $p < 0,05$; зростання інтенсивності ОМБ: у 2,3-2,4 рази при АСГ, у 1,7-1,9 рази при НАСГ, у 2,3 - 2,5 рази при СГ ЗЕ, $p < 0,05$), а також синдромом ендогенної інтоксикації (зростання вмісту СМП у 1,8 - 2,1 рази при АСГ, у 1,4-1,7 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ $p < 0,05$), маркери яких корелюють із вмістом у крові заліза ($p < 0,05$).

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

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

7. Закономірностями прогресування фіброзу печінки у хворих на АСГ із СПЗ є активація процесів анаболізму колагену (у 2,4 рази проти 1,9 рази ($p < 0,05$) за відсутності

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

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

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

Результати дослідження, викладені в даному розділі, висвітлені у наступних друкованих працях [246].

РОЗДІЛ 5

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

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

Гістопатологічні особливості печінки встановлювалися на основі методики забарвлення гематоксиліном у еозином, з підтвердженням, в разі необхідності, гістохімічними методами забарвлення на жир (метод з суданом-III) та на колагенові волокна (метод з хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко). Підтвердженням запального процесу в печінці були: 1) явища альтерації у вигляді жирової дистрофії (стеатозу) гепатоцитів, оборотного набухання гепатоцитів (зерниста дистрофія та вакуольна дистрофія), некрозу гепатоцитів (переважно по типу колікваційного некрозу, онкозу); 2) явища ексудації у вигляді осередкового повнокров'я синусоїдів та венозних судин портальних трактів із збільшенням їхнього питомого об'єму, лімфоцитарної інфільтрації портальних трактів; 3) явища проліферації у вигляді збільшення числа двоядерних гепатоцитів, збільшенні площі сполучної тканини з проліферацією фібробластів та у вигляді так званих проточкових реакцій (проліферації епітелію жовчних каналців у портальних трактах). За одним із названих параметрів розбіжностей у групах дослідження у середньому не спостерігалось ($p > 0,05$), за іншими – відмічалась статистично значуща розбіжність ($p < 0,05$). Так, не було виявлено розбіжності за ступенем лімфоцитарної інфільтрації (рис. 5.1), за числом двоядерних гепатоцитів (рис. 5.2). Названі процеси були нерівномірно вираженими як у печінці кожного окремого пацієнта (у зразках, взятих із різних відділів печінки), так і значно коливалися від пацієнта до пацієнта в середніх значеннях. Напевно, саме значний рівень цих коливань став причиною відсутності статистично значущої розбіжності в середніх тенденціях. Хоча, в лімфоцитарних інфільтратах різко переважали лімфоцити (понад 95% від всіх клітин інфільтрату, все ж серед лімфоцитів можна було відмітити макрофаги та окремі поліморфноядерні лейкоцити. Двоядерні гепатоцити не вирізнялися якими-небудь морфологічними особливостями.

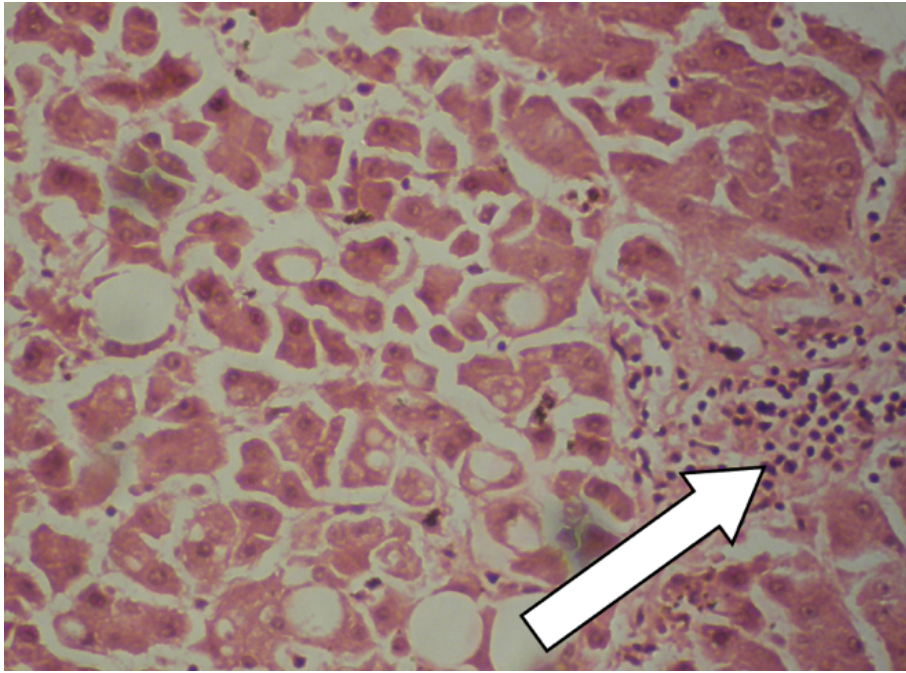


Рис. 5.1 – Мікрофотографія печінки хворого Д. на НАСГ з анемією. У полі зору видно лімфоцитарний інфільтрат (вказаний стрілкою), окремі гепатоцити у стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти кулястої форми), окремі гепатоцити в стані некрозу (темні, пікнотичні ядра). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20^x. Ок.10^x.

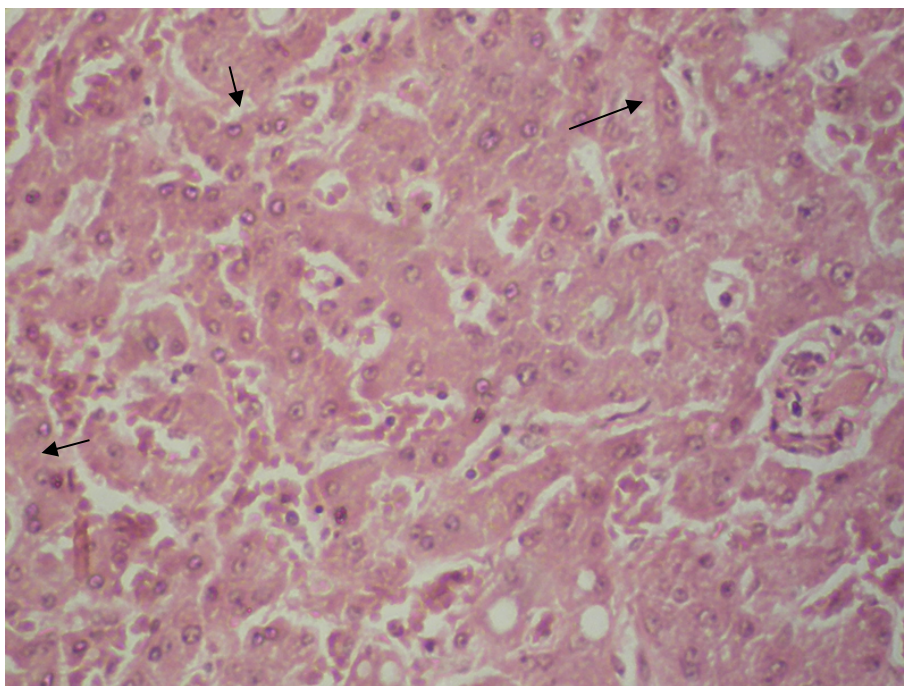


Рис. 5.2 – Мікрофотографія печінки хворого С. на НАСГ з анемією. У полі зору видно окремі двоядерні гепатоцити (вказані стрілками), окремі гепатоцити у стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти кулястої форми в нижній частині світлин), Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20^x. Ок.10^x.

За низкою параметрів були встановлені статистичні розбіжності у середніх тенденціях за допомогою непараметричного методу Манна-Вітні ($P < 0,05$). Середні значення цих параметрів наведені у додатку А20.

Найбільш тяжким проявом альтерації є загибель гепатоцитів переважно у вигляді некрозу. Апоптоз гепатоцитів був рідкісною знахідкою у вивчених взірцях тканини печінки у всіх групах дослідження і тому у кількісному відношенні статистичного значення не мав. Як видно, з даних таблиці 5.1, некроз гепатоцитів був найбільше вираженим у хворих АСГ з анемією, зокрема, понад третина гепатоцитів у цих пацієнтів мали ознаки колікваційного некрозу (рис. 5.3). При цьому варто відмітити, що некроз гепатоцитів у середньому був більш вираженим при АСГ, ніж при НАСГ (див. додаток А20). Разом з тим, варто відзначити те, що НАСГ з анемією супроводжувався більш вираженим некрозом гепатоцитів (рис. 5.4), ніж НАСГ без анемії (рис. 5.5). При АСГ без анемії відсоток уражених гепатоцитів був у середньому аналогічним (рис. 5.6), як і при НАСГ без анемії.

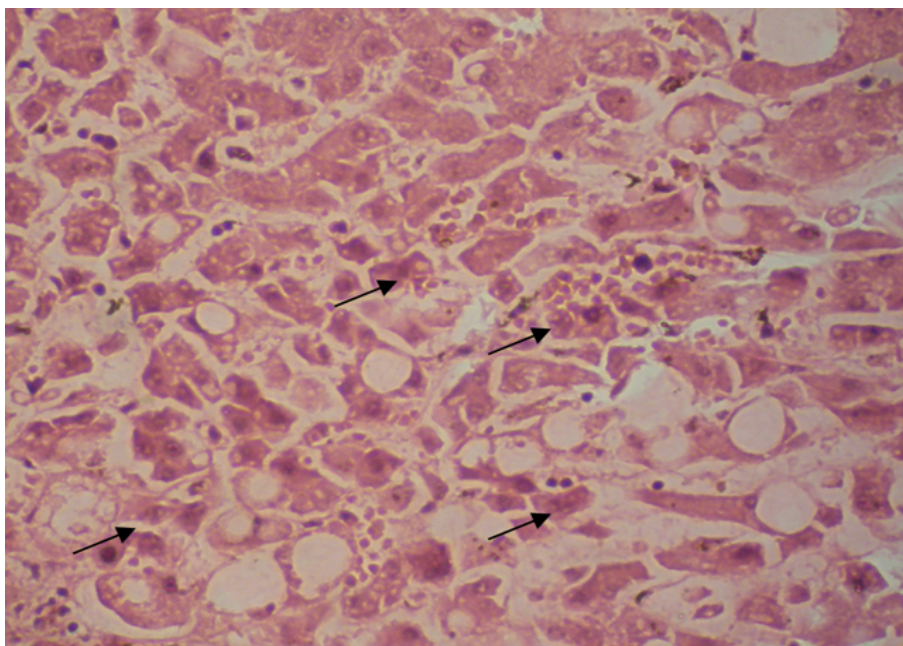


Рис. 5.3 – Мікрофотографія печінки хворого Т. на АСГ з анемією. У полі зору видно велику кількість гепатоцитів у стані некрозу (з пікнотичними ядрами) – кілька таких клітин позначені стрілками, окремі гепатоцити в стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти кулястої форми), Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.20 \times . Ок.10 \times .

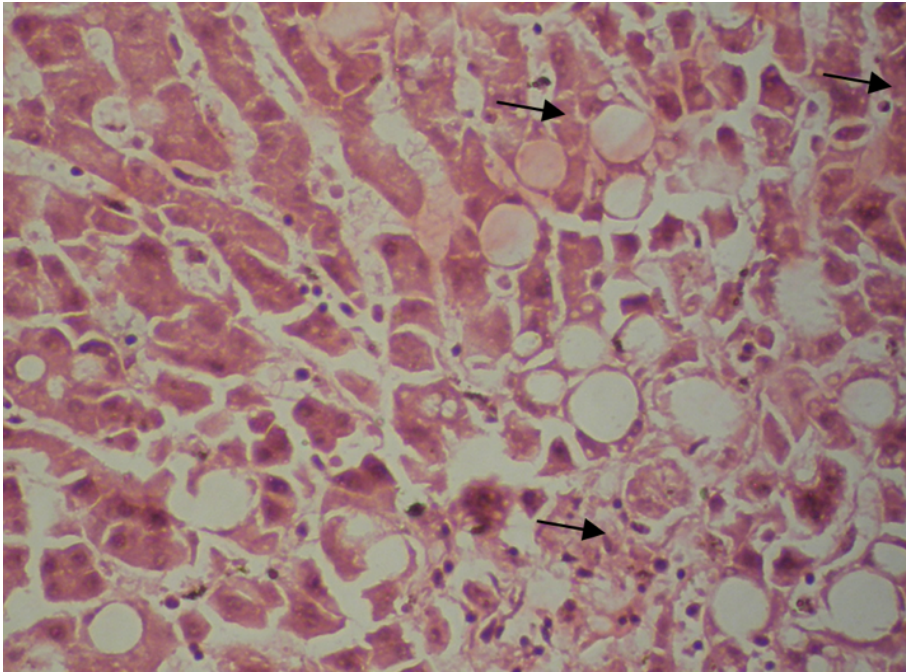


Рис. 5.4 – Мікрофотографія печінки хворого А. на НАСГ з анемією. У полі зору видно велику кількість гепатоцитів у стані некрозу (з пікнотичними ядрами) – кілька таких клітин позначені стрілками, окремі гепатоцити в стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти кулястої форми), Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20^x. Ок.10^x.

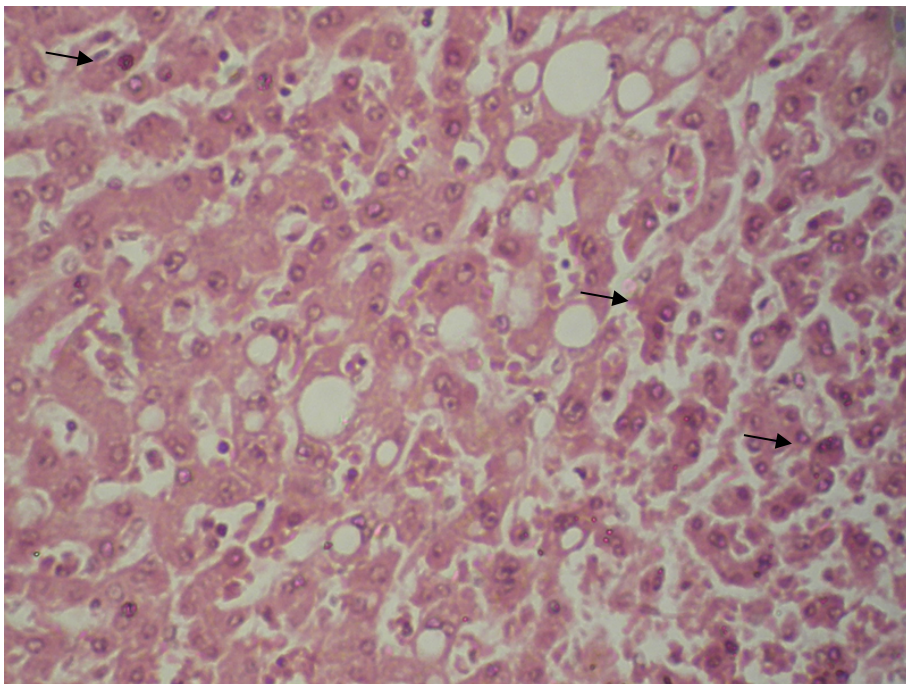


Рис. 5.5 – Мікрофотографія печінки хворого К. на НАСГ без анемії.. У полі зору видно велику кількість гепатоцитів у стані некрозу (з пікнотичними ядрами) – кілька таких клітин позначені стрілками, окремі гепатоцити в стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти круглястої форми), Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20^x. Ок.10^x.

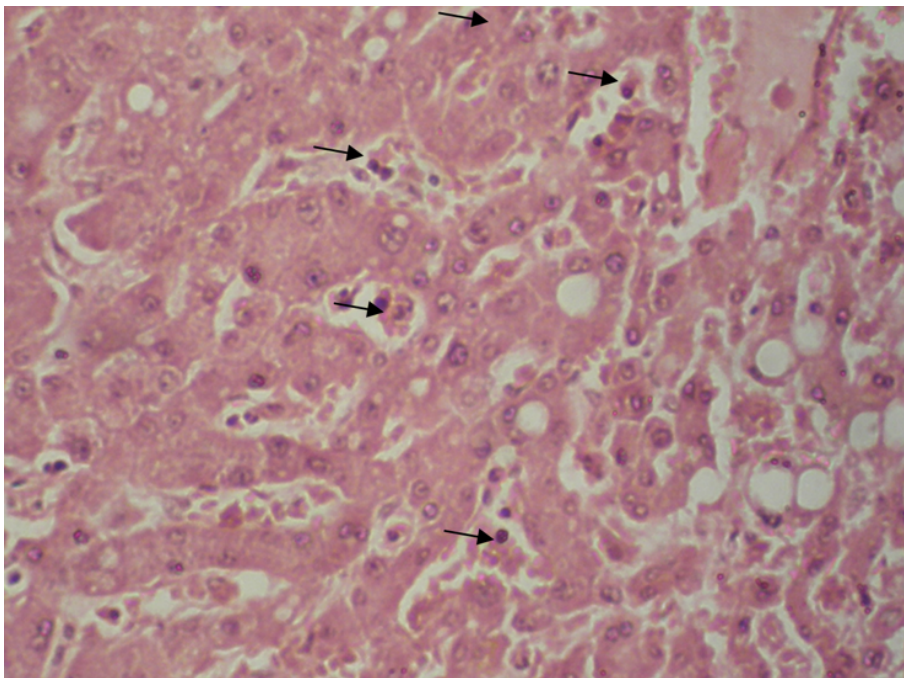


Рис. 5.6 - Мікрофотографія печінки хворого Т. на АСГ без анемії. У полі зору видно велику кількість гепатоцитів у стані некрозу (з пікнотичними ядрами) – кілька таких клітин позначені стрілками, окремі гепатоцити в стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти круглястої форми), Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.20^x. Ок.10^x.

Близьким до коліквацийного некрозу (онкозу) по суті механізмів розвитку є явища оборотного набухання клітини (зерниста та вакуольна дистрофія клітини), оскільки, як відомо, оборотне набухання клітини при прогресуванні якраз і призводить до онкозу клітини. Однак, повного паралелізму між онкозом та оборотним набуханням клітини в наших дослідженнях не було встановлено в тому сенсі, що оборотне набухання клітин було в середньому найбільш вираженим при НАСГ з анемією, а не при АСГ з анемією (додаток А20). Однак, якщо звернути увагу на суму відсотку клітин у стані некрозу та стані оборотного набухання клітини, то все одно першість залишається за АСГ з анемією – 59% при АСГ з анемією проти 54% при НАСГ з анемією. Разом з тим, з наведених у таблиці 5.1 видно, що анемія спричиняє значно більший відсоток уражених оборотним набуханням гепатоцитів при НАСГ і АСГ, що збігається з тенденціями по онкозу гепатоцитів.

Жирова дистрофія гепатоцитів виявлялася у всіх хворих на НАСГ та АСГ, що власне і зрозуміло із назви цих нозологічних одиниць, однак вираженість цього загально-патологічного процесу була не однаковою (додаток А20). Слід вказати також на те, що

жирова дистрофія гепатоцитів сильно коливалася в межах тканини печінки в кожного окремо взятого пацієнта, тотального ураження гепатоцитів стеатозом не відмічалось. Найбільший відсоток гепатоцитів, уражених стеатозом виявлений у пацієнтів з НАСГ без анемії, у цих хворих було уражено майже дві третини гепатоцитів цим запально-патологічним процесом (рис. 5.7).

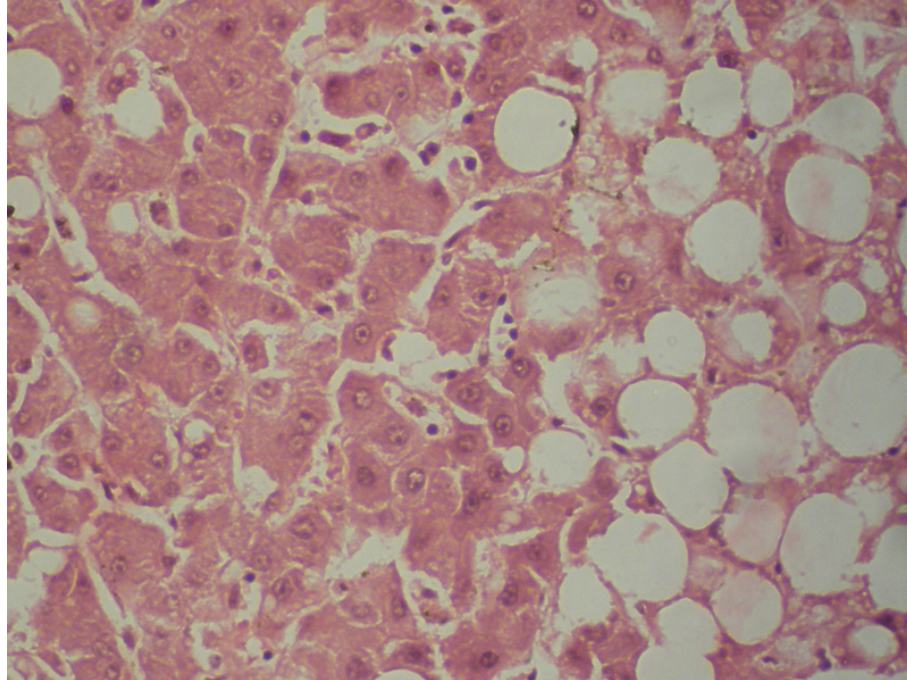


Рис. 5.7 – Мікрофотографія печінки хворого К. на НАСГ без анемії. Багато гепатоцитів в стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти круглястої форми переважно в правій частині світлин). Зabarвлення гематоксилином і еозином. Об.40^x. Ок.10^x.

У хворих на НАСГ з анемією також було багато гепатоцитів в стані жирової дистрофії - у середньому майже половина (рис. 5.8).

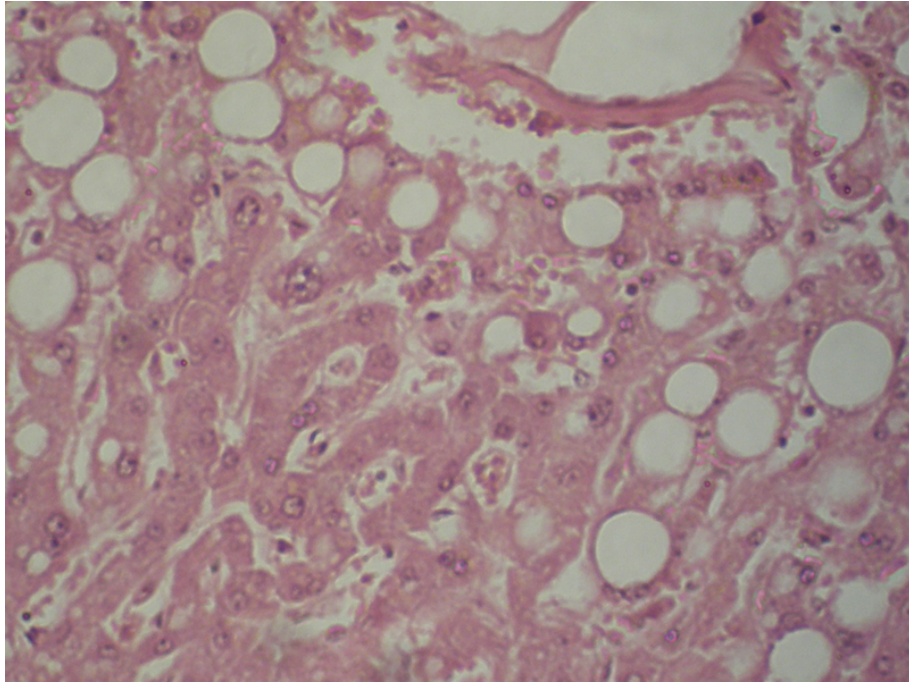


Рис. 5.8 – Мікрофотографія печінки хворого В. на НАСГ з анемією. Багато гепатоцитів у стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти круглястої форми переважно в правій та верхній частинах світлин). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.40^x. Ок.10^x.

У такій же мірі, як при НАСГ з анемією, було багато уражених стеатозом гепатоцитів і при АСГ без анемії (табл. 5.1, рис. 5.9). Однак, при АСГ з анемією у порівнянні з НАСГ без анемії спостерігався більший рівень групування уражених стеатозом гепатоцитів (рис. 5.8) у порівнянні з більш рівномірними ураженнями такого типу при АСГ без анемії (рис. 5.9).

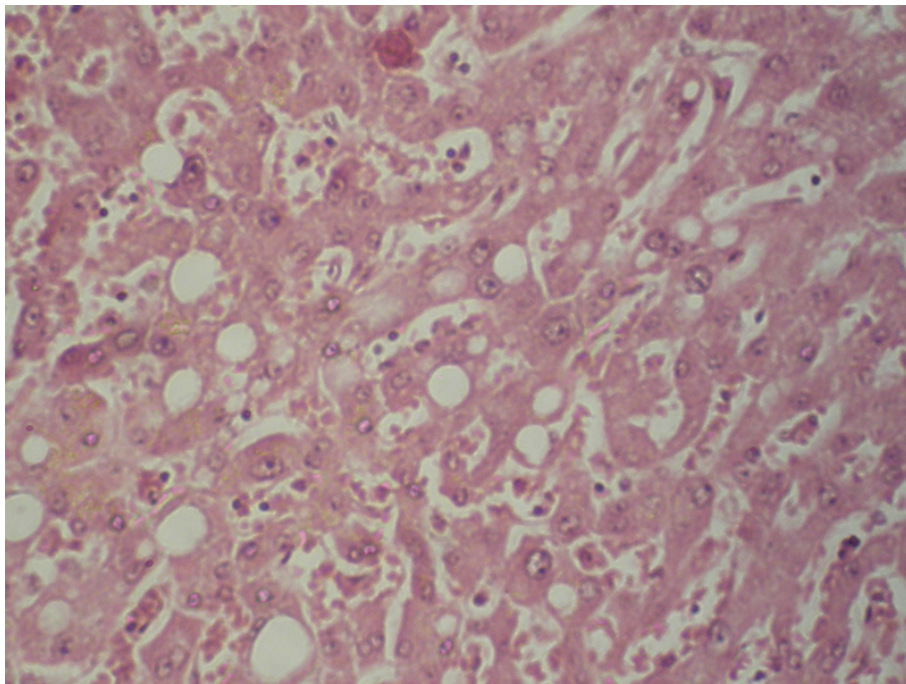


Рис. 5.9 – Мікрофотографія печінки хворого У. на АСГ без анемії. Багато гепатоцитів в

стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти круглястої форми рівномірно «розкидані» по світлині), Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.20^x. Ок.10^x.

При АСГ з анемією у порівнянні з іншими групами дослідження відмічався найменший відсоток гепатоцитів з ознаками жирової паренхіматозної дистрофії (рис. 5.10). Розподіл гепатоцитів у стані стеатозу при АСГ з анемією був таким же рівномірним, як і при АСГ без анемії, що може свідчити про вплив алкогольного чинника на характер розподілу уражених жировою дистрофією гепатоцитів при стеатогепатитах.

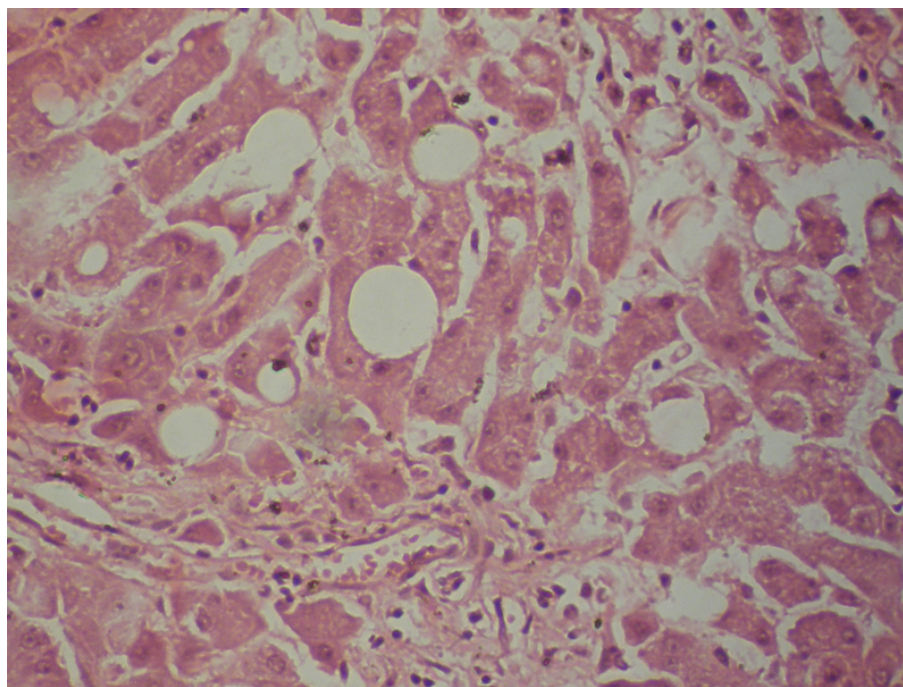


Рис. 5.10 – Мікрофотографія печінки хворого Т. на АСГ з анемією. Багато гепатоцитів в стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти круглястої форми рівномірно «розкидані» по світлині), Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.40^x. Ок.10^x.

Як вже зазначалося вище, ексудативні явища у вигляді лімфоцитарної інфільтрації були виражені приблизно однаково у хворих незалежно від нозологічної одиниці. Однак, відмічалася розбіжність між НАСГ та АСГ за іншим проявом ексудативних реакцій – за повнокров'ям синусоїдів. Кількісно це виражалось у змінах питомого об'єму синусоїдів (див. додаток А20). Зокрема, видно, що у середньому питомий об'єм синусоїдів є вищим при АСГ у порівнянні з НАСГ. При цьому анемія істотно не змінила середні показники при обидвох вищезазначених нозологічних одиницях.

Також слід зазначити, що вище вказувалося на те, що ознаки проліферації за критерієм відсотка двоядерних гепатоцитів не відрізнялися між групами дослідження. Однак, були

наявними розбіжності за такими ознаками проліферативних процесів, як розростання сполучної тканини та проточкові реакції, про які судили на основі питомого об'єму жовчних проточків у межах портальних трактів (%).

Зокрема, якщо не поділяти хворих на групи з анемією та без неї, то відмічається закономірність, що при АСГ питомий об'єм сполучної тканини був вищим, ніж при НАСГ. Ця ж закономірність видна, якщо виділити з загальних груп пацієнтів з анемією, але ця закономірність втрачається, якщо аналізувати лише пацієнтів без анемії. Отже, анемія впливає на характер розростання сполучної тканини при НАСГ та АСГ.

Щодо таких регенераторних процесів, як проточкові реакції печінки, слід вказати на те, що вони найбільше були виражені у пацієнтів з анемією, особливо сильно при АСГ (рис. 5.11). Без анемії вони були значно менш помітними (рис. 5.12).

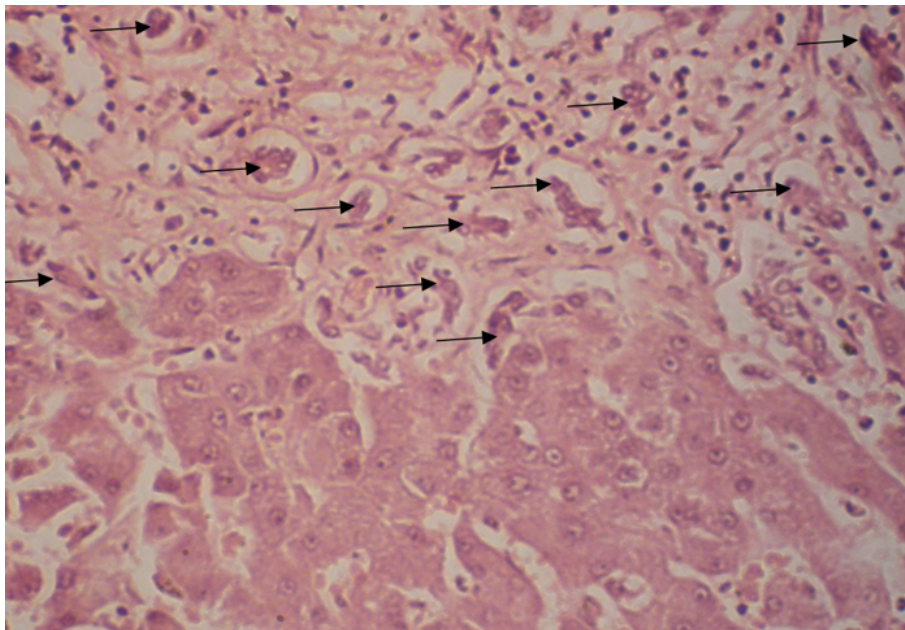


Рис. 5.11 – Мікрофотографія печінки хворого З. на АСГ з анемією. Стрілками вказані жовчні проточки. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.40^x. Ок.10^x.

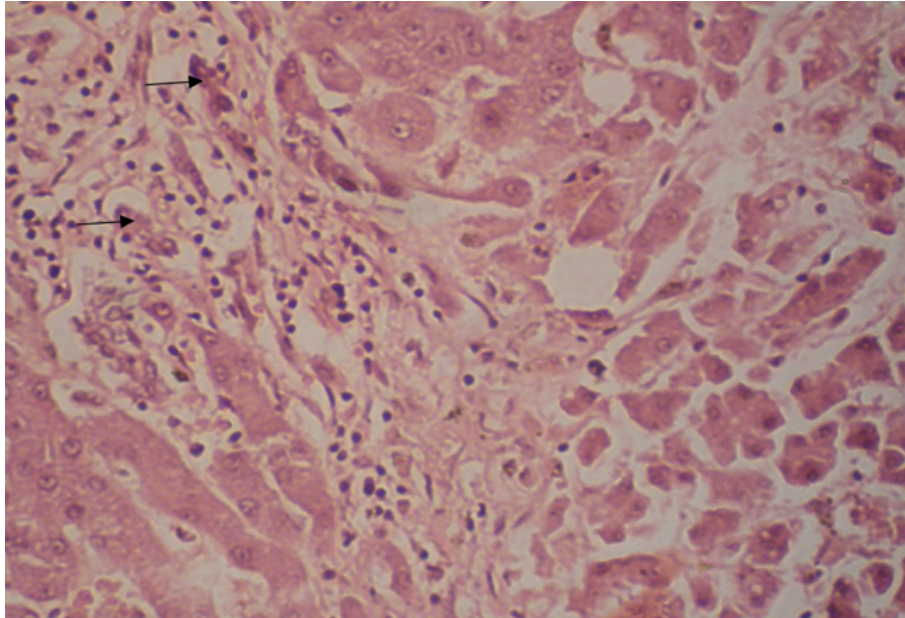


Рис. 5.12 – Мікрофотографія печінки хворого Н. на АСГ без анемії. Стрілками вказані жовчні проточки. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.40^x. Ок.10^x.

У рамках ідеї проведеного дослідження було виконане гістохімічне визначення сполук Fe²⁺ та Fe³⁺ у гепатоцитах та ретикулоендотеліоцитах (клітинах Купфера) з кількісною оцінкою результатів із застосуванням вимірювання оптичної густини специфічного забарвлення методом комп'ютерної мікроденситометрії. Типи клітин (гепатоцити та ретикулоендотеліоцити) визначали завдяки характерній локалізації, групуванню та формі клітин. Результати вимірювань інтенсивності забарвлення на Fe²⁺ наведені у додатку А21. У середньому при АСГ оптична густина забарвлення на Fe²⁺, як в зірчастих ретикулоендотеліоцитах, так і в гепатоцитах є вищою, ніж при НАСГ у 1,2 рази (p<0,05). Прослідковується тенденція до зростання оптичної густини забарвлення на Fe²⁺ в обох типах клітин при анемії, але ці розбіжності не мають статистичного значення (p<0,05).

Рисунки 5.13-5.16 ілюструють описані закономірності щодо гістохімічного визначення Fe^{2+} в тканині печінки, як в зірчастих ретикулоендотеліоцитах, так і в гепатоцитах.

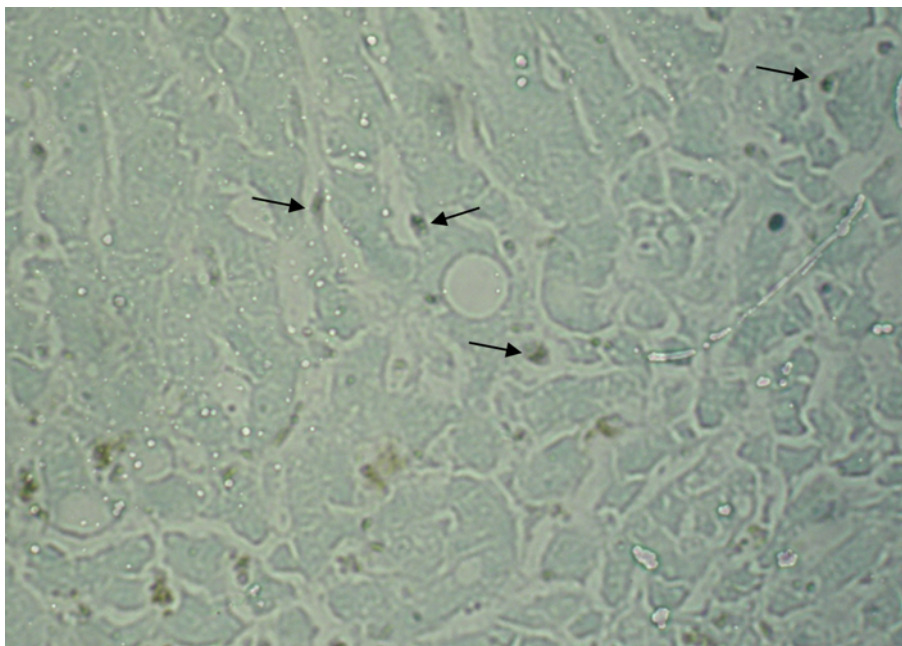


Рис. 5.13 – Мікрофотографія печінки хворого В. на НАСГ без анемії. Стрілками вказані зірчасті ретикулоендотеліоцити, інші клітини – гепатоцити. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+. Об.40^x. Ок.10^x.

