

**В. П. Присяжнюк, О. І. Волошин**Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

Клінічно-патогенетичні, вікові, гендерні, генетичні аспекти неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічного гепатиту невірусного походження без і з коморбідним гіпотирозом; удосконалення їх лікування

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – найпоширеніша недуга серед усіх уражень печінки [12, 13, 53], яка трапляється у 20,0–30,0 % дорослого населення Західної Європи і Північної Америки та у 5,0–18,0 % мешканців Азії [64]. Це зумовлено збільшенням кількості людей із ожирінням, дисліпідемією, зростанням захворюваності на цукровий діабет 2-го типу та метаболічний синдром [1, 16, 18, 52]. Активно обговорюють стани, що можуть асоціюватися з НАЖХП, серед яких важливе місце посідає гіпотироз, захворюваність на який останнім часом зростає [9, 15, 19, 35, 56]. Як свідчать результати досліджень, гіпотироз навіть у субклінічній формі підвищує ризик виникнення НАЖХП [8, 51]. Деякі науковці вказують на зв'язок між концентрацією тиротропного гормону (ТТГ) у крові й ступенем важкості НАЖХП [41]. F. Yan et al. довели, що зростання концентрації ТТГ призводить до збільшення вмісту триацилгліцеролів у печінці [70]. Водночас уміст вільного тироксину (T_4) в крові зворотно корелює з вираженістю стеатозу печінки [42].

Упродовж останніх десятиліть в Україні та світі значного поширення набув хронічний гепатит (ХГ) [13, 32]. Серед етіологічних чинників ХГ виокремлюють зловживання алкогольними напоями [5, 30], а також вплив побутових і промислових токсинів [20, 57].

Як відомо, цитокіни й адипокіни відіграють важливу роль у процесах запалення, адипогенезу та фіброгенезу печінкової тканини [44, 59]. Проте участь окремих із них у зазначених процесах потребує подальшого вивчення.

Вікові та гендерні особливості виникнення й наростання важкості НАЖХП і ХГ досліджували Є. Я.

Склярів зі співавторами [11], С. D. Williams et al. [68], М. Bertolotti et al. [25]. Зокрема, М. Bertolotti et al. зазначають, що НАЖХП у літніх людей частіше, ніж у молодих призводить до виникнення стеатогенного цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми та позапечінкових проявів захворювання [25]. С. D. Williams et al. вказують, що чоловіча стать у таких хворих асоціюється з вищою активністю амінотрансфераз, частішим виникненням фіброзу печінки і вищими показниками летальності [68]. Інші дослідники зауважують вищу чутливість жінок до етаноліндукованої гепатотоксичності, що спричиняє швидше ураження печінки за вживання менших доз алкоголю порівняно з чоловіками [20].

Серед чинників, які можуть впливати на виникнення й наростання важкості НАЖХП і ХГ, заслуговують на увагу генетичні [50, 62, 69]. Гени, які кодують синтез глутатіон-S-трансфераз (GST), належать до основних, залучених у патогенез різних хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) [40, 65]. На адипо- та фіброгенез впливають також гени, що кодують синтез рецепторів-активаторів проліферації пероксисом (PPAR) [67, 71], які відіграють ключову роль у моделюванні синтезу, депонування і транспортування ліпідів і здатні впливати на виникнення й перебіг НАЖХП [36].

Актуальним питанням сучасної внутрішньої медицини є пошук нових методів комплексного лікування хворих на НАЖХП і ХГ, які б не тільки ефективно зменшували клінічно-лабораторні прояви захворювань, але й патогенетично впливали на механізми їх виникнення і наростання важкості.

Мета дослідження. Поліпшити діагностику й ефективність лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та хронічний гепатит невірусного походження з урахуванням клінічно-патогенетичних, вікових, гендерних, генетичних чинників і наявності гіпотирозу.

Матеріали й методи дослідження. В основу клінічних досліджень покладено проспективні спостереження за 311 хворими на ХДЗП, із них – 188 хворих на НАЖХП (з-поміж яких у 44 крім захворювання печінки діагностовано гіпотироз) і 123 пацієнти з ХГ невірусного походження. Серед обстежених пацієнтів із НАЖХП було 102 (54,3 %) чоловіки, 86 (45,7 %) жінок, серед хворих на ХГ переважали чоловіки – 91 (74,0 %), жінок було 32 (26,0 %). Вік хворих – від 21 до 79 років. Середній вік хворих на НАЖХП становив $53,6 \pm 12,34$ року, пацієнтів із ХГ – $50,2 \pm 13,70$ року. До контрольної групи увійшли 45 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю до обстежених хворих.

Етіологічний чинник НАЖХП у обстежених хворих – надлишкова маса тіла та ожиріння аліментарного походження I–III ступенів, у 24 (12,8 %) пацієнтів перебіг НАЖХП асоціювався із цукровим діабетом 2-го типу.

Етіологічний чинник ХГ в 111 (90,3 %) обстежених пацієнтів – тривале зловживання спиртними напоями поряд із періодичним клінічно визначеним впливом побутових і промислових токсичних середників (лако-фарбові речовини, пестициди, органічні розчинники, бензин тощо). У 12 (9,7 %) хворих ХГ став наслідком тривалого виробничого контакту з гепатотоксичними професійними чинниками.

Діагноз НАЖХП верифікували згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 р. і адаптованою клінічною настановою, що ґрунтується на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [6] та EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [56].

Діагностику ХГ проводили відповідно до Наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах» [6] та Наказу МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю» [7].

Діагноз гіпотирозу верифікували згідно з клінічними рекомендаціями щодо діагностики гіпотирозу Європейської тироїдної асоціації [26], Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської тироїдної асоціації [34]. Ступінь важкості й компенсації гіпотирозу визначали на основі клінічних проявів і показників тироїдного профілю: концентрації у крові ТТГ й вільних T_4 та трийодтироніну (T_3). У 20 пацієнтів гіпотироз виявлено у субклінічній, у 24 – у маніфестній формі.

Критерієм включення пацієнтів у дослідження був верифікований діагноз НАЖХП і підтверджений

діагноз захворювання на ХГ токсично-алкогольної етіології.

Критеріями виключення хворих із дослідження були вірусні й автоімунні ХДЗП, декомпенсовані серцево-судинні хвороби, системні захворювання, супутні хвороби в активній фазі чи стадії декомпенсації; вагітність і грудне вигодовування, пацієнти, які не дали поінформованої згоди на участь у дослідженні.

У роботі використано класифікацію Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994, із доповненням Desmet V. et al., 1995) [28], з уточненнями МКХ 10-го перегляду. Ступінь активності ХГ визначали на основі активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у крові. Серед обстежених у 96 хворих (78,0 %) діагностовано низьку, у 27 (22,0 %) – помірно виражену активність ХГ.

Усім обстеженим хворим проведено комплекс клінічно-лабораторних і інструментальних методів дослідження: загальний огляд, пальпацію, перкусію і аускультацию, вимірювання пульсу й артеріального тиску, визначення антропометричних даних із обчисленням індексу маси тіла.

Біохімічні дослідження крові та визначення показників ліпідограми проводили на біохімічному аналізаторі Accent-200 (Cormay S.A., Польща). Спектр показників біохімічного дослідження крові включав: глюкозу, загальний білірубін і його фракції, сечову кислоту, загальний білок і альбумін, сечовину та креатинін, активність ферментів (аспартатамінотрансферази (АсАТ), АлАТ, загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ (заг.)), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП)). Дослідження ліпідного спектра передбачало визначення вмісту загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), обчислення індексу атерогенності. На основі проведених клінічно-біохімічних досліджень і антропометричних показників для хворих на НАЖХП визначали Hepatic steatosis index (HSI), з урахуванням умісту інсуліну в крові – NAFLD liver fat score.

Вивчення показників тироїдного профілю включало дослідження вмісту ТТГ і вільних T_4 , T_3 у плазмі крові, а також визначення концентрації антитіл до тироглобуліну та тироїдної пероксидази у крові за допомогою імуоферментного аналізатора Sunrise (Tehan, Австрія).

Маючи на меті виключити вірусну етіологію захворювання, усіх обстежених хворих протестували на можливу інфікованість вірусами гепатиту В і С. Визначення тіл вірусів гепатиту В і С у крові здійснювали на ампліфікаторі ICycler iQ (Bio-Rad Laboratories, США) з флюоресцентною детекцією у реальному часі за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).