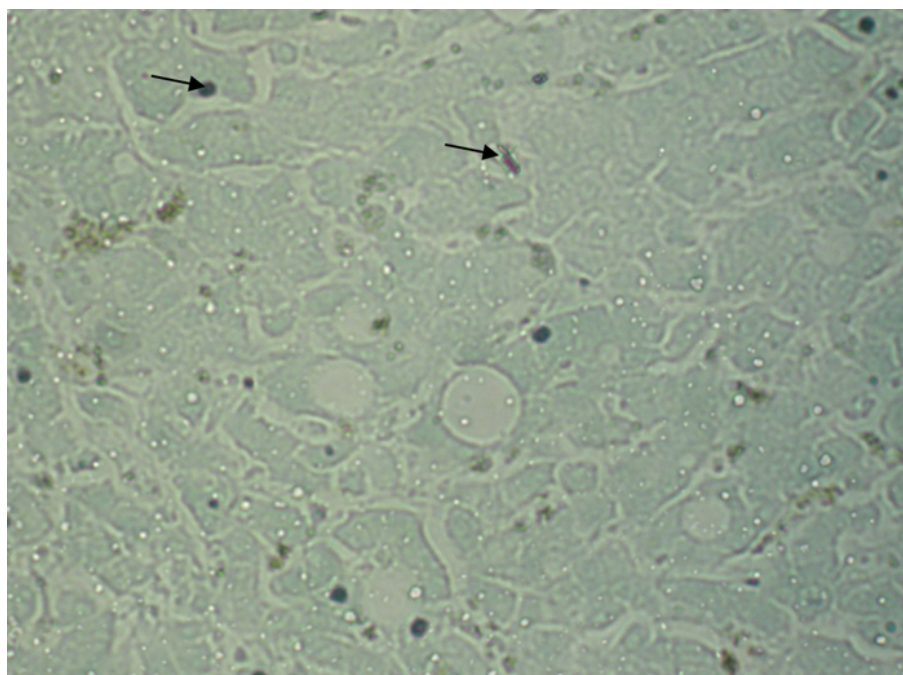


Рис. 5.14 - Мікрофотографія печінки хворого І. на НАСГ з анемією. Стрілками вказані зірчасті ретикулоендотеліоцити, інші клітини – гепатоцити. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+. Об.40^x. Ок.10^x.

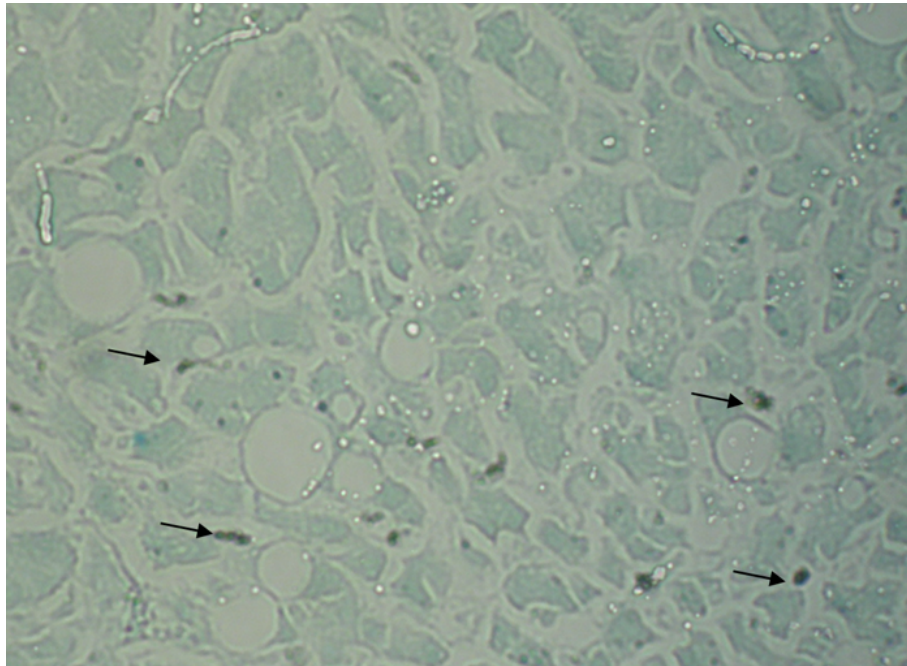


Рис. 5.15 – Мікрофотографія печінки хворого Н. на АСГ без анемії. Стрілками вказані зірчасті ретикулоендотеліоцити, інші клітини – гепатоцити. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+. Об.40^x. Ок.10^x.

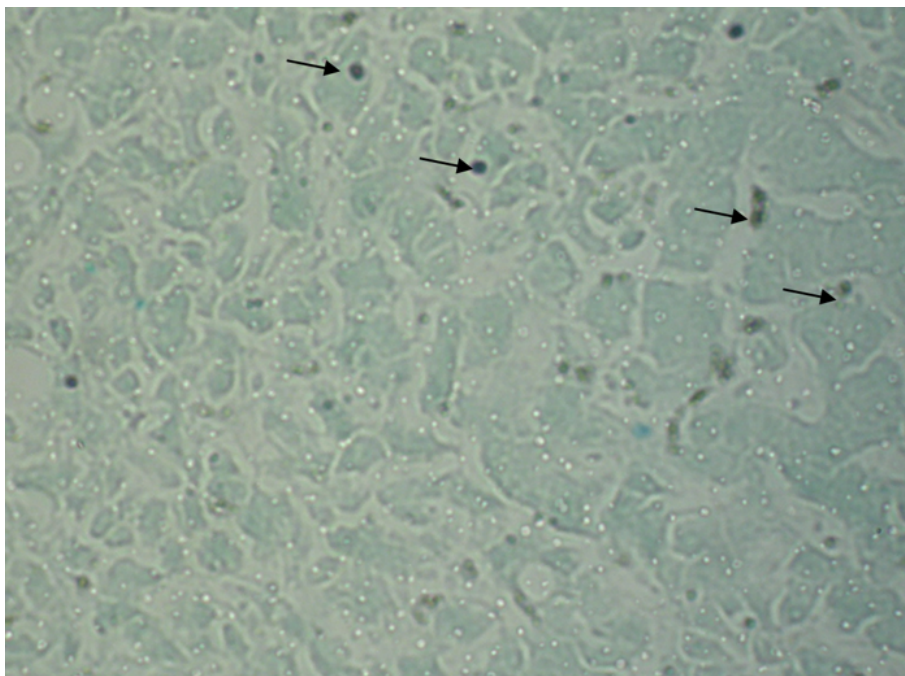


Рис. 5.16 – Мікрофотографія печінки хворого С. на АСГ з анемією. Стрілками вказані зірчасті ретикулоендотеліоцити, інші клітини – гепатоцити. Гістохімічне забарвлення на Fe²⁺. Об.40^x. Ок.10^x.

При гістохімічних дослідженнях Fe³⁺в клітинах печінки в цілому виявлені ті ж

закономірності, що і для Fe^{2+} (додаток А22), тобто при АСГ оптична густина є у середньому вищою, ніж при НАСГ у 1,3 рази ($p < 0,05$). Єдиною відмінністю було те, що забарвлення на Fe^{2+} було менш інтенсивним, ніж на Fe^{3+} .

Рисунки 5.17-5.20 ілюструють описані закономірності щодо гістохімічного визначення Fe^{2+} в клітинах тканини печінки.

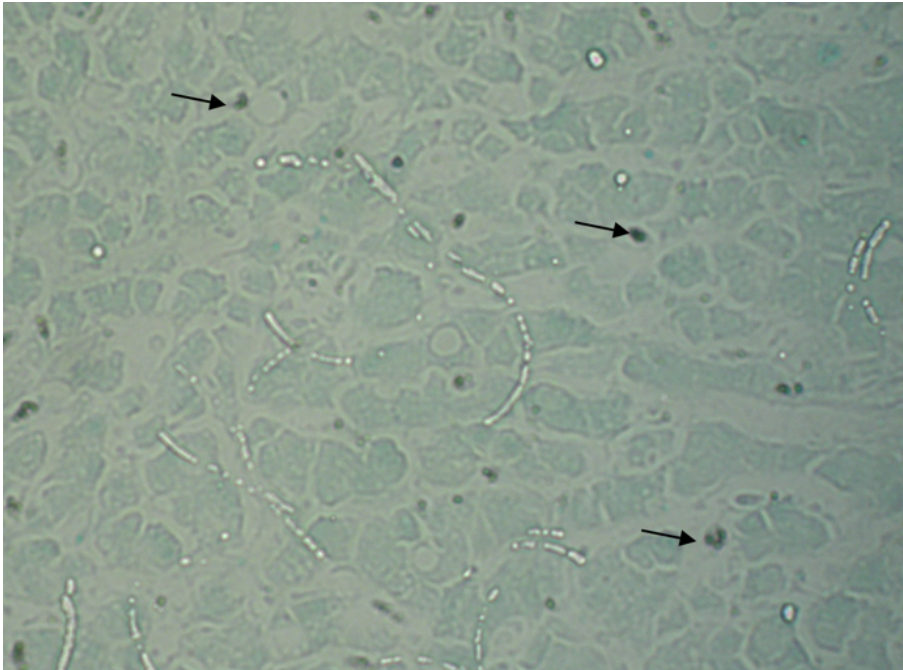


Рис. 5.17. – Мікрофотографія печінки хворого В. на НАСГ без анемії. Стрілками вказані зірчасті ретикулоендотеліоцити, інші клітини – гепатоцити. Гістохімічне забарвлення на залізо 3+. Об.40^x. Ок.10^x.

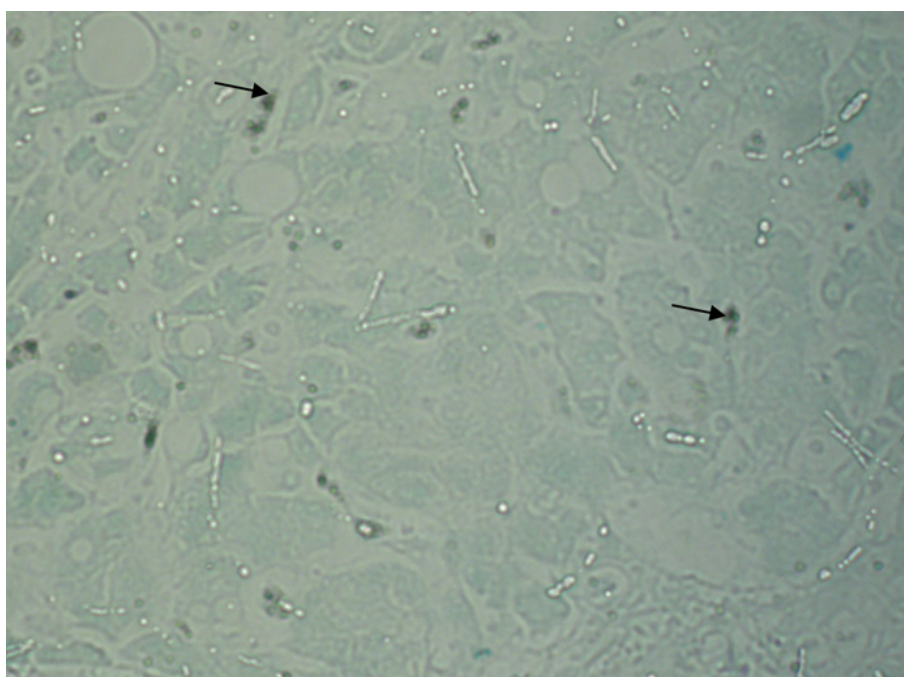


Рис. 5.18 – Мікрофотографія печінки хворого І. на НАСГ з анемією. Гістохімічне забарвлення на залізо 3+. Об.40^x. Ок.10^x.

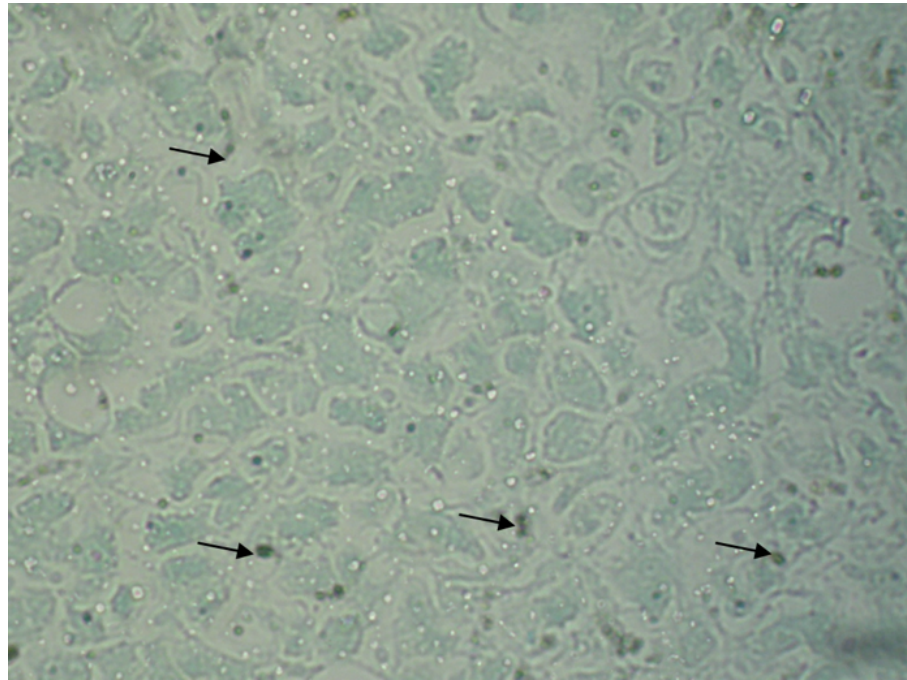


Рис. 5.19 – Мікрофотографія печінки хворого Н. на АСГ без анемії. Стрілками вказані зірчасті ретикулоендотеліоцити, інші клітини – гепатоцити. Гістохімічне забарвлення на залізо 3+. Об.40^x. Ок.10^x.

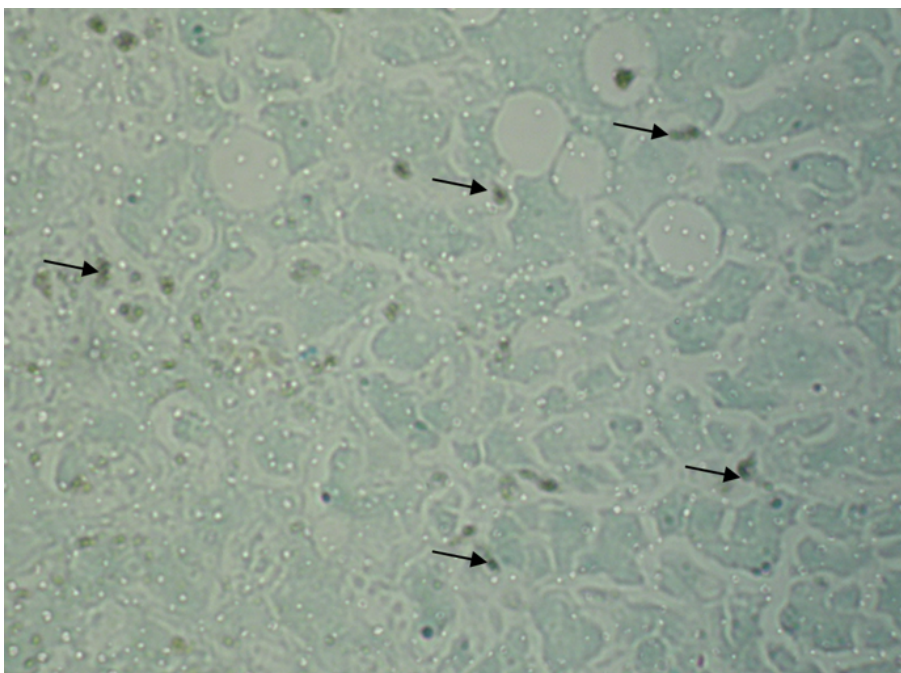


Рис. 5.20 – Мікрофотографія печінки хворого С. на АСГ з анемією. Стрілками вказані зірчасті ретикулоендотеліоцити, інші клітини - гепатоцити, Гістохімічне забарвлення на

залізо 3+. Об.40^x. Ок.10^x.

Таким чином, у хворих на АСГ має місце вірогідний СПЗ із підвищеним накопиченням його як 2+, так 3+ валентної форми у клітинах печінки – ретикулоендотеліоцитах та гепатоцитах.

У гістологічних зрізах із пунктів кісткового мозку проведені морфометричні дослідження, результати яких наведено в додатку А23.

З наведених у додатку А23 даних видно, що при АСГ у кістковому мозку різко зменшується питомий об'єм кровотворних елементів, але зростає питомий об'єм інших структур – ліпоцитів та кісткових балок. Анемія разом із АГС, як і НАСГ, призводить до зростання питомого об'єму кровотворних елементів, відбувається це переважно рахунок зменшення питомого об'єму ліпоцитів, тоді, коли питомий об'єм кісткових балок при анемії суттєво не змінюється ($p > 0,05$).

Гістологічні зображення кісткового мозку залежно від групи дослідження подані на рисунках 5.21-5.24.

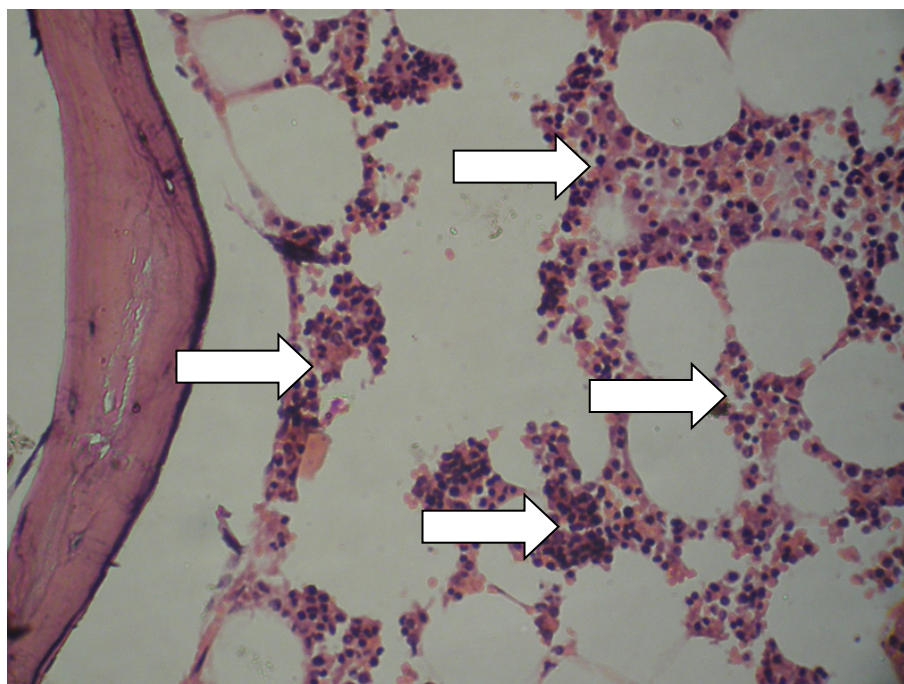


Рис. 5.21 – Мікрофотографія кісткового мозку хворого Ж. на АСГ без анемії. Стрілками вказані кровотворні елементи. Ліворуч – фрагмент кісткової балки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20^x. Ок.10^x.

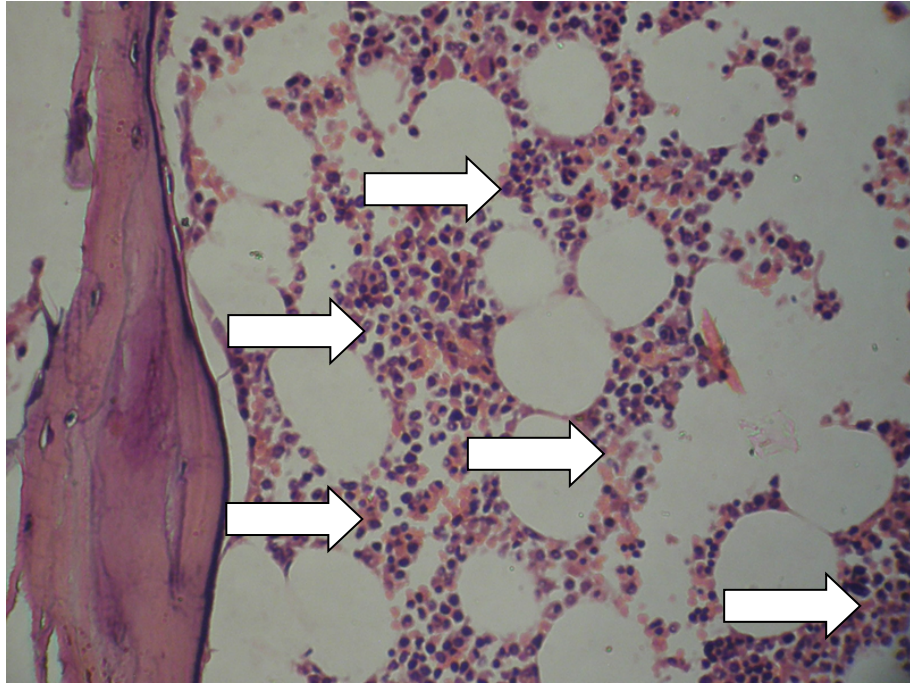


Рис. 5.22 – Мікрофотографія кісткового мозку хворого Н. на АСГ з анемією. Стрілками вказані кровотворні елементи. Ліворуч – фрагмент кісткової балки. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Об.20^x. Ок.10^x.

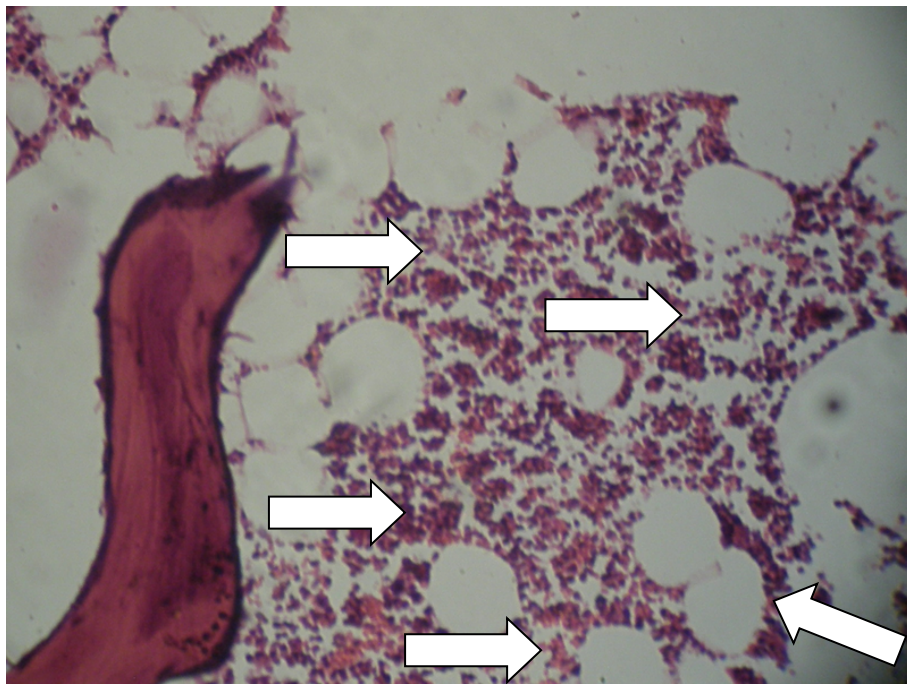


Рис. 5.23 – Мікрофотографія кісткового мозку хворого Ж. на НАСГ без анемії. Стрілками вказані кровотворні елементи. Ліворуч – фрагмент кісткової балки. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Об.20^x. Ок.10^x.

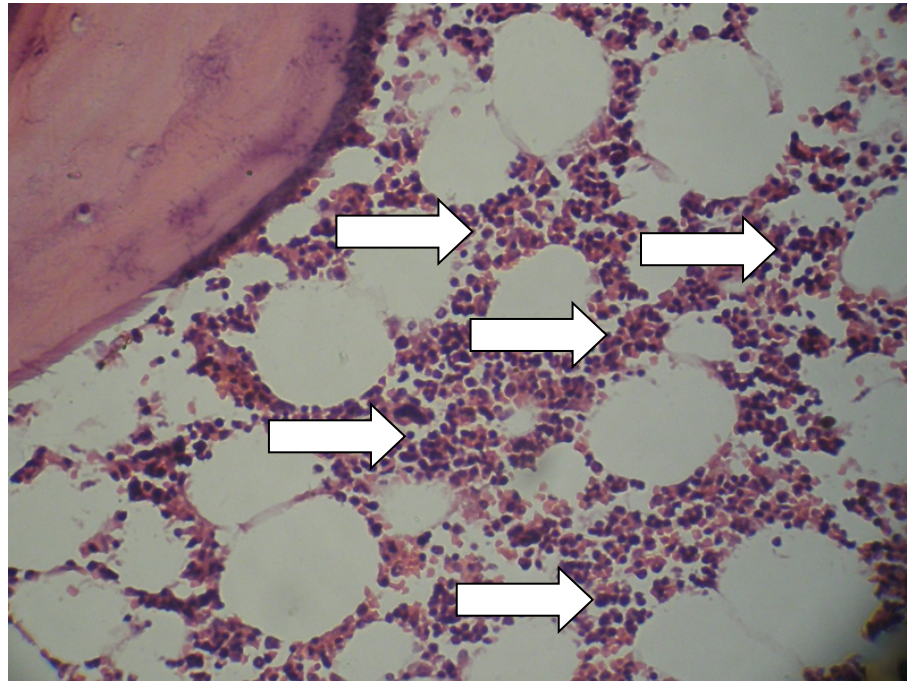


Рис. 5.24 – Мікрофотографія кісткового мозку хворого Н. на НАСГ з анемією. Стрілками вказані кровотворні елементи. Ліворуч – фрагмент кісткової балки.Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20^x. Ок.10^x.

При гістохімічному дослідженні кісткового мозку на Fe²⁺ та Fe³⁺ встановлено, що при АСГ у порівнянні з НАСГ в кровотворних елементах пунктату кісткового мозку знижується оптична густина забарвлення на Fe²⁺ (додаток А24), однак, не відмічено змін в кровотворних елементах пунктату кісткового мозку щодо Fe³⁺.

Закономірності Fe²⁺ у кровотворних елементах кісткового мозку проілюстровані за допомогою рисунків 5.25-5.28.

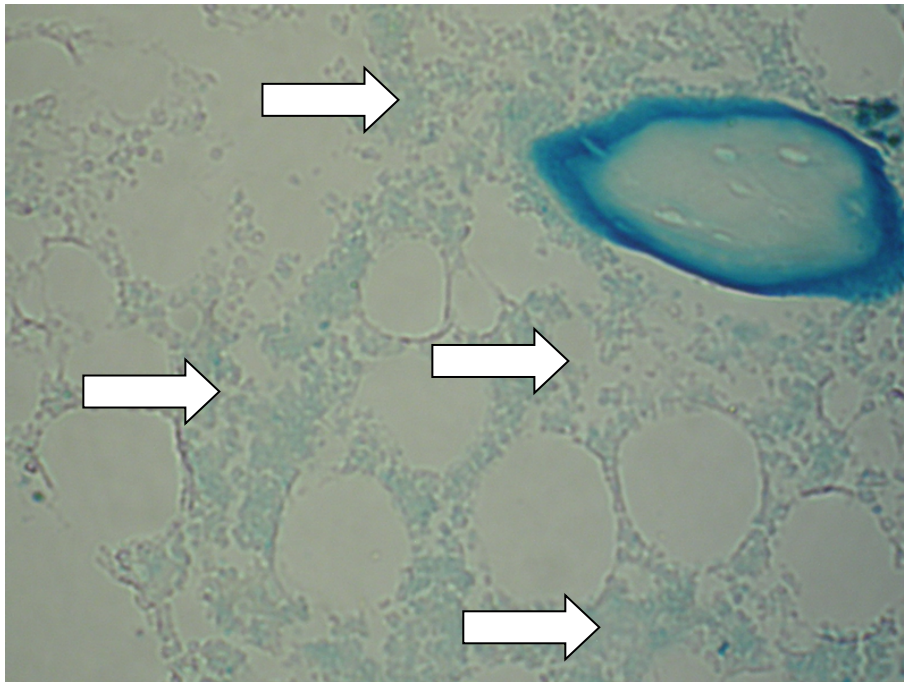


Рис. 5.25 – Мікрофотографія кісткового мозку хворого Т. на АСГ без анемії. Стрілками вказані кровотворні елементи. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+. Об.40^х. Ок.10^х.

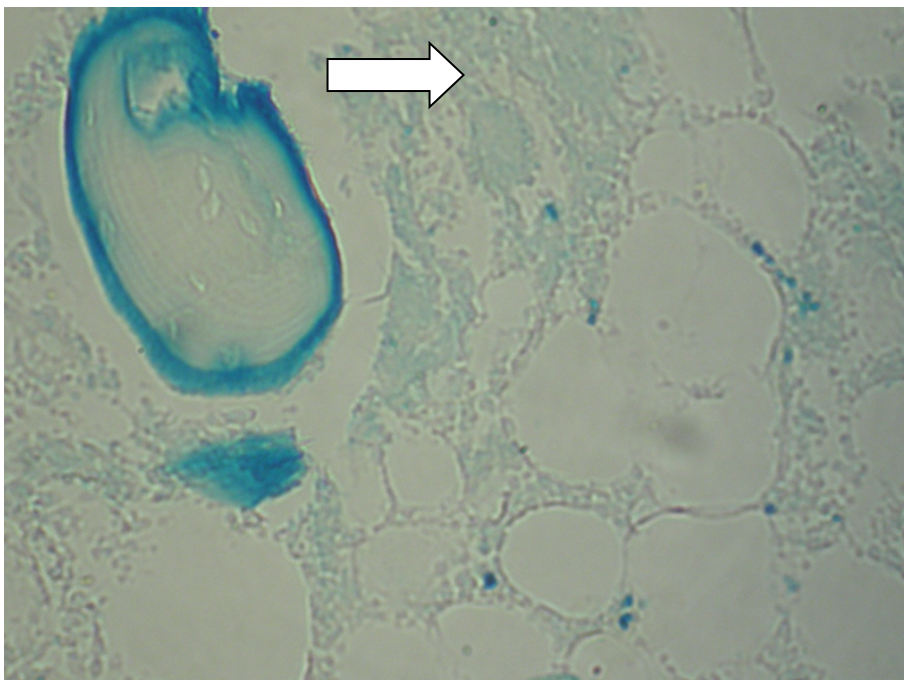


Рис. 5.26 – Мікрофотографія кісткового мозку хворого Ш. на АСГ з анемією. Стрілками вказані кровотворні елементи. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+. Об.40^x. Ок.10^x.

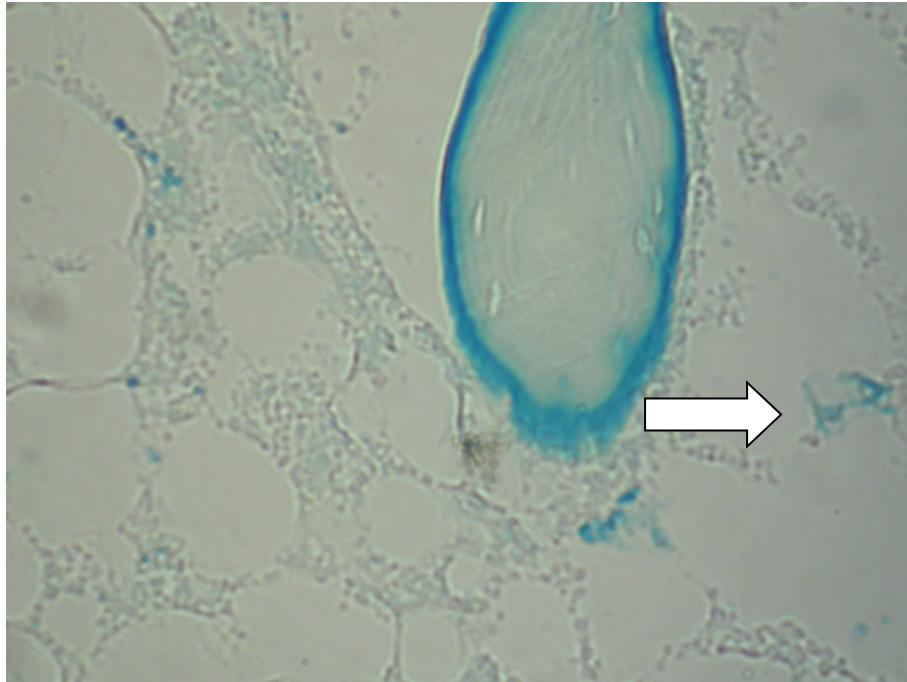


Рис. 5.27 – Мікрофотографія кісткового мозку хворого Ж. на НАСГ без анемії. Стрілками вказані кровотворні елементи. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+. Об.40^x. Ок.10^x.

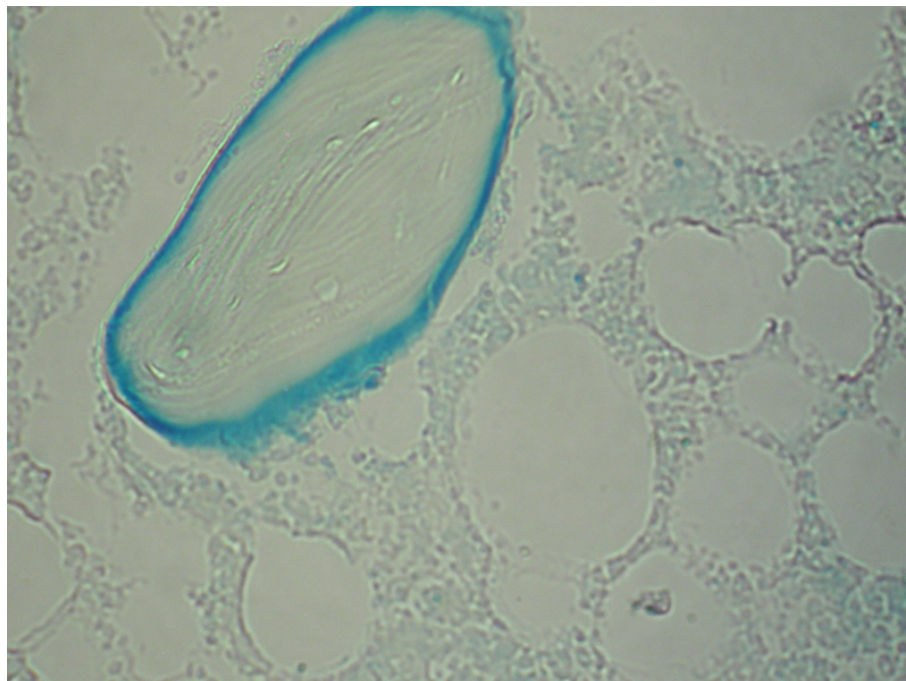


Рис. 5.28 - Мікрофотографія кісткового мозку хворого Н. на НАСГ з анемією. Стрілками вказані кровотворні елементи. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+. Об.40^x. Ок.10^x.

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

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

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

Резюме.

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

2. Анемія впливає на характер розростання сполучної тканини при НАСГ та АСГ (при АСГ питомий об'єм сполучної тканини був вищим, ніж при НАСГ). Водночас, інтенсивність регенераторних процесів у печінці (проточкові реакції печінки) найбільше виражені у пацієнтів із анемією, а максимально – при АСГ.

3. У хворих на алкогольний стеатогепатит має місце вірогідний синдром переважання залізом із підвищеним накопиченням його як 2+, так 3+ валентної форми у клітинах печінки – ретикулоендотеліоцитах та гепатоцитах. За умови алкогольного стеатогепатиту оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe²⁺ у ретикулоендотеліоцитах печінки у 1,2 рази, а у гепатоцитах – у 1,3 рази вища ніж при неалкогольному стеатогепатиті не залежно чи є супутня анемія, чи немає. При алкогольному стеатогепатиті оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe³⁺ у ретикулоендотеліоцитах печінки та гепатоцитах у 1,3 рази вища, ніж при неалкогольному стеатогепатиті, і також не залежить від наявної анемії. Вимірювання оптичної густини забарвлення на Fe²⁺ по периферії кісткових балок пунктату кісткового мозку показало, що при АГС вона є значно вищою (у 1,9 рази, (p<0,05)), ніж при НАСГ, але анемія мало впливала на цей показник (p>0,05).