Активність процесів вільнорадикального окиснення визначали спектрофотометричним методом за вмістом реакційних продуктів тіобарбітурової кис-

лоти (ТБК-реакційних продуктів) у крові. Активність антиоксидантної системи оцінювали вимірюванням концентрації відновленого глутатіону за методом О. В. Травіної [14], а також визначенням активності каталази [КФ 1.11.1.6] за методом М. А. Королюк зі співавторами [4], глутатіон-S-трансферази [КФ 2.5.1.18] за методикою Н. W. Habig et al. [37] та глутатіонпероксидази [КФ 1.11.1.9] за методикою І. В. Геруша, Н. П. Григор'євої, І. Ф. Мешишена [3].

Поліморфізм генів досліджували у Державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ). Поліморфні варіанти генів *PPAR γ* (Pro12Ala) (rs 1801282) та *GSTP1* (A313G) (rs 1695) визначали відповідно до модифікованих протоколів з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Делеційний поліморфізм генів *GSTT1* і *GSTM1* визначали згідно з протоколом із олігонуклеотидними праймерами методом алель-специфічної ПЛР. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів (Metabion, Німеччина).

Уміст фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкіну 10 (IL-10) і трансформувального фактора росту- β_1 (TGF- β_1) (Bender MedSystems GmbH, Австрія), передсердного натрійуретичного пропептиду (proANP) (1-98) (Biomedica, Австрія), лептину (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада), адипонектину (BioVendor – Laboratorni medicina, Чеська Республіка), інсуліну (Monobind Inc., США) у плазмі крові фіксували за допомогою імуноферментного аналізатора Statfax 303/Plus (Awareness Technology Inc., США) згідно з інструкціями виробників.

Для визначення інсулінорезистентності обчислювали індекс інсулінорезистентності HOMA IR та індекс J. F. Caro.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили за допомогою апаратів Sonix SP (Ultrasonix, Канада) та En Visor HD (Phillips Ultrasound System, США) з визначенням параметрів печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, розмірів судин (v. portae, v. lienalis) відповідно до стандартного протоколу ультразвукового дослідження.

Для уточнення характеру і ступеня ушкодження печінки проводили акустичну променеву імпульсну еластографію печінки (ARFI – VTQ) на діагностичній системі Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, США) з датчиком конвексного формату на частоті 2,0–5,0 МГц на глибині 30,0–50,0 мм від капсули та на віддалі не менше 10,0 мм від магістральних судин. На основі вимірювань визначали середню швидкість зсувної хвилі, яка характеризувала жорсткість печінкової паренхіми.

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози проводили за допомогою апарата УДС-6 (ТОВ «Емансис», Україна) згідно з рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів, Асоціації лікарів ендокринологів та Європейської асоціації щитоподібної залози.

Ехокардіографічне дослідження виконували за допомогою ультразвукової діагностичної системи En Visor HDC (Phillips Ultrasound System, США) з визначенням структурно-функціональних параметрів за методикою М. N. Asmi, M. J. Walsh [22]. Масу міокарда лівого шлуночка визначали за формулою R. Devereux і N. Reichek у модифікації American Society of Echocardiography, тип ремодельовання лівого шлуночка – за класифікацією A. Ganau et al., запропонованою Комітетом ESH/ESC з діагностики та профілактики артеріальної гіпертензії [31, 33].

Пацієнтам із НАЖХП призначали лікування відповідно до Наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. і адаптивної клінічної настанови, що ґрунтується на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [6] та EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [56], яке включало модифікацію способу життя і дієти, поступове зменшення маси тіла, метформін (за наявності цукрового діабету 2-го типу), омега-3 жирні кислоти.

Хворих на ХГ лікували відповідно до Наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах» [6] та Наказу МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю» [7]. Призначали гепатопротектори (s-аденозилметіонін, есенціале), дезінтоксикаційні засоби (реосорбілакт, 5,0 % розчин глюкози), метаболічні препарати (мельдоній чи рибоксин), полівітаміни.

Гіпотироз лікували згідно з Рекомендаціями лікування гіпотирозу Американської тироїдної асоціації [43], застосовуючи замісну гормональну терапію адекватними дозами левотироксину.

До першої основної групи включено 41 пацієнта із НАЖХП, яким додатково до основного лікування призначали таблетки кверцетину дозою 40,0 мг (1 таблетка) тричі на день за 30 хв до їди впродовж 14–16 днів хворі продовжували його вживати на амбулаторно-поліклінічному етапі до 2 місяців.

Другу основну групу склали 25 хворих на ХГ, що їм на додаток до основного лікування призначали таблетки кверцетину дозою 40,0 мг (1 таблетка) тричі на день за 30 хв до їди впродовж 14–16 днів, і вони далі його вживали на амбулаторно-поліклінічному етапі до 2 місяців.

Третя основна група включала 30 пацієнтів із НАЖХП, яким додатково до основного лікування призначали L-карнітин дозою 2,0 г (10,0 мл) один раз на день внутрішньовенно, струменево впродовж 14 днів.

До четвертої основної групи увійшли 30 хворих на ХГ, яким додатково до основного лікування призначали L-карнітин дозою 2,0 г (10,0 мл) один раз на день внутрішньовенно, струменево впродовж 14 днів.

Групою порівняння для першої і третьої основних груп стали 30 пацієнтів із НАЖХП, які отримували базове лікування. Групою порівняння для другої і

четвертої основних груп були 30 хворих на ХГ невірусного походження, яким призначали лише основне лікування. Ефективність лікування оцінювали на 14–16-ту добу. Віддалені результати лікування контролювали через 6 і 12 місяців, проводячи опитування та об'єктивне обстеження хворих.

Статистичний аналіз матеріалу здійснювали за допомогою комп'ютерної програми PAST Version 2.17 (Copyright Hammer, 1999–2017) [38]. Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували *t*-критерій Стюдента у разі нормального розподілу даних, для непараметричних даних застосовували критерій Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні. Для порівняння трьох груп і більше використовували критерій В. Г. Крускала – В. А. Волліса.

Достовірність змін показників у динаміці лікування за нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стюдента, у разі відмінності від нормального – за критерієм Ф. Вілкоксона. Кореляційний аналіз за нормального розподілу даних проводили методом К. Пірсона, у разі відмінного від нормального розподілу даних – методом Ч. Спірмена. Статистичний аналіз віддалених результатів лікування здійснювали, використовуючи метод обчислення відношення шансів. Для перевірки статистичної гіпотези про рівність відношення шансів одиниці ($\omega = 1$) застосовували критерій χ^2 К. Пірсона.

Визначали відповідність розподілу генотипів у популяції рівновазі Г. Х. Харді – В. Вайнберга; порівняння частот алелів генів виконували із показником ступеня свободи 1 df, частот генотипів між досліджуваними групами і контролем зі ступенем свободи 2 df. Дистрибуцію алелів досліджуваних поліморфізмів генів у обстежених пацієнтів і практично здорових осіб порівнювали за критеріями χ^2 К. Пірсона та Р. Е. Фішера. Модель успадкування визначали, послуговуючись інформаційним критерієм Х. Акайке. Достовірною вважали ймовірність похибки менше 5,0 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Хворим на НАЖХП властиве вікове зростання вмісту глюкози та сечовини у крові, активності ЛДГ (заг.) та ЛФ. Характерне також достовірне вікове збільшення вмісту у крові загального холестеролу, триацилгліцеролів і холестеролу ЛПДНЦ. У хворих літнього віку фіксували більший вміст TNF- α у крові на 62,8 % ($p = 0,045$) і в 2,06 разу ($p = 0,01$), ніж у хворих молодого та середнього віку, що свідчить про зростання активності процесів запалення [24, 27]. У хворих середнього віку виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом IL-10 у крові й активністю АсАТ ($r = -0,57, p = 0,03$), АлАТ ($r = -0,61, p = 0,02$) і ГТТП ($r = -0,61, p = 0,03$).

У пацієнтів літнього віку зростала також концентрація ргоANP у крові в 3,09 разу ($p = 0,02$) і 2,05 разу ($p = 0,02$) порівняно з відповідними показниками у хворих молодого й середнього віку, що може свідчити про виникнення латентної серцевої недостатності [61]. У хворих молодого віку виявлено сильний пря-

мий кореляційний зв'язок між концентрацією у крові ргоANP і вмістом загального білірубину ($r = 0,95, p = 0,05$), активністю ГТТП ($r = 0,95, p = 0,05$). У пацієнтів середнього віку концентрація ргоANP зворотно корелювала з вмістом альбуміну в крові ($r = -0,81, p = 0,03$). У хворих літнього віку, як і у хворих молодого віку, зафіксовано сильну пряму кореляцію між концентрацією у крові ргоANP і активністю ГТТП ($r = 0,93, p = 0,008$). У молодих пацієнтів виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом адипонектину й активністю ЛДГ (заг.) ($r = -0,81, p < 0,05$), ГТТП ($r = -0,93, p = 0,008$) і вмістом триацилгліцеролів ($r = -0,95, p < 0,001$) у крові. Також у пацієнтів середнього віку доведено зворотну кореляцію середньої сили між вмістом у крові адипонектину й активністю ГТТП ($r = -0,61, p = 0,03$), вмістом триацилгліцеролів ($r = -0,56, p = 0,047$). У хворих середнього віку констатовано прямий кореляційний зв'язок між вмістом у крові лептину й активністю АсАТ ($r = 0,49, p = 0,045$).