Результати дослідження, наведені у даному розділі, висвітлені у наступних друкованих працях [247, 248].

РОЗДІЛ 6

ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ЙОГО ЕТІОЛОГІЇ, НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНИХ АНЕМІЧНИХ СТАНІВ ТА СИНДРОМУ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ

6.1. Оптимізація лікування хворих на алкогольний стеатогепатит із урахуванням коморбідних анемічних станів та контамінації *H.pylori*

Мета даного фрагменту дослідження – розробити ефективні методи диференційованого лікування алкогольного стеатогепатиту за коморбідності з анемічними станами.

Наявність множинних ланок патогенезу АСГ із АС зумовлює доцільність їх адекватної корекції, зокрема, припинення вживання алкоголю, утримання від вживання гепатотоксичних медикаментозних засобів, проведення протизапальної, гепатопротекторної, метаболічної терапії, призначення вітаміну В12, Е, ерадикація *H.pylori* тощо. Для лікування хворих на АСГ якості гепатопротектора ми використали препарат Гепадиф (Валартін Фарма ТОВ), який порівнювали з ЕФ. Аналіз впливу Г перебіг АСГ у порівнянні із контрольною групою виявив наступні результати (додаток А27). Під впливом Г покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного синдрому, диспепсичних проявів у пацієнтів О групи відмічалось на 5-6 день від початку лікування, тоді, як у хворих К групи лише з 10 дня. Через 1 міс терапії прояви астено-вегетативного синдрому мінімальної інтенсивності збереглися лише у 3,8 % пацієнтів (1 особа) О групи, тоді як у К групі він залишався у 16 хворих (66,7 %).

За шкалою оцінки інтенсивності астено-вегетативного синдрому результат після лікування у хворих О групи за ефективністю перевищував показник у хворих К групи у 2,9 рази ($p < 0,05$). Прояви диспепсичного синдрому підлягали зворотному розвитку також інтенсивніше у хворих О групи (додаток А27), які зберігалися на 30 день лікування лише у 11,5% пацієнтів (3 осіб) О групи, тоді як у К групі не скаржилися на симптоми диспепсії після лікування лише 5 хворих (20,8%). За відсотком усунення клінічних проявів диспепсії результат після лікування у хворих О групи перевищував показник у хворих К групи у 4,3 рази ($p < 0,05$). Запропоноване лікування (О група) краще усувало прояви холестазу, ефективність якого була

вища за таку у К групі у 3,4 рази ($p < 0,05$). Вірогідної різниці у ефективності терапії щодо усунення абдомінально-больового синдрому у групах порівняння не було встановлено, однак, терапія у О групі все ж перевищувала ефективність у К групі у 1,4 рази ($p > 0,05$). Розміри печінки у більшій кількості пацієнтів О групи (80,8% проти 25,0%) набули нормальних параметрів, і, відповідно, ефективність терапії у групі О у порівнянні з К групою перевищила у 3,2 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А27). Вищі результати також отримані щодо усунення симптому спленомегалії у хворих О групи в порівнянні з К – перевищення у 2,7 рази ($p < 0,05$). Позитивним ефектом проведеної терапії був вплив щодо усунення стеатозу печінки: у 69,2% пацієнтів О групи при УСГ обстеженні в динаміці лікування не було встановлено проявів «дорзального згасання УСГ сигналу», що свідчить про стеатоз печінки проти 20,8% у К групі, що склало підвищення ефективності терапії у порівнянні з К у 3,3 рази ($p < 0,05$).

У відношенні корекції АС, то результати у динаміці лікування, обчислені із загальної кількості пацієнтів, статистично значуще не відрізнялися, однак у О групі перевищували дані у К групі у 1,3 рази ($p > 0,05$). Водночас, при обчисленні показника ВШ усунення АС серед пацієнтів з АСГ із АС, встановлено істотно вищу ефективність лікування з додаванням до базисної терапії гепадифу, у 6,0 рази ($p < 0,05$). Отже, у результаті проведеної комплексної терапії із включенням гепадифу було досягнуто вищої ефективності лікування АСГ внаслідок значимого усунення клінічних синдромів, а також і коморбідних АС ($p < 0,05$).

Аналіз результатів дослідження маркерів основних біохімічних синдромів АСГ у динаміці лікування теж вказує на вищу ефективність терапії у хворих О групи. Хоча після лікування маркери активного цитолізу гепатоцитів збереглися лише у хворих К групи (у 3 осіб, 12,5%), а у О групі – цитолізу гепатоцитів не було зареєстровано у жодного пацієнта (0%) і вірогідність різниці показників встановлена не була ($p > 0,05$), однак, запропонована терапія здійснила позитивний вплив щодо усунення інших біохімічних синдромів АСГ. Підвищена активність пристінкових ферментів та інших маркерів холестазу після лікування залишалася лише у 4 пацієнтів О групи (15,4%) та 19 (79,2%) пацієнтів К групи, тобто терапія у О групі за ефективністю перевищувала показник у хворих К групи у 4,1 рази ($p < 0,05$). Після лікування маркери мезенхімального запалення збереглися у 16 осіб К групи (66,7%), а у О – лише у 1 особи (3,8%) ($p < 0,05$). Прояви ПКН після лікування були усунуті у 24 пацієнтів О групи (92,3%) проти 8 (33,3%) пацієнтів К групи, тобто терапія у О групі за ефективністю перевищувала показник у хворих К групи у 2,8 рази ($p < 0,05$).

Аналіз динамічних показників, які характеризують активність біохімічних синдромів АСГ та СГ ЗЕ показав наступні закономірності (додаток А28).

Вміст загального, прямого та непрямого білірубину в крові у К групі на 30 день лікування знизився відповідно у 2,5 рази, 1,7 та 3,2 рази ($p < 0,05$) у той час, як у О групі ефективність лікування щодо корекції пігментного обміну була вища: зниження склало відповідно – у 4,6 рази, 5,9 та 4,2 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування, при цьому була встановлена вірогідна різниця між К та О групами ($p < 0,05$). Через 3 міс після лікування вміст у крові загального та прямої фракції білірубину продовжував знижуватись, однак лише у хворих О групи досяг референтних значень ($p > 0,05$).

Активність ферментів – маркерів цитолізу гепатоцитів у динаміці лікування змінювалась вірогідно в обох групах, однак ступінь зниження істотно відрізнявся (див. додаток А28). Так, активність АсАТ та АлАТ на 30 день лікування у К групі знизилась у 1,8 рази ($p < 0,05$), а активність АлАТ – у 1,5 рази ($p < 0,05$). Водночас, у хворих О групи активність даних ферментів знижувалась більш інтенсивно – відповідно у 3,5 та 3,0 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування із досягненням нормативних показників ($p > 0,05$) на відміну від групи К ($p < 0,05$). Через 3 міс після лікування активність АсАт та АлАТ продовжувала знижуватись і досягла зниження у порівнянні з вихідними значеннями у групах К та О – відповідно АсАТ - у 2,8 та 4,7 рази, АлАТ – 2,3 та 3,6 рази, із досягненням в обох групах активності ферментів та коефіцієнта де Рітиса у межах референтних значень ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать про вищий мембраностабілізуючий та протизапальний ефект Гепадифу у порівнянні з ЕФ.

Більш суттєвий вплив терапії в групі О ми спостерігали щодо впливу на маркери холестазу (див додаток А28). Так, активність ГГТ та ЛФ у К групі на 30 день лікування знизилась відповідно у 2,4 та 1,3 рази ($p < 0,05$), у той час, як у О групі зниження склало відповідно 5,4 та 1,9 рази ($p < 0,05$) із досягненням рівня референтних значень ($p > 0,05$). Даний факт свідчить про вищий ефект Гепадифу щодо усунення холестатичного синдрому у порівнянні з ЕФ.

Аналіз маркерів мезенхімального запалення (тимолова проба) у динаміці лікування вказує на істотну різницю впливу запропонованої терапії на відміну від традиційної (К група) (див. додаток А28). Так, показник тимолової проби у групі К знизився після лікування у 1,2 рази ($p < 0,05$), а через 3 міс після лікування – у 1,3 рази ($p < 0,05$), однак не досяг норми в жоден

термін спостереження ($p < 0,05$). У О групі зниження тимолової проби було суттєвішим - у 1,8 рази ($p < 0,05$), а через 3 міс після лікування – у 1,9 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці з групою К ($p < 0,05$). Даний факт свідчить про вищий протизапальний ефект Гепадифу у порівнянні з ЕФ.

Щодо впливу Гепадифу у складі комплексної терапії на перебіг АСГ та СГ ЗЕ на функціональний стан гепатоцитів, слід вказати на його вищу ефективність (див. додаток А28). Вміст загального білка та альбумінів у крові у К групі на 30 день лікування зріс не вірогідно ($p > 0,05$), у той час, як у О групі ефективність лікування щодо корекції синтезу білка була вища: зростання склало відповідно – у 1,3 рази та 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування, при цьому була встановлена вірогідна різниця між К та О групами ($p < 0,05$). Через 3 міс після лікування вміст у крові загального білка та альбумінів продовжував зростати – відповідно у 1,3 рази та 1,4 рази ($p < 0,05$) та досяг норми ($p > 0,05$).

Вплив лікування щодо корекції гіперурикемії без призначення додаткових урикозуричних засобів та урикодепресантів показав вищу ефективність терапії в О групі (див. додаток А28). Вміст сечової кислоти у крові хворих К групи після лікування знизився на 12,4% ($p < 0,05$), через 3 міс після лікування знову мав тенденцію до зростання ($p > 0,05$). У О групі зниження вмісту сечової кислоти було суттєвішим – на 27,5% ($p < 0,05$), а через 3 міс після лікування – на 35,3% ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці з групою К ($p < 0,05$). Даний факт свідчить про здатність комплексу середників, що входять до складу Гепадифу, позитивно впливати на обмін пуринів та сприяти зниженню синтезу або виведенню надлишку даного метаболіта із організму.

Показники клінічного аналізу крові у динаміці лікування хворих на АСГ та СГ ЗЕ із АС змінювалися наступним чином (додаток А29). Загальна кількість еритроцитів у одиниці об'єму крові у хворих К групи вірогідно зросла у 1,2 рази ($p < 0,05$), водночас, у хворих О групи зростання склало 1,5 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Через 3 міс. після лікування зростання склало відповідно – у 1,3 та 1,5 рази ($p < 0,05$) із нормалізацією показника у хворих лише О групи.

Вміст гемоглобіну в одиниці об'єму крові у хворих К та О груп на 30 день лікування зріс відповідно у 1,2 та 1,4 рази ($p < 0,05$), через 3 місяці після лікування вміст Нв продовжував зростати і співвідношення склало 1,3 та 1,5 рази ($p < 0,05$) із

нормалізацією показника лише у хворих О групи (див. табл. 6.3). КП після лікування незначно знижувався в обох групах і перебував у межах референтних значень.

Нами зареєстрований суттєвий вплив призначеної терапії на показники гематокриту лише у О групі – відповідно після лікування (у 1,2 рази ($p < 0,05$)). Через 3 міс. – гематокрит зріс у К групі на 7,2%, у О групі – на 28,4% ($p < 0,05$). Аналіз показників MCV, MCH вказує лише на тенденцію до їх зниження в обох групах спостереження, які, водночас, перебували в межах референтних значень ($p > 0,05$). Показник MCHC після лікування також зростав невірогідно ($p > 0,05$), однак через 3 міс. після лікування підвищився відповідно у К та О групах – на 19,8% та 17,7% ($p < 0,05$), досягши рівня нормативних значень ($p > 0,05$).

Кількість ретикулоцитів, яка була підвищена у хворих до лікування, у динаміці лікування вірогідно знижувалась: у К групі – у 1,3 рази, у О групі – у 1,9 рази ($p < 0,05$), у подальшому показники продовжували знижуватись – відповідно у 1,6 та 2,9 рази ($p < 0,05$), і досягли референтних значень у О групі ($p > 0,05$). Індекс виробництва ретикулоцитів після лікування вірогідно знижувався: у К групі – у 1,3 рази, у О групі – у 1,6 рази ($p < 0,05$), у подальшому показники продовжували знижуватись – відповідно у 1,5 та 2,3 рази ($p < 0,05$), і досягли референтних значень лише у хворих О групи ($p > 0,05$). Загальна кількість лейкоцитів в одиниці об'єму крові у хворих К групи вірогідно зросла у 1,3 рази ($p < 0,05$), а у хворих О групи зростання склало 1,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Через 3 міс. після лікування зростання склало відповідно – у 1,2 та 1,6 рази ($p < 0,05$).

Загальна кількість тромбоцитів в одиниці об'єму крові у хворих К групи мала лише тенденцію до зростання ($p < 0,05$), а у хворих О групи зростання після лікування склало 1,5 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Через 3 міс. після лікування показник підвищився відповідно – у 1,3 та 1,6 рази ($p < 0,05$) із досягненням в обох групах референтних значень. Показник ШОЕ, який був підвищений у хворих до лікування, у динаміці лікування вірогідно знижувався: у К групі – у 1,4 рази, у О групі – у 3,2 рази ($p < 0,05$), у подальшому показники продовжували знижуватись – відповідно у 1,7 та 5,4 рази ($p < 0,05$), і досягли референтних значень у О групі ($p > 0,05$).

Аналіз показників ферокінетики та регуляції еритропоезу у хворих на АСГ та СГ ЗЕ вказує на вищу ефективність терапії в О групі (додаток А30). Так, показник вмісту в крові заліза після лікування знизився вірогідно лише в хворих О групи у 1,3 рази ($p < 0,05$), а через 3 міс після лікування зниження склало відповідно у К та О групах – у 1,2 та 1,4 рази ($p < 0,05$) із

досягненням референтних значень. Зміни вмісту в крові феритину були вірогідні лише через 3 міс після лікування у хворих О групи – зниження у 1,2 рази ($p < 0,05$), однак нормативних показників так і не досягли. Вміст у крові трансферину знижувався вірогідно в обох групах і після лікування зниження склало відповідно у К та О групах – на 3,6% та 7,3% ($p < 0,05$), через 3 міс після лікування – відповідно на 5,8% та 10,0% ($p < 0,05$). Кофіцієнт НТЗ вірогідно знизився лише у О групі у 1,2 рази ($p < 0,05$), хоча норми так і не досяг.

Вміст у крові вітаміну В12, дефіцит якого був встановлений до лікування, змінювався наступним чином (див. додаток А30). Під впливом комплексного лікування хворих К групи, яке включало призначення ціанокобаламіну, вміст у крові В12 лише мав тенденцію до зростання, однак референтних значень не досяг ($p < 0,05$). У хворих О групи встановлено істотне зростання вмісту В12 на 30 день – у 1,9 рази ($p < 0,05$), через 3 міс після лікування – у 2,0 рази ($p < 0,05$) із досягненням референтних значень ($p > 0,05$). Вміст у крові еритропоетину зростав вірогідно в обох групах спостереження: в К – у 1,3 рази, у О групі – у 1,6 рази ($p < 0,05$), через 3 міс після лікування – відповідно у 1,4 рази та 1,7 рази ($p < 0,05$) із досягненням рівня референтних значень. Таким чином, запропонована терапія із додаванням препарату Гепадиф була вищою за ефективністю за традиційну ЕФ у відношенні корекції гіперсидеремії, дефіциту вмісту в крові вітаміну В12 та еритропоетину.

Аналіз ліпідограми у хворих на АСГ та СГ ЗЕ після лікування вказує на істотний вплив запропонованої терапії щодо усунення ліпідного дистрес-синдрому (додаток А31).

Вміст у крові загального ХС, істотно підвищений до лікування, після проведеного лікування знизився лише у хворих О групи – у 1,2 рази ($p < 0,05$) і залишався на цьому рівні ще упродовж 3 місяців після лікування ($p < 0,05$). Проведене лікування також призвело до корекції вмісту в крові ХС ЛПВЩ, які після лікування зросли у 1,3 рази, через 3 міс після лікування продовжували зростати (у 1,5 рази) і у цей термін досягли референтних значень ($p > 0,05$). У хворих К групи показник лише мав тенденцію до зростання ($p > 0,05$). У результаті зазначених змін істотно знизився ІА у хворих О групи – після лікування у 1,7 рази ($p < 0,05$), через 3 міс – у 2,0 рази ($p < 0,05$). Головна фракція ХС проатерогенних ЛПНЩ підлягла істотному впливу лише в О групі обстежених: зниження склало 1,2 рази ($p < 0,05$), через 3 міс – 1,3 рази ($p < 0,05$) і у цей термін досягла референтних значень у О групі ($p > 0,05$).

Вміст у крові фракції ліпідів, які складають основу стеатозу печінки, а саме ТГ підлягла істотному впливу в обох групах обстежених: після лікування зниження склало відповідно у К та О групах склало у 1,2 та 1,5 рази ($p < 0,05$), через 3 міс – у 1,2 та 1,6 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). У результаті вказаних змін істотно знизився показник Steato-test у хворих О групи – після лікування у 1,3 рази ($p < 0,05$), через 3 міс – у 1,5 рази ($p < 0,05$), у хворих К групи – ступінь стеатозу знизився у 1,2 рази лише через 3 міс після лікування ($p < 0,05$).

Аналіз показників глікемії у хворих на АСГ та СГ ЗЕ у динаміці лікування вказує на істотну корекцію в обох групах спостереження (додаток А32).

Вміст глюкози після лікування вірогідно знизився в К та О групах відповідно на 6,0% та 9,9% ($p < 0,05$), причому продовжував знижуватись і у наступні 3 міс – відповідно на 9,5% та 15,1% ($p < 0,05$). У К групі вміст у крові інсуліну істотно не змінився в жодні терміни спостереження, зате в хворих О групи зріс після лікування у 1,3 рази ($p < 0,05$), а через 3 місяці після лікування зареєстровано зростання вмісту інсуліну в крові у 1,4 рази у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$). Наслідком реального впливу Гепадифу на процеси регуляції вуглеводного обміну було зростання (у 1,3 рази) та нормалізація показника НОМА ІR після проведеного лікування у хворих О групи спостереження ($p < 0,05$). Запропонована терапія справила істотний вплив на показники оксидантно-антиоксиданного гомеостазу та ЕІ, наведені у додатку А33.

Згідно з отриманими даними, вміст у крові маркеру інтенсивності ПОЛ – МА, істотно підвищений до лікування, знизився після лікування у хворих О групи на 21,9% ($p < 0,05$) проти невірогідних змін у К групі ($p > 0,05$). Через 3 міс після лікування вміст у крові МА знизився істотно в обох групах – відповідно у К та О групах – на 10,7% та 31,9% ($p < 0,05$), що вказує на подолання високої інтенсивності ОС у відношенні окиснення структурних ліпідів мембран. Вміст у крові маркера ОМБ – АКДФГ ОХ вірогідно знизився після лікування у хворих О групи у 1,3 рази ($p < 0,05$) проти невірогідної тенденції до зниження в К групі ($p > 0,05$). Через 3 міс. після лікування даний показник зменшився вірогідно в обох групах – відповідно у К та О групах у 1,2 та 1,6 рази ($p < 0,05$). Нами зареєстровано істотне зниження показників інтенсивності ЕІ – вмісту СМП у крові в обох групах спостереження після лікування: К – на 10,5%, О групі – на 23,7% ($p < 0,05$), які через 3 міс. продовжували знижуватись – відповідно на

18,4% та 34,2% ($p < 0,05$). Зазначеним змінам сприяло підвищення вмісту потужного агента детоксикації та АОЗ – ГВ, який після лікування зріс у хворих О групи на 44,8% ($p < 0,05$), а через 3 місяці – на 51,3% ($p < 0,05$) проти 14,5% у хворих К групи ($p < 0,05$), однак референтних значень не досяг в жодній групі.

Таким чином, ми дійшли висновку, що лікування із додаванням Гепадифу сприяла зменшенню дисбалансу оксидантно-антиоксидантної системи та інтенсивності ендотоксикозу у хворих на СГ алкогольного та змішаного генезу, однак повністю упродовж 30 днів терапії не нормалізувала дані показники.

Проведена ерадикаційна терапія H.pylori, оцінка ефективності якої була проведена через 6 тижнів після її завершення, вказує на наступні результати. Ерадикація H.pylori у О та К групах за даними стул-тесту становила відповідно 85,7% та 84,2% ($p > 0,05$), тобто статистично між групами не відрізнялася. Однак, під час проведення ерадикаційної терапії упродовж 14 днів кількість побічних ефектів антибактеріальних засобів різною. Так, в О групі будь яких проявів побічної дії ліків упродовж дослідження встановлено не було. Водночас, у К групі 11 пацієнтів (57,9%) вказували на посилення або появу наступних проявів диспепсії: нудота, зниження апетиту, гіркота у роті, діарея, здуття живота на 4-7 день вживання. Зазначені прояви поступово зникли після закінчення курсу ерадикаційної терапії, жоден пацієнт не припинив лікування. Результати досліджень одностайно вказують на високу ефективність, патогенетичну політропність, безпечність препарату. Завдяки зазначеним ефектам Гепадифу, реалізувалася патогенетична ефективність комплексної терапії АСГ та коморбідних анемічних станів різного походження.

6.2. Ефективність застосування комплексної терапії з додаванням Гепадифу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із анемічними станами

Мета даного фрагменту дослідження – розробити ефективні методи диференційованого лікування неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з анемічними станами.

Аналіз впливу Г перебіг НАСГ у порівнянні із контрольною групою виявив наступні результати (додаток А34). Під впливом Г покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного синдрому, диспепсичних проявів у пацієнтів О групи відмічалось на 6-7 день від початку лікування, тоді, як у хворих К групи лише з 10 дня. Через 1 міс терапії прояви

астено-вегетативного синдрому мінімальної інтенсивності збереглися лише у 10,0% пацієнтів (2 осіб) О групи, тоді як у К групі він залишався у 15 хворих (75,0%). За шкалою оцінки інтенсивності астено-вегетативного синдрому результат після лікування у хворих О групи за ефективністю перевищував показник у хворих К групи у 3,6 рази ($p < 0,05$).

Прояви диспепсичного синдрому підлягали зворотному розвитку також інтенсивніше у хворих О групи (додаток А34), які зберігалися на 30 день лікування лише у 25,0% пацієнтів (5 осіб) О групи, тоді як у К групі не скаржилися на симптоми диспепсії після лікування лише 5 хворих (25,0%). За відсотком усунення клінічних проявів диспепсії результат після лікування у хворих О групи перевищував показник у хворих К групи у 3,0 рази ($p < 0,05$).

Запропоноване лікування (О група) краще усувало прояви холестазу, ефективність якого була вища за таку у К групі у 3,2 рази ($p < 0,05$). Вірогідної різниці у ефективності терапії щодо усунення абдомінально-больового синдрому у групах порівняння не було встановлено, однак, терапія у О групі все ж перевищувала ефективність у К групі у 1,9 рази ($p > 0,05$). Розміри печінки у більшій кількості пацієнтів О групи (95,0%) набули нормальних параметрів, і, відповідно, ефективність терапії у групі О у порівнянні з К групою (65,0%) перевищила у 1,5 рази ($p < 0,05$) (див. додаток А34). Вищі результати також отримані щодо усунення симптому спленомегалії у хворих О групи в порівнянні з К ($p < 0,05$). Позитивним ефектом проведеної терапії був вплив щодо усунення стеатозу печінки: у 60,0% пацієнтів О групи при УСГ обстеженні в динаміці лікування не було встановлено проявів «дорзального згасання УСГ сигналу», що свідчить про стеатоз печінки проти 30,0% у К групі, що склало підвищення ефективності терапії у порівнянні з К у 2,5 рази ($p < 0,05$).

Щодо корекції коморбідних анемічних станів, то результати лікування у динаміці лікування, обчислені із загальної кількості пацієнтів, статистично значуще не відрізнялися, однак у О групі перевищували дані у К групі у 2,0 рази ($p > 0,05$). Таким чином, у результаті проведеної комплексної терапії із включенням Гепадифу було досягнуто вищого ступеня ефективності лікування НАСГ внаслідок статистично значимого усунення основних клінічних синдромів, а також корекції коморбідних АС ($p < 0,05$).

Аналіз результатів дослідження маркерів основних біохімічних синдромів НАСГ у динаміці лікування теж вказує на вищу ефективність терапії у хворих О групи. Після лікування маркери активного цитолізу гепатоцитів збереглися лише у хворих К групи (у 6 осіб, 30,0%), а у О групі – цитолізу гепатоцитів не було зареєстровано у жодного пацієнта (0%), однак

вірогідність різниці показників встановлена не була ($p > 0,05$). Підвищена активність пристінкових ферментів та інших маркерів холестазу після лікування залишалася лише у 1 пацієнта О групи (5,0%) та 14 (70,0%) пацієнтів К групи, тобто терапія у О групі за ефективністю перевищував показник у хворих К групи у 3,2 рази ($p < 0,05$). Після лікування маркери мезенхімального запалення збереглися у 12 осіб К групи (60,0%), а у О – у жодного (0%) ($p > 0,05$). Прояви ПКН після лікування були усунуті у 20 пацієнтів О групи (100,0%) проти 10 (50,0%) пацієнтів К групи, тобто терапія у О групі за ефективністю перевищувала показник у хворих К групи у 2,0 рази ($p > 0,05$).

Аналіз динамічних показників, які характеризують активність біохімічних синдромів НАСГ показує наступні закономірності (додаток А35).

Вміст загального, прямого та непрямого білірубіну в крові у К групі на 30 день лікування знизився невірогідно ($p > 0,05$) у той час, як у О групі ефективність лікування щодо корекції пігментного обміну була вища: зниження склало відповідно – у 2,0 рази, 2,5 та 1,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування, при цьому була встановлена вірогідна різниця між К та О групами ($p < 0,05$). Через 3 міс після лікування вміст у крові загального та прямої фракції білірубіну продовжував знижуватись, однак лише у хворих О групи досяг референтних значень ($p > 0,05$).

Активність ферментів – маркерів цитолізу гепатоцитів у динаміці лікування змінювалась вірогідно в обох групах, однак ступінь зниження істотно відрізнявся (див. додаток А35). Так, активність АсАТ та АлАТ на 30 день лікування у К групі знизилась у 1,3 рази ($p < 0,05$), а активність АлАТ – у 1,4 рази ($p < 0,05$). Водночас, у хворих О групи активність даних ферментів знижувалась більш інтенсивно – відповідно у 1,8 та 2,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування із досягненням нормативних показників ($p > 0,05$) на відміну від групи К ($p < 0,05$). Через 3 міс після лікування активність АсАТ та АлАТ продовжувала знижуватись і досягла зниження у порівнянні з вихідними значеннями у групах К та О – відповідно АсАТ - у 1,3 та 2,0 рази, АлАТ – 1,4 та 3,3 рази, із досягненням в О групі активності ферментів та коефіцієнта де Рітиса у межах референтних значень ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать про вищий мембраностабілізуючий та протизапальний ефект Гепадифу у порівнянні з ЕФ.

Більш суттєвий вплив терапії в групі О ми спостерігали щодо впливу на маркери холестазу (див. додаток А35). Так, зміни активності ГГТ та ЛФ у К групі на 30 день лікування

були не вірогідні ($p > 0,05$), у той час, як у О групі зниження склало відповідно 2,1 та 1,6 рази ($p < 0,05$) із досягненням рівня референтних значень ($p > 0,05$). Даний факт свідчить про вищий ефект Гепадифу щодо усунення холестатичного синдрому у порівнянні з ЕФ.

Аналіз маркерів мезенхімального запалення (тимолова проба) у динаміці лікування вказує на істотну різницю впливу запропонованої терапії на відміну від традиційної (К група) (див. додаток А35). Так, показник тимолової проби у групі К після лікування мав лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$) і не досяг референтних значень в жоден термін спостереження ($p < 0,05$). У О групі зниження тимолової проби склало 1,4 рази ($p < 0,05$), а через 3 міс після лікування – у 1,6 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці з групою К ($p < 0,05$). Даний факт свідчить про вищий протизапальний ефект Гепадифу, ніж у ЕФ.

Щодо впливу Гепадифу у складі комплексної терапії на перебіг НАСГ на функціональний стан гепатоцитів, слід вказати на його вищу ефективність (див. додаток А35). Вміст загального білка та альбумінів у крові у К групі на 30 день лікування зріс не вірогідно ($p > 0,05$), у той час, як у О групі зростання склало відповідно – у 1,2 рази та 1,3 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування, при цьому була встановлена вірогідна різниця між К та О групами ($p < 0,05$). Через 3 міс після лікування вміст у крові загального білка та альбумінів продовжував зростати – відповідно у 1,3 рази та 1,4 рази ($p < 0,05$) та досяг референтних значень ($p > 0,05$).

Вплив лікування щодо корекції гіперурикемії без призначення додаткових урикозуричних засобів та урикодепресантів показав вищу ефективність терапії в О групі (див. додаток А35). Вміст сечової кислоти у крові хворих К групи після лікування знизився невірогідно ($p > 0,05$), через 3 міс після лікування знову мав тенденцію до зростання ($p > 0,05$). У О групі зниження вмісту сечової кислоти було суттєвішим – у 1,2 рази ($p < 0,05$), а через 3 міс після лікування – у 1,3 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці з групою К ($p < 0,05$). Даний факт свідчить про здатність комплексу середників, що входять до складу Гепадифу, позитивно впливати на обмін пуринів та сприяти виведенню сечової кислоти із організму.

Показники клінічного аналізу крові у динаміці лікування хворих на НАСГ та із анеміями змінювалися наступним чином (додаток А36). Загальна кількість еритроцитів у одиниці об'єму крові у хворих К групи вірогідно зросла на 12,7% ($p < 0,05$), водночас, у хворих О групи зростання склало на 20,61% ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці

($p < 0,05$). Через 3 міс. після лікування зростання склало відповідно – на 16,1% та 28,8% ($p < 0,05$) із нормалізацією показника у хворих лише О групи.

Вміст гемоглобіну в одиниці об'єму крові у хворих О груп на 30 день лікування зріс на 12,2 % ($p < 0,05$), через 3 місяці після лікування вміст Нв продовжував зростати і співвідношення у К та О груп склало 6,9 % та 18,6 % ($p < 0,05$) із нормалізацією показника лише у хворих О групи (див. додаток А36). КП після лікування знижувався в обох групах і у О групі досяг референтних значень. Показники гематокриту, MCV, MCH, MCHC в обох групах після лікування нормалізувалися ($p < 0,05$). Кількість ретикулоцитів, яка була знижена у хворих до лікування, а також ІВР у динаміці лікування вірогідно зросли і досягли референтних значень в обох групах ($p > 0,05$).

Загальна кількість лейкоцитів в одиниці об'єму крові після лікування у хворих обох груп досягли референтних значень ($p > 0,05$). Загальна кількість тромбоцитів в одиниці об'єму крові у хворих К групи мала лише тенденцію до зростання ($p < 0,05$), а у хворих О групи зростання після лікування склало 1,2 рази ($p < 0,05$). Через 3 міс. після лікування показник підвищився відповідно – у 1,3 рази ($p < 0,05$) із досягненням норми.

Показник ШОЕ у динаміці лікування вірогідно знижувався: у К групі не вірогідно, у О групі – у 2,3 рази ($p < 0,05$), у подальшому показники продовжували знижуватись – відповідно у 1,5 та 4,5 рази ($p < 0,05$), і досягли референтних значень у О групі ($p > 0,05$).

Аналіз показників ферокінетики та регуляції еритропоезу у хворих на НАСГ вказує на вищу ефективність терапії в О групі (додаток А37). Показник вмісту в крові заліза та феритину після лікування у хворих К групи змінювались не вірогідно, хоча мали тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Зміни вмісту в крові феритину після лікування були вірогідні лише у хворих О групи – зниження у 1,5 рази ($p < 0,05$), через 3 міс після лікування – у 1,8 рази та досягли нормативних показників. Вміст у крові трансферину знижувався вірогідно в обох групах і після лікування зниження склало відповідно у К та О групах – на 1,9 % та 11,9 % ($p < 0,05$), через 3 міс після лікування – відповідно на 3,3 % та 12,6 % ($p < 0,05$). Зміни коефіцієнта НТЗ в обох групах були невірогідні ($p > 0,05$) та норми так і не досягли.

Вміст у крові вітаміну В12, дефіцит якого був встановлений до лікування, змінювався наступним чином (див. додаток А37). Під впливом комплексного лікування хворих К групи, вміст у крові В12 лише мав тенденцію до зростання, однак референтних значень не досяг ($p < 0,05$). У хворих О групи встановлено істотне зростання вмісту В12 на 30 день – у 1,2 рази

($p < 0,05$), через 3 міс після лікування – у 1,3 рази ($p < 0,05$) із досягненням референтних значень ($p > 0,05$). Вміст у крові еритропоєтину зростав вірогідно лише в О групі: у 1,4 рази ($p < 0,05$), через 3 міс після лікування – у 1,5 рази ($p < 0,05$) із досягненням рівня референтних значень. Таким чином, запропонована терапія із додаванням препарату Гепадиф була вищою за ефективністю за традиційну ЕФ у відношенні корекції гіперферитинемії, гіпертрансферинемії, корекції дефіциту вітаміну В12 та еритропоєтину.

Аналіз показників ліпідограми у хворих на НАСГ після лікування вказує на істотний вплив запропонованої терапії щодо усунення дисбалансу ліпопротеїнів у крові (додаток А38).

Вміст у крові загального ХС, істотно підвищений до лікування, після проведеного лікування знизився у хворих К групи – у 1,2 рази, а у хворих О групи – у 1,4 рази ($p < 0,05$) і залишався на цьому рівні ще упродовж 3 місяців після лікування ($p < 0,05$). Проведене лікування також призвело до корекції вмісту в крові ХС ЛПВЩ, які після лікування зросли у хворих К та О груп відповідно у 1,2 та 1,3 рази, через 3 міс після лікування продовжували зростати (у 1,2 та 1,4 рази) і у цей термін досягли референтних значень у О групі ($p > 0,05$). У результаті зазначених змін істотно знизився ІА у хворих К та О групи – після лікування відповідно у 1,4 та 2,0 рази ($p < 0,05$), через 3 міс – у 1,5 та 2,4 рази ($p < 0,05$). Головна фракція ХС проатерогенних ЛПНЩ підлягла істотному впливу в обох групах обстежених: зниження склало відповідно у К та О групах - 1,3 та 1,4 рази ($p < 0,05$), через 3 міс – у 1,2 та 1,5 рази ($p < 0,05$). Вміст у крові ТГ підляг істотному впливу в обох групах обстежених: після лікування зниження склало відповідно у К та О групах склало у 1,2 та 2,0 рази ($p < 0,05$), через 3 міс – у 1,3 та 2,2 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). У результаті вказаних змін істотно знизився показник Steato-test у хворих О групи – після лікування у 1,5 рази ($p < 0,05$), через 3 міс – у 1,8 рази ($p < 0,05$), у хворих К групи – ступінь стеатозу знизився у 1,2 рази після лікування, так і через 3 міс після лікування ($p < 0,05$).

Аналіз показників глікемії у хворих на НАСГ у динаміці лікування вказує на істотну корекцію в обох групах спостереження (додаток А39). Вміст глюкози після лікування вірогідно знизився в К та О групах відповідно на 4,8% та 12,6% ($p < 0,05$), причому продовжував знижуватись і у наступні 3 міс – відповідно на 7,8% та 18,8% ($p < 0,05$). У К групі вміст у крові інсуліну істотно не змінився в жоден термін спостереження, зате в хворих О групи знизився після лікування у 1,9 рази ($p < 0,05$), а

через 3 місяці після лікування зареєстровано зниження вмісту інсуліну в крові у 2,3 рази у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$). Наслідком реального впливу Гепадифу на процеси регуляції вуглеводного обміну було зниження ступеня ІР (на 47,7%) та нормалізація показника НОМА ІР через 3 міс після проведеного лікування у хворих О групи спостереження ($p < 0,05$). У К групі зниження НОМА ІР після лікування склало 11,4% ($p < 0,05$), через 3 міс. – 20,9% ($p < 0,05$).

Запропонована терапія справила істотний вплив на показники оксидантно-антиоксиданного гомеостазу, ендотоксикозу та апоптозу, наведені у додатку А40. Згідно з отриманими даними, вміст у крові МА знизився після лікування у хворих О групи у 1,5 рази ($p < 0,05$) проти невірогідних змін у К групі ($p > 0,05$). Через 3 міс після лікування вміст у крові МА знизився істотно в обох групах – відповідно у К та О групах – у 1,2 та 1,6 рази ($p < 0,05$), що вказує на зниження інтенсивності ОС. Вміст у крові АКДФГ ОХ вірогідно знизився після лікування у хворих О групи на 25,8% ($p < 0,05$) проти 8,4% в К групі ($p < 0,05$). Через 3 міс. після лікування даний показник зменшився вірогідно в обох групах – відповідно у К та О групах на 10,2% та 35,5% ($p < 0,05$).