У пацієнтів із НАЖХП визначено індекс HSI. Для хворих молодого віку середнє значення індексу становило $43,6 \pm 1,01$, середнього віку – $42,7 \pm 0,87$, літнього віку – $41,8 \pm 0,80$. Значення HSI у практично здорових осіб різних вікових груп становили: $6,5 \pm 0,88$, $7,8 \pm 0,46$, $7,6 \pm 0,52$ відповідно й були достовірно нижчими ($p < 0,001$) ніж отримані у хворих на НАЖХП. Як відомо, показники HSI більше 36,0 дають змогу верифікувати НАЖХП зі специфічністю 92,4 %, а менше 30,0 – виключити НАЖХП з чутливістю 93,1 % [47].

Визначали також NAFLD liver fat score. При значенні індексу $-0,640$ захворювання на НАЖХП прогнозують із чутливістю 84,0 % і специфічністю 69,0 %; при показнику $-1,413$ чутливість тесту зростає до 95,0 %, а при значенні $1,257$ специфічність досягає 94,0 % [46]. У пацієнтів молодого віку NAFLD liver fat score в середньому становив $5,1 \pm 1,54$, середнього – $4,4 \pm 1,67$, літнього – $4,2 \pm 0,87$. У практично здорових осіб значення індексу досягали $-1,8 \pm 0,48$, $-1,9 \pm 0,69$ і $-1,9 \pm 0,34$ відповідно та були достовірно меншими ($p = 0,02 - < 0,001$), ніж у пацієнтів із НАЖХП. Отримані результати обох досліджуваних індексів не мали достовірних вікових відмінностей і підтверджували захворювання на НАЖХП у пацієнтів усіх вікових груп.

У контексті отриманих результатів біохімічних досліджень важливим вбачалося їх зіставлення із параметрами ультрасонографічного обстеження печінки. У пацієнтів під час ультразвукового дослідження печінки діагностували класичні зміни за наявності НАЖХП: гепатомегалію, дифузну гіперехогенність паренхіми печінки й неоднорідність її структури, нечіткість судинного малюнка і дистальне загасання ехо-сигналу. У пацієнтів усіх вікових груп вертикальні розміри печінки були більшими ніж у практично здорових осіб відповідного віку. Проте вікових відмінностей зазначених ультрасонографічних параметрів не спостерігали. Для уточнення характеру пато-

логічних змін у печінці проводили акустичну променеву імпульсну еластографію печінки. У хворих на НАЖХП визначали стан печінкової паренхіми, який відповідав стадіям від F0 до F2 (у деяких пацієнтів середнього й літнього віку), що дало змогу виключити стеатогенний цироз печінки.

У пацієнтів середнього й літнього віку відзначали більші розміри лівого передсердя на 5,1 % ($p = 0,04$) і 5,3 % ($p = 0,03$), правого шлуночка – на 11,5 % ($p < 0,001$) і 13,3 % ($p < 0,001$), товщини задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд) – на 7,1 % ($p = 0,04$) і 16,1 % ($p < 0,001$), а у хворих літнього віку також товщини міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд) – на 9,7 % ($p = 0,006$), ніж у хворих молодого віку. Як наслідок, у пацієнтів середнього й літнього віку на 5,9 % ($p = 0,04$) і 4,6 % ($p = 0,04$) знижувалися фракції викиду (ФВ) порівняно з хворими молодого віку. У обстежених літнього віку також визначали більшу масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) на 20,7 % ($p = 0,01$) та її індекс (ІММЛШ) – на 30,8 % ($p < 0,001$) порівняно з параметрами у осіб молодого віку. Згідно з виявленими ехокардіографічними змінами, у хворих молодого й середнього віку констатували формування концентричного ремоделювання та ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, у пацієнтів літнього віку – виникнення його концентричної гіпертрофії.

У чоловіків, хворих на НАЖХП, реєстрували більший вміст альбуміну в крові в середньому на 1,6 г/л ($p = 0,04$), загального білка – на 1,7 г/л ($p = 0,02$) і креатиніну – на 13,2 % ($p < 0,001$), ніж у жінок. У чоловіків була вищою активність АсАТ і АлАТ на 44,3 % ($p < 0,001$) і 56,1 % ($p = 0,001$), а також ГТТП – більш ніж удвічі ($p < 0,001$) у крові, ніж у жінок. Отримані результати підтверджують дослідження інших авторів, які показали, що чоловіча стать у хворих на НАЖХП асоціюється з вищою активністю амінотрансфераз [68].

У чоловіків, хворих на НАЖХП, фіксували менший вміст загального холестеролу в крові на 10,1 % ($p = 0,03$), холестеролу ЛПНЩ – на 13,5 % ($p = 0,04$) і ЛПВЩ – на 16,9 % ($p < 0,001$), ніж у жінок. У жінок, хворих на НАЖХП, вміст лептину в крові на 53,0 % ($p = 0,04$) переважав такий у хворих чоловіків. У чоловіків реєстрували більший вертикальний розмір правої частки печінки в середньому на 5,7 мм ($p = 0,03$), ніж у жінок. Це свідчить про перебіг НАЖХП у чоловіків із вищою активністю маркерів цитолітичного та інтоксикаційного синдромів, що супроводжувалося більш вираженою гепатомегалією.

Проведені дослідження показали, що у хворих на ХГ середнього та літнього віку збільшувалися вміст глюкози, активність ЛДГ (заг.) та зменшувався вміст альбуміну в крові порівняно з відповідними показниками у хворих на ХГ молодого віку. У хворих літнього віку також відзначали вищі показники сечовини, креатиніну й активності ЛФ, ніж у хворих молодого віку. У пацієнтів середнього та літнього віку спостерігали менший вміст холестеролу ЛПВЩ,

а у обстежених літньої вікової групи – більший вміст холестеролу ЛПНЩ, ніж у хворих молодого віку. Зміни ліпідного профілю зумовлювали достовірно вищий індекс атерогенності у пацієнтів літнього віку. У них також був більший вміст TNF- α на 79,0 % ($p = 0,03$) у крові, ніж у хворих молодого віку. У хворих середнього віку виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом у крові прозапального цитокіну й альбуміну ($r = -0,55$, $p = 0,01$), а також пряму кореляцію з активністю ЛДГ (заг.) ($r = 0,49$, $p = 0,03$) і ЛФ ($r = 0,59$, $p = 0,008$). У обстежених літнього віку констатовано прямий кореляційний зв'язок між концентрацією у крові TNF- α і активністю АсАТ ($r = 0,63$, $p = 0,05$). У пацієнтів молодого віку відзначено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом IL-10 у крові й активністю ГТТП ($r = -0,60$, $p = 0,04$), а також пряму кореляцію між концентрацією TGF- β_1 у крові та вмістом сечовини ($r = 0,72$, $p = 0,01$) і креатиніну ($r = 0,69$, $p = 0,02$).

В аспекті ранньої діагностики уражень серця у хворих на ХГ вважали за доцільне вивчити концентрацію proANP у крові. Для обстежених хворих властиве зростання цього показника з віком: у пацієнтів літнього віку він на 75,9 % ($p = 0,02$) вищий, ніж у хворих молодого віку. У пацієнтів молодого віку вміст proANP у крові позитивно корелював із активністю АсАТ ($r = 0,95$, $p = 0,01$). Виявлені кореляційні зв'язки між вмістом цитокінів і адипокінів та біохімічними маркерами цитолітичного, холестатичного, інтоксикаційного синдромів, ліпідного профілю вказують на їх вагомую роль у патогенезі НАЖХП і ХГ.

У хворих літнього віку визначали більші розміри як правої, так і лівої часток печінки, ніж у пацієнтів молодого віку. За результатами проведеної еластографії печінки з'ясували, що паренхіма печінки відповідала стадіям F0-F2, що вказувало на відсутність цирозу печінки серед хворих на ХГ.

Із віком у них спостерігалися зміни ехокардіографічних показників серця: збільшення розмірів лівого передсердя, правого шлуночка, кінцевого діастолічного та систолічного розмірів, ТЗСЛШд, ТМШПд. У пацієнтів середнього віку ФВ була на 5,2 % ($p = 0,04$), а літнього віку – на 9,8 % ($p = 0,03$) нижчою, ніж у хворих на ХГ молодого віку. У хворих на ХГ середнього й літнього віку зростали показники ММЛШ на 14,3 % ($p < 0,05$) і 17,7 % ($p < 0,05$) та ІММЛШ – на 17,6 % ($p = 0,03$) і 18,9 % ($p = 0,02$). Змінювалася геометрія лівого шлуночка. Це виявлялося зростанням частоти виникнення ексцентричної і концентричної гіпертрофії лівого шлуночка у хворих старших вікових груп, яке свідчить про приховане формування ураження серця, ймовірно, як за рахунок ушкодження печінки, так і за дії токсичних чинників [54, 66], що стало однією з причин виникнення ХГ.

У хворих чоловіків фіксували вищий показник креатиніну в крові на 18,0 % ($p < 0,001$), ніж у жінок. Водночас для пацієнок із ХГ властива вища активність ЛДГ (заг.) і ГТТП у крові на 11,8 % ($p = 0,04$) і 50,2 % ($p = 0,03$) відповідно. У чоловіків із ХГ визначали

більший вміст триацилгліцеролів на 33,6 % ($p = 0,02$) і менший вміст холестеролу ЛПВЩ на 24,5 % ($p = 0,01$) у крові порівняно з показниками ліпідного профілю у жінок. У чоловіків реєстрували більший у 2,4 рази ($p = 0,046$) вміст TNF- α у крові. Гендерних відмінностей ультрасонографічних розмірів печінки у хворих на ХГ не виявлено.

З метою дослідити можливу асоціацію генетичних чинників із особливостями перебігу НАЖХП і ХГ для вивчення обрано А313G поліморфізм гена *GSTP1*, делеційний поліморфізм генів *GSTT1* і *GSTM1* і Pro12Ala поліморфізм гена *PPAR- γ* , як такі, що визначають експресію чинників, що беруть активну участь у патогенезі зазначених ХДЗП. Позаяк у осіб контрольної групи аналізовані показники між носіями генотипів досліджуваних поліморфізмів вище зазначених генів достовірно не відрізнялись, вважали за доцільне навести середні значення отриманих параметрів як референтних. У хворих на НАЖХП G-алель гена *GSTP1* (А313G) трапляється достовірно частіше ($\chi^2 = 5,69$, $p = 0,017$), ніж у практично здорових осіб. Отримані результати зіставні з результатами досліджень М. Hashemi et al., які показали, що G-алель гена *GSTP1* асоціюється із більшим ризиком виникнення НАЖХП в Іранській популяції [39]. У носіїв G-алеля гена *GSTP1* (А313G) реєстрували вищу активність АлАТ, ніж у пацієнтів із АА-генотипом зазначеного гена. Зокрема, у хворих із АГ-генотипом вона була вища на 65,5 % ($p = 0,01$), а у пацієнтів із GG-генотипом – на 42,3% ($p = 0,04$), ніж у гомозиготних носіїв А-алеля (рис. 1).

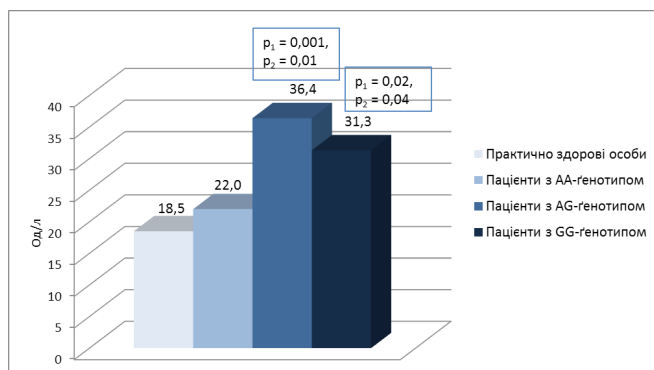


Рис. 1. Активність аланінамінотрансферази у крові залежно від поліморфних варіантів А313G поліморфізму гена *GSTP1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із АА-генотипом.

У пацієнтів із АГ-генотипом А313G поліморфізму гена *GSTP1* визначали вищу активність глутатіон-S-трансферази на 13,3 % ($p = 0,047$), ніж у хворих із АА-генотипом. У пацієнтів із НАЖХП спостерігався більший вміст ІЛ-10 у крові гомозиготних носіїв G-алеля, ніж у хворих із АА- та АГ-генотипами на 14,6% ($p = 0,04$) і 61,8 % ($p = 0,02$). У пацієнтів із АГ- та GG-генотипами визначали більшу концентрацію у крові proANP

в 2,71 разу ($p = 0,02$) і 2,36 разу ($p = 0,04$), лептину – на 76,0 % ($p = 0,02$) і 59,4 % ($p = 0,045$), менший вміст адипонектину в крові – на 70,8 % ($p = 0,002$) і в 2,16 разу ($p = 0,004$) порівняно з відповідними показниками у хворих із АА-генотипом (табл. 1), що є несприятливим чинником із огляду на висновки G. Li et al., за якими малий вміст адипонектину асоціюється з наростанням важкості стеатогепатиту [48]. Загалом зазначене вказує на формування адипокінового дисбалансу в обстежених пацієнтів, що властивий для хворих на НАЖХП [16, 60].

Таблиця 1

Уміст цитокінів і адипокінів у крові пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від А313G поліморфізму гена *GSTP1*

Показник	Практично здорові особи, $n = 20$	Хворі із НАЖХП, $n = 60$		
		АА-генотип, $n = 30$	АГ-генотип, $n = 23$	GG-генотип, $n = 7$
Інтерлейкін 10, пг/мл	3,9 ± 0,34	4,8 ± 0,29	3,4 ± 0,51	5,5 ± 0,56 $p_1 = 0,048$ $p_2 = 0,04$ $p_3 = 0,02$
Фактор некрозу пухлин- α , пг/мл	15,3 ± 0,95	23,2 ± 5,26	21,5 ± 5,51	44,3 ± 14,23 $p_1 = 0,04$
Передсердний натрій-уретичний пропептид, нмоль/л	1,2 ± 0,23	1,4 ± 0,32	3,8 ± 1,82 $p_1 = 0,04$ $p_2 = 0,02$	3,3 ± 0,99 $p_1 = 0,04$ $p_2 = 0,04$
Лептин, нг/мл	7,0 ± 1,40	9,6 ± 1,52 $p_1 = 0,04$	16,9 ± 3,05 $p_1 = 0,005$ $p_2 = 0,02$	15,3 ± 3,27 $p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,045$
Адипонектин, мкг/мл	8,1 ± 0,55	4,1 ± 0,52 $p_1 < 0,001$	2,4 ± 0,42 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$	1,9 ± 0,52 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,004$

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із АА-генотипом; p_3 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із АГ-генотипом.

Будь-яких значущих відмінностей у показниках, що відображають основні функції печінки, та маркерах її ушкодження у пацієнтів – носіїв різних варіантів делеційного поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* не виявлено. Делеційний поліморфізм генів *GSTT1* і *GSTM1* у цього контингенту хворих асоціювався із вищою вільнорадикальною активністю, яка призводила до виснаження ферментних і неферментних антиоксидантних систем захисту й виявлялася у зниженні активності каталази на 11,3 % ($p = 0,04$) і 12,8 % ($p = 0,04$), глутатіон-S-трансферази на 15,7 % ($p = 0,04$) і 19,2 % ($p = 0,04$), зменшенні вмісту відновленого глутатіону на 27,0 % ($p < 0,001$) і 14,5 % ($p = 0,04$) у крові, а у пацієнтів із null-генотипом гена *GSTM1* також у підвищенні активності глутатіонпероксидази на 11,5 % ($p = 0,03$) і збільшенні концентрації ТБК-активних продуктів на 8,3 % ($p = 0,04$). У пацієнтів

із null-генотипом гена *GSTT1* відзначали удвічі ($p = 0,01$) більший вміст TNF- α у крові, ніж у хворих із нормальним генотипом гена *GSTT1*. У хворих із null-генотипом гена *GSTM1* спостерігали на 37,1 % ($p = 0,04$) більший вміст лептину в крові, ніж у пацієнтів із нормальним генотипом гена *GSTM1*. У хворих на НАЖХП із AG- і GG-генотипами гена *GSTP1* зафіксовано більший вертикальний розмір печінки по середньоключичній лінії на 7,0 мм ($p = 0,03$) і 6,6 мм ($p = 0,046$) відповідно порівняно з гомозиготними носіями А-алеля гена *GSTP1*. У пацієнтів із делеційним поліморфізмом генів *GSTT1* і *GSTM1* фіксували більший розмір правої частки печінки на 5,5 мм ($p = 0,04$) і 6,2 мм ($p = 0,04$), ніж у хворих із нормальним генотипом генів *GSTT1* і *GSTM1*.