Нами зареєстровано істотне зниження показників інтенсивності ЕІ – вмісту СМП у крові в обох групах спостереження після лікування: К – на 6,3%, О групі – на 22,6% ($p < 0,05$), які через 3 міс. продовжували знижуватись – відповідно на 9,4% та 32,3% ($p < 0,05$). Маркер інтенсивності апоптозу гепатоцитів – ЦК-18 під впливом лікування також підлягав зниженню, переважно у О групі – у 2,3 рази ($p < 0,05$), через 3 міс – у 3,1 рази ($p < 0,05$) проти 1,2 рази у К групі ($p < 0,05$).

Зазначеним змінам сприяло підвищення вмісту ГВ, який після лікування зріс у хворих О групи на 29,9% ($p < 0,05$), а через 3 місяці – на 43,2% ($p < 0,05$) проти 9,4% у хворих К групи ($p < 0,05$), із досягненням референтних значень лише в О групі.

Таким чином, ми дійшли висновку, що терапія із додаванням Гепадифу сприяла зменшенню дисбалансу оксидантно-антиоксидантної системи та інтенсивності ендотоксикозу у хворих на НАСГ, істотно гальмувала інтенсивність апоптозу, однак повністю упродовж 30 днів терапії не нормалізувала дані показники, що вказує на потребу в продовженні курсу лікування.

Резюме.

Застосування гепадифу в комплексній терапії АСГ, НАСГ, СГ ЗЕ сприяло усуненню або зниженню інтенсивності основних клінічних синдромів (астено-вегетативного, диспепсичного, холестатичного, гепато-, спленоомегалії, стеатозу печінки) та біохімічних синдромів (мезенхімально-запального, холестазу, ПКН), що перевищувало за ефективністю традиційну терапію у межах 1,3-4,3 рази ($p < 0,05$). Встановлено істотно вищу ефективність лікування з додаванням гепадифу щодо корекції анемічного синдрому та показників регуляції еритропоезу – кобаламіну, еритропоєтину ($p < 0,05$), ліпідного дистрес-синдрому, рівня глікемії та регуляції обміну глюкози, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів.

Ефективність ерадикації *H. pylori* у основній та контрольній групах із застосуванням 3-компонентної програми першої лінії за даними стул-тесту була однаковою (відповідно 85,7% та 84,2% ($p > 0,05$)), однак у 57,9% пацієнтів контрольної групи на тлі антибактеріальної терапії посилились або з'явилися симптоми диспепсії, у той час, як в основній групі будь яких проявів побічної дії ліків упродовж дослідження встановлено не було.

Матеріал, наведений у цьому розділі, висвітлений у наступних друкованих працях [249, 250].

РОЗДІЛ 7

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

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

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

Під впливом терапії пацієнти відмічали покращення самопочуття, зменшення симптомів астено-вегетативного, інтоксикаційного синдрому, диспепсичних проявів на 6–7-й день від початку лікування. У той же термін у більшості хворих зникло відчуття тяжкості та біль у правій підреберній ділянці 16 (88,8%, $p < 0,05$), а також практично не турбували диспепсичні явища 14 (77,7%). Через 2 тижні від початку лікування не було зареєстровано клінічних проявів синдрому холестазу в 13 (72,2%) хворих ($p < 0,05$). Показники біохімічного аналізу крові у динаміці лікування плазмаферезом наведені у додатку А41.

У результаті проведеного двотижневого лікування вдалося суттєво знизити первинно підвищені наступні показники крові: активність АлАТ – у 2,4 рази, АсАТ – у 2,2 рази, ЛДГ – у 1,4 рази, ЛФ – у 1,6 рази, ГГТ – у 2,1 рази ($p < 0,05$) (табл. 7.1), вміст у крові загального білірубину – у 3,9 рази, прямого білірубину – у 8,4 рази, непрямого білірубину – у 2,9 рази, сечової кислоти – у 1,2 рази; тимолової проби – у 1,6 рази ($p < 0,05$) із досягненням рівня референтних значень (див. додаток А41).

У результаті проведеного комплексного лікування у поєднанні з плазмаферезом у обстежених хворих спостерігалися досить переконливі, на нашу думку, зміни показників ліпідного спектру крові (додаток А42).

Так, первинно підвищений рівень загального ХС знизився у 2,4 рази, причому як за рахунок ЛПДНЩ – у 4,1 рази, так і інших ліпідних фракцій: ХС ЛПНЩ – у 2,0 рази,

ТГ – у 4,1 рази ($p < 0,05$), причому більшість ліпідних фракцій після лікування досягли норми. Суттєво (у 4,3 рази) знизився і ІА ($p < 0,05$) (див. додаток А42).

Вплив курсу сеансів плазмаферезу сприяв оптимізації глікемії та секреції інсуліну (табл. 7.2). Так, вміст у крові глюкози натще знизився у 1,4 рази ($p < 0,05$), вміст інсуліну – у 1,9 рази ($p < 0,05$), внаслідок чого НОМА-ІР знизився у 2,0 рази і досяг рівня нормативних показників (див. додаток А42). Останній факт свідчить про зниження ступеня ІР під впливом плазмаферезу.

Показники ферокінетики зазнали також істотних змін під впливом лікування плазмаферезом (додаток А43).

Так, вміст сироваткового заліза знизився у 2,2 рази; вміст феритину у 1,3 рази – у чоловіків і у 1,2 – у жінок. Вміст трансферину знизився у 1,2 рази ($p < 0,05$), а показник НТЗ – у 2,0 рази (додаток А43). Зазначені зміни, на нашу думку, зменшують ризик розвитку СПЗ, який, сприяє прогресуванню НАСГ.

У той же час зміни в гемограмі після проведеного лікування були мінімальними. Так, невірогідно знизилися, проте залишалися в межах норми, кількість еритроцитів, лейкоцитів у одиниці об'єму крові, та вміст гемоглобіну (додаток А44). Вірогідно після лікування знизилась ШОЕ – 2,3 рази ($p < 0,05$), що є також вказує на ефективність плазмаферезу, з якого, на нашу думку, треба починати терапію НАСГ із СПЗ. Проведений курс лікування дискретним плазмаферезом хворих на НАСГ сприяв корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та справив потужну дезінтоксикаційну дію (додаток А45).

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

Оскільки надлишок заліза є потужним індуктором фіброгенезу, наша робоча гіпотеза стосувалася ймовірності корекції обміну компонентів ПМК печінки за умов усунення гіперсидеремії, гіперферитинемії. Як показали отримані дані (додаток А46), вміст у крові БЗОП під впливом плазмаферезу знизився у 1,4 рази ($p < 0,05$), ГА – у 1,3 рази ($p < 0,05$), ФНБ – у 1,6 рази ($p < 0,05$).

Таким чином, наша робоча гіпотеза знайшла своє підтвердження. Використання сеансів дискретного плазмаферезу у хворих із НАСГ в поєднанні із СПЗ, які супроводжувались гіперферитинемією, ІР та ожирінням призвело до суттєвого покращення самопочуття пацієнтів, зменшення активності маркерів цитолізу, холестазу, мезенхімально запалення в крові, рівня глікемії, із зменшенням вмісту в крові глюкози натще, інсуліну та ступеня ІР, зниження вмісту в крові ХС, триацилгліцеролів, проатерогенних ЛПНЩ, ЛПДНЩ, заліза та феритину, а також маркерів інтенсивності ПОЛ, ОМБ, ЕІ, анаболізму колагену, гексозамінів, знизилась активність деградації фукози ПМК на тлі відновлення вмісту в крові ГВ.

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

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

Через 2 тижні терапії (8 сеансів) пацієнти відмічали істотне покращення самопочуття, зменшення симптомів астено-вегетативного синдрому, диспепсичних проявів на 6–7-й день від початку лікування. Показники біохімічного аналізу крові у динаміці лікування плазмаферезом наведені у додатку А47.

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

У результаті проведеного лікування плазмаферезом у обстежених хворих спостерігалися вірогідні зміни показників ліпидограми (додаток А48). Так, вміст у крові загального ХС знизився у 1,4 рази, причому як за рахунок ЛПДНЩ – у 1,7 рази, так і інших ліпідних фракцій: ХС ЛПНЩ – у 1,6 рази, ТГ – у 1,7 рази ($p < 0,05$), причому

більшість ліпідних фракцій після лікування досягли норми. Суттєво також зріс вміст у крові ХС ЛПВЩ – у 1,3 рази та знизився ІА – у 1,7 рази ($p<0,05$) (див. додаток А48).

Вплив сеансів плазмаферезу сприяв оптимізації глікемії та секреції інсуліну (додаток А48): вміст глюкози натще знизився у 1,3 рази, вміст інсуліну зріс у 1,2 рази ($p<0,05$).

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

У той же час зміни в гемограмі після проведеного лікування були не суттєві. Так, невірогідно знизилися, проте залишалися в межах норми (додаток А50). Вірогідно після лікування знизилась ШОЕ – 2,2 рази ($p<0,05$), що є також вказує на ефективність плазмаферезу, з якого, на нашу думку, треба починати терапію АСГ із СПЗ.

Проведений курс лікування хворих на АСГ сприяв корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та справив дезінтоксикаційний ефект (додаток А51). Зокрема, вміст у крові МА та АКДФГ ОХ знизився після лікування відповідно у 1,5 та 1,9 рази ($p<0,05$), вміст у крові СМП знизився у 1,8 рази ($p<0,05$), що вказує на зниження інтенсивності ЕІ за рахунок гальмування процесів ВРОЛ.

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

Застосування плазмаферезу сприяло вірогідній корекції обміну компонентів ПМК печінки (додаток А52). Так, вміст у крові БЗОП під впливом плазмаферезу знизився у 1,6 рази ($p<0,05$), ВОП – у 1,3 рази ($p<0,05$), ГА – у 1,5 рази ($p<0,05$), ФНБ – у 1,8 рази ($p<0,05$). При цьому КЛА знизилась у 1,6 рази ($p<0,05$).

Резюме.

Включення до лікувальної програми неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням та СПЗ 8 сеансів дискретного плазмаферезу дозволяє впродовж двох тижнів суттєво знизити активність АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТП, вміст

у крові білірубіну, сечової кислоти, заліза та феритину, загального ХС, ХС ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ, індексу атерогенності, глюкози крові, інсуліну, ступеня ІР.

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

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

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

Курс сеансів дискретного плазмаферезу хворих на АСГ із СПЗ сприяв зниженню індукції надлишком заліза вільнорадикального пошкодження мембран з вірогідним зниженням інтенсивності процесів ПОЛ (у 1,5 рази), ОМБ (у 1,9 рази), ЕІ (у 1,8 рази), а також відновленню вмісту в крові ГВ (у 1,4 рази) ($p < 0,05$). Додавання до лікувальної програми алкогольного стеатогепатиту за СПЗ сеансів дискретного плазмаферезу сприяло зниженню інтенсивності фіброзування печінки з вірогідним зниженням ана- та катаболізму колагену (у межах 1,3-1,6 рази), гексозамінів (у 1,5 рази), знизилась активність деградації фукози (у 1,8 рази) ПМК ($p < 0,05$).

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

Дані, наведені у цьому розділі, опубліковані у наступних друкованих працях [251,252].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальною проблемою внутрішньої медицини є жирова хвороба печінки, на яку страждає значна кількість населення в Україні та світі. Алкогольна ЖХП є наслідком систематичного вживання токсичних доз алкоголю, який справляє системний токсичний ефект на організм, характеризується значною мультисистемною коморбідністю, низкою метаболічних розладів та синдромом патогенетичного взаємообтяження. Частою синтропією характеризується АЖХП із розвитком анемічних станів різного патогенетичного походження [1,2,3]. За частотою розвитку та соціальною значимістю АЖХП посідає друге місце після захворювань печінки вірусної етіології [4]. Тривале, систематичне вживання токсичних доз алкоголю (більше 2 доз (>30 мл) на добу для чоловіків, більше 1 дози (>20 мл) на добу для жінок упродовж більше 6 міс.) призводить до розвитку алкогольного стеатозу печінки, далі прогресує до АСГ (стеатоз гепатоцитів із централобулярними некрозами, поліморфноклітинною та мезенхімально-запальною реакцією), а за умови подальшого прогресування – трансформується у алкогольний ЦП (незворотній септальний фіброз печінки F4 стадії із формуванням вузлів регенерації гепатоцитів та грубою деформацією часточкової архітекτονіки печінки) на тлі системних проявів алкоголізму: енцефалопатії, нейропатії, кардіоміопатії, алкогольного панкреатиту тощо [5,6]. У США до 10% населення страждає на хронічний алкоголізм, які потребують медичного спостереження, у 15% з них упродовж 10–20 років формується ЦП [7]. Гіперсидеремія, яка виникає у 70-90% хворих на алкоголізм, і передбачає формування СПЗ, який є одним із вірогідних несприятливих критеріїв АСГ, причинно-наслідково пов'язаний з активацією процесів ФП та прогресуванням АСГ у ЦП [8, 9].

Неалкогольна жирова хвороба печінки також є глобальною, міждисциплінарною проблемою сьогодення, оскільки по суті передбачає розвиток метаболічно-асоційованого ураження печінки в осіб із надмірною масою тіла (ІМТ 26-29,9 кг/м²), у хворих на ожиріння (ІМТ >30 кг/м²), ЦД2, на тлі МС, синдрому ІР та вважається найбільш розповсюдженою патологією печінки у країнах Європи, Азії та Америки. Поширеність НАЖХП становить 20-33% дорослого населення у європейській популяції, водночас, у хворих на ожиріння та ЦД2 наближається до 90%, із яких 10% мають прогресуючий перебіг із трансформацією НАСП у НАСГ, ЦП, ГЦК [10-12]. В

Україні захворюваність на стеатогепатит різної етіології впродовж п'яти років зростає у 1,8 рази, ЦП – у 1,7 рази, поширеність НАСГ за цей період – у 2,2 рази, а ЦП – у 1,5 рази [14]. У той час, як АЖХП спостерігається переважно у чоловіків, серед хворих на НАЖХП переважають жінки (65–83%) [16].

Актуальність проблеми коморбідності АСГ та НАСГ із АС та потреби в їх диференційованій корекції визначається істотною частотою розвитку АСГ та НАСГ у світі та Україні та наявністю синдрому взаємообтяження даної патології [15, 19-26]. Анемії є маркером прогресування стеатогепатиту до ЦП, при якому АС найчастіше є проявом гіперспленізму з підвищеним руйнуванням еритроцитів у селезінці, а також частим ускладненням ЦП постгеморагічною анемією, яка виникає внаслідок кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу, шлунку, гемороїдальних вен на тлі зростання ступеня ПГ та зниження біосинтезу факторів згортання крові печінкою [15, 19-26]. Причинами анемії при ЦП може бути порушення регуляції еритропоезу (внаслідок зниження синтезу еритропоетину гепатоцитами та нирками на тлі гепато-ренального синдрому у термінальній стадії ЦП), порушення синтезу трансферину в гепатоцитах, порушення акумуляції заліза [19-26]. Анемія при алкогольному ЦП може бути наслідком дисбіозу товстої кишки, мальдігестії, мальабсорбції, дефіциту вітаміну В12 та інших важливих нутрієнтів, які беруть участь у кровотворенні, недостатності споживання заліза та фолієвої кислоти з їжею, наявності глистних інвазій, а також контамінації *H. pylori*, який здатен викликати атрофічний гастрит та дефіцит синтезу фактора Кастла тощо [8, 19, 27, 36, 38, 43-48]. У патогенезі АСГ та алкогольного ЦП та присутнє безпосереднє токсичне ураження кісткового мозку етанолом та продуктами його метаболізму [8, 26, 36]. За АСГ є можливість розвитку синдрому Ціве, який передбачає маніфестацію класичної тріади: гемолітичної анемії, жовтяниці, значної гіперліпідемії (гіперхолестеролемії, гіпертриацилгліцеролемії) на тлі клінічних проявів АЖХП після вживання значних доз алкоголю. Важливим чинником розвитку АС є контамінація *H. pylori*, який, згідно з результатами багатоцентрових досліджень, оприлюднених на засіданні Європейської робочої групи з вивчення *H. pylori* та мікробіоти та задекларованих Maastricht V/Florence консенсусом, здатен викликати залізодефіцитну та вітамін В12 – дефіцитну анемії, що не мають пояснення [38]. Однак,

робіт, присвячених результатам комплексного дослідження причин, структури анемічних станів на тлі стеатогепатиту різної етіології, досить обмежена кількість.

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

Враховуючи відсутність чітких рекомендацій щодо ведення та лікування хворих на АСГ та НАСГ із АС та СПЗ, важливим є пошук нових схем терапії, які б могли впливати на ряд патогенетичних ланок коморбідних захворювань. В останні роки була доведена висока ефективність у лікуванні АСГ та НАЖХП комплексного гепатопротектора Гепадифу (Валартін Фарма ТОВ, Україна), що містить комплекс L-карнітину, 17 амінокислот, вітамінів групи В, аденозину, які відіграють ключову роль у β-окисненні жирних кислот та їх транспорті в мітохондрії, сприяють зниженню вмісту в крові ХС та ТГ, беруть участь у знешкодженні ксенобіотиків та системних токсинів, справляють анаболічний ефект щодо стимуляції кровотворення тощо [64-75]. Робіт, які б демонстрували результати застосування Гепадифу у лікуванні хворих на АЖХ алкогольного та метаболічно-асоційованого генезу за коморбідності з АС та СПЗ у літературі немає.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу, морфо-функціональних змін печінки та кісткового мозку, регуляції еритропоезу, метаболічних розладів, інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксемії, закономірностей ФП у взаємозв'язку з показниками ферокінетики при НАСГ та АСГ за коморбідності з АС та СПЗ, а також оптимізації лікування з урахуванням основних патогенетичних чинників зазначеної коморбідності з включенням до схеми лікування АСГ та НАСГ з АС Гепадифу, оскільки він володіє гепатопротекторними властивостями, має антиоксидантну та ліпідкоригувальну дію, усуває синдром ЕІ, регулює процеси гемопоезу, а за умов синтропії СГ із СПЗ – сеансів плазмаферезу.

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

Результати ретроспективного аналізу медичних карт стаціонарних хворих на АСГ вказують на те, що анемія реєструвалася у 36,3% випадків, у хворих на СГ змішаної етіології – у 32,2% випадків, у хворих на НАСГ – у 22,0% випадків. У пацієнтів з анемією усіх груп переважала макроцитарна, гіперхромна анемія: у хворих на СГ змішаної етіології – у 47,9%, хворих на АСГ – 56,8%, НАСГ – 71,4%. У даному випадку слід думати про розвиток В12, фолієводефіцитної анемії, яка відповідає даним морфофункціональним змінам червонокривців. Нормоцитарна, нормохромна анемія була зареєстрована у 52,1% при стеатогепатиті змішаної етіології, у хворих на АСГ – 43,2%, НАСГ – 28,6%. Цей вид анемії ретроспективно можна обґрунтувати розвитком анемії хронічного захворювання, яка може супроводжувати перебіг СГ різної етіології на тлі хронічного алкоголізму, МС, ІР тощо. Як показали результати ретроспективного аналізу, залізодефіцитних анемічних станів (гіпохромна, мікроцитарна) в жодному випадку СГ виявлено не було, натомість із значною частотою випадків при СГ різного етіологічного спрямування був встановлений СПЗ із гіперсидеремією та гіперферитинемією. Наші дані співзвучні з науковими даними Носкової К.К. та співавт., які досліджували частоту і структуру АС у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології, анемія була виявлена у 21,2% випадків [20]. У хворих на АСГ анемію виявляли у 19,7% випадків, при НАСГ – у 9,3% [20]. Аналіз результатів нашого проспективного дослідження у хворих на АСГ вказує на те, що анемія була виявлена у 40,0%, у хворих на СГ ЗЕ - у 32,0%, серед хворих на НАСГ – у 21,7% випадків. При АСГ встановлено наступні види анемії: вітамін В12 - дефіцитна – у 17,5%, АХЗ - у 10,0% та набута гемолітична анемія (синдром Ціве) – у 12,5% випадків. Легкий ступінь анемії мали 62,5% пацієнтів, анемію середньої тяжкості - 37,5 % хворих. У пацієнтів зі СГ ЗЕ встановлено три види анемії: вітамін В12 - дефіцитну – у 16,0%, АХЗ - у 8,0% та синдром Ціве – у 8,0% пацієнтів. Легкий ступінь анемії зареєстровано у 62,5% випадків, анемію середньої тяжкості - у 37,5% осіб. Структура АС у хворих на НАСГ із ожирінням І-ІІ ст. була наступна: В12 – дефіцитна анемія – у 15,0%, АХЗ – у 6,7% осіб.

Легкий ступінь анемії мали 76,9% пацієнтів, анемію середньої тяжкості – 23,1%. У хворих на СГ у 84,6-100% пацієнтів з АС була присутня контамінація *H.pylori*, яка є важливим чинником розвитку АС. *H.pylori*, згідно з результатами багатоцентрових досліджень, оприлюднених на засіданні Європейської робочої групи з вивчення *H.pylori* та мікробіоти та задекларованих Maastricht V/Florence консенсусом, здатен викликати залізодефіцитну та вітамін В12 – дефіцитну анемію, що не мають пояснення [38]. Згідно з консенсусом, *H.pylori* викликає активний неатрофічний гастрит у всіх інфікованих пацієнтів не залежно від наявності чи відсутності симптомів. Водночас, згідно з каскадом Корреа, *H.pylori* здатен викликати і атрофічний гастрит із дефіцитом синтезу фактора Кастла, який необхідний для засвоєння кобаламіну, а також дефіцитом секреції хлористоводневої кислоти, яка необхідна для засвоєння заліза. Як показали результати наших досліджень, проведена успішна ерадикація *H.pylori* у інфікованих осіб із АС сприяла повному усуненню АС, нормалізації показників еритропоезу в клінічному аналізі крові.

Згідно з отриманими даними, АС сприяли тяжчому перебігу стеатогепатиту. Так, за коморбідних АС, у хворих на АСГ переважала частота маніфестації клінічних синдромів СГ: астено-вегетативного – у 3,43 рази ($p<0,05$), абдомінального дискомфорту – у 3,0 рази, спленомегалії – у 3,25 рази ($p<0,05$). У хворих на СГ ЗЕ із АС істотно переважала частота астено-вегетативного, абдомінально-больового – у 5,67 рази та спленомегалії – у 6,38 рази ($p<0,05$). Посилення проявів астенії при АСГ, СГЗЕ за умов АС зумовлені, на нашу думку, гіпоксією тканин внаслідок зниження ефективності транспорту кисню еритроцитами та кисневого забезпечення метаболічних процесів. Поєднання АС на тлі контамінації *H.pylori* із ураженням печінки сприяли зростанню частоти абдомінального дискомфорту у хворих на СГ різної етіології. Синдром спленомегалії, на нашу думку виникав частіше за умови АС при СГ внаслідок маніфестації синдрому Ціве – гемолітичної анемії алкогольного генезу, яка класично може супроводжуватись спленомегалією, а також, можливою маніфестацією у цих хворих синдрому ПГ уже на етапі СГ із запальним набряком гепатоцитів, холестазом та із стадією фіброзу печінки F2-F3 – ще до формування циротичних змін. Як показали результати наших подальших досліджень, ці зміни були минуці, оскільки частково підлягали зворотному розвитку під впливом проведеного лікування. У хворих на АСГ

та СГ ЗЕ встановлено цитолітичний синдром помірної активності та синдром гіперурикемії (у 1,9 рази) ($p < 0,05$). За наявності АС – АСГ та СГ ЗЕ перебігали з нижчою активністю цитолітичного синдрому, однак із вищим ступенем гіперурикемії (відповідно у 2,2 та 2,1 рази) ($p < 0,05$). Як відомо, зростання вмісту в крові сечової кислоти може бути проявом генетично зумовленого захворювання – подагри, наявність якого ми виключили у наших хворих, або набутої гіперурикемії, яка закономірно виникає в осіб, що зловживають алкогольними напоями і є проявом хронічного алкоголізму в силу набутого порушення обміну пуринів під впливом етанолу, а також можуть бути проявом цитолізу, що ми спостерігали у обстежених хворих – підтверджений біохімічно синдром цитолізу гепатоцитів (зростання активності АсАТ, АлАТ, із зростанням коефіцієнту де Рітиса більше 1,5, підвищення вмісту в крові загального та обох фракцій білірубину). Гіперурикемія може бути проявом також прискорення апоптозу гепатоцитів (істотне зростання вмісту в крові ЦК-18), а також і активного гемолізу (на тлі синдрому Ціве).

У хворих на НАСГ із АС істотно переважала частота астено-вегетативного синдрому - у 2,76 рази, диспепсії - у 3,06 рази, холестазу - у 3,25 рази, абдомінального дискомфорту – у 5,88 рази, спленомегалії – у 2,96 рази ($p < 0,05$). Серед біохімічних синдромів СГ за коморбідності НАСГ із АС істотно переважала частота ПКН - у 4,97 рази та ступінь ПТГ – у 2,96 рази ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ встановлено цитолітичний синдром м'якої активності, синдром гіперурикемії (у 1,4 рази, $p < 0,05$), однак активність НАСГ від наявності АС не залежала ($p > 0,05$). Синдром гіперурикемії також може бути проявом та компонентом МС. Ми спостерігали неповний МС у обстежених хворих на НАСГ та ожиріння, які супроводжувались ІР.

Характерними для перебігу ЖХП були патоморфологічні зміни тканини печінки за коморбідності з анемією. Як при НАСГ, так і при АСГ формується значно вищий відсоток гепатоцитів, уражених жировою дистрофією гепатоцитів, оборотним набуванням, що збігається за тенденціями з онкозом гепатоцитів. Анемія впливала на інтенсивність розростання сполучної тканини та поширенням фіброзу печінки при НАСГ та АСГ ($p < 0,05$), водночас, при АСГ питомий об'єм сполучної тканини був вищим, ніж при НАСГ ($p < 0,05$). Інтенсивність регенераторних процесів у печінці

(проточкові реакції) були найбільше виражені у пацієнтів із анемією ($p < 0,05$), а максимально проявлялися при АСГ ($p < 0,05$).

Анемія істотно впливала на ступінь стеатозу гепатоцитів. У хворих на НАСГ без анемії переважав S1 ступінь стеатозу печінки (51,1%), а при НАСГ із АС – S2 (38,5%) ($p < 0,05$). У хворих на АСГ без АС переважали S1 та S2 ступені стеатозу печінки (62,5% та 29,2% відповідно), а при АСГ із АС – S2 та S3 (43,8% та 25,0%) ($p < 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ без АС переважали S1 та S2 ступені стеатозу печінки (52,9% та 35,3% відповідно), а при СГ ЗЕ із АС – S2 та S3 (62,5% та 25,0%) ($p < 0,05$). Зазначені зміни щодо виявленого за допомогою Стеато-тесту (Сінево) стеатозу гепатоцитів у хворих на АСГ та СГ ЗЕ супроводжувались та корелювали у сильній взаємозалежності із гіперліпідемією (із зростанням вмісту в крові усіх проатерогенних фракцій ліпопротеїнів у межах 1,4-1,8 рази) із відносно нижчими показниками вмісту в крові загального ХС, ХС ЛПНЩ за умов АС ($p < 0,05$). Водночас, підвищений вміст у крові ТГ (у межах 1,6-2,2 рази) та знижений вміст у крові ХС ЛПВЩ (у межах у 1,4-1,5 рази) за коморбідності з АС в усіх групах поглиблювався ($p < 0,05$). При НАСГ із АС вміст у крові ХС та ХС ЛПНЩ вірогідно зростав, включаючи істотне підвищення ІА (у 2,9 рази) – максимальне серед груп порівняння ($p < 0,05$). Несприятливий ліпідний профіль крові є істотним чинником ризику розвитку стеатозу та НАСГ, і, водночас, чинником ризику атерогенезу і розвитку судинних ускладнень МС на тлі ожиріння.

Проведені дослідження виявили істотні розлади регуляції обміну глюкози у хворих на СГ різної етіології. Для перебігу НАСГ на тлі ожиріння було характерно зростання рівня глікемії натще (у 1,3 рази), інсулінемії (у 2,5 рази) та ступеня ІР (у 2,6 рази ($p < 0,05$)), а за умов приєднання АС зростання інсулінемії та ІР поглиблювалось (у 2,9 та 3,0 рази відповідно ($p < 0,05$)). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ встановлено відносну інсулінову недостатність (зниження вмісту інсуліну в крові у 1,5 та 1,3 рази відповідно ($p < 0,05$)), яка за умов приєднання АС прогресувала (зниження у 1,9 та 1,7 рази) із високим ризиком формування інсулінзалежного ЦД. Пояснення цього феномену лежить в основі патогенезу НАЖХП, оскільки провідною ланкою його формування є ІР зі зниженням чутливості інсулінових рецепторів до впливу гормону, гіперінсулінемією, зниженням потужності утилізації глюкози та надходження глюкози в клітину, виснаженням депо глікогену в гепатоцитах, посмугованих м'язах, енергетичним

голодуванням із істотною перебудовою процесів енергетичного метаболізму на підсилення катаболізму жирів у вісцеральних жирових депо та формуванням потоку ВЖК із вісцеральних жирових депо до печінки. У гепатоцитах, за умов енергетичного голодування, абсолютно пригнічені процеси β -окиснення ВЖК, тому ТГ надовго депонуються в їх цитоплазмі і складають у майбутньому патоморфологічну основу стеатозу гепатоцитів. Водночас, за умов хронічного впливу токсичних доз алкоголю на паренхіму печінки та ПЗ, ймовірно, формується токсичне ураження β -клітин острівців Лангерганса. Саме таким чином ми пояснюємо встановлену нами тенденцію до зниження вмісту інсуліну в крові (у частині випадків) із епізодами гіперглікемії у хворих на АСГ та СГ ЗЕ. На нашу думку, даний факт є чинником ризику формування інсулінзалежного ЦД панкреатогенного походження. Панкреатогенний ЦД 3с, який виникає у хворих на хронічний панкреатит або алкогольну панкреатопатію чи алкогольний стеатоз ПЗ, описаний у світовій літературі, уже затверджений низкою Асоціацій ендокринологів Європи та США, внесений у сучасні класифікації ЦД і незабаром знайде відображення у МКХ 11 перегляду (2022) та буде офіційно затверджений в Україні.

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

запалення (у 3,75 рази, $p < 0,05$) та ПКН (у 4,4 рази, $p < 0,05$), ПТГ (у 3,6 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з частотою виникнення при АСГ без СПЗ.

Враховуючи синтропію НАСГ із ожирінням та ЦД2, які є чинниками ризику формування СПЗ, дана проблема викликає значний інтерес у науковців. Згідно з даними літератури, вторинний СПЗ, який виникає на тлі НАЖХП, спостерігають у 20–30% випадків в європейській популяції [24, 26, 49-51]. У 36,7% хворих на НАЖХП виявляють мутантні гени в гетерозиготному стані (С282/Н, Н63D/Н), які самі не призводять до розвитку НАСГ, але за наявності патології печінки сприяють маніфестації СПЗ [53-55]. У хворих на НАСГ на тлі ожиріння I-II ступеня нами зареєстровано маніфестацію СПЗ у 30,0% хворих, який характеризувався гіперсидеремією (у 1,8 рази), гіперферитинемією (у 2,7 рази), гіпертрансферинемією (у 1,2 рази), підвищенням відсотка НТЗ (у 1,5 рази) ($p < 0,05$). Для перебігу НАСГ без СПЗ характерною була гіперферитинемія (у 1,3 рази, $p < 0,05$), яку можна розцінити як маркер активного системного запалення. У хворих на НАСГ за наявності СПЗ переважала частота холестазу (у 3,1 рази, $p < 0,05$), абдомінального дискомфорту (у 3,5 рази, $p < 0,05$), спленомегалії (у 7,0 рази, $p < 0,05$); а також частота біохімічних синдромів: холестазу (у 3,3 рази, $p < 0,05$), мезенхімального запалення (у 4,4 рази, $p < 0,05$), ПКН (у 4,3 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з частотою синдромів при НАСГ без СПЗ. Перебіг СГ ЗЕ супроводжувався маніфестним СПЗ у 56,0% хворих, який перебігав із гіперсидеремією (у 2,3 рази), гіперферитинемією (у 4,3 рази), гіпертрансферинемією (у 1,4 рази) та істотним зростанням відсотка НТЗ (у 1,6 рази) ($p < 0,05$), що зумовлює підвищену активність цитолітичного синдрому у порівнянні з перебігом СГ ЗЕ без СПЗ. Для перебігу СГ ЗЕ без СПЗ характерне менш інтенсивне (у межах 1,3-2,8 рази, $p < 0,05$) зростання вмісту в крові заліза, феритину та трансферину, без підвищення відсотка НТЗ. При СГ ЗЕ за наявності СПЗ істотно переважали частота диспепсії (у 10,2 рази, $p < 0,05$), холестазу (у 9,4 рази, $p < 0,05$), абдомінального дискомфорту (у 5,5 рази, $p < 0,05$); біохімічних проявів холестазу (у 9,4 рази, $p < 0,05$), мезенхімально-запального синдрому (у 5,5 рази, $p < 0,05$) та ПКН (у 9,4 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з частотою даних синдромів при СГ ЗЕ без СПЗ. Наявність СПЗ сприяла вірогідному підвищенню активності усіх біохімічних синдромів СГ, інтенсивності апоптозу гепатоцитів (зростання вмісту в крові МЗ фракції ЦК-18 максимально при НАСГ із СПЗ – у 6,4 рази ($p < 0,05$)), що

корелює із вмістом заліза в крові ($r=0,51$, $p<0,05$). Дані літератури свідчать, що концентрація лабільного заліза є одним з суттєвих факторів регуляції співвідношення процесів проліферації і апоптозу клітин [62]. Терміном «перевантаження залізом» (iron overload) визначають широкий спектр патологічних станів, від вираженого накопичення заліза в тканинах до зумовлених порушенням обміну заліза метаболічних та органних дисфункцій [53-55]. Перенасичення організму негемовим Fe^{2+} створює умови для збільшення не зв'язаної з білками фракції Fe^{2+} , яка є каталізатором утворення високотоксичних гідроксильних радикалів у реакціях Фентона та Харбера-Вайса [54, 56, 57]. R.Morand та співавт. (1997) описали дисметаболический СПЗ [58]. Надлишок Fe^{2+} є не менш патогенним, ніж його дефіцит, оскільки Fe^{2+} є модулятором автоокиснювальних процесів, а організм не має ефективних шляхів виведення його надлишку [59]. При СПЗ надлишок заліза депонується в печінці, селезінці, кістковому мозку та, підсилюючи утворення вільних радикалів, призводить до локального пошкодження тканин [60]. Вважають, що низькомолекулярні комплекси Fe^{2+} можуть сприяти ураженню тканин внаслідок каталізу процесів ВРОЛ та ОМБ і, таким чином, сприяти розвитку таких захворювань як СГ з прогресуючим ФП, ЦП, рак, ЦД2, патології серцево-судинної системи [9, 61]. Отже, для діагностики і моніторингу СПЗ важливо вивчати спектр показників гомеостазу заліза, зокрема, пулу його транспортних форм: трансферину, феритину/гемосидерину у взаємозв'язку з маніфестацією клінічних синдромів у хворих на СГ різної етіології, станом оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та інтенсивністю апоптозу клітин. Рання діагностика та лікування СПЗ у пацієнтів с АСГ та НАСГ дозволяє попередити прогресування до ЦП і зменшити ризик ГЦК [18].

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

Показник оптичної густини забарвлення на Fe^{2+} по периферії кісткових балок пунктату кісткового мозку при АГС був значно вищим (у 1,9 рази, ($p < 0,05$)), ніж при НАСГ, водночас, від наявності анемії не залежав ($p > 0,05$).

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

Ферроптоз – це форма програмованої клітинної смерті, яка індукується надлишком заліза, та пов'язана з ліпотоксичністю [165-173]. При СПЗ активація ферроптозу сприяє розвитку та прогресуванню алкогольної та неалкогольної ЖХП. Біохімічно ферроптоз ініціюється СПЗ із накопиченням заліза, надлишковим утворенням АФК і активацією ПОЛ [165-173]. Морфологічно ферроптоз характеризується меншими розмірами мітохондрій із ущільненою, розірваною зовнішньою мембраною, а також рудиментарними кристами, що сприяє мітохондріальній смерті гепатоцитів [165-173]. Ключовим ферментом, що протистоїть реалізації ферроптозу, є глутатіонпероксидаза - один із глутатіон-залежних ферментів редокс-системи глутатіону. Загибель клітини внаслідок ферроптозу може бути викликана істотним виснаженням пулу ГВ, інактивацією активності ГП та посиленням процесів ПОЛ [165-173]. На підставі отриманих даних та даних аналізу літератури, ми дійшли висновку, що провідним патогенетичним механізмом СПЗ є залізоіндукований ОС, який також є важливою ланкою патогенезу НАСГ та АСГ [21, 54]. Надлишок елементарного заліза виступає каталізатором ВРОЛ, стимулює ферроптоз, апоптоз, цитоліз, утворення колагену і ФП у місцях відкладання Fe^{2+} , Fe^{3+} [62]. СПЗ також сприяє зростанню інтенсивності синдрому ендогенної інтоксикації (підвищення вмісту СМП у 1,8 - 2,1 рази при АСГ, у 1,4-1,7 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ ($p < 0,05$)), маркери яких корелювали із вмістом у крові заліза ($p < 0,05$). За наявності АС інтенсивність процесів ПОЛ, ОМБ, ЕІ була вірогідно нижчою від показника у хворих на СГ усіх груп спостереження ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ із СПЗ встановлено максимальне (у 1,9 рази, $p < 0,05$) компенсаторне підвищення активності ГП, та істотне

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

Таким чином, нами істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження СГ із СПЗ, яка полягає в підвищенні інтенсивності апоптозу та ферроптозу гепатоцитів, достовірно вищій активації ОС, ендотоксикозу, гіперурикемії на тлі недостатності компонентів системи АОЗ (глутатіону), поглибленні ліпідного дистрес-синдрому та інтенсивності ФП ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом без СПЗ, що сприяло зростанню активності окремих клінічних, біохімічних синдромів стеатогепатиту. Зазначена метаболічна ситуація у хворих на СГ різної етіології сприяла формуванню робочої наукової гіпотези про те, що надлишок насичених ліпідів, проатерогенних ліпопротеїнів, не утилізованої глюкози у системному кровообігу, АФК, продуктів метаболізму (ПОЛ, ОМБ, ЕІ, розладів пігментного обміну), продуктів ана- та катаболізму компонентів СТ, які беруть участь у прогресуванні ФП, а також надлишку заліза та його транспортних форм при СПЗ, які є індукторами усіх механізмів пошкодження гепатоцитів і сприяють прогресуванню СГ – доцільним, на нашу думку, та вкрай необхідним є вилучення їх надлишку із організму хворих на СГ. Вказана робоча гіпотеза знайшла підтвердження, згідно з результатами нашої роботи. Включення до лікувальної програми АСГ та НАСГ із СПЗ 8 сеансів дискретного плазмаферезу сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестазу (у межах 1,6-3,3 рази), вмісту у крові білірубину (у межах 2,9-6,3 рази), сечової кислоти (у 1,9 рази), заліза, феритину, трансферину, НТЗ (у межах 1,2-2,3 рази), загального ХС, ХС ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ, індексу атерогенності (у межах 1,3-1,7 рази), нормалізації показників вмісту в крові глюкози та інсуліну ($p < 0,05$). Курс 8 сеансів дискретного плазмаферезу у хворих на АСГ та НАСГ із СПЗ сприяв зниженню індукції надлишком заліза вільнорадикального пошкодження мембран з вірогідним зниженням інтенсивності процесів ПОЛ (у 1,5 рази), ОМБ (у 1,9 рази), ЕІ (у 1,8 рази), а також

відновленню вмісту в крові ГВ (у 1,4 рази) ($p < 0,05$), зниженню інтенсивності ФП з вірогідним зниженням ана- та катаболізму колагену (у межах 1,3-1,6 рази), гексозамінів (у 1,5 рази), знизилась ступінь деградації фукози (у 1,8 рази) ПМК ($p < 0,05$). Отримані результати нашого дослідження співзвучні із низкою досліджень, виконаних за останні десятиріччя, демонструють ефективність застосування плазмаферезу у комплексному лікуванні гіперферитинемії при різноманітних патологічних станах (автоімунні захворювання, вірусні і бактеріальні інфекції, сепсис, металотоксикози тощо) [53, 54, 211]. У клініках Європи та США операції плазмаферезу проводять із вилученням значної кількості плазми – від одного до двох об'ємів циркулюючої плазми, що є неможливим без застосування свіжозамороженої плазми і/або розчину альбуміну [200, 201]. Дискретний метод плазмаферезу в силу своєї доступності, простоти, дешевизни і інших позитивних сторін, займає провідне місце за частотою застосування в Україні [154, 213]. Метод дозволяє поєднувати плазмаферез із відмиванням еритроцитів, які тут же реінфузуються, цитаферезом, фотомодифікацією крові. Метод добре переноситься хворими і дозволяє отримувати відносно великі обсяги плазми за невеликий час, здійснювати детоксикацію організму за короткий час сприяти усуненню гіперсидеремії, гіперферитинемії та СПЗ у цілому [251, 252]. На нашу думку, лікування хворих на АСГ та НАЖХП слід починати із проведення сеансів лікувального плазмаферезу. Включення до лікувальної програми НАСГ із ожирінням та СПЗ 8 сеансів дискретного плазмаферезу дозволяє впродовж двох тижнів суттєво знизити вміст в крові ЛПДНЩ, ТГ, ХС, активність АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТ. Водчас, проведення сеансів дискретного плазмаферезу суттєвим чином не змінювало значення показників еритроцитарного та тромбоцитарного паростків кровотворення, доводячи тим самим ефективність та безпечність зазначеного методу екстракорпоральної детоксикації.

Низкою проведених досліджень [249, 250] була доведена висока ефективність у лікуванні дифузних захворювань печінки алкогольного, токсичного та метаболічно-асоційованого генезу комплексного засобу Гепадиф (Валартін Фарма ТОВ, Україна), що містить комплекс L-карнітину, 17 амінокислот, вітамінів групи В, аденозину, які відіграють ключову роль у підсиленні β -окиснення ВЖК та їх транспорті в мітохондрії, сприяють зниженню вмісту в крові ХС, ТГ, беруть участь у знешкодженні ксенобіотиків та системних токсинів, справляють анаболічний ефект щодо стимуляції кровотворення

тощо [249, 250]. Згідно з отриманими нами даними, застосування Гепадифу в комплексній терапії АСГ, НАСГ, СГ ЗЕ сприяло усуненню або істотному зниженню інтенсивності основних клінічних синдромів (астено-вегетативного, диспепсичного, холестатичного, гепато-, спленомегалії, стеатозу печінки) та біохімічних синдромів (цитолізу, мезенхімально-запального, холестазу, ПКН), що перевищувало за ефективністю традиційну терапію ЕФЛ у межах 1,3-4,3 рази ($p < 0,05$). Встановлено істотно вищу ефективність лікування з додаванням Гепадифу щодо усунення АС та корекції показників регуляції еритропоезу – вмісту в крові кобаламіну, еритропоетину ($p < 0,05$), ліпідного дистрес-синдрому ($p < 0,05$), рівня глікемії та регуляції обміну глюкози, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів ($p < 0,05$). Патогенетичним поясненням ефективності гепадифу щодо усунення клінічних та біохімічних синдромів АСГ, а також попередження маніфестації побічних ефектів компонентів ерадикаційної терапії Н.рулогі є активні компоненти зазначеного препарату. Зокрема, L-карнітин стимулює β -окиснення ВЖК у мітохондріях гепатоцитів, сприяє ефективному розщепленню довголанцюгових ЖК і заміщенню жирнокислотного метаболічного шунта на використання в якості енергетичного субстрату метаболізм вуглеводів, знижує ступінь СП, сприяє поліпшенню глікогенсинтетичної, глікогенофіксуючої, дезінтоксикаційної функції печінки, підвищує чутливість клітин до дії інсуліну, усуває синдром ІР. Антитоксична фракція екстракту печінки великої рогатої худоби містить 17 амінокислот, які забезпечують пластичні потреби, беруть участь у синтезі білків, є донаторами SH- і метильних груп, забезпечують дезінтоксикаційні та антиоксидантні ефекти. Гепадиф запобігає некрозу гепатоцитів, нормалізує процеси регенерації гепатоцитів, відновлює функціональний стан печінки. Наявність у складі препарату аденозину, що є компонентом коензимів, нуклеїнових кислот, забезпечує регуляцію процесів кровотворення. Вітаміни групи В (ціанокобаламін, піридоксин) регулюють окиснювально-відновні процеси, беруть участь у білковому, жировому і вуглеводному обміні, в обміні триптофану, метіоніну, цистеїну, глутамінової кислоти тощо. Піридоксин сприяє нормалізації ліпідного обміну, функціонуванню периферичної нервової системи та ЦНС. Ціанокобаламін бере участь у процесі трансметилування, транспортуванні водню, утворенні метіоніну, нуклеїнових кислот, холіну, креатину, сприяє нормалізації порушених функцій печінки,

нервової системи, кровотворення, підвищує здатність тканин до регенерації. Ціанокобаламін та піридоксин зменшують ступінь стеатозу печінки, знижують гіпергомоцистеїнемію. Препарат стимулює виділення жовчі, сприяє процесам перетравлювання їжі та підтримання нормальної мікрофлори товстої кишки [4, 6, 8-10, 26]. Гепадиф апробований низкою клінічних досліджень із застосуванням в комплексній терапії хронічних гепатитів та СГ різної етіології [4, 6, 8-10, 26], отримані нами дані співзвучні з результатами цих досліджень, вказують на високу ефективність корекції АС при АСГ та НАСГ із АС.

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

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів комплексного дослідження особливостей клінічного перебігу, морфо-функціональних змін печінки та кісткового мозку, регуляції еритропоезу, метаболічних розладів, оксидативного стресу, ендотоксемії, фіброзування печінки у взаємозв'язку з показниками ферокінетики при неалкогольному та алкогольному стеатогепатитах за коморбідності з анемічними станами та синдромом перевантаження залізом, що сприяло новому вирішенню актуального науково-практичного завдання внутрішньої медицини – підвищенню ефективності їх лікування за допомогою Гепадифу та сеансів дискретного плазмаферезу.

1. За даними ретроспективного аналізу медичних карт стаціонарних хворих на алкогольний стеатогепатит анемію реєстрували у 36,3% випадків, у хворих на стеатогепатит змішаної етіології – у 32,2% випадків, у хворих на НАСГ – у 22,0% випадків. У пацієнтів усіх груп переважала макроцитарна, гіперхромна анемія: у хворих на СГ змішаної етіології – у 47,9%, при АСГ – 56,8%, НАСГ – 71,4%. Нормоцитарна, нормохромна анемія була зареєстрована у 52,1% при СГ змішаної етіології, у хворих на АСГ – 43,2%, НАСГ – 28,6%.

2. Серед обстежених хворих на алкогольний стеатогепатит – анемія була встановлена у 40,0%, у хворих на СГ змішаної етіології – у 32,0%, у хворих на НАСГ – у 21,7% випадків. При АСГ встановлено наступні види анемії: вітамін В12 - дефіцитну – у 17,5%, анемію хронічного захворювання - у 10,0% та набуту гемолітичну анемію (синдром Ціве) – у 12,5% випадків. Легкий ступінь анемії мали 62,5%, анемію середньої тяжкості - 37,5% хворих. У пацієнтів зі СГ змішаної етіології встановлено три види анемії: вітамін В12 - дефіцитну – у 16,0%, АХЗ - у 8,0% та синдром Ціве – у 8,0% пацієнтів. Легкий ступінь анемії зареєстровано у 62,5 % випадків, анемію середньої тяжкості - у 37,5% осіб. Структура анемічного синдрому у хворих на НАСГ із ожирінням I-II ступеня наступна: В12 – дефіцитна анемія – у 15,0% випадків, АХЗ – у 6,7% осіб. Легкий ступінь анемії мали 76,9% пацієнтів, анемію середньої тяжкості – 23,1%. У хворих на СГ у 84,6-100% пацієнтів з анемічним синдромом була присутня контамінація *H.pylori*.

3. За коморбідної анемії у хворих на АСГ у порівнянні з ізольованим перебігом АСГ переважала частота маніфестації клінічних синдромів стеатогепатиту: астено-вегетативного – у 3,43 рази, абдомінального дискомфорту – у 3,0 рази, спленомегалії – у 3,25 рази ($p < 0,05$). У хворих на СГ змішаної етіології із АС істотно переважала частота астено-вегетативного,

абдомінально-більового – у 5,67 рази та спленомегалії – у 6,38 рази ($p < 0,05$). У хворих на АСГ переважали S1 та S2 ступені стеатозу печінки (62,5% та 29,2% відповідно), а при АСГ із АС – S2 та S3 (43,8% та 25,0%) ($p < 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ без АС переважали S1 та S2 ступені СП (52,9% та 35,3% відповідно), а при СГ ЗЕ із АС – S2 та S3 (62,5% та 25,0%) ($p < 0,05$). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ переважала активність цитолізу та зростання вмісту в крові сечової кислоти (у 1,9 рази) ($p < 0,05$). За наявності АС – АСГ та СГ ЗЕ перебігали з нижчою активністю цитолізу та вищим ступенем гіперурикемії (у 2,2 та 2,1 рази) ($p < 0,05$).

4. У хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з АС істотно переважала частота наступних клінічних синдромів: астено-вегетативного - у 2,76 рази, диспепсії - у 3,06 рази, холестазу - у 3,25 рази, абдомінального дискомфорту – у 5,88 рази, спленомегалії – у 2,96 рази ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ без коморбідної анемії переважав S1 ступінь стеатозу печінки (51,1%), а при НАСГ із АС – S2 (38,5%) ($p < 0,05$). Серед біохімічних синдромів СГ за при НАСГ із АС істотно переважала частота печінково-клітинної недостатності - у 4,97 рази та ступінь порушення толерантності до вуглеводів у 2,96 рази ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ встановлено синдром гіперурикемії (зростання у 1,4 рази, $p < 0,05$), однак активність НАСГ від наявності АС не залежала ($p > 0,05$).

5. Патоморфологічно за коморбідності жирової хвороби печінки з анемією як при НАСГ, так і при АСГ формується значно вищий відсоток гепатоцитів, уражених оборотним набуханням, що свідчить про онкоз гепатоцитів. Анемія впливає на характер розростання сполучної тканини при НАСГ та АСГ ($p < 0,05$), при АСГ питомий об'єм сполучної тканини був вищим, ніж при НАСГ ($p < 0,05$). Інтенсивність регенераторних процесів у печінці найбільше виражені при СГ із анемією ($p < 0,05$), а максимально – при АСГ ($p < 0,05$).

6. У хворих на АСГ та СГ ЗЕ встановлено вірогідну гіперліпідемію (у межах 1,4-1,8 рази) із нижчим вмістом в крові загального ХС, ХС ЛПНЩ за умов АС ($p < 0,05$). Підвищений вміст у крові ТГ (у межах 1,6-2,2 рази) та знижений вміст у крові ХС ЛПВЩ (у межах у 1,4-1,5 рази) за коморбідності з АС в усіх групах поглиблювався ($p < 0,05$). При НАСГ із АС вміст у крові ХС та ХС ЛПНЩ вірогідно зростав, включаючи істотне підвищення ІА (у 2,9 рази) – максимальне серед груп порівняння ($p < 0,05$). Для НАСГ на тлі ожиріння характерне зростання рівня глікемії натще (у 1,3 рази), гіперінсулінемії (у 2,5 рази) та ступеня інсулінорезистентності (у 2,6 рази), а за умов АС - зростання інсулінемії та ІР (у 2,9 та 3,0 рази відповідно ($p < 0,05$)). У хворих на АСГ та СГ ЗЕ встановлено зниження вмісту інсуліну в крові

(у 1,5 та 1,3 рази відповідно), що за умов АС прогресує (у 1,9 та 1,7 рази) ($p < 0,05$).

7. Перебіг АСГ супроводжувався маніфестним СПЗ у 62,5% хворих, який перебігав із гіперсидеремією (у 2,3 рази), гіперферитинемією (у 4,5 рази), гіпертрансферинемією (у 1,4 рази) та істотним зростанням відсотка НТЗ (у 1,6 рази), що зумовило активацію ферроптозу та вищу активність цитолітичного синдрому у порівнянні з перебігом АСГ без СПЗ. Встановлено кореляційний взаємозв'язок між вмістом у крові заліза та активністю АсАТ ($r=0,61$), трансферину та АсАТ ($r=0,67$), феритину та АсАТ ($r=0,75$) ($p < 0,05$). Для хворих на АСГ без СПЗ характерне менш інтенсивне (у межах 1,3-3,5 рази) зростання вмісту в крові заліза, феритину та трансферину. Наявність СПЗ у хворих на АСГ підтверджена патоморфологічно із підвищенням оптичної густини гістохімічного забарвлення на Fe^{2+} , Fe^{3+} у ретикулоендотеліоцитах, гепатоцитах та клітинах кісткового мозку ($p < 0,05$). При АСГ із СПЗ переважала частота диспепсії (у 3,6 рази), холестазу (у 5,1 рази), абдомінального дискомфорту у правій підреберній ділянці (у 3,75 рази), біохімічних синдромів холестазу (у 5,1 рази), мезенхімального запалення (у 3,75 рази) та ПКН (у 4,4 рази), ПТГ (у 3,6 рази) ($p < 0,05$) у порівнянні з частотою без СПЗ.

8. Серед хворих на НАСГ на тлі ожиріння зареєстровано маніфестацію СПЗ у 30,0% хворих, який характеризувався гіперсидеремією (у 1,8 рази), гіперферитинемією (у 2,7 рази), гіпертрансферинемією (у 1,2 рази), підвищенням відсотка НТЗ (у 1,5 рази) ($p < 0,05$). Для перебігу НАСГ без СПЗ характерною була гіперферитинемія (у 1,3 рази, $p < 0,05$). Наявність СПЗ у хворих на НАСГ підтверджена патогістологічно із зростанням оптичної густини гістохімічного забарвлення на Fe^{2+} , Fe^{3+} у ретикулоендотеліоцитах, гепатоцитах, елементах кісткового мозку ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ із СПЗ переважала частота холестатичного синдрому (у 3,1 рази), абдомінального дискомфорту (у 3,5 рази), спленомегалії (у 7,0 рази); а також частота біохімічних синдромів: холестазу (у 3,3 рази), мезенхімального запалення (у 4,4 рази, $p < 0,05$), ПКН (у 4,3 рази) у порівнянні з частотою синдромів при НАСГ без СПЗ. Наявність СПЗ сприяла вірогідному підвищенню активності усіх біохімічних синдромів СГ, інтенсивності апоптозу гепатоцитів (зростання МЗ фракції ЦК-18 максимально при НАСГ із СПЗ – у 6,4 рази ($p < 0,05$)), що корелює із вмістом заліза в крові ($r=0,51$, $p < 0,05$).

9. Перебіг стеатогепатиту супроводжується істотним оксидативним стресом, інтенсивність якого наростає за наявності СПЗ (зростання інтенсивності ПОЛ: вмісту МА у 1,9 - 2,2 рази при АСГ, у 1,5-1,7 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ, ($p < 0,05$); зростання

інтенсивності ОМБ: у 2,3-2,4 рази при АСГ, у 1,7-1,9 рази при НАСГ, у 2,3 - 2,5 рази при СГ ЗЕ, ($p<0,05$)), а також синдромом ендогенної інтоксикації (зростання вмісту СМП у 1,8 - 2,1 рази при АСГ, у 1,4-1,7 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ ($p<0,05$)), маркери яких корелюють із вмістом у крові заліза ($p<0,05$). За наявності АС інтенсивність процесів ПОЛ, ОМБ, ЕІ була вірогідно нижчою від показника у хворих на СГ усіх груп спостереження ($p<0,05$). У хворих на НАСГ із СПЗ встановлено максимальне (у 1,9 рази, $p<0,05$) компенсаторне підвищення активності ГП, та істотне зниження вмісту в еритроцитах ГВ (максимальне при АСГ із СПЗ у 2,1 рази, $p<0,05$), депо якого виснажується пропорційно інтенсивності накопичення заліза в організмі ($p<0,05$).

10. Закономірностями прогресування фіброзу печінки у хворих на АСГ та СГ ЗЕ із СПЗ є активація процесів анаболізму колагену (у 2,4 та 2,3 рази проти 1,9 та 1,7 рази ($p<0,05$) за відсутності СПЗ), зростання інтенсивності процесів катаболізму колагену (у 1,5 та 1,4 проти 1,4 та 1,2 рази ($p<0,05$), що виникло на тлі зростання колагенолітичної активності плазми крові (відповідно у 1,7 та 1,5 проти 1,4 рази, $p<0,05$). У хворих на НАСГ встановлено активацію синтезу колагену (за СПЗ у 1,6 рази проти 1,3 рази, $p<0,05$), незначне зростання КЛА на 13,8 % ($p<0,05$) за СПЗ, однак за його відсутності КЛА при НАСГ була знижена на 21,3 % ($p<0,05$). Важливим наслідком активації цитолізу та запалення при СГ із СПЗ є істотне зростання вмісту в крові гексозамінів: у межах 1,3-1,8 рази проти 1,2-1,5 рази ($p<0,05$), вмісту сіалових кислот - у 1,4-1,6 проти 1,2-1,4 рази ($p<0,05$) та прискорена деградація фукози (відповідно у 1,8-2,6 проти 1,6-2,4 рази $p<0,05$). Дисбаланс синтезу та деградації компонентів ПКМ призвели до істотного зростання Fibro-test за АСГ, СГ ЗЕ із СПЗ – у 2,7 та 2,6 рази проти 2,2 та 2,1 рази ($p<0,05$) за його відсутності, при НАСГ із СПЗ – у 2,1 рази проти 1,6 рази за його відсутності ($p<0,05$).

11. Включення до лікувальної програми алкогольного та неалкогольного стеатогепатиту із СПЗ 8 сеансів дискретного плазмаферезу сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестази (у межах 1,6-3,3 рази), вмісту у крові білірубину (у межах 2,9-6,3 рази), сечової кислоти (у 1,9 рази), заліза, феритину, трансферину, НТЗ (у межах 1,2-2,3 рази), загального ХС, ХС ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ, індексу атерогенності (у межах 1,3-1,7 рази), нормалізації показників вмісту в крові глюкози та інсуліну ($p<0,05$). Курс 8 сеансів дискретного плазмаферезу у хворих на АСГ та НАСГ із СПЗ сприяв зниженню індукції

надлишком заліза вільнорадикального пошкодження мембран з вірогідним зниженням інтенсивності процесів ПОЛ (у 1,5 рази), ОМБ (у 1,9 рази), ЕІ (у 1,8 рази), а також відновленню вмісту в крові ГВ (у 1,4 рази) ($p < 0,05$), зниженню інтенсивності фіброзування печінки зі зниженням анаболізму колагену (у 1,6 рази), гексозамінів (у 1,5 рази), деградації фукози (у 1,8 рази) ПМК ($p < 0,05$).

12. Застосування Гепадифу в комплексній терапії АСГ, НАСГ, СГ ЗЕ сприяло усуненню або істотному зниженню інтенсивності основних клінічних (астено-вегетативного, диспепсичного, холестатичного, гепато-, спленомегалії, стеатозу печінки) та біохімічних синдромів (цитолізу, мезенхімально-запального, холестазу, ПКН), що перевищило за ефективністю терапію фосфоліпідами у межах 1,3-4,3 рази ($p < 0,05$). Встановлено істотно вищу ефективність лікування з додаванням Гепадифу щодо усунення анемічного синдрому (у 6,0 рази) та корекції показників регуляції еритропоезу – вмісту в крові кобаламіну, еритропоетину ($p < 0,05$), ліпідного дистрес-синдрому, рівня глікемії та регуляції обміну глюкози, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

2. В алгоритм обстеження хворих на АСГ та НАСГ, а також стеатогепатит змішаної етіології, за умови виявлення анемічних станів, окрім розгорнутого клінічного аналізу крові, визначення біохімічних показників пошкодження та функціонального стану печінки, ліпідного спектру крові та глікемії, ступеня стеатозу гепатоцитів (Steato-test), доцільно включати визначення низки індексів еритропоезу (MCV, MCH, MCHC, кількість ретикулоцитів, ІВР), вмісту в крові заліза, феритину, трансферину, НТЗ, вмісту кобаламіну, фолієвої кислоти та еритропоєтину для диференціальної діагностики анемії.

3. До плану обстеження хворих на АСГ та НАСГ, а також стеатогепатит змішаної етіології із анемічними станами, що не мають пояснення (невідомої етіології), окрім проведення загальноприйнятих інструментальних методів дослідження (ультрасонографія печінки, селезінки, ЕГДФС), паразитарної панелі (виключення гельмінтозів), рекомендовано проведення дослідження на контамінацію *H. pylori* (стул-тест).

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

5. З метою активного лікування та запобігання прогресуванню АСГ, НАСГ, а також стеатогепатиту змішаної етіології за наявності синдрому перенавантаження залізом, для зниження активності запалення, цитолізу, оксидативного стресу, усунення проявів

ендогенної метаболічної інтоксикації (гіперсидеремії, гіперглікемії, гіпер- та дисліпідемії, гіперурикемії), разом із призначенням гіпокалорійної, ферум-елімінуючої дієти, модифікації способу життя (припинення зловживання алкогольними напоями), рекомендовано проведення 8 сеансів дискретного плазмаферезу упродовж 12-14 днів.

6. Хворим на АСГ, стеатогепатит змішаної етіології за коморбідності з анемічними станами (кобаламін-, фолієво-дефіцитна, анемія хронічного захворювання, синдром Ціве) до комплексної терапії, передбаченої уніфікованим протоколом, нормокалорійної дієти, слід додати препарат Гепадиф (Валартін Фарма ТОВ) (8,625 мг на 1 кг маси тіла, розчиненого у 400–500 мл 5% р-ну глюкози в/в крапельно упродовж 10 днів, далі в капсулах (per os по 2 капсули 3 рази в день упродовж 20-60 днів залежно від ступеня важкості анемії).

7. Хворим на НАСГ за коморбідності з ожирінням та анемічними станами (кобаламін-, фолієво-дефіцитною, анемією хронічного захворювання) до комплексної терапії, передбаченої уніфікованим протоколом, слід додати препарат Гепадиф (Валартін Фарма ТОВ) (per os по 2 капсули 3 рази в день упродовж 30-60 днів залежно від ступеня важкості анемії). За наявності контамінації *H. pylori* пацієнтам слід проводити ерадикаційну терапію *H. pylori* за програмою 3-компонентної терапії першої лінії (рабепразол 20 мг 2 рази в день, кларитроміцин по 0,5 г 2 рази в день, амоксицилін по 1 г 2 рази в день) упродовж 14 днів, що сприяє усуненню анемічних станів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Szabo G. More than meets the eye: severe alcoholic hepatitis can present as acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2018;69(2):269-71. doi: [10.1016/j.jhep.2018.05.031](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.031)
2. Губська ОЮ. Алкогольна хвороба печінки: міжнародні рекомендації та реальні можливості лікаря-практика. *Здоров'я України 21 сторіччя.* 2020;16:3.
3. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175-94. doi: [10.1038/ajg.2017.469](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.469)
4. Hug T. The International Liver Congress 2021. *Lancet. Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 10];6(9):P695. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(21\)00269-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(21)00269-7/fulltext) doi: [10.1016/S2468-1253\(21\)00269-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00269-7)
5. Скрипник ІМ. Алкогольна хвороба печінки: сучасний погляд на проблему. *Внутренняя медицина.* 2007;3(3):5-9.
6. Степанов ЮМ, Філіппова ОЮ. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу? *Гастроентерологія.* 2013;2(48):97-106.
7. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.11.2014 № 826 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2014[цитовано Сер 21]. Доступно: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ24038.html
8. Harrison-Findik DD, Schafer D, Klein E, Timchenko NA, Kulaksiz H, Clemens D, et al. Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. *J Biol Chem.* 2006;281(32):22974-82. doi: [10.1074/jbc.M602098200](https://doi.org/10.1074/jbc.M602098200)
9. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):740-51. doi: [10.1038/ajg.2016.453](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.453)
10. Михальчук ЛМ, Єфімов АС. Неалкогольна жирова хвороба печінки. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2010;2:71-82.

11. Чумак АА, Овсяннікова ЛМ, Кубашко АВ, Саркісова ЕО, Гасанова ОВ, Альохіна СМ, та ін. Особливості молекулярних механізмів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки. Український медичний часопис. 2013;6:33-40.

12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. doi: [10.1002/hep.29367](https://doi.org/10.1002/hep.29367)

13. Farting MJG, Malferheiner P, editors. Basic mechanisms of digestive diseases: The rationale for clinical management and prevention. Paris: John Libbey Eurotext; 2002. Poynard T, Ratziu V. Prevention of hepatocellular carcinoma; p. 115-24.

14. Хухліна ОС. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз. Український медичний часопис. 2006;1:89-96.

15. Hernandez Roman J, Siddiqui MS. The role of noninvasive biomarkers in diagnosis and risk stratification in nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Diabetes Metab* [Internet]. 2020[cited 2021 Apr 5];3(4):e00127. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/edm2.127> doi: [10.1002/edm2.127](https://doi.org/10.1002/edm2.127)

16. Степанов ЮМ, Філіппова ОЮ. Особливості перебігу стеатозу печінки і стеатогепатиту неалкогольного та алкогольного генезу у хворих із патологією біліарного тракту. Український терапевтичний журнал. 2011;2:38-44.

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

18. Пінський ЛЛ. Неалкогольний стеатогепатит – міждисциплінарна проблема. Здоров'я України. Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади. 2020;2:31-2.

19. Богуш ЛС. Алгоритм діагностики порушень обміну заліза у хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Проблеми здоров'я і екології. 2008;1:142-8.

20. Носкова КК, Мелькіна ЕС, Дроздов ВН. Распространенность и клинико-морфологические характеристики анемии у больных хроническими заболеваниями печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;10:8-11.

21. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Гринюк ОЄ. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування. Чернівці; 2018. 188 с.
22. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006;131(3):788-96. doi: [10.1053/j.gastro.2006.07.007](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.07.007)
23. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Corazza GR. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol*. 2018;182(3):319-29. doi: [10.1111/bjh.15254](https://doi.org/10.1111/bjh.15254)
24. Britton LJ, Subramaniam VN, Crawford DH. Iron and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8112-22. doi: [10.3748/wjg.v22.i36.8112](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8112)
25. Hutchinson C. A review of iron studies in overweight and obese children and adolescents: a double burden in the young? *Eur J Nutr*. 2016;55(7):2179-97. doi: [10.1007/s00394-016-1155-7](https://doi.org/10.1007/s00394-016-1155-7)
26. Ntandja Wandji LC, Gnemmi V, Mathurin P, Louvet A. Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP Rep [Internet]*. 2020[2021 Jul 22];2(3):100101. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267467/> doi: [10.1016/j.jhepr.2020.100101](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100101)
27. Виговська ЯІ. Анемія хронічних хвороб: патогенез, діагностика, лікування (лекція). *Український медичний часопис*. 2012;6:76-9.
28. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-43. doi: [10.1056/nejmra1401038](https://doi.org/10.1056/nejmra1401038)
29. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068-78. doi: [10.1002/ajh.24820](https://doi.org/10.1002/ajh.24820)
30. Docherty AB, Turgeon AF, Walsh TS. Best practice in critical care: anaemia in acute and critical illness. *Transfus Med*. 2018;28(2):181-9. doi: [10.1111/tme.12505](https://doi.org/10.1111/tme.12505)
31. Fraenkel PG. Anemia of inflammation: a review. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):285-96. doi: [10.1016/j.mcna.2016.09.005](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.005)

32. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol*. 2013;50(3):232-8. doi: [10.1053/j.seminhematol.2013.06.006](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.006)
33. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):500-10. doi: [10.1038/nri3863](https://doi.org/10.1038/nri3863)
34. Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1148-57. doi: [10.1056/NEJMra1804281](https://doi.org/10.1056/NEJMra1804281)
35. Ganz T. Erythropoietic regulators of iron metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:69-74. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.003](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.003)
36. Gerjevic LN, Liu N, Lu S, Harrison-Findik DD. Alcohol activates TGF-beta but inhibits BMP receptor-mediated SMAD signaling and SMAD4 binding to hepcidin promoter in the liver. *Int J Hepatol [Internet]*. 2012[cited 2021 Aug 11];2012:459278. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijh/2012/459278/> doi: [10.1155/2012/459278](https://doi.org/10.1155/2012/459278)
37. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011; 589(6):1251-8. doi: [10.1113/jphysiol.2010.195057](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057)
38. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: [10.1136/gutjnl-2016-312288](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288)
39. Milic S, Mikolasevic I, Orlic L, Devcic E, Starcevic-Cizmarevic N, Stimac D, et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. *Med Sci Monit*. 2016;22:2144-51. doi: [10.12659/msm.896494](https://doi.org/10.12659/msm.896494)
40. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):671-81. doi: [10.1016/j.hoc.2014.04.005](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.04.005)
41. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA*. 2020;323(12):1175-83. doi: [10.1001/jama.2020.2298](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298)
42. Theurl I, Hilgendorf I, Nairz M, Tymoszuk P, Haschka D, Asshoff M, et al. On-demand erythrocyte disposal and iron recycling requires transient macrophages in the liver. *Nat Med*. 2016;22(8):945-51. doi: [10.1038/nm.4146](https://doi.org/10.1038/nm.4146)
43. Torino AB, Gilberti Mde F, da Costa E, de Lima GA, Grotto HZ. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte parameters as indicative of iron deficiency in patients with anemia

of chronic disease. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015;37(2):77-81. doi: [10.1016/j.bjhh.2015.02.004](https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.02.004)

44. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. Blood. 2016;127(23):2809-13. doi: [10.1182/blood-2015-12-639112](https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-639112)

45. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2010;16(7):886-96. doi: [10.3748/wjg.v16.i7.886](https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i7.886)

46. van Santen S, de Mast Q, Oosting JD, van Ede A, Swinkels DW, van der Ven AJ. Hematologic parameters predicting a response to oral iron therapy in chronic inflammation. Haematologica [Internet]. 2014[cited 2021 Jul 15];99(9):e171-3. Available from: <https://haematologica.org/article/view/7157> doi: [10.3324/haematol.2014.106799](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.106799)

47. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 2019;133(1):40-50. doi: [10.1182/blood-2018-06-856500](https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500)

48. Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. Semin Hematol. 2015;52(4):313-20. doi: [10.1053/j.seminhematol.2015.07.004](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.07.004)

49. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2012;55(1):77-85. doi: [10.1002/hep.24706](https://doi.org/10.1002/hep.24706)

50. Pietrangelo A. Iron and the liver. Liver Int. 2016;36(Suppl 1):116-23. doi: [10.1111/liv.13020](https://doi.org/10.1111/liv.13020)

51. Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic landscape for NAFLD in 2020. Gastroenterology. 2020;158(7):1984-98. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.051](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.051)

52. Осадчук ЗВ, Акоюян ГР, Макух ГВ, Ковалів ІБ, Кіцера НІ, Ячмінська НМ. Комплексна діагностика спадкового гемохроматозу. Український медичний часопис. 2014;4:133-5.

53. Савченко ВГ, редактор. Национальные клинические рекомендации перегрузка железом: диагностика и лечение. Москва; 2018. 14 с.

54. Мехтиев СН, Мехтиева ОА. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. Лечащий врач

- [Интернет]. 2017[цитировано 2021 Авг 14];12. Доступно: <https://www.lvrach.ru/2017/12/15436872>
55. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53(1):3-22. doi: [10.1016/j.jhep.2010.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.001)
56. Лукина ЕА, Деженкова АВ. Метаболизм железа в норме и при патологии. *Клиническая онкогематология.* 2015;8(4):355-61.
57. Bloomer SA, Brown KE. Iron-Induced Liver Injury: A Critical Reappraisal. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 12];20(9):2132. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2132> doi:[10.3390/ijms20092132](https://doi.org/10.3390/ijms20092132)
58. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1202-18. doi: [10.14309/ajg.0000000000000315](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000315)
59. Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Inherited iron overload disorders. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 27];5:25. Available from: <https://tgh.amegroups.com/article/view/5608/html> doi: [10.21037/tgh.2019.11.15](https://doi.org/10.21037/tgh.2019.11.15)
60. Stremmel W, Karner M, Manzhali E, Gilles W, Herrmann T, Merle U. Liver and iron metabolism-a comprehensive hypothesis for the pathogenesis of genetic hemochromatosis. *Z Gastroenterol.* 2007;45(1):71-5. doi: [10.1055/s-2006-927398](https://doi.org/10.1055/s-2006-927398)
61. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med.* 2012;366(4):348-59. doi: [10.1056/NEJMra1004967](https://doi.org/10.1056/NEJMra1004967)
62. Михайлик ОМ, Лубянова ІП. Нові напрямки в діагностиці вторинного гемохроматозу, який розвивається в умовах підвищеного надходження заліза в організм. *Современные проблемы токсикологии* [Интернет]. 2001[цитовано 2021 Сер 14];1. Доступно: http://medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2001/01_4_17.htm
63. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ. Вплив гліциризину в комбінації з гліцином і метіоніном на стан компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивність фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок. *Сучасна гастроентерологія.* 2017;5:29-35.
64. Анохина ГА, Харченко НВ. Митохондриальные нарушения, их роль в патогенезе жировой болезни печени и особенности лечения. *Здоров'я України.* 2012;1:58-9.

65. Харченко НВ, Анохина ГА, Харченко ВВ, Опанасюк НД, Лопух ИЯ. Патогенетическое обоснование применения препарата «Гепадиф®» у больных неалкогольным стеатогепатитом. Сучасна гастроентерологія. 2011;6: 66-72.

66. Бабак ОЯ, Лапшина ЕА. Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови. Сучасна гастроентерологія. 2016;2:15-20.

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

68. Мырзабаева НА. Гепадиф® в гепатологической практике: достижения, перспективы (обзор литературы). Medicine. 2015;10:76-80.