Розподіл генотипів Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR- γ* вірогідно не відрізнявся у пацієнтів із НАЖХП і практично здорових осіб, що підтверджує результати метаналізу, проведеного A. Sahebkar, який також не виявив зв'язку між носійством різних поліморфних варіантів гена *PPAR- γ* (Pro12Ala) із захворюваністю на НАЖХП [63]. У хворих на НАЖХП носіїв Ala-алеля гена *PPAR- γ* (Pro12Ala) визначали вищу активність АсАТ на 29,1 % ($p = 0,04$), АлАТ – на 45,2 % ($p = 0,03$), ніж у пацієнтів із Pro/Pro-генотипом.

У носіїв Ala-алеля реєстрували меншу на 15,9 % ($p = 0,04$) концентрацію відновленого глутатіону в крові, ніж у пацієнтів із Pro/Pro-генотипом. У хворих на НАЖХП носіїв Ala-алеля визначали більший вміст у крові лептину на 45,6 % ($p = 0,04$) і іроANP у 2,43 рази ($p = 0,009$), ніж у хворих із Pro/Pro-генотипом (табл. 2). Таке збільшення вмісту лептину у пацієнтів із Pro/Ala та Ala/Ala генотипами гена *PPAR- γ* може бути пов'язане з тенденцією до збільшення вмісту TNF- α у крові хворих цієї групи, який може стимулювати вироблення лептину [58] та, ймовірно, вказує на виникнення у них синдрому лептинорезистентності [21].

Таблиця 2

Цитокиновий і адипокіновий профілі залежно від Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR- γ* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Показник	Практично здорові особи, $n = 20$	Хворі на НАЖХП, $n = 60$	
		Pro/Pro-генотип, $n = 37$	Pro/Ala-й Ala/Ala-генотипи, $n = 23$
Інтерлейкін 10, пг/мл	$3,9 \pm 0,34$	$4,1 \pm 1,07$	$5,1 \pm 0,85$
Фактор некрозу пухлин- α , пг/мл	$15,3 \pm 0,95$	$28,3 \pm 6,94$	$36,1 \pm 5,77$ $p_1 = 0,03$
Передсердний натрійуретичний пропептид, нмоль/л	$1,2 \pm 0,23$	$1,4 \pm 0,31$	$3,4 \pm 0,81$ $p_1 = 0,01$, $p_2 = 0,009$
Лептин, нг/мл	$7,0 \pm 1,40$	$11,4 \pm 1,63$ $p_1 = 0,02$	$16,6 \pm 2,87$ $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,04$
Адипонектин, мкг/мл	$8,1 \pm 0,55$	$2,8 \pm 0,34$ $p_1 < 0,001$	$3,2 \pm 0,63$ $p_1 < 0,001$

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у пацієнтів із НАЖХП із Pro/Pro-генотипом.

Дослідження поліморфізму генів у хворих на ХГ показало, що носійство G-алеля гена *GSTP1* асоціюється з вищою активністю АлАТ у крові на 44,0 % ($p = 0,046$), ніж у хворих із AA-генотипом (рис. 2).

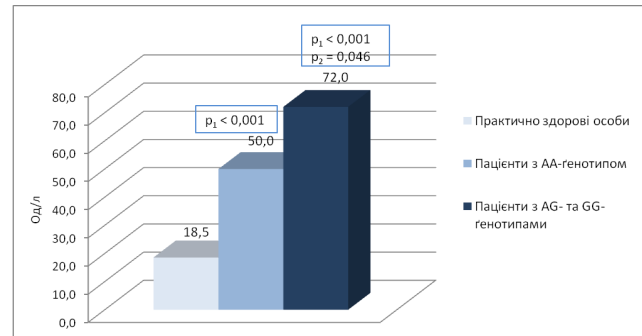


Рис. 2. Активність аланінамінотрансферази у крові залежно від поліморфних варіантів A313G поліморфізму гена *GSTP1* у хворих на хронічний гепатит.

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на ХГ носіїв AA-генотипу.

У носіїв G-алеля гена *GSTP1* відзначався менший вміст відновленого глутатіону на 16,2 % ($p = 0,04$), ніж у пацієнтів із AA-генотипом. Делеційний поліморфізм гена *GSTM1* у хворих на ХГ асоціюється з нижчою на 15,5 % ($p = 0,03$) активністю каталази та на 10,8 % ($p = 0,03$) більшим вмістом у крові ТБК-активних продуктів, ніж у пацієнтів із нормальним генотипом. У хворих із null-генотипом гена *GSTT1* зафіксовано більший у 2,24 рази ($p = 0,03$) вміст у крові ІЛ-10, ніж у пацієнтів із нормальним генотипом цього гена. Статистично достовірних відмінностей ультрасонографічних розмірів печінки у хворих на ХГ носіїв різних алельних варіантів A313G поліморфізму гена *GSTP1* та делеційного поліморфізму генів *GSTT1* і *GSTM1* не виявлено.

У пацієнтів із ХГ носіїв Ala-алеля гена *PPAR- γ* (Pro12Ala) відзначали вищу на 18,3 % ($p = 0,02$) активність глутатіонпероксидази та у 2,07 рази ($p = 0,04$) більший вміст ІЛ-10 у крові, ніж у хворих із Pro/Pro-генотипом, що вказує на напруження захисних антиоксидантних систем і протизапальної ланки цитокинового профілю у пацієнтів із Ala-алелем Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR- γ* .

Отже, у результаті проведених досліджень з'ясовано, що із обраних поліморфізмів генів-кандидатів лише G-алель гена *GSTP1* (A313G) достовірно частіше трапляється у хворих на НАЖХП, ніж у практично здорових людей. Достовірної різниці між частотою розповсюдження алельних варіантів генів *GSTP1* (A313G) і *PPAR- γ* (Pro12Ala) і делеційного поліморфізму генів *GSTM1* і *GSTT1* у хворих на ХГ і практично здорових осіб не виявлено. Водночас знайдені асоціативні зв'язки між алельним варіантом певного гена і активністю маркерів цитолітичного синдрому,

показниками цитокінового і адипокінового профілів, що свідчить про участь цих генів у патогенезі НАЖХП і ХГ.

Зазначмо, що крім загальновідомих етіологічних причин НАЖХП обговорюються й інші чинники, які можуть асоціюватись із цим захворюванням. Серед них важливе місце посідає гіпотироз, що, на думку деяких учених, навіть у субклінічній формі підвищує ризик виникнення цього захворювання [8, 51].

У хворих на НАЖХП із субклінічним і маніфестним гіпотирозом поглиблювалися клінічні прояви захворювання печінки, визначався його торпідний перебіг, спостерігалися вища активність ЛДГ (заг.) і більший вміст загального холестеролу та холестеролу ЛПНЩ у крові (табл. 3).

Таблиця 3

Ліпідний профіль у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від форми гіпотирозу

Показник	Практично здорові особи, n = 45	НАЖХП, n = 144	НАЖХП + субклінічний гіпотироз, n = 20	НАЖХП + маніфестний гіпотироз, n = 24
Загальний холестерол, ммоль/л	4,6 ± 0,15	5,6 ± 0,12 $p_1 < 0,001$	6,2 ± 0,39 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,04$	6,3 ± 0,32 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,0 ± 0,07	2,1 ± 0,09 $p_1 < 0,001$	2,0 ± 0,21 $p_1 < 0,001$	2,4 ± 0,36 $p_1 < 0,001$
Холестерол ЛПВЩ, ммоль/л	1,5 ± 0,05	1,3 ± 0,03 $p_1 = 0,009$	1,4 ± 0,06	1,4 ± 0,05
Холестерол ЛПНЩ, ммоль/л	2,7 ± 0,14	3,3 ± 0,13 $p_1 = 0,02$	3,8 ± 0,31 $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,04$	3,8 ± 0,29 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,04$
Холестерол ЛПДНЩ, ммоль/л	0,5 ± 0,04	1,0 ± 0,05 $p_1 < 0,001$	1,0 ± 0,10 $p_1 < 0,001$	1,1 ± 0,16 $p_1 < 0,001$
Індекс атерогенності	2,3 ± 0,13	3,2 ± 0,09 $p_1 < 0,001$	3,3 ± 0,21 $p_1 = 0,002$	3,4 ± 0,25 $p_1 < 0,001$

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із нормальною функцією щитоподібної залози.

У пацієнтів із НАЖХП і маніфестним гіпотирозом визначали ще й вищу активність ЛФ та нижчу активність каталази у крові, ніж у хворих на НАЖХП із нормальною функцією щитоподібної залози. Уміст ТБК-реакційних продуктів був більшим у хворих на НАЖХП як із субклінічним, так і з маніфестним гіпотирозом порівняно з показником у пацієнтів із НАЖХП та нормальною функціональною активністю щитоподібної залози.

Пацієнтам із субклінічним і маніфестним гіпотирозом властивий більший вміст лептину у крові на 35,7 % ($p = 0,04$) і 72,1 % ($p = 0,009$), а тим, у кого НАЖХП поєднувалася з маніфестним гіпотирозом, – також у 2,1 разу ($p = 0,004$) менший вміст адипонектину, ніж хворим без гіпотирозу. У пацієнтів із НАЖХП діагностовано синдром інсулінорезистент-

ності, який, згідно з результатами інших дослідників, властивий для цього захворювання [17, 45]. Індекс НОМА IR у 4,17 разу ($p < 0,001$) переважав, а індекс J. F. Caro був на 44,4 % ($p = 0,04$) нижчим, ніж у практично здорових осіб. У пацієнтів із коморбідним поєднанням НАЖХП і гіпотирозу поглибилася важкість синдрому інсулінорезистентності. Зокрема, у пацієнтів із супутнім субклінічним і маніфестним гіпотирозом індекс J. F. Caro був у 4,15 разу ($p < 0,001$) і 3,38 разу ($p < 0,001$) нижчим, ніж у хворих без гіпотирозу (рис. 3).

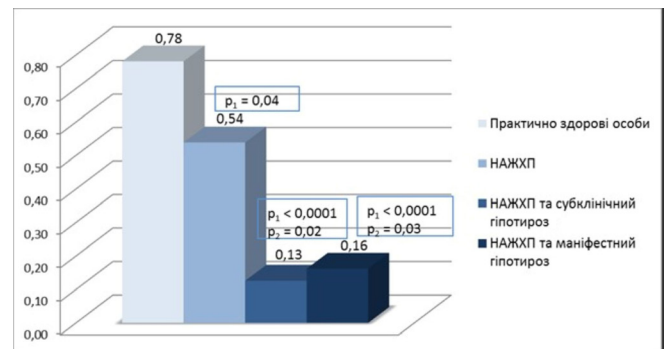


Рис. 3. Індекс J. F. Caro у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки й гіпотироз та практично здорових осіб.

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із нормальною функцією щитоподібної залози.

Водночас у хворих на НАЖХП і маніфестний гіпотироз індекс НОМА IR був на 67,7 % ($p = 0,04$) вищий, ніж у пацієнтів із нормальною функціональною активністю щитоподібної залози (рис. 4).

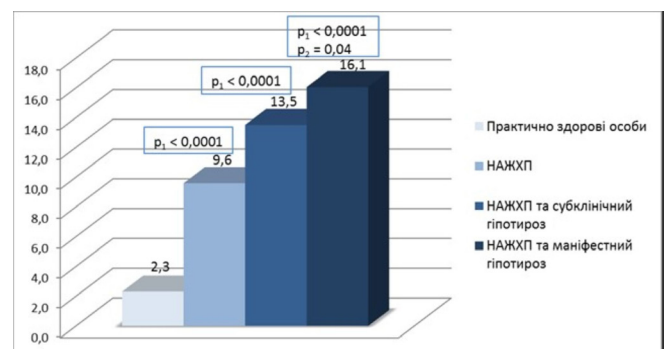


Рис. 4. Індекс НОМА IR у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки й гіпотироз та практично здорових осіб.

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із нормальною функцією щитоподібної залози.

У хворих на НАЖХП та маніфестний гіпотироз спостерігали більший вертикальний розмір печінки по середньоключичній лінії у середньому на 9,1 мм

($p = 0,004$) порівняно з пацієнтами із НАЖХП та незміненою функцією щитоподібної залози й на 8,6 мм ($p = 0,04$) порівняно з хворими на НАЖХП і субклінічний гіпотироз.

Отже, проведені дослідження особливостей перебігу НАЖХП за умов гіпотирозу показали торпідність клінічного перебігу НАЖХП, який поєднувався з вищою активністю маркерів холестази, проатерогенними змінами ліпідного профілю, адипокіновим дисбалансом і поглибленням синдрому інсулінорезистентності.

Актуальним завданням сучасної внутрішньої медицини є пошук нових методів комплексного лікування хворих на НАЖХП і ХГ, які б не тільки ефективно зменшували клінічно-лабораторні прояви захворювань, а й патогенетично впливали на механізми їх виникнення. Для розв'язання цього завдання використовували вітчизняні препарати L-карнітину і кверцетину, які призначали обстеженим пацієнтам додатково до основного лікування.

У хворих на НАЖХП виявлено позитивний вплив курсового застосування L-карнітину на функціональні показники печінки, а саме: зниження активності у крові АсАТ на 51,5 % ($p = 0,03$) і АлАТ – на 50,9 % ($p = 0,046$), ЛДГ (заг.) – на 16,2 % ($p = 0,03$), ГТТП – на 55,8 % ($p = 0,04$). Такого висновку дійшли M. Malagueira et al., які довели, що призначення карнітину пацієнтам із неалкогольним стеатогепатитом сприяє зниженню активності АлАТ, АсАТ, ГТТП, зменшенню вмісту загального холестеролу, холестеролу ЛПВЩ та ЛПНЩ, триацилгліцеролів, С-реактивного білка і TNF- α у крові [55].

У багатоцентровому клінічному дослідженні CORONA продемонстровано клінічно-лабораторне поліпшення перебігу НАЖХП у пацієнтів, які вживали карнітину оротат, що виявлялося у зниженні активності АлАТ у крові та поліпшенні індексу згасання печінкової паренхіми за результатами комп'ютерного томографічного дослідження [23]. У обстежених пацієнтів відзначали також зменшення вмісту глюкози у крові в середньому на 0,4 ммоль/л ($p = 0,03$), що вказує на сприятливий вплив L-карнітину на вуглеводний обмін. Такі біохімічні зміни крові у хворих, яких лікували з додатковим застосуванням L-карнітину асоціювалися з інтенсивнішим відновленням антиоксидантних систем, зокрема, збільшенням вмісту відновленого глутатіону на 15,5 % ($p = 0,02$), посиленням активності каталази – на 17,2 % ($p = 0,04$) і зменшенням вмісту ТБК-активних продуктів на 21,1 % ($p = 0,04$) у крові. У цих пацієнтів виявлено зменшення вмісту TNF- α на 39,8 % ($p = 0,04$), що свідчить про зниження інтенсивності процесів запалення та зменшення вмісту лептину на 44,1 % ($p = 0,02$) з одночасним збільшенням у 2,03 рази ($p = 0,03$) вмісту адипонектину в крові, що вказує на здатність L-карнітину в нормувувати адипокіновий баланс. Зазначене поєднувалося зі швидшим регресом проявів диспепсичного й астеновегетативного синдромів.

У хворих на ХГ спостерігали позитивний вплив L-карнітину на функціональні показники печінки, що

виявлялося у зниженні активності АсАТ на 68,2 % ($p = 0,01$) і АлАТ – на 96,3 % ($p = 0,02$), ГТТП – на 50,7 % ($p = 0,008$), інтенсивнішим відновленням антиоксидантних систем, зокрема, збільшенням вмісту відновленого глутатіону на 17,5 % ($p = 0,003$), посиленням активності каталази – на 8,0 % ($p = 0,046$) та зменшенням вмісту ТБК-активних продуктів – на 17,1 % ($p = 0,003$) у крові. У цих пацієнтів відзначали зменшення вмісту ІЛ-10 у крові – на 72,5 % ($p = 0,04$), TNF- α – на 59,4 % ($p = 0,02$), що підтверджує тенденцію до нормалізації показників про- і проти-запальної ланки цитокінового профілю. Зазначені зміни біохімічних показників, параметрів про- і антиоксидантних систем, цитокінового спектра поєднувалися зі швидшим регресом клінічних симптомів ХГ у хворих, які на додаток до основного лікування отримували L-карнітин на протипагу пацієнтам групи порівняння.