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

70. Якименко ОО, Аппельханс ОЛ, Мазніченко ЄО. Корекція морфофункціонального стану печінки при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті з гіперхолестеринемією. Світ медицини та біології. 2019;3:239-44. doi: [10.26724/2079-8334-2019-3-69-239-244](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-3-69-239-244)

71. Вовк ЕИ. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: что? где? когда? РМЖ. 2011;19(17):1038-46.

72. Звягинцева ТД, Глущенко СВ. Современные принципы диагностики и лечения неалкогольного стеатогепатита. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2015;4:42-3.

73. Півторак КВ. Особливості фармакотерапії неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням. ЗМЖ. 2017;19(4):520-4. doi: [10.14739/2310-1210.2017.4.105301](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.4.105301)

74. Селивестров ПВ, Радченко ВГ. Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(4):39-44.

75. Mitchell MC, Friedman LS, McClain CJ. Medical management of severe alcoholic hepatitis: expert review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):5-12. doi: [10.1016/j.cgh.2016.08.047](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.047)

76. Присяжнюк ВП, Волошин ОІ. Клінічно-патогенетичні, вікові, гендерні, генетичні аспекти неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічного гепатиту невірусного походження без і з коморбідним гіпотирозом; удосконалення їх лікування. *Львівський клінічний вісник*. 2018;(3):8-23 doi: [10.25040/lkv2018.03.008](https://doi.org/10.25040/lkv2018.03.008)

77. Хазанов АИ. Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005;15(2):26-32.

78. Adams LA, Sanderson SS, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005;42(1):132-8. doi: [10.1016/j.jhep.2004.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.09.012)

79. Величко ВІ, Колотвіна ЛІ, Гур'єв АМ, Колотвін АО. Ожиріння й неалкогольна жирова хвороба печінки з позиції кардіоваскулярного ризику в практиці сімейного лікаря. *Медицина транспорту України*. 2014;1:79-82.

80. Семендяева МЕ. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема. *Клиническая практика*. 2012;2:71-80.

81. Радченко ОМ, Комариця ОЙ. Сучасні погляди на стеатоз печінки: ігнорувати чи лікувати? *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2021;1:48-50.

82. Andronescu CI, Purcarea MR, Babes PA. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *J Med Life*. 2018;11(1):20-3.

83. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20. doi: [10.1038/nrgastro.2017.109](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109)

84. Lopez-Velazquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez- Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):166-78.

85. Saab S, Manne V, Nieto J, Schwimmer JB, Chalasani NP. Nonalcoholic fatty liver disease in Latinos. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):5-12. doi: [10.1016/j.cgh.2015.05.001](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.001)
86. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;55(6):2005-23. doi: [10.1002/hep.25762](https://doi.org/10.1002/hep.25762)
87. Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, et al. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res*. 2015;45(3):269-78. doi: [10.1111/hepr.12351](https://doi.org/10.1111/hepr.12351)
88. Rich NE, Oji S, Mufti AR, Browning JD, Parikh ND, Odewole M, et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(2):198-210. doi: [10.1016/j.cgh.2017.09.041](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.041)
89. Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, Yu X, White D, El-Serag HB. Trends in the burden of nonalcoholic fatty liver disease in a United States cohort of veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):301-8. doi: [10.1016/j.cgh.2015.08.010](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.010)
90. Soresi M, Noto D, Cefalù AB, Martini S, Vigna GB, Fonda M, et al. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis society. *Acta Diabetol*. 2013;50(2):241-9. doi: [10.1007/s00592-012-0406-1](https://doi.org/10.1007/s00592-012-0406-1)
91. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: [10.1002/hep.28431](https://doi.org/10.1002/hep.28431)
92. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005;172(7):899-905. doi: [10.1503/cmaj.045232](https://doi.org/10.1503/cmaj.045232)
93. Вірстюк НГ. Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічних гепатитів та розвитку цирозу печінки, диференційовані методи лікування [автореферат]. Івано-Франківськ; 2002. 44 с.

94. Szabo G. Clinical trial design for alcoholic hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2017;37(4):332-42. doi: [10.1055/s-0037-1608788](https://doi.org/10.1055/s-0037-1608788)
95. Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, Abrams GA. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology.* 2005;42(3):650-6. doi: [10.1002/hep.20818](https://doi.org/10.1002/hep.20818)
96. Diehl AM. Fatty liver, hypertension, and the metabolic syndrome. *Gut.* 2004;53(7):923-4. doi: [10.1136/gut.2003.037309](https://doi.org/10.1136/gut.2003.037309)
97. Каминский А. Ожирение: эпидемиология, риск для здоровья, классификация и формы распределения жировой ткани. *Ліки України.* 2005;2:37-41.
98. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(4):E906-16. doi: [10.1152/ajpendo.00117.2003](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00117.2003)
99. Mager DR, Roberts EA. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ.* 2005;173(7):735. doi: [10.1503/cmaj.1050122](https://doi.org/10.1503/cmaj.1050122)
100. Воробьев ПА. Анемический синдром в клинической практике. Москва: Ньюдиамед; 2001. 165 с.
101. Pavliukovych ND, Pavliukovych OV, Buriak OG, Tkach YeP. Retrospective analysis of anemic syndrome in patients with chronic heart ailure. *The Unity of Science.* 2017;3:71-5.
102. Wood MJ, Gadd VL, Powell LW, Ramm GA, Clouston AD. Ductular reaction in hereditary hemochromatosis: the link between hepatocyte senescence and fibrosis progression. *Hepatology.* 2014;59(3):848-57. doi: [10.1002/hep.26706](https://doi.org/10.1002/hep.26706)
103. Hagström H, Nasr P, Bottai M, Ekstedt M, Kechagias S, Hultcrantz R, et al. Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease after 16 years of follow-up. *Liver Int.* 2016;36(11):1688-95. doi: [10.1111/liv.13144](https://doi.org/10.1111/liv.13144)
104. Владимиров ЮА, Арчаков АМ. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва: Наука; 1972. 252 с.
105. Хухліна ОС, Антонів АА, Кузьмінська ОБ, Ляхович ОД, Мандрик ОЄ. Інтенсивність фіброзоутворення у печінці у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння I-II ступеня та хронічну хворобу нирок. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;2:147-51.

106. Prsyazhnyuk V, Sydorчук L, Sydorчук R, Prsyazhniuk I, Bobkovych K, Buzdugan I, et al. Glutathione-S-transferases genes-promising predictors of hepatic dysfunction. *World J Hepatol.* 2021;13(6):620-33. doi: [10.4254/wjh.v13.i6.620](https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i6.620)
107. Philippe M-A, Ruddell R-G, Ramm G-A. Role of iron in hepatic fibrosis: one piece in the puzzle. *World J Gastroenterol.* 2007;13(35):4746-54. doi: [10.3748/wjg.v13.i35.4746](https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i35.4746)
108. Анохина ГА, Харченко ВВ. Патогенетические аспекты профилактики и лечения фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Сучасна гастроентерологія.* 2013;4:82-6.
109. Дуданова ОП, Шиповская АА, Курбатова ИВ. Апоптоз гепатоцитов при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;157(9):81-5.
110. Еремина ЕЮ. Гемохроматоз. *Практическая медицина.* 2015;7:40-4.
111. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-34. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
112. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
113. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*[Internet]. 2020[cited 2021 May 17];34(10):e23618. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23618> doi: [10.1002/jcla.23618](https://doi.org/10.1002/jcla.23618)
114. Фадеевко ГД. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение. *Сучасна гастроентерол.* 2003;3:9-16.
115. Соломенцева ТА. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение. *Сучасна гастроентерол.* 2004;6:25-9.
116. Мансуров ХХ, Мироджов ГК, Мансурова ФХ, Одинаев РИ, Хужамуратов МХ. Клинико-морфологические особенности неалкогольного стеатогепатита. *Клиническая медицина.* 2005;83(4):37-40.

117. Богомолов ПО, Шульпекова ЮО. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатология. 2004;3:20-3.

118. Циммерман ЯС. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты. Клиническая медицина. 2004;82(7):9-14.

119. Ивашкин ВТ, редактор. Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение. Москва; 2004. Буеверов АО. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общность и различия; с. 32-43.

120. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. Diabetes Care. 2003;26(5):1362-8. doi: [10.2337/diacare.26.5.1362](https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1362)

121. Hookman P, Barkin JS. Current biochemical studies of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis suggest a new therapeutic approach. Am J Gastroenterol. 2003;98(9): 2093-7. doi: [10.1111/j.1572-0241.2003.07670.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07670.x)

122. Степанов ЮМ, Филиппова АЮ. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на проблему. Мистецтво лікування. 2005;3:58-63.

123. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. Clin Chem. 2000;46(12):2050-68. doi: [10.1093/clinchem/46.12.2050](https://doi.org/10.1093/clinchem/46.12.2050)

124. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical prediction rules and blood-based biomarkers. J Hepatol. 2018;68(2):305-15. doi: [10.1016/j.jhep.2017.11.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.013)

125. Пасиешвили ЛМ, Бобров ЛН, Шапкин ВЕ. Варианты поражения гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом. Врачебная практика. 2002;1:36-8.

126. Медведева ИВ, Дороднева ВФ, Пугачева ТА. Особенности липидного профиля плазмы крови у больных с метаболическим синдромом и манифестным нарушением углеводного обмена. Терапевтический архив. 2003;10:21-3.

127. Kiss L, Fűr G, Mátrai P, Hegyi P, Ivány E, Cazacu IM, et al. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-

analysis. Sci Rep [Internet]. 2018[cited 2021 Jul 29];8(1):14096. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-32337-x> doi: [10.1038/s41598-018-32337-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-32337-x)

128. Guo YY, Li HX, Zhang Y, He WH. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities. *Discov Med*. 2019;27(147):101-9.

129. Цыганкова ОВ, Ожиганова НВ, Кашталап ВВ, Байрамова СС, Латынцева ЛД. Гипертриглицеридемия - мультидисциплинарная проблема современной медицины. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4):114-23. doi: [10.17802/2306-1278-2020-9-4-114-123](https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-4-114-123)

130. Hsiao TJ, Chen JC, Wang JD. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(1):167-72. doi: [10.1038/sj.ijo.0802519](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802519)

131. D'Souza RF, Feakins R, Mears L, Sabin CA, Foster GR. Relationship between serum ferritin, hepatic iron staining, diabetes mellitus and fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(5):519-24. doi: [10.1111/j.1365-2036.2005.02382.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02382.x)

132. Ataseven H, Yildirim MH, Yalniz M, Bahcecioglu IH, Celebi S, Ozercan IH. The value of ultrasonography and computerized tomography in estimating the histopathological severity of nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005;68(2):221-5.

133. Динник ОБ, Михальчишин ГП, Кобиляк НМ, Боднар ПМ. Жорсткість печінки за даними зсувнохвильової еластографії у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від активності процесу НАЖХП. *Гастроентерологія*. 2014;3:24-9.

134. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Москва: ГЭОТАР-Мед; 1999. 864 с.

135. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*. 2005;54(1):122-7. doi: [10.1136/gut.2003.036566](https://doi.org/10.1136/gut.2003.036566)

136. Буеверов АО, Маевская МВ. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003;3:2-7.

137. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. Hum Pathol. 2004;35(9):1070-82. doi: [10.1016/j.humpath.2004.04.017](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.04.017)

138. Шульпекова ЮО. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012;22(1):45-56.

139. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. Hepatology. 2004;39(6):1647-54. doi: [10.1002/hep.20251](https://doi.org/10.1002/hep.20251)

140. Dam-Larsen S, Franzmann MB, Christoffersen P, Larsen K, Becker U, Bendtsen F. Histological characteristics and prognosis in patients with fatty liver. Scand J Gastroenterol. 2005;40(4):460-7. doi: [10.1080/00365520510012217](https://doi.org/10.1080/00365520510012217)

141. Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2004;40(2):475-83. doi: [10.1002/hep.20323](https://doi.org/10.1002/hep.20323)

142. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis. 2004;24(1):3-20. doi: [10.1055/s-2004-823098](https://doi.org/10.1055/s-2004-823098)

143. Gramlich T, Kleiner DE, McCullough AJ, Matteoni CA, Voparai N, Younossi ZM. Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. Hum Pathol. 2004;35(2):196-9. doi: [10.1016/j.humpath.2003.09.018](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2003.09.018)

144. Di Sario A, Feliciangeli G, Bendia E, Benedetti A. Diagnosis of liver fibrosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004;8(1):11-8.

145. Родина АС, Шубина МЭ, Курбатова ИВ, Топчиева ЛВ, Дуданова ОП. Печеночно-клеточное повреждение и воспаление при разных формах алкогольной болезни печени. Терапевтический архив. 2021;93(1):15-9. doi: [10.26442/00403660.2021.01.200587](https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200587)

146. Mayo Foundation for Medical Education and Research. The Alcoholic Liver Disease/Nonalcoholic Fatty Liver Disease Index (ANI). Transplant Medicine [Internet].

2021[cited 2021 Sep 10]. Available from: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10.html>

147. Khukhlina OS, Kuzminska OB, Antoniv AA, Kopchuk TH, Melnychuk SP. The cytokeratin 18, adiponectin and leptin levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis and coronary heart disease. Archives of the Balkan Medical Union. 2019;54(3):461-6. doi: [10.31688/ABMU.2019.54.3.09](https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.3.09)

148. Динник НВ. Застосування неінвазивних біомаркерів та місце цитокератину 18 у діагностиці пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2016;2:12-8.

149. Шиповская АА, Курбатова ИВ, Дуданова ОП. Диагностическая роль фрагментов цитокератина-18 при неалкогольной жировой болезни печени. Клиническая медицина. 2017;95(10):923-7.

150. Arab JB, Arrese M, Trauner M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Annu Rev Pathol. 2018;13:32-50. doi: [10.1146/annurev-pathol-020117-043617](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043617)

151. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004;40(6):1387-95. doi: [10.1002/hep.20466](https://doi.org/10.1002/hep.20466)

152. Patel YA, Gifford EJ, Glass LM, Turner MJ, Han B, Moylan CA, et al. Identifying nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis in the veterans health administration. Dig Dis Sci. 2018;63(9):2259-66. doi: [10.1007/s10620-018-5123-3](https://doi.org/10.1007/s10620-018-5123-3)

153. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. Science. 2011;332(6037):1519-23. doi: [10.1126/science.1204265](https://doi.org/10.1126/science.1204265)

154. Хиць А. Спадковий гемохроматоз: рекомендації ACG 2019. Український медичний часопис. 2020;1:1-5.

155. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest. 2004;113(9):1271-6. doi: [10.1172/JCI20945](https://doi.org/10.1172/JCI20945)

156. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. Blood. 2005;106(6):2196-9. doi: [10.1182/blood-2005-04-1766](https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1766)

157. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, Konca C, Gulbahar O, Ozturk MA, et al. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2009;48(6):421-6. doi: [10.2169/internalmedicine.48.1578](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1578)
158. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122(2-3):78-86. doi: [10.1159/000243791](https://doi.org/10.1159/000243791)
159. Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin. *Transfus Clin Biol*. 2005;12(2):123-30. doi: [10.1016/j.tracli.2005.04.017](https://doi.org/10.1016/j.tracli.2005.04.017)
160. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(6):1906-10. doi: [10.1073/pnas.0409808102](https://doi.org/10.1073/pnas.0409808102)
161. Maes K, Nemeth E, Roodman GD, Huston A, Esteve F, Freytes C, et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood*. 2010;116(18):3635-44. doi: [10.1182/blood-2010-03-274571](https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-274571)
162. Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology*. 2011;140(4):1261-71. doi: [10.1053/j.gastro.2010.12.037](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.12.037)
163. Кляритская ИЛ, Максимова ЕВ. Клинические практические рекомендации по ведению пациентов с гемохроматозом. *Кримський терапевтичний журнал*. 2012;(2):41-6.
164. Sousa L, Oliveira MM, Pessôa MTC, Barbosa LA. Iron overload: Effects on cellular biochemistry. *Clin Chim Acta*. 2020;504:180-9. doi: [10.1016/j.cca.2019.11.029](https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.029)
165. Mao L, Zhao T, Song Y, Lin L, Fan X, Cui B, et al. The emerging role of ferroptosis in non-cancer liver diseases: hype or increasing hope? *Cell Death Dis* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 10];11(7):518. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-2732-5.pdf> doi: [10.1038/s41419-020-2732-5](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2732-5)
166. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 18];11:88. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-2298-2.pdf> doi: [10.1038/s41419-020-2298-2](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2)
167. Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:130-43. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043)

168. Gao M, Yi J, Zhu J, Minikes AM, Monian P, Thompson CB, al. Role of Mitochondria in Ferroptosis. *Mol Cell*. 2019;73(2):354-63. doi: [10.1016/j.molcel.2018.10.042](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.042)
169. Stockwell BR, Jiang X, Gu W. Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends Cell Biol*. 2020;30(6):478-90. doi: [10.1016/j.tcb.2020.02.009](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.02.009)
170. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(4):266-82. doi: [10.1038/s41580-020-00324-8](https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8)
171. Kong Z, Liu R, Cheng Y. Artesunate alleviates liver fibrosis by regulating ferroptosis signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:2043-53. doi: [10.1016/j.biopha.2018.11.030](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.030)
172. Capelletti MM, Manceau H, Puy H, Peoc'h K. Ferroptosis in Liver Diseases: An Overview. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 05];21(14):4908. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404091/pdf/ijms-21-04908.pdf> doi: [10.3390/ijms21144908](https://doi.org/10.3390/ijms21144908)
173. Kim KM, Cho SS, Ki SH. Emerging roles of ferroptosis in liver pathophysiology. *Arch Pharm Res*. 2020;43(10):985-96. doi: [10.1007/s12272-020-01273-8](https://doi.org/10.1007/s12272-020-01273-8)
174. Хухліна ОС, Антонів АА, Кузьмінська ОБ, Антофійчук МП, Данилишин ТМ. Інтенсивність ендогенної інтоксикації, оксидативного стресу та факторів системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від форми хронічної хвороби нирок. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018;18(1):124-30.
175. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med*. 2011;364(2):146-56. doi: [10.1056/NEJMct1004810](https://doi.org/10.1056/NEJMct1004810)
176. Shojaie L, Iorga A, Dara L. Cell death in liver diseases: a review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 03];21(24):9682. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7766597/pdf/ijms-21-09682.pdf> doi: [10.3390/ijms21249682](https://doi.org/10.3390/ijms21249682)
177. Delli Bovi AP, Marciano F, Mandato C, Siano MA, Savoia M, Vajro P. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. An updated mini review. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021[cited 2021 Jun 29];8:595371. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952971/pdf/fmed-08-595371.pdf> doi: [10.3389/fmed.2021.595371](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.595371)

178. Khukhlina O, Antoniv A, Kanovska L, Matushchak M, Vivsyannuk V. Intensity of the antioxidant protection system and oxidative stress factors in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease. *Georgian Medical News*. 2018;276:71-6.

179. Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2):286-91. doi: [10.1111/j.1572-0241.2004.04049.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04049.x)

180. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):221-30. doi: [10.1056/nejmoa073286](https://doi.org/10.1056/nejmoa073286)

181. Abughanimeh O, Kaur A, Numan L, Bahaj W, Madhusudhana S. Zieve's syndrome: an under-reported cause of anemia in alcoholics. *Cureus* [Internet]. 2019[cited 2021 Sep 05];11(2):e4121. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478496/pdf/cureus-0011-00000004121.pdf> doi: [10.7759/cureus.4121](https://doi.org/10.7759/cureus.4121)

182. Choudhry F, Kathawa J, Kerton K, Farshadsefat S, Piper M. Zieve's Syndrome Presenting With Severe Hypertriglyceridemia. *ACG Case Rep J* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 21];6(7):e00133. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722365/pdf/ac9-6-e00133.pdf> doi: [10.14309/crj.0000000000000133](https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000133)

183. Cruz C, Bassett J, Reed W. Zieve's syndrome: autoimmune hemolytic anemia associated with alcoholic liver disease and hyperlipidemia. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S186.

184. Senatore FJ, McDonald K. Pitfalls of treating alcoholic hepatitis: recognizing hemolytic anemia in Zieve's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):577-9. doi: [10.1038/ajg.2016.25](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.25)

185. Shukla S, Sitrin M. Hemolysis in acute alcoholic hepatitis: Zieve's syndrome. *ACG Case Rep J*. 2015;2(4):250-1. doi: [10.14309/crj.2015.75](https://doi.org/10.14309/crj.2015.75)

186. Tong KY, Ryan RC. Hemolytic anemia presenting with jaundice, cirrhosis and dyslipidemia in Zieve's syndrome: a case report. *Louisiana AFP*. 2011;5:12.

187. Hashmi S, Allison MG, McCurdy MT, Reed RM. Hyperbilirubinaemia and haemolytic anaemia in acute alcoholic hepatitis: there's oil in them thar veins. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2014[cited 2021 Jul 28];2014:bcr2014203804. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992595/pdf/bcr-2014-203804.pdf> doi: [10.1136/bcr-2014-203804](https://doi.org/10.1136/bcr-2014-203804)

188. Liu MX, Wen XY, Leung YK, Zheng YJ, Jin MS, Jin QL, et al. Hemolytic anemia in alcoholic liver disease: Zieve syndrome. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8742. doi: [10.1097/MD.00000000000008742](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008742)

189. Nath S, Peck JR. Hemolytic anemia in alcohol-induced liver disease: a case report on Zieve's syndrome. *Int J Blood Res Disord* [Internet]. 2015[cited 2021 Jul 14];2:1. Available from: <https://clinmedjournals.org/articles/ijbrd/ijbrd-2-011.pdf>

190. Хухліна ОС, Мандрик ОЄ, Антонів АА. Ефективність комплексного застосування гепадифу, езетролу та фозиноприлу при неалкогольному стеатогепатиті у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії. *Запорожский медицинский журнал*. 2013;5:60-3.

191. Хухліна ОС, Мандрик ОЄ, Дрозд ВЮ, Гайдичук ВС, Косар ЛЮ. Застосування комплексу засобів езетімібу, гепадифу, та фозиноприлу для корекції артеріального тиску та ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічну хворобу II стадії. *Wiadomosci Lekarskie*. 2014;67(2 Cz II):269-72.

192. Лазебник ЛБ, Радченко ВГ, Голованова ЕВ, Звенигородская ЛА, Конев ЮВ, Селиверстов ПВ, и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;138(2):22-37.

193. Звягинцева ТД, Чернобай АИ, Глущенко СВ. Неалкогольный стеатогепатит: современные взгляды на проблему. In: *Proceedings II International Scientific and Practical Conference Scientific achievements of modern society*; 2019 Oct 9-11; Liverpool, United Kingdom. Liverpool; 2019, p. 382-90.

194. Хухліна ОС, Мандрик ОЄ, Антонів АА. Ефективність комплексного застосування гепадифу, езетролу та фозиноприлу при неалкогольному стеатогепатиті у

пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії. Запорожский медицинский журнал. 2013;5:60-3.

195. Мойсеенко ВО, Манжалій ЕГ. Досвід застосування препарату Гепадиф® у лікуванні печінкової енцефалопатії при хронічних захворюваннях печінки. Практикуючий лікар. 2015;1:35-9.

196. Якименко ОО, Аппельханс ОЛ, Мазніченко ЄО. Корекція морфофункціонального стану печінки при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті з гіперхолестеринемією. Світ медицини та біології. 2019;3:239-44. doi: [10.26724/2079-8334-2019-3-69-239-244](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-3-69-239-244)

197. Мандрик ОЄ, Вілігорська КВ, Дрозд ВЮ. Застосування комплексу засобів гепадифу, езетемібу та фозиноприлу на перебіг неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та гіпертонічну хворобу II стадії. The Unity of Science. 2016;1:251-4.

198. Гайдукова СМ, Коломоєць МЮ, Видиборець СВ, Антофійчук МП, Ковалкіна ЛО, Попович ЮЮ. Трансфузіологічна допомога у лікувальному закладі. Київ; 2004. 246 с.

199. Раимжанов АР, Раимжанов АА. Лечебный плазмаферез. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2017;2:134-40.

200. Шварц Дж, Падманабхан А, Акви Н, Балоган РА, Коннелли-Смит Л, Делани М. и др. Рекомендации по применению терапевтического афереза в клинической практике – доказательный подход редакционного комитета Американского сообщества по аферезу: седьмой специальный выпуск (часть II). Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2017;3(2):207-43.

201. Шварц Дж, Падманабхан А, Акви Н, Балоган РА, Коннелли-Смит Л, Делани М. и др. Рекомендации по применению терапевтического афереза в клинической практике – доказательный подход редакционного комитета Американского сообщества по аферезу: седьмой специальный выпуск (часть I). Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2017;3(1):113-35.

202. Морозов АС, Бессонов ИВ, Нуждина АВ, Писарев ВМ. Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор). Общая реаниматология. 2016;12(6):82-107. doi: [10.15360/1813-9779-2016-6-82-107](https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-6-82-107)

203. Морозова ТГ, Литвинова ИА, Денисова ТП. Алкогольный цирроз печени: повышение эффективности терапии. Вестник Смоленской медицинской академии. 2011;1:45-8.

204. Соловьева ИН, Михайлов ЮЕ, Андрианова МЮ. Дискретный плазмаферез при ишемической болезни сердца. Терапевтический архив. 2014;86(8):13-7.

205. Баярсайхан Д, Намсрай А, Сандаг Ц, Содном Ю. Краткосрочные результаты эфферентной терапии при дислипидемии. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2018;1:25-8.

206. Абдулганиева ДИ, Фейсханова ЛИ, Галимова ИР, Терехова СН, Хасанов АА, Одинцова АХ, и др. Трудности ведения беременной пациентки с семейной гипертриглицеридемией: клинический случай. Практическая медицина. 2017;8:9-12.

207. Ewald N, Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. Clin Res Cardiol Suppl. 2012;7(Suppl 1):31-5. doi: [10.1007/s11789-012-0042-x](https://doi.org/10.1007/s11789-012-0042-x)

208. Tonial CT, Garcia PCR, Schweitzer LC, Costa CAD, Bruno F, Fiori HH, et al. Cardiac dysfunction and ferritin as early markers of severity in pediatric sepsis. J Pediatr (Rio J). 2017;93(3):301-7. doi: [10.1016/j.jpeds.2016.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.006)

209. Rosário C, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome. Isr Med Assoc J. 2014;16(10):664-5.

210. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. BMC Med [Internet]. 2013[cited 2021 Jul 27];11:185. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3751883/pdf/1741-7015-11-185.pdf> doi: [10.1186/1741-7015-11-185](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-185)

211. Simon DW, Aneja R, Carcillo JA, Halstead ES. Plasma exchange, methylprednisolone, IV immune globulin, and now anakinra support continued PICU equipoise in management of hyperferritinemia-associated sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome/secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. Pediatr Crit Care Med. 2014;15(5):486-8. doi: [10.1097/PCC.0000000000000098](https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000098)

212. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? Autoimmun Rev [Internet]. 2020[cited 2021

Jul 11];19(7):102573. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199723/pdf/main.pdf> doi:
[10.1016/j.autrev.2020.102573](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573)

213. Проданчук МГ, Балан ГМ, Курділь НВ, Жмілько ПГ, Бубало НМ. Погляд токсикологів на механізми формування вірусіндукованих гемоглобінопатій і токсичного пневмоніту зі системною гіпоксемією при COVID-19 та обґрунтування раціональних методів детоксикації. Український журнал проблем токсикології. 2020;1:23-41. doi: [10.33273/2663-4570-2020-88-1-23-41](https://doi.org/10.33273/2663-4570-2020-88-1-23-41)

214. Lian T. Guide to the prevention and treatment of new coronavirus infection COVID-19 [Internet]. The First Academic Clinic of the University School of Medicine of Zhejiang Province; 2020[cited 2021 Aug 23]. 67 p. Available from: <http://meghalayaonline.gov.in/covid/images/materials/handbook.pdf>

215. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020;49(1):147-57. doi: [10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02](https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02)

216. Ma J, Xia P, Zhou Y, Liu Z, Zhou X, Wang J, et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. Clin Immunol [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 05];214:108408. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118642/pdf/main.pdf> doi:
[10.1016/j.clim.2020.108408](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108408)

217. Dilken O, Ince C, van der Hoven B, Thijsse S, Ormskerk P, de Geus HRH. Successful Reduction of Creatine Kinase and Myoglobin Levels in Severe Rhabdomyolysis Using Extracorporeal Blood Purification (CytoSorb®). Blood Purif. 2020;49(6):743-7. doi: [10.1159/000505899](https://doi.org/10.1159/000505899)

218. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. Crit Care [Internet]. 2017[cited 2021 Jul 12];21(1):74. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5366999/pdf/13054_2017_Article_1662.pdf doi: [10.1186/s13054-017-1662-9](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1662-9)

219. Akil A, Ziegeler S, Reichelt J, Rehers S, Abdalla O, Semik M, et al. Combined Use of CytoSorb and ECMO in Patients with Severe Pneumogenic Sepsis. Thorac Cardiovasc Surg. 2021;69(3):246-51. doi: [10.1055/s-0040-1708479](https://doi.org/10.1055/s-0040-1708479)

220. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

221. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402. doi: [10.1016/j.jhep.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004)

222. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2021[cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>

223. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8:402-24. doi: [10.1159/000442721](https://doi.org/10.1159/000442721)

224. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30.07.2010 № 647 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2010[цитовано 2021 Лип 13]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0647282-10#Text>

225. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів за стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.11.2015 № 709 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2015[цитовано 2021 Лип 09]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0709282-15#Text>

226. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА, Поротов ИГ. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы медицинской химии.* 1995;41(1):24-6.

227. Мецишен ІФ. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. *Буковинський медичний вісник.* 1998;2(1):156-8.

228. Мецишен ИФ, Петрова ИВ. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония. *Украинский биохимический журнал.* 1983;55(5):571-3.

229. Мецишен ІФ, Хавич ОО, Григор'єва НП. Глутатионова система організму

людини. Хист. 1997;1:165-73.

230. Королюк МА, Иванова МИ, Майорова ИГ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-9.

231. Габриэлян НИ, Левицкий ЭР, Дмитриев АА. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях. Москва; 1985. 20 с.

232. Тетянец СС. Методик определения свободного оксипролина в сыворотке крови. Лабораторное дело. 1985;1:61-2.

233. Осадчук МА. Методы исследования оксипролина в крови и моче. Лабораторное дело. 1979;8:456-8.

234. Архипова ОГ, редактор. Методы исследования в профпатологии. Москва: Медицина; 1988, с. 26-8

235. Шараев ПН, Стрелков НС, Кильдиярова РР. Метод определения фукозы, не связанной с белками. Клиническая лабораторная диагностика. 1997;4:17-8.

236. Шараев ПН, Пишков ВН, Зворыгина НГ. Определение коллагенолитической активности плазмы крови. Лабораторное дело. 1987;1:60-2.

237. Кобиляк НМ, Боднар ПМ, Михальчишин ГП, Динник ОБ. Діагностична ефективність гепаторенального індексу у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольним стеатогепатозом. Український медичний часопис. 2012;6:125-8.

238. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. Am J Roentgenol. 2009;192(4):909-14. doi: [10.2214/AJR.07.4016](https://doi.org/10.2214/AJR.07.4016)

239. Слинченко НЗ. Быстрая и прочная окраска соединительной ткани, гиалина, фибрина и фибриноида. Архив патологии. 1964;26(2):84.

240. Raftery MJ. Determination of oxidative protein modifications using mass spectrometry. Redox Rep. 2014;19(4):140-7. doi: [10.1179/1351000214Y.0000000089](https://doi.org/10.1179/1351000214Y.0000000089)

241. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018. 208 с.

242. Хухліна ОС, Антофійчук МП, Антофійчук ТМ, Каушанська ОВ. Зміни основних показників червоної крові у хворих на стеатогепатит різної етіології. Здобутки

243. Khukhlina O, Antoniv A, Antofiychuk N, Danylyshyn T, Vivsyannuk V, Trefanenko I, et al. The Condition of Extracellular Matrix Components and the Intensity of Fibrous Formation in the Liver in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis and Chronic Kidney Disease. Intern Med [Internet]. 2017[cited 2021 Sep 16];7(5):1000258. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/the-condition-of-extracellular-matrix-components-and-the-intensity-of-fibrous-formation-in-the-liver-in-patients-with-nonalcoholics-2165-8048-10002458.pdf> doi: [10.4172/2165-8048.1000258](https://doi.org/10.4172/2165-8048.1000258)

244. Khukhlina OS, Antofiichuk TM, Antofiichuk MP. Features of iron homeostasis in patients with steatohepatitis of alcoholic and non-alcoholic etiology and its correlation with the intensity of oxidative stress and apoptosis. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2021[cited 2021 Aug 13];11(3):121-37. Available from: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.03.013/28646> doi: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.03.013>

245. Khukhlina O, Antofiichuk T, Antofiichuk M. Structure of anaemic conditions comorbid to alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2021[cited 2021 Jul 28];11(5):147-5. Available from: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.05.015/29161> doi: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.05.015>

246. Khukhlina OS, Antofiichuk TM, Antoniv AA, Antofiichuk MP. Intensity of liver parenchym fibrosis in patients with alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis depending on the presence of dysmetabolic iron overload syndrome. Сучасна гастроентерологія. 2021;(3):26-35. doi: <http://doi.org/10.30978/MG-2021-3-26>

247. Антофійчук ТМ, Давиденко ІС, Хухліна ОС, Антофійчук МП, Гайдичук ВС. Патогістологічні особливості формування синдрому перевантаження залізом у хворих на стеатогепатит залежно від його етіології. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(4):3-9. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.1>

248. Антофійчук ТМ, Давиденко ІС, Хухліна ОС, Антофійчук МП. Гістопатологічні особливості печінки при неалкогольному та алкогольному

стеатогепатитах залежно від наявності супутньої анемії. Буковинський медичний вісник. 2021;25(1):3-10. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.1>

249. Antoniv A, Antofiychuk N, Danylyshina T, Trefanenko I, Shuper V. Clinical efficacy of S-adenosylmethionine in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease I-II stage. Georgian Medical News. 2017;(273):31-6.

250. Антофійчук ТМ, Хухліна ОС, Антофійчук МП. Оптимізація лікування хворих на алкогольний стеатогепатит із урахуванням коморбідних анемічних станів та контамінації Н. pylori. Буковинський медичний вісник. 2021;25(3):3-11. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.1>

251. Хухліна ОС, Данилишин ТМ, Антофійчук МП, Каушанська ОВ. Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну хворобу печінки із супутнім цукровим діабетом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;(1)137-40. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8591>

252. Антофійчук ТМ, Хухліна ОС, Антофійчук МП. Ефективність застосування плазмаферезу у хворих на стеатогепатит із ожирінням і гіперсидеремією. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):10-7. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.2>

ДОДАТОК А

ДОДАТОК А1

Розподіл обстежених груп хворих за тривалістю НАСГ

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

ДОДАТОК А2

Розподіл обстежених груп хворих за тривалістю АСГ

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

ДОДАТОК А3

Розподіл обстежених груп хворих за тривалістю СГ ЗЕ

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

ДОДАТОК А4

Частота та структура анемічного синдрому у хворих на стеатогепатит залежно від етіології СГ, розмірів еритроцитів та колірного показника (n, %)

№ з/п	Анемічний синдром	СГ зміш. етіол, n=149	АСГ, n=102	НАСГ, n=127	OR, ДІ 95%
1.	Наявний АС	48 (32,2%)	37 (36,3%)	28 (22,0%)	1. 2,10* [1,39-3,18]
					2. 1,75* [1,08-2,86]
					3. 3,54* [2,17-5,75]
	Нормоцитарна, нормохромна	25 (52,1%)	16 (43,2%)	8 (28,6%)	1. 4,04* [2,46-6,62]
					2. 4,06* [2,20-7,49]
					3. 12,38* [5,78-26,49]
	Макроцитарна, гіперхромна	23 (47,9%)	21 (56,8%)	20 (71,4%)	1. 4,40* [2,65-7,29]
					2. 3,09* [1,76-5,44]
					3. 4,95* [2,89-8,49]
	Мікроцитарна, гіпохромна	-	-	-	
2.	Відсутній АС	101 (67,8%)	65 (63,7%)	99 (78,0%)	

Примітка: 1. OR, ДІ 95% – показник відношення шансів виникнення анемічного стану у хворих на СГ змішаної етіології (* p<0,05);
 2. OR, ДІ 95% – показник відношення шансів розвитку АС у хворих на АСГ (*p<0,05);
 3. OR, ДІ 95% – показник відношення шансів виникнення АС у хворих на НАСГ на тлі ожиріння (*p<0,05).

ДОДАТОК А5

Показники клінічного аналізу крові у хворих на алкогольний та неалкогольний стеатогепатит, стеатогепатит 3Е та ПЗО залежно від наявності анемічного синдрому

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ, n=47	НАСГ із АС, n=13	АСГ, n=24	АСГ із АС, n=16	СГ 3Е, n=17	СГ 3Е із АС, n=8
1	2	3	4	5	6	7	8
Еритроц. (RBC), Т/л	4,2± 0,3	5,0±0,3	2,8±0,2 */**	4,1±0,4	2,5±0,3 */**	4,3±0,2	2,6±0,3 */**
Нь (HGB), г/л	132,8 ±3,2	156,3± 4,3 *	102,6± 5,3 */**	130,7± 2,2	85,7±3,6 */**/**	131,2±2,5 ***	92,3±3,1 */**
КП (СІВ)	0,95± 0,01	0,93± 0,01	1,09±0,0 1*/**	0,96± 0,01	1,03±0,01 */**/**	0,92±0,01	1,15±0,01 */**/**/#
Гематокри т (HCT), %	38,6± 1,4	42,5± 1,3	32,2± 1,2 */**	37,8± 1,3	30,3± 1,3 */**	39,6±1,2	31,6±1,5 */**
Середній об'єм ер. (MCV), фл	91,9 ± 2,5	85,0± 2,4	115,0± 3,5 */**	92,2± 2,8	121,2±5,5 */**	92,1±4,7	121,5±4,9 */**
Сер. вміст Нь в ер. (MCH), пг	31,6± 1,2	31,3± 1,1	36,6± 1,0 */**	31,9± 1,3	34,3± 1,4	30,5±1,2	35,5±1,1 **
Сер. конц. Нь в ер. (MCHC), г/дл	34,4± 1,2	36,8±1,3	31,9±1,2	34,6± 1,2	28,3±1,2 */**	33,1±1,3	29,2±1,0 *
Ретикулоц, %	2,0± 0,1	2,3±0,1	1,1±0,1 *	2,5±0,1 *	15,6±0,7 */**/**	2,7±0,1 *	8,4±0,5 */**/**
Індекс виробн. ретик-в	2,2± 0,1	2,9±0,1*	0,9±0,1* /**	2,7±0,1 *	11,1±0,2 */**/**	2,9±0,1 *	6,5±0,2 */**/**/#
Лейкоцити (WBC), Г/л	8,7± 0,3	8,6±0,5	6,2±0,3 */**	7,3±0,4	3,7±0,2 */**/**	7,8±0,2	3,9±0,2 */**/**

1	2	3	4	5	6	7	8
Тромбоц. (PLT), Г/л	264,5 ±12,3	259,2± 10,7	217,5± 9,8 */**	238,9± 13,2	138,3± 10,4 */**/**	247,5±11,6	152,8±11,3 */**/**
ШОЕ (ESR), мм/год	4,3± 0,2	15,9± 1,5 *	23,4± 1,7 */**	18,5± 1,2 *	37,3± 1,6 */**/**	16,2±1,3 *	29,8±1,5 */**/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СГ без АС (p<0,05);
 3.***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05);
 4.# - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ (p<0,05).

ДОДАТОК А6

Біохімічні показники ферокінетики та регуляції еритропоезу у хворих на стеатогепатит неалкогольного, алкогольного та змішаного генезу (M ± m)

Показник, од. вимірювання	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ, n=47	НАСГ із АС, n=13	АСГ, n=24	АСГ із АС, n=16	СГ ЗЕ, n=17	СГ ЗЕ із АС, n=8
1	2	3	4	5	6	7	8
Залізо сиров. крові, мкмоль/л	17,6 ±1,2	32,3± 1,2*	21,0± 1,1**	40,1± 1,9 */**	36,6±1,4 */**	38,7±1,6 *	32,3±1,3 */**/**
Феритин, мкг/л	80,3 ±5,8	219,5± 8,1 *	108,9 ±5,2 */**	357,4± 12,3 */**	287,9±9, 8 */**/ **	305,6±11, 7 */***/#	261,1±9, 5 */**/**
Трансферин, г/л	2,4± 0,01	2,9± 0,01 *	2,6± 0,01 */**	3,5± 0,01 */**	3,3±0,01 */**	3,4±0,01 */**	3,2±0,01 */**
Насичення трансферину залізом, %	29,2 ±1,4	44,3± 1,3*	32,1± 1,4 **	45,6± 1,5 *	44,1±1,4 */**	45,3±1,2 *	40,2±1,2 */**/**

1	2	3	4	5	6	7	8
Вітамін В12, пг/мл	463,9 ± 23,7	372,8± 27,1	183,0 ± 25,2 */**	258,1± 18,4 */***	147,2± 28,9 */**	269,1± 21,4 */***	162,8± 15,7 */**
Еритропоетин, Од/мл	13,8 ±1,3	12,7± 1,2	8,0± 1,1 */**	10,5± 1,3	5,3±0,7 */**	11,7±1,2	7,4±0,8 */**

Примітка: *- зміни вірогідні (p<0,05) у порівнянні з показником у ПЗО.
**- зміни вірогідні (p<0,05) у порівнянні з показником у хворих на стеатогепатит із СПЗ; # - зміни вірогідні (p<0,05) у порівнянні з показником у хворих на НАСГ.

ДОДАТОК А7

Біохімічні показники функціонального стану печінки та маркерів пошкодження печінки у хворих на алкогольний та неалкогольний стеатогепатит та ПЗО залежно від наявності анемічного синдрому

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ, n=47	НАСГ із АС, n=13	АСГ, n=24	АСГ із АС, n=16	СГ 3Е, n=17	СГ 3Е із АС, n=8
1	2	3	4	5	6	7	8
Білірубін заг. мкмоль/л	19,20± 1,15	39,27± 2,23 *	33,10± 2,29 *	92,45± 4,56 *	118,87±5, 31 */**/*	75,94± 5,76 */***	107,43± 6,31 */**/*
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,51± 0,27	15,63± 1,29*	9,68± 1,30 */**	32,97± 2,29 */***	31,74± 2,11 */***	32,31± 2,49 */***/#	33,74± 2,16 */***
Білірубін непр, мкмоль/л	14,69± 0,43	23,64± 1,32*	23,42± 1,25*	59,48± 2,92 */***	87,13± 4,93 */ **/*	43,63± 2,92 */***	73,69± 3,73 */**/*
АсАТ, Од/л	25,21±1, 53	44,23± 1,47*	41,61± 2,23 *	121,53± 6,28 */***	105,04± 5,57 */***	92,93± 5,10 */***/#	83,02± 4,19 */***/#
АлАТ, Од/л	22,80±1, 71	62,85± 2,82*	57,31± 2,40 *	78,42± 3,35 */***	67,83± 2,45 */***	75,39± 3,22 */***	62,43± 3,21 */**

1	2	3	4	5	6	7	8
Коеф. де Рітса	1,11± 0,01	0,70± 0,01*	0,73± 0,01*	1,55± 0,02 */***	1,55± 0,02 */***	1,23± 0,01 */***/#	1,33± 0,02 */***/***/#
ГГТ, Од/л	34,81±5, 33	127,75 ±8,47 *	106,22± 5,61 *	261,53 10,17 */***	219,65± 8,82 */***/***	210,33± 9,24 */***/#	156,42± 7,35 */***/***/#
ЛФ, Од/л	58,23±4, 15	106,94 ±5,21 *	83,82± 4,75 */**	138,43± 6,37 */***	112,02± 5,29 */***/***	129,80± 5,61 */***	119,23± 4,17 */***
ЛДГ, Од/л	164,56± 4,31	430,32 ±12,75 *	347,54 ±10,58 */**	498,59± 13,21 */***	568,93±1 2,44 */***/***	487,93± 10,16 */***	512,82± 11,37 */***/***/#
Тимолова проба, у.о.	2,52± 0,15	4,73± 0,19*	3,90± 0,21 */**	6,88± 0,32 */***	6,35± 0,26 */***	5,51±0,13 */***/#	5,17±0,27 */***/#
Загальний білок, г/л	76,41± 4,33	59,64± 2,32*	67,37± 3,21	54,26± 1,35*	57,52± 1,29 */***	55,23± 2,37 *	57,40± 2,17 */***
Альбумін, г/л	43,15± 2,73	29,32± 1,16*	37,51± 1,35 **	27,66± 1,27*	31,73± 1,31 */***	31,03± 1,60 *	34,38± 1,59 */***
Сечова кислота, мкмоль/л	242,32± 8,27	332,93 ±12,55 *	308,49 ±10,57 *	472,85± 13,72 */***	527,48±1 2,43 */ **/ ***	455,62± 10,03 */***	497,87± 10,35 */***/***
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СГ без АС (p<0,05); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ (p<0,05).							

ДОДАТОК А8

Результати ультразвукографічного дослідження печінки хворих на стеатогепатит різної етіології залежно від наявності коморбідної анемії, (M ± m)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ, n=47	НАСГ із АС, n=13	АСГ, n=24	АСГ із АС, n=16	СГ 3Е, n=17	СГ 3Е із АС, n=8
Розмір правої частки печінки, мм	115,1±2,3	166,2±1,3 *	165,9±1,5 *	175,8±1,4 */***	182,5±1,5 */**/*	173,6±1,5 */***	179,5±1,6 */**/*
Розмір лівої частки печінки, мм	76,5±1,2	106,5±1,2 *	110,8±1,5 *	123,5±1,7 */***	138,3±1,6 */**/*	116,1±1,7 */***	129,5±1,6 */**/*/#
ГРІ, у.о.	1,15±0,07	1,87±0,01 *	2,42±0,02 */**	2,85±0,01 */***	2,99±0,01 */**/*	2,82±0,01 */***	2,93±0,01 */**/*/#

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
 .** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СГ без АС (p<0,05);
 .***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05);
 .# - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ (p<0,05).

ДОДАТОК А9

Результати досліджень ліпідного спектру крові, глікемії та регуляції вуглеводного обміну у хворих на стеатогепатит різної етіології залежно від наявності коморбідної анемії, (M ± m)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ, n=47	НАСГ із АС, n=13	АСГ, n=24	АСГ із АС, n=16	СГ ЗЕ, n=17	СГ ЗЕ із АС, n=8
ЗХС, ммоль/л	4,52± 0,06	7,46± 0,13*	7,89± 0,17**	6,22± 0,15*	5,84± 0,12 */***	6,38± 0,25*	5,91 ± 0,23 */***
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31± 0,02	0,95± 0,02*	0,83± 0,02**	0,87± 0,03*	0,81± 0,06 *	0,92± 0,03 *	0,85±0,02 *
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,50± 0,15	4,06± 0,16*	4,41± 0,19*	4,21± 0,13*	3,59± 0,09 */**/ ***	4,33± 0,07 *	3,67±0,08 */**/**
ТГ, ммоль/л	1,57± 0,04	5,38± 0,17*	5,82± 0,14**	2,51± 0,11 */***	3,17± 0,13 */**	2,49± 0,15 */***	3,03±0,10 */**/**
ІА	2,45± 0,07	6,85± 0,08 *	8,51± 0,11**	6,15± 0,08 */***	6,21± 0,07 */***	5,93± 0,09 */***	5,95±0,07 */***
Глюкоза натще, ммоль/л	4,52± 0,10	5,89± 0,06 *	5,72± 0,05 *	5,75± 0,09 *	5,56± 0,07 *	5,63± 0,05 */***	5,59±0,08 *
Інсулін, мкОД/мл	9,83± 1,11	24,35 ± 2,21*	28,51± 2,13 *	6,57± 0,48 */***	5,23± 0,55 */***	7,37± 0,76 ***	5,95±0,45 */***
НОМА-ІR	1,24± 0,05	3,19± 0,10 *	3,69± 0,07 **	0,89± 0,02 */***	0,70± 0,03 * /**/**	0,99± 0,05 */***	0,80±0,02 */**/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СГ без АС (p<0,05);
3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 4.
- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ (p<0,05).

ДОДАТОК А10

Вміст у крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів (малоновий альдегід (МА)), окиснювальної модифікації білків (альдегід- та кетон-динітрофенілгідразони (АКДФГ) основного (ОХ) та нейтрального характеру (НХ)), середньомолекулярних пептидів (СМП) та цитокератину-18 у хворих на стеатогепатит залежно від наявності анемії, (M ± m)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ, n=47	НАСГ із АС, n=13	АСГ, n=24	АСГ із АС, n=16	СГ 3Е, n=17	СГ 3Е із АС, n=8
МА пл, мкмоль/л	3,90± 0,05	6,86± 0,08*	6,21± 0,05 **	8,45± 0,11 */***	7,26± 0,15 */**/***	8,37±0, 09 */***	7,93±0,13 */**/***/#
МА ер, мкмоль/л	6,22± 0,04	10,34± 0,06*	9,53± 0,09 **	13,88± 0,17 */***	12,37±0, 15 */ **/***	12,24± 0,16 */**/#	11,51±0,22 */**/***/#
АКДФГ НХ, ммоль/г білка, 370 нм	12,71 ±0,12	23,05± 0,17 *	21,48± 0,23 **	25,18 ±0,32 */***	23,22± 0,45 */ **/***	25,62± 0,71 */***	23,47±0,89 */***
АКДФГ ОХ, о.о.г./г білка, 430 нм	1,58± 0,03	3,03± 0,04*	2,72± 0,05**	3,68± 0,08 */***	3,51± 0,11 */***	3,89± 0,12 */***	3,63±0,14 */***
СМП 254, у.о./л	0,21± 0,001	0,34± 0,002*	0,30± 0,001 **	0,43± 0,003 */***	0,38± 0,002 */**/***	0,42± 0,002 */***	0,37±0,001 */**/***/#
Цитокера- тин-18 МЗ, Од/л	51,23± 5,31	321,75 ± 25,14*	315,93±1 2,42*	141,97 ± 20,16 */***	119,54± 18,33 */***	153,28± 22,38 */***	124,98± 16,91*/***
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СГ без АС (p<0,05); 3.***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ (p<0,05).							

ДОДАТОК А11

Вміст у крові відновленого глутатіону (ГВ) та активності глутатіонпероксидази (ГП) у хворих на стеатогепатит залежно від наявності анемії, (М ± m)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ, n=47	НАСГ із АС, n=13	АСГ, n=24	АСГ із АС, n=16	СГ 3Е, n=17	СГ 3Е із АС, n=8
ГВ, мкМ/г НВ	6,12±0,34	3,87±0,21*	4,39±0,19*	3,01±0,18 */***	3,67±0,25 */***	3,12±0,23 */***	3,93 ±0,16 */**
ГП, нМ ГВ/хв х г НВ	157,63±6,72	290,14±9,03 *	269,23±15,17*	244,02±10,95 */***	205,7±14,5 */***	233,64±10,31 */***	201,51±12,72 */***

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СГ без АС (p<0,05); 3.***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ (p<0,05).

ДОДАТОК А12

Біохімічні показники функціонального стану та маркерів пошкодження печінки у хворих на стеатогепатит алкогольної, неалкогольної та змішаної етіології та ПЗО залежно від наявності синдрому перевантаження залізом (СПЗ) (М ± m)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із СПЗ, n=18	НАСГ, n=42	АСГ із СПЗ, n=25	АСГ n=15	СГ 3Е із СПЗ, n=14	СГ 3Е, n=11
1	2	3	4	5	6	7	8
Білірубін заг. мкмоль/л	19,20±1,15	43,75±2,31 *	32,18±2,25 */**	119,45±4,33*	96,74±5,21 */ **/***	107,98±5,16 */***	77,23±5,38 */**/***
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,51±0,27	17,23±1,25*	10,44±1,32 */**	33,61±2,28 */***	30,56±2,19 */***	32,15±2,34 */***	30,72±2,77 */***

1	2	3	4	5	6	7	8
Білірубін непр, МКМОЛЬ/Л	14,69± 0,43	26,52± 1,10*	21,74± 1,15 */**	85,84± 2,10 */***	66,18±2,13 */ **/***	75,83± 2,17 */***/#	46,51± 2,73 */**/***/ #
АЛАТ, Од/л	22,80± 1,71	69,85± 2,82*	58,37± 2,43 */**	84,42± 3,34 */***	67,83±3,11 */**	82,94± 3,10 */***	63,07± 2,17 */**
АсАТ, Од/л	25,21± 1,53	49,20± 1,42*	41,61± 2,24 */**	127,89± 5,83 */***	102,07±5,55 */ **/***	117,56± 3,25 */***	86,48± 3,11 */ **/***
Коеф. де Рігіса	1,11± 0,01	0,70± 0,01*	0,72± 0,01*	1,51± 0,02 */***	1,50±0,02 */***	1,42±0,01 */***/#	1,37±0,02 */***/#
ГГТ, Од/л	34,81± 5,33	134,95± 8,47 *	105,82± 5,61 */**	267,83± 10,17 */***	215,25±8,84 */**/***	223,93± 9,25 */***/#	152,42± 7,56 */**/***/ #
ЛФ, Од/л	58,23± 4,15	114,92± 5,25 *	82,35± 4,71 */**	143,12± 6,59 */***	110,37±5,05 */**/***	135,41± 5,47 */***	105,29± 4,37 */***
ЛДГ, Од/л	164,56 ±4,31	438,27 ±12,65 *	342,12± 10,53 */**	554,59 ±13,21 */***	468,91± 12,44 */**/ ***	523,93± 10,25 */***	432,82± 11,33 */**/***
Тимолова проба, у.о.	2,52± 0,15	4,82± 0,15*	3,78± 0,21 */**	7,58± 0,32 */***	6,32±0,26 */**/***	6,51±0,13 */***/#	5,67±0,27 */**/***/ #
Загальний білок, г/л	76,41± 4,33	57,34± 2,32*	68,37± 3,21	53,26± 2,35*	58,92±3,29 *	54,63± 2,35 *	57,40± 2,17 */***
Альбумін, г/л	43,15± 2,73	30,32± 1,16*	37,96± 1,35 **	28,97± 1,27*	32,73±1,31 */ **/***	29,23± 1,60 *	34,38± 1,49 */**
Сечова кислота, МКМОЛЬ/Л	242,32 ±8,27	343,23 ±12,31 *	305,38± 10,57 *	576,85 ±13,12 */***	442,48± 12,45 */**/ ***	525,67± 10,03 */***/#	427,85± 10,21 */**/***

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СГ із СПЗ (p<0,05);
3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05);
4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ (p<0,05).

ДОДАТОК А13

Результати ультрасонографічного дослідження печінки хворих на стеатогепатит різної етіології залежно від наявності СПЗ (М ± m)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із СПЗ, n=18	НАСГ, n=42	АСГ із СПЗ, n=25	АСГ n=15	СГ 3Е із СПЗ, n=14	СГ 3Е, n=11
Розмір правої частки печінки, мм	115,1 ±2,3	169,3±1,2 *	161,7± 1,5 **/**	185,4±1,3 **/**	172,1± 1,6 **/**/**	179,6± 1,4 **/**/#	170,5± 1,3 **/**/**
Розмір лівої частки печінки, мм	76,5± 1,2	112,5±1,2 *	105,3± 1,3 **/**	139,7±1,5 **/**	123,3± 1,4 **/**/**	132,6± 1,6 **/**/#	115,7± 1,5 **/**/**/#
ГРІ, у.о.	1,15± 0,07	2,27±0,01 *	1,92± 0,02 **/**	2,95±0,01 **/**	2,85± 0,01 **/**/ **	2,90± 0,01 **/**/#	2,79± 0,01 **/**/ **/#
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СГ без СПЗ (p<0,05); 3.***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ (p<0,05).							

ДОДАТОК А14

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

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

1	2	3	4	5	6	7	8
ГП, нМ ГВ/ХВХ г НВ	157,63 ±6,72	295,82± 9,05*	271,28± 15,21*	249,40± 10,92*/* **	205,37± 14,54 */***	237,61± 10,55 */***	203,17±14,28 */***
СМП 254, у.о./л	0,21± 0,001	0,36± 0,002*	0,29± 0,001 */**	0,44± 0,002 */***	0,37± 0,001 */**/***	0,43± 0,002 */***/#	0,37±0,001 */**/***/#
ЦК-18 МЗ, Од/л	51,23± 5,31	325,71± 25,12*	319,45± 12,83*	146,37± 21,61 */***	117,52± 18,38 */***	153,78± 21,65 */***	123,56±18,3 */***

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СГ із СПЗ (p<0,05);
3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05);
4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ (p<0,05).

ДОДАТОК А15

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

Показник, од. вимір	ПЗО (n=25)	Групи обстежених хворих					
		Хворі на АСГ, n=60		Хворі на АСГ, n=40		Хворі на СГ ЗЕ, n=25	
		НАСГ із СПЗ, n=18	НАСГ , n=42	АСГ із СПЗ, n=25	АСГ, n=15	СГ ЗЕ із СПЗ, n=14	СГ ЗЕ, n=11
1	2	3	4	5	6	7	8
FibroTest, у.о.	0,18± 0,01	0,37± 0,01*	0,29± 0,01 */**	0,48±0,01 */***	0,40±0,01 */**/***	0,47±0,01 */***	0,38±0,01 */**/***

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

ДОДАТОК А16

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

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

Примітка. * - статистично значимий коефіцієнт кореляції (p<0,05).

ДОДАТОК А17

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

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

Примітка. * - статистично значимий коефіцієнт кореляції (p<0,05).

ДОДАТОК А18

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

Показники	Залізо	ХС	ТГ	ХС ЛПНЩ	НОМА	Глюк пп	ЦК-18	Леп- тин
ВОП	0,32*	0,38*	0,43*	0,41*	0,48*	0,47 *	0,53*	0,43*
БЗОП	0,68*	0,52*	0,55*	0,51*	0,51*	0,49 *	0,61*	0,52*
ГА	0,47*	0,38*	0,42*	0,39*	0,46*	0,41*	0,54*	0,46*
Сіал. кисл.	0,44*	0,45*	0,48*	0,42*	0,39*	0,43*	0,48*	0,45*
КЛА	0,37*	0,32*	0,45	0,46*	0,45*	0,42*	0,51*	0,47*
ФНБ	0,38*	0,35*	0,38*	0,37*	0,46*	0,43*	0,56*	0,44*
Fibro-test	0,63*	0,51*	0,52*	0,53*	0,53*	0,50*	0,63*	0,51*
Примітка. * - статистично значимий коефіцієнт кореляції (p<0,05).								

ДОДАТОК А19

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

Показники	Залізо	ХС	ТГ	ХС ЛПНЩ	НОМА	Глюк пп	ЦК-18	Леп- тин
ВОП	0,43*	0,42*	0,45*	0,43*	0,22	0,27	0,03	0,24
БЗОП	0,71*	0,53*	0,57*	0,55*	0,28	0,32*	0,11	0,20
ГА	0,55*	0,46*	0,45*	0,49*	0,26	0,21	0,14	0,16
Сіал. кисл.	0,56*	0,48*	0,49*	0,48*	0,19	0,23	0,18	0,15
КЛА	0,47*	0,45*	0,56	0,49*	0,25	0,22	0,10	0,17
ФНБ	0,49*	0,52*	0,47*	0,53*	0,27	0,33*	0,16	0,14
Fibro-test	0,67*	0,54*	0,57*	0,58*	0,28	0,30*	0,13	0,21
Примітка. * - статистично значимий коефіцієнт кореляції (p<0,05).								

ДОДАТОК А20

Морфометричні параметри печінки при неалкогольному та алкогольному гепатитах залежно від наявності супутньої анемії (M ± m)

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

ДОДАТОК А21

Оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe²⁺ у клітинах печінки при неалкогольному та алкогольному стеатогепатитах залежно від наявності супутньої анемії (M ± m)

Показники /од. вимірювання	Групи обстежених хворих					
	НАСГ, n=30	АСГ, n=20	НАСГ, з анемією n=12	АСГ, з анемією n=9	НАСГ, без анемії n=18	АСГ, без анемії n=11
Оптична густина г/х забарвлення на Fe ²⁺ в ретикулоендотеліоцитах, в.од.опт.густ.	0,178± 0,0014	0,212± 0,0013*	0,179± 0,0018	0,214± 0,0019*	0,177± 0,0017	0,210± 0,0016*
Оптична густина г/х забарвлення на Fe ²⁺ в гепатоцитах, в.од.опт.густ.	0,083± 0,0011	0,108± 0,0010*	0,084± 0,0011	0,111± 0,0015*	0,082± 0,0013	0,106± 0,0015*
Примітка: * - відмінності вірогідні між показником у хворих на НАСГ (p<0,05); ** - відмінності вірогідні між показником у хворих з анемією та без анемії (p<0,05);						

ДОДАТОК А22

Оптична густина гістохімічного забарвлення на залізо 3+ в клітинах печінки при неалкогольному та алкогольному гепатитах залежно від наявності анемії (M ± m)

Показники / од. вимірювання	Групи обстежених хворих					
	НАСГ, n=30	АСГ, n=20	НАСГ, з анемією n=12	АСГ, з анемією n=9	НАСГ, без анемії n=18	АСГ, без анемії n=11
Оптична густина г/х забарвлення на Fe3+ в ретикулоендотеліоцитах, в.од.опт.густ.	0,144± 0,0012	0,189± 0,0012*	0,146± 0,0016	0,189± 0,0016*	0,143± 0,0019	0,189± 0,0017*
Оптична густина г/х забарвлення на Fe3+ в гепатоцитах / в.од.опт.густ.	0,071± 0,0009	0,092± 0,0008*	0,072± 0,0008	0,093± 0,0014*	0,070± 0,0014	0,091± 0,0013*
Примітка: * - відмінності вірогідні між показником у хворих на НАСГ (p<0,05); ** - відмінності вірогідні між показником у хворих з анемією та без анемії (p<0,05);						

ДОДАТОК А23

Морфометричні параметри кісткового мозку при неалкогольному та алкогольному гепатитах залежно від наявності супутньої анемії ($M \pm m$)

Показники / од. вимірювання	Групи обстежених хворих					
	НАСГ, n=30	АСГ, n=20	НАСГ, з анемією n=12	АСГ, з анемією n=9	НАСГ, без анемії n=18	АСГ, без анемії n=11
Питомий об'єм кровотворних елементів у пунктаті кісткового мозку, %	44,0± 1,12	32,1± 0,98*	46,1± 1,17	33,0± 1,18*	42,0± 1,19	31,0± 1,15*
Питомий об'єм ліпоцитів у пунктаті кісткового мозку, %	47,6± 1,13	57,7± 0,99*	45,5± 1,18	56,5± 1,19*	49,6± 1,21	59,0± 1,16*
Питомий об'єм кісткових балок у пунктаті кісткового мозку, %	8,4±0, 25	10,2± 0,28*	8,4±0,32	10,5± 0,29*	8,4±0,34	10,0± 0,31*
Примітка: * - відмінності вірогідні між показником у хворих на НАСГ ($p<0,05$); ** - відмінності вірогідні між показником у хворих з анемією та без анемії ($p<0,05$).						

ДОДАТОК А24

Оптична густина гістохімічного забарвлення на залізо 2+ та 3+ в кровотворних елементах кісткового мозку при неалкогольному та алкогольному гепатитах залежно від наявності супутньої анемії (M ± m)

Показники / од. вимірювання	Групи обстежених хворих					
	НАСГ, n=30	АСГ, n=20	НАСГ, з анемією n=12	АСГ, з анемією n=9	НАСГ, без анемії n=18	АСГ, без анемії n=11
Оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe ²⁺ в кровотворних елементах пунктату кісткового мозку / в.од.опт.густ.	0,111± 0,0012	0,084± 0,0011*	0,116± 0,0016	0,085± 0,0012*	0,109± 0,0017**	0,083± 0,0014*
Оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe ³⁺ в кровотворних елементах кісткового мозку / в.од.опт.густ.	0,048± 0,0007	0,047± 0,0008	0,048± 0,0008	0,050± 0,0009	0,047± 0,0008	0,045± 0,0007**
Примітка: * - відмінності вірогідні між показником у хворих на НАСГ (p<0,05); ** - відмінності вірогідні між показником у хворих з анемією та без анемії (p<0,05).						

ДОДАТОК А25

Кількість осередків підвищеного вмісту Fe²⁺ у кровотворних елементах кісткового мозку на стандартній площі гістологічного зрізу неалкогольному та алкогольному гепатитах залежно від наявності супутньої анемії (M ± m)

Показники / од. вимірювання	Групи обстежених хворих					
	НАСГ, n=30	АСГ, n=20	НАСГ, з анемією n=12	АСГ, з анемією n=9	НАСГ, без анемії n=18	АСГ, без анемії n=11
Кількість осередків підвищеного вмісту Fe ²⁺ в кровотворних елементах кісткового мозку на стандартній площі гістологічного зрізу	1,4±0,09	5,2±0,12*	1,6±0,10	5,4±0,16*	1,2±0,11	5,0±0,15*
Примітка: * - відмінності вірогідні між показником у хворих на НАСГ (p<0,05); ** - відмінності вірогідні між показником у хворих з анемією та без анемії (p<0,05).						

ДОДАТОК А26

Оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe²⁺ по периферії кісткових балок пунктату кісткового мозку неалкогольному та алкогольному гепатитах залежно від наявності супутньої анемії (M ± m)

Показники / од. вимірювання	Групи обстежених хворих					
	НАСГ, n=30	АСГ, n=20	НАСГ, з анемією n=12	АСГ, з анемією n=9	НАСГ, без анемії n=18	АСГ, без анемії n=11
Оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe ²⁺ пунктату кісткового мозку / в.од.опт.густ.	0,114±0,0012	0,218±0,0019*	0,115±0,0016	0,222±0,0024*	0,113±0,0017	0,213±0,0021*
Примітка: * - відмінності вірогідні між показником у хворих на НАСГ (p<0,05); ** - відмінності вірогідні між показником у хворих з анемією та без анемії (p<0,05).						

ДОДАТОК А27

Динаміка клінічних та біохімічних синдромів алкогольного стеатогепатиту із анеміями після лікування (%)

Синдроми	Групи обстежених хворих				OR	
	Група О, n=26		К група, n=24		OR	95% ДІ
	n	%	N	%		
Астено-вегетативний	25	96,2	8	33,3	2,88*	1,09-7,61
Диспепсичний	23	88,5	5	20,8	4,25*	1,39-12,95
Холестаза клін.	22	84,6	6	25,0	3,38*	1,17-9,77
Абдомінально-больовий	25	96,2	16	66,7	1,44	0,62-3,33
Гепатомегалія	21	80,8	6	25,0	3,23*	1,12-9,36
Спленомегалія	26	96,2	9	37,5	2,67*	1,04-6,82
Цитоліз	26	100,0	21	87,5	1,14	0,51-2,54
Холестаза б/х	22	84,6	5	20,8	4,06*	1,33-12,43
Мезенх-запал.	25	96,2	8	33,3	2,88*	1,09-7,61
ПКН	24	92,3	8	33,3	2,77*	1,05-7,33
Стеатоз	18	69,2	5	20,8	3,32*	1,07-10,34
Анемія (з.к-ть)	26	100,0	18	74,0	1,33	0,59-3,02
АС (к-ть до лікування/n)	12/12	100,0	12/2	16,7	6,0*	1,09-32,76

Примітки: 1. n – кількість хворих, у яких відсутні прояви синдрому після лікування;
 2. OR між показником частоти синдрому після лікування у О та К групі;
 3. * - різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником частоти синдрому після лікування у К групі (p<0,05).

ДОДАТОК А28

Біохімічні показники пошкодження печінки та її функціонального стану в динаміці лікування гепатидом у порівнянні з есенціальними фосфоліпідами (M ± m)

Показник	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
1	2	3	4	5	6
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,20±1,15	К	97,20±1,22 *	39,57±1,19 */**	25,33±1,35 */**
		О	98,51±1,18 *	21,23±1,16 **/****	16,28±1,09 **/****
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,51±0,27	К	32,17±2,35*	19,43±1,75 *	9,27±0,54 */**
		О	32,21±2,29*	5,46±0,52 **/****	4,72±0,38 **/****
Непрямий білірубін, мкмоль/л	14,69±0,43	К	65,03±3,43 *	20,14±1,22 */**	16,06±0,61 **
		О	66,30±3,62 *	15,77±0,63 **/****	11,56±0,28 **/****
АсАТ, Од/л	25,21±1,53	К1	100,25±6,13 *	57,28±4,27 */**	35,23±4,33 **
		О	101,27±6,02 *	28,56±2,11 **/****	21,75±2,45 **/****
АлАТ, Од/л	22,80±1,71	К	71,42 ±3,01 *	46,42±4,24 */**	30,81±4,09 **
		О	70,91±3,21 *	23,63±2,02 **/****	19,43±2,13 **/****
Коефіц. де Рітіса	1,11±0,01	К	1,40±0,02 *	1,23±0,02 */**	1,14±0,02 **
		О	1,43±0,02 *	1,21±0,01 */**	1,12±0,02 **

1	2	3	4	5	6
ГГТ, Од/л	34,81±5,33	К	211,92±10,15 *	88,73±8,22 */**	57,23±5,14 */**
		О	212,54±10,12 *	39,21±6,11 **/**	32,45±3,19 **/**
ЛФ, Од/л	58,23±4,15	К	124,81±5,31 *	98,23±5,21 */**	82,51±5,27 */**
		О	125,52±5,29 *	67,63±4,33 **/**	57,34±4,05 **/**
Тимолова проба, у.о.	2,52±0,15	К	5,92±0,36 *	4,74±0,28 *	4,43±0,13 */**
		О	5,97±0,32 *	3,41±0,17 **/**	3,27±0,09 **/**
Загальний білок, г/л	76,41±4,33	К	55,93±2,52*	62,86±2,28 *	63,54±2,39
		О	56,75±2,55*	73,43 ±2,15 **/**	78,35±2,15 **/**
Альбуміни, г/л	43,15±2,73	К	31,14±1,52 *	35,37±1,47	36,72±1,79
		О	31,09±1,48 *	45,15±1,24 **/**	49,31±1,25 **/**
Сечова кислота, мкмоль/л	242,32±8,27	К	487,85±13,70 *	427,23±12,37 */**	431,88±13,25 */**
		О	485,78±13,75 *	352,15±11,29 **/**	314,54±12,62 **/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);
 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи (p<0,05).

ДОДАТОК А29

Показники гемограми у хворих на алкогольний стеатогепатит та стеатогепатит змішаної етіології із анемічними станами у динаміці лікування (M ± m)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
1	2	3	4	5	6
Еритроц. (RBC), Т/л	4,2±0,3	К	2,70±0,32 *	3,37±0,28 */**	3,53±0,15 */**
		О	2,71±0,29 *	4,13 ±0,16 **/**	4,18±0,11 **/**
Hb (HGB), г/л	132,8±3,2	К	92,32±3,35*	109,74±3,43 *	118,57±3,23 */**
		О	92,21±3,43*	130,52 ± 2,17 **/**	137,25 ± 3,08 **/**
КП	0,95±0,01	К	1,03±0,01*	0,98±0,01**	1,01±0,01*
		О	1,02±0,01*	0,95±0,01**	0,98±0,01
Гематокрит (HCT), %	38,6±1,4	К	32,75±1,31 *	34,24 ±1,25	35,12±0,81 **
		О	31,92±1,32 *	39,13 ± 0,83 **/**	40,35±0,65 **/**
Середній об'єм ер. (MCV), фл	91,9 ±2,5	К	121,29±5,56 *	101,60±4,14	99,49±4,02
		О	117,79 ±5,42 *	94,75 ±3,27	96,53 ±3,38
Середній вміст Hb в ер. (MCH), пг	31,6±1,2	К	34,20 ±3,01 *	32,56 ±2,24	33,59 ±3,11
		О	34,03 ±3,11 *	31,60 ±2,02	32,83 ±2,13
Середній концент. Hb в ер. (MCHC), г/дл	34,4± 1,2	К	28,19±1,32 *	32,05±1,24	33,76±1,18 **
		О	28,89±1,20 *	33,36±1,15	34,01±1,12 **

1	2	3	4	5	6
Ретикулоц, %	2,0 ± 0,1	К	7,02±0,10 *	5,25±0,12 */**	4,38±0,13 */**
		О	7,05±0,12 *	3,61±0,07 */**/**	2,43±0,12 **/**
Індекс виробн. ретик-в	2,2 ± 0,1	К	5,96±0,21 *	4,66±0,18 */**	3,99±0,15 */**
		О	5,83±0,19 *	3,65±0,13 */**/**	2,54±0,10 **/**
Лейкоцити (WBC), Г/л	8,7 ± 0,3	К	4,62±0,26 *	5,87±0,17 */**	5,73±0,33 */**
		О	4,57±0,22 *	6,59±0,14 */**/**	7,34±0,29 */**/**
Тромбоц. (PLT), Г/л	264,5±12,3	К	185,83±11,42*	202,15±12,29 *	243,54±13,59 **
		О	186,71±11,53*	279,98±12,67 **/**	298,22±12,43 **/**
ШОЕ (ESR), мм/год	4,3± 0,2	К	22,54±1,73 *	16,20±1,42 */**	13,32±1,02 */**
		О	23,39±1,68 *	7,25±0,54 */**/**	4,31±0,25 **/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);
 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи (p<0,05).