Однак для повноцінної корекції клінічних проявів захворювання, біохімічних показників, антиоксидантних систем та змін цитокінового профілю двотижневого застосування L-карнітину у хворих на НАЖХП і ХГ все ж недостатньо, що свідчить про доцільність повторних курсів його використання на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Проаналізувавши віддалені результати лікування, з'ясували, що для хворих на НАЖХП, яким додатково до стандартного лікування призначали L-карнітин, властиве достовірне зменшення ризику повторного звертання за лікарською допомогою впродовж 6 і 12 місяців після лікування у 5,04 рази (OR = 5,04, 95 % ДІ 1,12–22,61) та у 3,31 рази (OR = 3,31, 95 % ДІ 1,09 – 10,11) відповідно. У пацієнтів із ХГ, які додатково отримували L-карнітин, також зменшувався ризик повторної шпиталізації у найближчих 6 місяців після лікування у 4,07 рази (OR = 4,07 95 % ДІ 1,28–13,00). При цьому спостерігалися довша компенсація захворювань печінки, менш виражені скарги на важкість у правому підребер'ї, нудоту й загальну слабкість під час повторного звернення.

У хворих на НАЖХП, за додаткового вживання кверцетину, упродовж двох тижнів лікування знижувалася активність АсАТ на 37,2 % ($p = 0,03$) і АлАТ – на 50,4 % ($p = 0,01$), ГТТП – на 89,9 % ($p = 0,007$), зменшувався вміст загального холестеролу – на 16,7 % ($p = 0,03$) і триацилгліцеролів – на 33,3 % ($p = 0,002$) у крові. Таке зменшення вмісту загального холестеролу і триацилгліцеролів у крові пацієнтів із додатковим застосуванням кверцетину підтверджує його гіпохолестеролемічні й антиатерогенні властивості, на що вказували також інші вчені [10, 29]. Зокрема, S. Egert et al. дослідили, що у хворих із надмірною масою тіла та ожирінням із метаболічним синдромом за вживання кверцетину дозою 150,0 мг/день зменшувався вміст атерогенних ЛПНЩ у крові [29].

Констатовано також збільшення вмісту відновленого глутатіону в крові на 36,1 % ($p = 0,04$), посилення активності каталази – на 32,7 % ($p = 0,03$), зменшення концентрації ТБК-активних продуктів – на

27,3 % ($p = 0,01$), TNF- α – на 39,8 % ($p = 0,03$) і proANP – у 2,07 разу ($p = 0,04$), що підтверджує вказані іншими науковцями протизапальні й кардіопротекторні властивості кверцетину та обґрунтовує доцільність його використання як засобу багатогранної дії у хворих на НАЖХП. Однак недостатня корекція упродовж двотижневого лікування показників, що вивчалися, вказує на потребу продовжити вживання кверцетину на амбулаторно-поліклінічному етапі. Із огляду на це, ми продовжили курс лікування до 6 тижнів для хворих молодого віку і до 8 тижнів – для пацієнтів середнього та літнього віку.

Упродовж двох тижнів лікування у хворих на ХГ, які додатково до стандартного лікування вживали кверцетин, активність АлАТ у крові знижувалася на 43,7 % ($p = 0,02$), АсАТ – на 27,8 % ($p = 0,03$), ЛДГ (заг.) – на 16,9 % ($p = 0,02$), ЛФ – на 30,9 % ($p = 0,03$), ГТП – на 55,0 % ($p = 0,009$). Застосування кверцетину виявило позитивний вплив на показники ліпідного профілю, зокрема, вміст загального холестеролу в крові зменшувався на 10,4 % ($p = 0,03$). У хворих на ХГ, яким додатково до стандартного лікування призначали кверцетин, фіксували збільшення вмісту відновленого глутатіону на 31,3 % ($p = 0,01$), посилення активності каталази – на 15,6 % ($p = 0,04$), зменшення вмісту ТБК-активних продуктів у крові – на 21,7 % ($p = 0,02$). Це підтверджує антиоксидантні властивості препарату, про які також повідомляли інші науковці [2, 49]. Призначення кверцетину сприяло зменшенню вмісту прозапального цитокіну TNF- α у крові на 61,9 % ($p = 0,02$) та маркера раннього ураження серцево-судинної системи proANP – на 53,8 % ($p = 0,04$). Проте для повноцінної корекції клінічних проявів захворювання, біохімічних змін, антиоксидантного статусу і цитокінового профілю двотижневого призначення кверцетину було недостатньо. Це потребувало тривалішого дотримання обраної схеми лікування до настання стійкої ремісії на поліклінічному та амбулаторному етапах, тому обраний лікувальний курс продовжено до 6 тижнів у хворих молодого віку й до 8 тижнів – у пацієнтів середнього та літнього віку.

Віддалений контроль результатів такого лікування показав, що хворі на НАЖХП, які додатково вживали кверцетин, рідше зверталися за медичною допомогою впродовж наступних 6 і 12 місяців після лікування у 3,68 разу (OR = 3,68, 95 % ДІ 1,06–12,73) і в 3,01 разу (OR = 3,01, 95 % ДІ 1,09–8,26) відповідно. У хворих на ХГ, яким додатково призначали цей препарат, ризик повторної шпиталізації за півроку після лікування зменшувався у 3,28 разу порівняно з хворими групи порівняння (OR = 3,28 95 % ДІ 1,01–10,62). У хворих на НАЖХП та у пацієнтів із ХГ це поєднувалося із довшим періодом компенсації захворювань печінки, а також зниженням інтенсивності їх клінічних проявів.

Висновки. 1. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих середнього й літнього віку характеризується більшим вмістом глюкози, вищою активністю

лужної фосфатази та проатерогенними змінами ліпідного профілю крові, ніж у хворих молодого віку. У пацієнтів літнього віку виявлено більший вміст у крові фактора некрозу пухлин- α на 62,8 % ($p = 0,045$) і в 2,1 разу ($p = 0,01$), більшу концентрацію передсердного натрійуретичного пропептиду в 3,1 разу ($p = 0,02$) і в 2,1 разу ($p = 0,02$), ніж у пацієнтів молодого та середнього віку. Для чоловіків, хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, властива вища активність процесів цитолізу та метаболічної інтоксикації, проте менш виражені зміни ліпідного й адипокінового профілів, ніж у жінок.

2. У хворих на хронічний гепатит середнього та літнього віку реєстрували менший вміст альбуміну й вищу активність загальної лактатдегідрогенази, а у пацієнтів літнього віку – також вищу активність лужної фосфатази у крові, ніж у хворих молодого віку. У пацієнтів старших вікових груп визначено дисліпідемію зі зменшенням вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, а у хворих літнього віку – також зі збільшенням вмісту в крові холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, підвищенням індексу атерогенності на 66,5 % ($p = 0,009$) порівняно з пацієнтами молодого віку. Для хворих на хронічний гепатит літнього віку властивий більший вміст у крові фактора некрозу пухлин- α на 79,0 % ($p = 0,03$) і передсердного натрійуретичного пропептиду – на 75,9 % ($p = 0,02$) порівняно з пацієнтами молодого віку. З'ясовано гендерні особливості хронічного гепатиту: зокрема, у жінок вищими є показники синдрому інтоксикації, у чоловіків несприятливішими є зміни ліпідного та цитокінового профілів.

3. Доведено, що у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки достовірно вища частота розповсюдження G-алеля гена глутатіон-S-трансферази P1 (A313G) порівняно з практично здоровими особами ($\chi^2 = 5,69$, $p = 0,017$). Його носійство поєднується з вищою активністю аланінамінотрансферази й більшим вмістом передсердного натрійуретичного пропептиду і лептину та меншою концентрацією адипонектину в крові, а у гомозиготних носіїв G-алеля – ще й із більшим вмістом інтерлейкіну 10 у крові порівняно з відповідними показниками у хворих із AA-генотипом. У пацієнтів із делеційним генотипом гена глутатіон-S-трансферази T1 реєстрували удвічі ($p = 0,01$) більший вміст фактора некрозу пухлин- α , а у хворих із null-генотипом гена глутатіон-S-трансферази M1 – на 37,1 % ($p = 0,04$) більший вміст лептину в крові, ніж у пацієнтів із нормальним генотипом цих генів. Носійство Ala-алеля гена рецепторів-активаторів проліферації пероксисом- γ у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки асоціюється з вищою активністю маркерів цитолітичного синдрому, більшим вмістом лептину в крові на 45,6 % ($p = 0,04$) та передсердного натрійуретичного пропептиду у 2,4 разу ($p = 0,009$), ніж у хворих із Pro/Pro-генотипом.