ДОДАТОК А30

Біохімічні показники ферокінетики та регуляції еритропоезу у хворих на стеатогепатит алкогольного та змішаного генезу в динаміці лікування (M ± m)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
Fe, мкмоль/л	17,6±1,2	К	36,50±2,72 *	32,32±1,57 *	30,33±1,25 */**
		О	36,53±2,69 *	28,25±1,26 */**	26,18±1,31 */**
Феритин, мкг/л	80,3±5,8	К	322,78±13,31*	309,29±13,84 *	298,47±15,28 *
		О	324,21±12,85*	285,12±12,56 *	273,39±13,05 */**
Трансферин, г/л	2,4±0,01	К	3,31±0,02*	3,18±0,02 */**	3,1±0,01*/**
		О	3,32±0,02*	3,06±0,01 */**/**	2,97±0,01 */**/**
Насичення трансферину залізом, %	29,2±1,4	К	43,89±1,56 *	40,45±1,39*	38,81±1,47 *
		О	43,79±1,32 *	36,74±1,33 */**	35,08±1,35 */**
Вітамін В12, пг/мл	463,9±23,7	К	210,23±25,56 *	281,69±24,47*	299,37±24,64*
		О	212,79±25,37 *	397,45±23,58 **	426,53±23,12 **/**
Еритропоетин, Од/мл	13,8±1,3	К	8,30±0,34 *	10,53±0,31 */**	11,59±0,71 **
		О	8,27 ± 0,31 *	13,21±0,12 **/**	14,43±0,63 **/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);
 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи (p<0,05).

ДОДАТОК А31

Біохімічні показники ліпідного спектру крові та ступеня стеатозу печінки у хворих на стеатогепатит алкогольного та змішаного генезу в динаміці лікування (M ± m)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
ЗХС, ммоль/л	4,52±0,06	К	6,12±0,16*	6,02±0,17 *	6,10±1,25 *
		О	6,13±0,19 *	5,27±0,16 */**/**	5,18±0,11 */**/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,3±0,02	К	0,84±0,02*	0,88±0,02 *	0,89±0,02 *
		О	0,83±0,02*	1,12±0,05 */**/**	1,25±0,02 **/**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,53±0,15	К	3,97±0,05*	4,02±0,06 *	4,12±0,11 *
		О	4,02±0,06*	3,33±0,04 */**/**	3,12±0,17 **/**
ТГ, ммоль/л	1,57±0,04	К	2,85±0,05 *	2,46±0,04 */**	2,41±0,07 */**
		О	2,81 ± 0,06 *	1,84 ± 0,03 */**/**	1,78±0,05 */**/**
ІА	2,45±0,07	К	6,29±0,16 *	5,84±0,08 *	5,85±0,11*
		О	6,39±0,17 *	3,71±0,06 */**/**	3,14±0,08 */**/**
Steato-test, у.о.	0,19±0,01	К	0,68±0,02 *	0,63±0,01 *	0,59±0,01 */**
		О	0,67±0,02 *	0,51±0,01 */**/**	0,45±0,01 */**/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);
 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи (p<0,05).

ДОДАТОК А32

Показники глікемії та регуляції вуглеводного обміну у хворих на стеатогепатит алкогольної та змішаної етіології в динаміці лікування (M ± m)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	4,52±0,10	К	5,66±0,07 *	5,32±0,06 */**	5,12±0,05 */**
		О	5,63±0,19 *	5,07±0,16 */**/**	4,78±0,11 **/**
Інсулін, мкОД/мл	9,83±1,11	К	6,57±0,75 *	6,85±0,72 *	7,22±0,59 *
		О	6,53±0,72*	8,94±0,67 **/**	9,42±0,52 **/**
НОМА-IR	1,24±0,05	К	0,88±0,05*	0,91±0,06 *	0,94±0,08 */**
		О	0,88±0,06*	1,16±0,04 **/**	1,20±0,07 **/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);
3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи (p<0,05).

ДОДАТОК А33

Біохімічні показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та ендотоксикозу у хворих на стеатогепатит алкогольного та змішаного генезу в динаміці лікування (M ± m)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
1	2	3	4	5	6
МА пл, мкмоль/л	3,90±0,05	К	7,95±0,17 *	7,43±0,15 *	7,10±0,13 */**
		О	7,93±0,19 *	6,17±0,16 **/**	5,38±0,11 **/**
АКДФГ ОХ, о.о.г./г білка, 430 нм	1,58±0,03	К	3,63±0,14 *	3,12±0,12 *	3,09±0,12 */**
		О	3,67±0,12*	2,75±0,09 **/**	2,28±0,10 **/**

1	2	3	4	5	6
СМП 254, у.о./л	0,21±0,001	К	0,38±0,002 *	0,34±0,002 */**	0,31±0,001 */**
		О	0,38±0,002*	0,29±0,001 */**/**	0,25±0,001 */**/**
ГВ, мкМ/г Нв	6,12±0,34	К	3,38±0,22 *	3,75±0,18 *	3,87±0,11*/**
		О	3,39±0,23 *	4,91±0,16 */**/**	5,13±0,18 */**/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);
3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи (p<0,05).

ДОДАТОК А34

Динаміка клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту із анеміями після лікування (%)

Синдроми	Групи обстежених хворих				OR	
	Група О, n=20		К група, n=20		OR	95% ДІ
	N	%	N	%		
1	2	3	4	5	6	7
Астено-вегетативний	18	90,0	5	25,0	3,60*	1,12-11,58
Диспепсичний	15	75,0	5	25,0	3,0	0,92-9,83
Холестаза клін.	19	95,0	6	30,0	3,17*	1,05-9,59
Абдомінально- більовий	19	95,0	10	30,0	1,9	0,70-5,09
Гепатомегалія	19	95,0	13	65,0	1,46	0,57-3,74
Спленомегалія	20	100,0	19	95,0	1,05	0,44-2,54
Цитоліз	20	100,0	14	70,0	1,43	0,56-3,59
Холестаза б/х	19	95,0	6	30,0	3,17*	1,05-9,59
Мезенх-запал.	20	100,0	12	60,0	1,67	0,65-4,29

1	2	3	4	5	6	7
ПКН	20	93,3	10	50,0	2,0	0,75-5,23
Стеатоз	12	60,0	6	30,0	2,50	0,63-6,38
Анемія (з.к-ть)	20	100,0	17	85,0	1,18	0,48-2,88
АС (до лік/п)	7/7	100,0	6/3	50,0	2,0	0,35-11,36

Примітки: 1. n – кількість хворих, у яких відсутні прояви синдрому після лікування;
 2. OR між показником частоти синдрому після лікування у О та К групі;
 3. * - різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником частоти синдрому після лікування у К групі ($p < 0,05$).

ДОДАТОК А35

Біохімічні показники пошкодження печінки та її функціонального стану в динаміці лікування хворих на НАСГ ($M \pm m$)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
1	2	3	4	5	6
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,20 ± 1,15	К	38,20 ± 2,23 *	33,87 ± 2,19 *	27,25 ± 2,32 */**
		О	37,81 ± 2,24 *	18,56 ± 1,31 **/**	15,33 ± 1,12 **/**
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,51 ± 0,27	К	13,42 ± 1,15*	9,26 ± 1,20 *	8,71 ± 1,43 */**
		О	13,41 ± 1,19*	5,32 ± 1,38 **/**	4,68 ± 0,75 **/**
Непряний білірубін, мкмоль/л	14,69 ± 0,43	К	24,78 ± 1,37 *	24,61 ± 1,07 */**	18,54 ± 1,28 */**
		О	24,40 ± 1,29 *	13,24 ± 0,75 **/**	10,65 ± 0,73 **/**
АсАТ, Од/л	25,21 ± 1,53	К	42,53 ± 2,47*	33,15 ± 2,55 *	32,98 ± 2,35 */**
		О	42,47 ± 2,42 *	23,89 ± 2,13 **/**	21,75 ± 1,45 **/**

1	2	3	4	5	6
АЛАТ, Од/л	22,80±1,71	К	61,54±2,41 *	45,21±2,68 */**	42,84±2,15 */**
		О	60,83±2,45 *	25,38±2,12 **/**	18,33±1,74 **/**
Коефіц. де Рітиса	1,11±0,01	К	0,69± 0,02 *	0,73±0,02 *	0,77±0,02 */**
		О	0,69± 0,02 *	0,94±0,01 **/**	1,19±0,02 **/**
ГГТ, Од/л	34,81±5,33	К	116,83±8,34 *	108,32±8,42 *	91,77±7,58 *
		О	116,59±8,12 *	54,51±5,37 **/**	42,45±4,35 **/**
ЛФ, Од/л	58,23±4,15	К	94,51±5,63 *	77,15±5,44 *	72,80±5,61*/**
		О	95,09±5,24*	61,11±4,18 **/**	51,98 ± 4,15 **/**
Тимолова проба, у.о.	2,52± 0,15	К	4,32±0,16 *	4,26±0,11 *	4,13±0,17 *
		О	4,27±0,18 *	3,12 ± 0,08 **/**	2,65±0,06 **/**
Загальний білок, г/л	76,41±4,33	К	63,32±2,61*	64,61±2,35	66,78±2,15
		О	62,98±2,65*	76,54±2,46 **/**	78,13±2,25 **/**
Альбуміни, г/л	43,15±2,73	К	33,26±1,12 *	36,56±1,17 *	37,57±1,39
		О	33,22±1,08 *	43,42±1,04 **/**	45,10±1,25 **/**
Сечова кислота, мкмоль/л	242,32±8,27	К	320,33±12,48 *	317,57±12,85 *	320,21±11,77 *
		О	322,41±11,66 *	271,36±11,21 **/**	252,45±11,63 **/**
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p <0,05); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p <0,05); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи (p <0,05).					

ДОДАТОК А36

Показники гемограми у хворих на неалкогольний стеатогепатит із анемічними станами у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
1	2	3	4	5	6
Еритроц. (RBC), Т/л	4,2±0,3	К	3,30±0,17*	3,72±0,15 */**	3,83±0,17 **
		О	3,31±0,18*	3,98±0,14 **/**	4,25±0,12**/**
Нь (HGB), г/л	132,8±3,2	К	120,27±4,22*	124,53±3,25*	128,32±3,34 */**
		О	119,86±4,25*	133,47±2,42 **/**	141,14±3,11 **/**
КП	0,95±0,01	К	1,09±0,01*	1,00±0,01*/**	1,01±0,01*/**
		О	1,09±0,01*	1,01±0,01*/**	0,99±0,01**
Гематокрит (HCT), %	38,6±1,4	К	36,23±1,23*	37,52±1,12	38,05±0,85
		О	36,19±1,24*	38,23±0,85	39,17±0,72
Середній об'єм ер. (MCV), фл	91,9±2,5	К	109,79±5,49*	100,86±4,23	99,35±4,16
		О	109,34±5,47*	96,11±3,29	92,16±3,21
Середній вміст Нь в ер. (MCH), пг	31,6±1,2	К	36,45±3,12*	33,48±2,53	33,50±3,38
		О	36,21±3,15*	33,54±2,37	33,21±2,25
Середній контент Нь в ер. (MCHC), г/дл	34,4±1,2	К	33,20±1,33*	33,19±1,27	33,88±1,48
		О	33,12±1,31*	34,89±1,23	36,03±1,37
Ретикулоцити, %	2,0±0,1	К	1,61±0,16*	1,75±0,14	1,84 ±0,31
		О	1,60±0,15*	1,95±0,12	2,05±0,12

1	2	3	4	5	6
Індекс виробн. ретик-в	2,2±0,1	К	1,50±0,20*	1,70±0,17	1,81±0,19
		О	1,50±0,17*	1,93±0,14	2,08±0,16
Лейкоцити (WBC), Г/л	8,7±0,3	К	7,35±0,26*	7,55±0,17*	7,64±0,33
		О	7,37±0,22*	7,92±0,14	8,31±0,29
Тромбоц. (PLT), Г/л	264,5±12,3	К	225,46±11,33*	245,18±12,42*	259,47±13,82
		О	226,31±11,38*	274,82±12,15**	293,74±12,55**
ШОЕ (ESR), мм/год	4,3±0,2	К	18,40±1,56*	15,42±1,39*	12,56±1,37 */**
		О	18,37±1,58*	8,13±0,52 */**/**	4,11±0,31 **/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);
 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи (p<0,05).

ДОДАТОК А37

Біохімічні показники ферокінетики та регуляції еритропоезу у хворих на неалкогольний стеатогепатит у динаміці лікування (M ± m)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
1	2	3	4	5	6
Fe, мкмоль/л	17,6±1,2	К	26,50±2,31*	25,74±1,48*	24,86±1,39*
		О	26,47±2,19*	23,47±1,37*	22,21±1,25*
Феритин, мкг/л	80,3±5,8	К	162,54±6,18*	137,72±5,45*	135,34±5,29*
		О	164,25±6,37*	108,43±5,24 */**/**	93,12 ±5,21**

1	2	3	4	5	6
Трансферин, г/л	2,4±0,01	К	2,72±0,01*	2,65±0,01 */**	2,61±0,01*/**
		О	2,70±0,01*	2,38±0,01 **/**	2,36±0,01 **/**
Насичення трансферину залізом, %	29,2±1,4	К	38,78±1,26*	38,66±1,21*	37,91±1,55*
		О	39,02±1,22*	39,25±1,15*	37,46±1,26*
Вітамін В12, пг/мл	463,9±23,7	К	296,25±21,70*	311,89±20,56*	335,21±25,88*
		О	295,29±21,63*	357,29±20,13 */**	398,54±22,53 **
Еритропоетин, Од/мл	13,8±1,3	К	9,02±1,21*	9,77±0,61 *	10,09±0,93*
		О	9,05±1,20*	12,53±0,42 **/**	13,15±0,67 **/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);
 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи ($p < 0,05$).

ДОДАТОК А38

Біохімічні показники ліпідного спектру крові та ступеня стеатозу печінки у хворих на НАСГ у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
1	2	3	4	5	6
ЗХС, ммоль/л	4,52±0,06	К	7,63±0,12*	6,45±0,17 */**	6,49±0,36 */**
		О	7,61±0,13*	5,58±0,16 **/**	5,32±0,12 **/**

1	2	3	4	5	6
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,02	К	0,89±0,02*	1,03±0,03 */**	1,09±0,02 */**
		О	0,89±0,02*	1,19±0,02 */**/**	1,27±0,02 **/**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,53±0,15	К	5,08±0,15*	3,99±0,16 */**	4,09±0,11 */**
		О	5,07±0,16*	3,58±0,13 */**/**	3,31±0,11 */**/**
ТГ, ммоль/л	1,57±0,04	К	3,65±0,13*	3,15±0,11 */**	2,89±0,12 */**
		О	3,63±0,14*	1,78±0,10 */**/**	1,63±0,09 **/**
ІА	2,45±0,07	К	7,57 ± 0,12 *	5,26±0,09 */**	4,95±0,12*/**
		О	7,55±0,13*	3,69±0,08 */**/**	3,19±0,07 */**/**
Steato-test, у.о.	0,19±0,01	К	0,86±0,02*	0,69±0,01 */**	0,65±0,01 */**
		О	0,85±0,02*	0,58±0,01 */**/**	0,47±0,01 */**/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);
 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи ($p < 0,05$).

ДОДАТОК А39

Показники глікемії та регуляції вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит у динаміці лікування (M ± m)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	4,52±0,10	К	5,86±0,07*	5,52±0,06 */**	5,40±0,09 */**
		О	5,85±0,06*	5,07±0,05 */**/**	4,75±0,06 **/**
Інсулін, мкОД/мл	9,83±1,11	К	26,72±2,35*	23,94±2,28 *	21,48±2,59 *
		О	26,73±2,32*	14,13±1,07 **/**	11,62±1,33 **/**
НОМА-IR	1,24±0,05	К	3,48±0,05*	3,10±0,06 */**	2,77±0,08 */**
		О	3,48±0,06*	1,82±0,04 */**/**	1,48±0,07 **/**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);
 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи (p<0,05).

ДОДАТОК А40

Біохімічні показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу та апоптозу у хворих на неалкогольний стеатогепатит у динаміці лікування (M ± m)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів після лікування
1	2	3	4	5	6
МА пл, мкмоль/л	3,90±0,05	К	6,52±0,05*	6,33±0,05*	5,51±0,11 */**
		О	6,53±0,06*	4,18±0,04 */**/**	3,98±0,05 **/**

1	2	3	4	5	6
АКДФГ ОХ, о.о.г./г білка, 430 нм	1,58±0,03	К	2,85±0,04*	2,61±0,05 */**	2,56±0,06 */**
		О	2,87±0,05*	2,13±0,03 */**/**	1,85±0,10 */**/**
СМП 254, у.о./л	0,21±0,001	К	0,32±0,002*	0,30±0,001 */**	0,29±0,001 */**
		О	0,31±0,002*	0,24±0,001 */**/**	0,21±0,001 **/**
ГВ, мкМ/г НВ	6,12±0,34	К	4,13±0,17*	4,47±0,15 *	4,52±0,17 */**
		О	4,14±0,16*	5,38±0,12 */**/**	5,93±0,18 **/**
Цитокератин- 18 МЗ, Од/л	51,23±5,31	К	318,75±18,14*	285,37±15,66*	271,48±17,97 */**
		О	319,69±17,10*	138,12±13,24 */**/**	103,57±15,14 */**/**
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної (К) групи (p<0,05).					

ДОДАТОК А41

Показники біохімічного аналізу крові у динаміці лікування хворих на НАСГ із СПЗ за допомогою дискретного плазмаферезу (М ± m)

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
1	2	3	4
Білірубін заг., мкмоль/л	19,20±1,15	43,75±2,31 *	11,02±0,62 */**
Білірубін пр., мкмоль/л	4,51±0,27	17,23±1,25*	2,05±0,11 */**
Білірубін непр., мкмоль/л	14,69±0,43	26,52±1,10*	8,97±0,54 */**
Сечова кислота, мкмоль/л	242,32±8,27	332,93±12,55 *	270,52±8,95 **
Альбумін, г/л	43,15±2,73	28,32±1,16*	42,35±2,13 **
Загальний білок, г/л	76,41±4,32	57,34±2,32*	76,42±4,36 **
Тимолова проба, у.о.	2,52±0,15	4,82±0,15 *	3,01±0,12 **

1	2	3	4
Сечовина, ммоль/л	4,12±0,74	6,12±0,75	4,15±0,52 **
Креатинін, мкмоль/л	59,51±1,75	67,43±3,86	53,54±2,72 **
АсАТ, Од/л	25,21±1,53	49,20±1,42*	22,13±0,9 **
АлАТ, Од/л	22,80±1,71	69,85 ±2,82*	29,37±0,8 **
ЛДГ заг., Од/л	164,56±4,31	430,32±12,75 *	299,55±10,52 */**
Лужна фосфатаза, Од/л	58,23±4,15	114,92 ±5,25 *	72,34±8,33 **
ГГТ, Од/л	34,81±5,33	134,95±8,47*	65,02±4,97 */**

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
2. ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування (p<0,05).

ДОДАТОК А42

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

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Холестерол заг., ммоль/л	4,52±0,06	7,46±0,13*	2,73±0,71 */**
ТГ, ммоль/л	1,57±0,04	5,38±0,17*	1,32±0,05 **
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,02	0,95±0,02*	1,16±0,02 **
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,53±0,15	4,06±0,16*	2,25±0,13 **
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,71±0,02	2,42±0,82*	0,59±0,01 **
ІА, од	2,45±0,07	6,85±0,08*	1,35±0,06 **
Глюкоза натще, ммоль/л	4,52±0,10	5,89±0,06*	4,19±0,23 **
Інсулін, мкОД/мл	9,83±1,11	24,35±2,21*	12,78±1,25 **
НОМА-ІR	1,24±0,05	3,19±0,10*	1,57±0,13 **

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

ДОДАТОК А43

Показники гомеостазу заліза у крові в динаміці лікування хворих на НАСТ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Залізо (Fe), мкмоль/л	17,62±1,23	32,33±1,21*	14,63±2,13 **
Феритин, нг/мл	80,31±5,87	219,83±7,17*	173,92±7,08 */**
Трансферин, г/л	2,43±0,01	2,95±0,01*	2,51±0,01 */**
НТЗ, %	28,85±1,41	43,62±1,33*	21,61±0,97 */**

Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p < 0,05$).

ДОДАТОК А44

Показники клінічного аналізу крові в динаміці лікування хворих на НАСТ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Еритроцити, Т/л	4,23±0,31	5,02±0,31	5,11±0,28
Гемоглобін, г/л	132,81±3,23	157,81±6,32	138,53±7,84
Гематокрит, %	38,62±1,41	42,51±1,34	37,23±3,55
Лейкоцити, Г/л	8,71±0,31	8,64±0,56	6,92±0,30
Тромбоцити, Г/л	264,52±12,33	259,23±10,72	260,75±12,83
ШОЕ, мм/год	4,3±0,24	15,92±0,81*	6,13±0,22*/**

Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p < 0,05$).

ДОДАТОК А45

Біохімічні показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу у хворих на неалкогольний стеатогепатит у динаміці лікування дискретним плазмаферезом (M ± m)

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
МА пл, мкмоль/л	3,90± 0,05	6,86± 0,08*	4,13 ± 0,06 **
АКДФГ ОХ, о.о.г./г білка, 430 нм	1,58± 0,03	3,03± 0,04*	1,75 ± 0,03 */**
СМП 254, у.о./л	0,21 ± 0,001	0,34 ± 0,002*	0,21 ± 0,001 **
ГВ, мкМ/г Нв	6,12± 0,34	3,87± 0,21 *	5,53 ± 0,33 **

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

ДОДАТОК А46

Показники вмісту в крові білкових та вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини у хворих на неалкогольний стеатогепатит у динаміці лікування дискретним плазмаферезом (M ± m)

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
БЗОП, мкмоль/л	40,54±2,41	63,23±2,18*	43,83±2,06 **
ВОП, мкмоль/л	12,32±0,30	14,31±1,04	12,12±0,43
ГА, ммоль/л	5,45±0,02	6,82±0,18*	5,41±0,12 **
ФНБ, мкмоль/л	37,34±5,71	66,33±7,18 *	42,74±6,50 **
КЛА, у.о.	0,80±0,01	0,91±0,01 *	0,81±0,01 **

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

ДОДАТОК А47

Показники біохімічного аналізу крові у динаміці лікування хворих на АСТ із СПЗ за допомогою дискретного плазмаферезу (M ± m)

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Білірубін заг., мкмоль/л	19,20±1,15	113,25±5,56*	32,88±3,19 */**
Білірубін пр., мкмоль/л	4,51±0,27	32,73±2,14*	5,21±0,42 **
Білірубін непр., мкмоль/л	14,69±0,43	80,52±4,32*	27,67±0,54 */**
Сечова кислота, мкмоль/л	242,32±8,27	552,38±13,24*	286,38±7,33 **
Альбумін, г/л	43,15±2,73	26,12±1,29*	38,34±2,15 **
Загальний білок, г/л	76,41±4,32	53,87±3,18*	65,72±3,26 **
Тимолова проба, у.о.	2,52±0,15	7,12±0,26*	4,93±0,17 */**
Сечовина, ммоль/л	4,12±0,74	8,06±0,78*	5,35±0,63 **
Креатинін, мкмоль/л	59,51±1,75	86,29±4,52*	66,24±3,72 **
АсАТ, Од/л	25,21±1,53	123,87±6,35*	41,36±1,39 */**
АлАТ, Од/л	22,80±1,71	83,14±4,83*	35,68±1,78 */**
ЛДГ заг., Од/л	164,56±4,31	538,52±11,37*	327,29±8,63 */**
Лужна фосфатаза, Од/л	58,23±4,15	134,52±5,37 *	62,34±5,16 **
ГГТ, Од/л	34,81±5,33	245,74±8,22 *	75,58±6,16 */**
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування (p<0,05).			

ДОДАТОК А48

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

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Холестерол заг., ммоль/л	4,52±0,06	6,31±0,12*	4,54±0,15 **
ТГ, ммоль/л	1,57±0,04	2,51±0,13*	1,47±0,06 **
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,02	0,88±0,03*	1,11±0,02 **
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,50±0,15	4,29±0,18*	2,76±0,16 **
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,71±0,02	1,14±0,04 *	0,67±0,02 **
ІА, од	2,45±0,07	6,17±0,09*	3,68±0,06 */**
Глюкоза натще, ммоль/л	4,52±0,10	5,71±0,08*	4,23±0,12 **
Інсулін, мкОД/мл	9,83±1,11	6,95±0,49*	8,62 ±1,03 **
НОМА-ІR	1,24±0,05	0,93±0,06*	1,07 ±0,05 **
Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування (p<0,05)			

ДОДАТОК А49

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

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

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

ДОДАТОК А50

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

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Еритроцити, Т/л	4,23±0,31	4,21±0,40	4,20±0,38
Гемоглобін, г/л	132,81±3,23	130,26±6,32	128,17±5,32
Гематокрит, %	38,62±1,41	38,10±1,23	36,23±1,37
Лейкоцити, Г/л	8,71±0,31	7,52±0,42	7,31±0,35
Тромбоцити, Г/л	264,52±12,33	242,13±12,56	253,28±11,64
ШОЕ, мм/год	4,3±0,24	18,75±0,34*	8,37±0,20 */**

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

ДОДАТОК А51

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

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
МА пл, мкмоль/л	3,90±0,05	8,39±0,12*	5,65±0,08 */**
АКДФГ ОХ, о.о.г./г білка, 430 нм	1,58±0,03	3,87±0,08*	1,94±0,07 */**
СМП 254, у.о./л	0,21±0,001	0,44±0,002*	0,25±0,001 */**
ГВ, мкМ/г Нв	6,12±0,34	2,96±0,11 *	4,16±0,13 */**

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

ДОДАТОК А52

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

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
БЗОП, мкмоль/л	40,54±2,41	95,71±3,45*	61,57±3,17 */**
ВОП, мкмоль/л	12,32±0,30	18,08±1,15*	13,53±0,68 **
ГА, ммоль/л	5,45±0,02	9,32±0,21*	6,27±0,13 */**
ФНБ, мкмоль/л	37,34±5,71	95,86±7,04*	53,15±6,27 **
КЛА, у.о.	0,80±0,01	1,31±0,01*	0,84±0,01 **

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

ДОДАТОК Б

Ідентифікаційний

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

2019 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції анемічного синдрому при алкогольному стеатогепатиті.»
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, вул. Театральна, 2, 58000
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Данилишин Тетяна Миколаївна, Антофійчук Микола Петрович.
- 3. Джерело інформації:** О.С.Хухліна, Т.М.Данилишин, М.П.Антофійчук, Анемічний синдром при алкогольному стеатогепатиті. Медичний форум. 2016. №9(09), с. 35.
- 4. Назва лікувального закладу:** КП «Волинське-Волинське регіональне управління охорони здоров'я»
- 5. Термін впровадження:** 2018-2019 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 40.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівнів трансаміназ	у 2,6 раз	у 2,54 рази
Зменшення проявів синдрому цитолізу	на 94 %	на 92 %

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії Зав. територіально-виробничою філією ІЗЗ МОЗ України
«ДО» м. Тернопіль 2019 р.

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД

Ідентифікаційний



«05» _____ 2019 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції анемічного синдрому при алкогольному стеатогепатиті.»
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, вул. Театральна, 2, 58000
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Данилишин Тетяна Миколаївна, Антофійчук Микола Петрович.
- 3. Джерело інформації:**
О.С.Хухліна, Т.М.Данилишин, М.П.Антофійчук, Анемічний синдром при алкогольному стеатогепатиті. Медичний форум. 2016. №9(09), с. 35.
- 4. Назва лікувального закладу:** ОКЧ. Лікарня швидкої медичної допомоги, м. Чернівці, вул. Тютчевська, 2 58003
- 5. Термін впровадження:** 2018-2019 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 40.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівнів трансаміназ	у 2,6 раз	у 2,54 рази
Зменшення проявів синдрому цитолізу	на 94 %	на 92 %

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

«05» _____ 2019 р.
Зав. ГЕВ

Черевашенко В.В.

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД

Ідентифікаційний



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
_____ 2019 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну хворобу печінки із супутнім цукровим діабетом».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, вул. Театральна, 2, 58000

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Данилишин Тетяна Миколаївна, Антофійчук Микола Петрович, Каушанська Олена Вячеславівна.

3. Джерело інформації:

О.С.Хухліна, Т.М.Данилишин, М.П.Антофійчук, О.В.Каушанська. Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну хворобу печінки із супутнім цукровим діабетом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018. №1, с. 137.

4. Назва лікувально закладу: _____

5. Термін впровадження: 2018-2019 роки

6. Загальна кількість спостережень: 50.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня сироваткового заліза	у 2 раз	у 1,8 раз
Зменшення проявів синдрому холестазу	на 96 %	на 92 %

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

« _____ » _____ 2019 р.

Мелоник Н. І. МКС
В. О. Жульчак

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД

Ідентифікаційний

«06» *фурш* 2019 р.
“ЗАТВЕРДЖУЮ”


Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну хворобу печінки із супутнім цукровим діабетом».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, вул.Театральна, 2, 58000

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Данилишин Тетяна Миколаївна, Антофійчук Микола Петрович, Каушанська Олена Вячеславівна.

3. Джерело інформації:

О.С.Хухліна, Т.М.Данилишин, М.П.Антофійчук, О.В.Каушанська. Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну хворобу печінки із супутнім цукровим діабетом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018. №1, с. 137.

4. Назва лікувально закладу: ОКЧ «Інститут швидкої медичної допомоги» ДЗОЗ м Чернівці, вул.Траєницька, 2.

5. Термін впровадження: 2018-2019 роки

6. Загальна кількість спостережень: 50.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня сироваткового заліза	у 2 раз	у 1,8 раз
Зменшення проявів синдрому холестазу	на 96 %	на 92 %

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

«09» *фурш* 2019 р.
Зав. кафедральною фіз. др. Каушанська О.В.

Ідентифікаційний

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД

«ОБ» Зурин «ЗАТВЕРДЖУЮ» 2019 р.


Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2».
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, вул. Театральна, 2, 58000
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Мандрик Ольга Євгенівна, Данилишин Тетяна Миколаївна, Антофійчук Микола Петрович.
- 3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель №131177 UA МПК А61К. Спосіб корекції ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2/ Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. Є., Данилишин Т. М., Антофійчук М. П. – № u 2018 06801; дата подання 15.06.2018. (Власник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»)
- 4. Назва лікувально закладу:** ОКУ «Інститут шведської медицини та реабілітації», 58023 м. Чернівці, вул. Стетівська, 2
- 5. Термін впровадження:** 2018-2019 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 50.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження індексу атерогенності	у 2,5 рази	у 2,1 раз
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 21,3 %	на 20,9%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

«ОБ» Зурин 2019 р.
Зав. кафедрой фармакологического
физіології Черкавського ЗО



Ідентифікаційний

код ДРЗОУ
по УКУД

«ЗТВЕРДЖУЮ»
« 09 » _____ 2019 р.


Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції стану компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, вул. Театральна, 2, 58000

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Доманчук Тетяна Іллівна, Данилишин Тетяна Миколаївна, Антофійчук Микола Петрович

3. Джерело інформації:

Патент на корисну модель №126125 UA МПК А61К. Спосіб корекції стану компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок / Хухліна О.С., Антонів А.А., Доманчук Т.І., Данилишин Т.М., Антофійчук М.П. – № u 2017 12462; дата подання 15.12.2017. (Власник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»)

4. Назва лікувально закладу: *ОКЦ. Інститут швидкої медичної допомоги, 58003 м Чернівці, вул. Театральська, 2*

5. Термін впровадження: 2018-2019 роки

6. Загальна кількість спостережень: 40.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня церулоплазміну	у 2,7 рази	у 2,2 раз
Зниження інтенсивності фіброзування печінки	на 56 %	на 52%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

« 09 » _____ 2019 р.
Зав. терапевтичною б-ю Окс. Кононенко Т.В.

підприємство, організація
Ідентифікаційний

код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79

по УКУД

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор КНП «Тернопільська
комунальна міська лікарня №2»
Левчук Р.Д.
« _____ » _____ 2021 р.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції стану компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, вул.Театральна, 2, 58000

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Доманчук Тетяна Іллівна, Данилишин Тетяна Миколаївна, Антофійчук Микола Петрович

3. Джерело інформації:

Патент на корисну модель №126125 UA МПК А61К. Спосіб корекції стану компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок / Хухліна О.С., Антонів А.А., Доманчук Т.І., Данилишин Т.М., Антофійчук М.П. – № u 2017 12462; дата подання 15.12.2017. (Власник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»)

4. Назва лікувально закладу КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» відділення внутрішніх захворювань

5. Термін впровадження: 2021-2022 роки

6. Загальна кількість спостережень: 40.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня церулоплазміну	у 2,7 рази	у 2,2 раз
Зниження інтенсивності фіброзування печінки	на 56 %	на 52%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням
внутрішніх захворювань

«31» грудня _____ 2021 р.

Складанюк Л.І.

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор КНП «Тернопільська
комунальна міська лікарня №2»
Левчук Р.Д.
« _____ 2021 р.



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Можливості ефективного застосування плазмафарезу у хворих на стеатогепатит із ожирінням та гіперсидеремією».
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, вул. Театральна, 2, 58000
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Антофійчук Тетяна Миколаївна, Хухліна Оксана Святославівна, Антофійчук Микола Петрович
- 3. Джерело інформації:** Т.М. Антофійчук, О.С. Хухліна, М.П. Антофійчук. Ефективність застосування плазмафарезу у хворих на стеатогепатит із ожирінням та гіперсидеремією Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):10-7.
- 4. Назва лікувального закладу:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» відділення внутрішніх захворювань
- 5. Термін впровадження:** 2018-2020 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 40.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівнів загального холестерину	у 2,34 рази	у 2,5 рази
Знизилась рівні попередньо підвищеного феритину	у 1,2 рази	у 1,3 рази

- 8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
- 9. Відповідальний за впровадження:**
Завідувач відділенням внутрішніх захворювань
Складанюк Л.І.

«31» грудня _____ 2021 р.

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Тернопільська
комунальна міська лікарня №2»
Левчук Р.Д.
2021 р.



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2».
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, вул.Театральна, 2, 58000
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Мандрик Ольга Євгенівна, Данилишин Тетяна Миколаївна, Антофійчук Микола Петрович.
- 3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель №131177 UA МПК А61К. Спосіб корекції ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2/ Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. Є., Данилишин Т. М., Антофійчук М. П. – № у 2018 06801; дата подання 15.06.2018. (Власник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»)
- 4. Назва лікувально закладу:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» відділення внутрішніх захворювань
- 5. Термін впровадження:** 2021-2022 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 50.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження індексу атерогенності	у 2,5 рази	у 2,1 раз
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 21,3 %	на 20,9%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням
внутрішніх захворювань

Складанюк Л.І.

« 31 » грудня 2021 р.

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України

Ідентифікаційний

від
24.03.95 № 79

код ДРЗОУ
по УКУД

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

« 08 » вересня 2021 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції стану компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, вул.Театральна, 2, 58000

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Доманчук Тетяна Іллівна, Данилишин Тетяна Миколаївна, Антофійчук Микола Петрович

3. Джерело інформації:

Патент на корисну модель №126125 UA МПК А61К. Спосіб корекції стану компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок / Хухліна О.С., Антонів А.А., Доманчук Т.І., Данилишин Т.М., Антофійчук М.П. – № u 2017 12462; дата подання 15.12.2017. (Власник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»)

4. Назва лікувально закладу: ОКМП «Лікарня медичної медицини»
«Соняшник», м. Чернівці, вул. Чюмбурська, 2 58023

5. Термін впровадження: 2021-2022 роки

6. Загальна кількість спостережень: 40.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня церулоплазміну	у 2,7 рази	у 2,2 раз
Зниження інтенсивності фіброзування печінки	на 56 %	на 52%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

« 08 » вересня 2021 р.

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД

Ідентифікаційний

[]

[]

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
« 01 » березня 2021 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Можливості ефективного застосування плазмафарезу у хворих на стеатогепатит із ожирінням та гіперсидеремією».
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, вул.Театральна, 2, 58000
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Антофійчук Тетяна Миколаївна, Хухліна Оксана Святославівна, Антофійчук Микола Петрович
- 3. Джерело інформації:**
Т.М. Антофійчук, О.С. Хухліна, М.П. Антофійчук. Ефективність застосування плазмафарезу у хворих на стеатогепатит із ожирінням та гіперсидеремією Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):10-7.
- 4. Назва лікувального закладу:** ОКМП «Міжартів швидкої допомоги» Чернівці, м. Чернівці, вул. Жданівська, 2 58023
- 5. Термін впровадження:** 2018-2020 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 40.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівнів загального холестерину	у 2,34 рази	у 2,5 рази
Знизилась рівні попередньо підвищеного феритину	у 1,2 рази	у 1,3 рази

- 8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
- 9. Відповідальний за впровадження:**

Члени комісії

« 31 » грудня 2021 р.

Гол. лед. комісії

Ідентифікаційний

[]

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
до УКУД

«01» березня 2021 р.



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2».
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, вул.Театральна, 2, 58000
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Мандрик Ольга Євгенівна, Данилишин Тетяна Миколаївна, Антофійчук Микола Петрович.
- 3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель №131177 UA МПК А61К. Спосіб корекції ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2/ Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. Є., Данилишин Т. М., Антофійчук М. П. – № у 2018 06801; дата подання 15.06.2018. (Власник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»)
- 4. Назва лікувально закладу:** ОКН, лікарня швидкої медичної допомоги, м. Чернівці, вул. Театральна, 2 58003
- 5. Термін впровадження:** 2021-2022 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 50.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження індексу атерогенності	у 2,5 рази	у 2,1 раз
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 21,3 %	на 20,9%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

«31» листопада 2021 р.

26 Оксана Хухліна