4. Залежно від поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази P1 у хворих на хронічний гепатит зафіксовано різні показники цитолітичного синдрому: зокре-

ма, G-алель асоціюється з вищою активністю аланінамінотрансферази у крові на 44,0 % ($p = 0,046$), ніж у хворих із AA-генотипом. Уміст інтерлейкіну 10 у крові пацієнтів із делеційним генотипом гена глутатіон-S-трансферази T1 у 2,2 разу ($p = 0,03$), а у носіїв Ala-алеля гена рецепторів-активаторів проліферації пероксисом- γ – у 2,1 разу ($p = 0,04$) більший, ніж у пацієнтів із нормальним генотипом і Pro/Pro-генотипом зазначених генів відповідно.

5. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки зі субклінічним і маніфестним гіпотирозом виявлено вищу активність загальної лактатдегідрогенази, більший уміст загального холестеролу та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, а у останніх ще й вищу активність лужної фосфатази у крові порівняно з хворими з нормальною функцією щитоподібної залози. Для пацієнтів із субклінічним і маніфестним гіпотирозом властивий більший уміст лептину на 35,7 % ($p = 0,04$) і 72,1 % ($p = 0,009$) відповідно, а за поєднання неалкогольної жирової хвороби печінки з маніфестним гіпотирозом – менший у 2,1 разу ($p = 0,004$) вміст адипонектину в крові, ніж у хворих без гіпотирозу. Захворювання на неалкогольну жирову хворобу печінки супроводжується синдромом інсулінорезистентності зі зростанням індексу інсулінорезистентності HOMA IR у 4,17 разу ($p < 0,001$) та зниженням індексу J. F. Саго на 44,4 % ($p = 0,04$) порівняно з практично здоровими особами. Зазначені зміни поглиблюються за наявності супутнього субклінічного і маніфестного гіпотирозу, зокрема, індекс J. F. Саго зменшується у 4,15 разу ($p < 0,001$) і 3,38 разу ($p < 0,001$) відповідно, а у пацієнтів із супутнім маніфестним гіпотирозом також зростає індекс HOMA IR на 67,7 % ($p = 0,04$) порівняно з показниками у хворих без гіпотирозу.

6. Застосування L-карнітину у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та хворих на хронічний гепатит позитивно впливає на функціональні показники печінки, що виявляється у зниженні активності аспартат- і аланінамінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази у крові. У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки за додаткового призначення L-карнітину зменшується вміст

фактора некрозу пухлин- α у крові на 39,8 % ($p = 0,04$), що свідчить про послаблення інтенсивності запалення, а також зменшується концентрація лептину на 44,1 % ($p = 0,02$) з одночасним збільшенням умісту адипонектину вдвічі ($p = 0,03$), що свідчить про тенденцію до внормування адипокінового профілю. У хворих на хронічний гепатит за додаткового використання L-карнітину зменшується концентрація у крові фактора некрозу пухлин- α на 59,4 % ($p = 0,02$), інтерлейкіну 10 – на 72,5 % ($p = 0,04$), що можна вважати доказом тенденції до нормалізації показників про- і протизапальної ланки цитокінового профілю. Додаткове застосування L-карнітину до базового лікування сприяє зниженню ризику повторного звернення за медичною допомогою упродовж наступного року для хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і впродовж 6 місяців для хворих на хронічний гепатит, довшому періоду компенсації захворювань, зменшенню їх симптомів за потреби повторного лікування.

7. Додаткове призначення кверцетину до основного лікування пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки і хворих на хронічний гепатит сприяє ефективнішій корекції показників, які відображають процеси цитолізу, холестази та ліпідного спектра. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки також зменшуються вміст фактора некрозу пухлин- α в крові на 39,8 % ($p = 0,03$) і концентрація передсердного натрійуретичного пропептиду – в 2,1 разу ($p = 0,04$). У хворих на хронічний гепатит за додаткового використання кверцетину зменшуються вміст фактора некрозу пухлин- α у крові на 61,9 % ($p = 0,02$) і концентрація передсердного натрійуретичного пропептиду – на 53,8 % ($p = 0,04$). У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та хворих на хронічний гепатит за додаткового застосування кверцетину знижується ризик повторного звернення за медичною допомогою впродовж наступних 12 і 6 місяців після проведеного лікування відповідно, що поєднується із тривалішим періодом компенсації захворювань печінки, зменшенням їх клінічних проявів.

Список літератури

1. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Лешук ЯЛІ, Кристопчук СА, Федець АБ. Гіперліпідемія: сучасний погляд на проблему з позиції гастроентеролога (огляд літератури та опис клінічного випадку). Львівський медичний часопис. 2014;1:95–103 (Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Leshchuk YaL, Krystopchuk SA, Fedets AB. Hyperlipidemia: A Modern View of a Problem from the Position of Gastroenterology (Literature Review and Clinical Case Descriptions). Lviv Clinical Bulletin. 2014;1:95-103) (Ukrainian).
2. Андреева ОО, Зупанець ІА, Шаламай АС. Вивчення гастропротекторної дії комбінації кверцетину та похідних глюкозаміну на моделі етанол-преднізолонного ураження шлунка у щурів. Клінічна фармація. 2009;3:32–34 (Andreieva OO, Zupanets IA, Shalamai AS. Study of the gastroprotective effect of the combination of quercetin and glucosamine derivatives on the model of ethanol-prednisolone lesion of the stomach in rats. Clinical Pharmacy. 2009;3:32-34) (Ukrainian).
3. Геруш ІВ, Мещишен ІФ. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настойки ехінацеї пурпурової. Вісник проблем біології та медицини. 1998;7:10–15 (Herush IV, Meshchyshech IF. The state of the glutathione system of blood under conditions of experimental ulcerous defeat of the gastroduodenal zone and the effect of tincture of Echinacea purpurea. Bulletin of Problems Biology and Medicine. 1998;7:10-15) (Ukrainian).

4. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1998;1:16–19 (Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Method for determination of catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1998;1:16-19) (Russian).
5. Міщук ВГ, Скоропад КМ. Поширеність поєданого алкогольного ураження печінки та підшлункової залози: оцінка критеріїв ідентифікації. Буковинський медичний вісник. 2015;19(1):108–113 (Mishchuk VH, Skoropad KM. Prevalence of combined alcohol liver and pancreas damage: evaluation criteria for identification. *Bukovinian Medical Herald*. 2015;19(1):108-113) (Ukrainian).
6. Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах». Київ: МОЗ; 2014. (Нормативний документ МОЗ України) (Order of the Ministry of Health of Ukraine № 826 from 06.11.2014 p. "On approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care in chronic non-infectious hepatitis". Kyiv: Ministry of Health; 2014. (Normative document of the Ministry of Health of Ukraine) (Ukrainian).
7. Наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №794 від 21.09.2010 р.)». Київ: МОЗ; 2009. (Нормативний документ МОЗ України) (Order of the Ministry of Health of Ukraine № 1051 from 28.12.2009 p. "On the provision of medical care to patients of gastroenterological profile (as amended in accordance with the Order of the Ministry of Health № 794 dated September 21, 2010)". Kyiv: Ministry of Health; 2009. (Normative document of the Ministry of Health of Ukraine) (Ukrainian).
8. Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ. Взаємозв'язок субклінічної дисфункції щитоподібної залози і метаболічного синдрому. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015;3:54–59 (Pankiv VI, Yuzvenko TIu. Interconnection of subclinical dysfunction of the thyroid gland and metabolic syndrome. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2015;3:54-59) (Ukrainian).
9. Пашковська НВ. Лікування гіпотиреозу згідно із сучасними клінічними настановами. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;6:48–58 (Pashkovska NV. Treatment of hypothyroidism according to modern clinical guidelines. *International Journal of Endocrinology*. 2016;6:48-58) (Ukrainian).
10. Роговський ВС, Матюшин АІ, Шимановський НЛ. Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза. Международный медицинский журнал. 2011;3:114–118 (Rogovskiy VS, Matyushin AI, Shimanovskiy NL. Prospects for the use of quercetin preparations for the prevention and treatment of atherosclerosis. *International Medical Journal*. 2011;3:114-118) (Ukrainian).
11. Склярів ЄЯ, Барнетт ОЮ, Курляк НВ. Гендерні особливості змін функціонального стану печінки у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольною жирною хворобою печінки на тлі прийому аторвастатину. Буковинський медичний вісник. 2016;2:158–161 (Skliarov YeYa, Barnett OYu, Kurliak NV. Gender features of changes in the functional status of the liver in patients with coronary heart disease in combination with nonalcoholic fatty liver disease in the context of atorvastatin administration. *Bukovinian Medical Herald*. 2016;2:158-161) (Ukrainian).
12. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Гавловський ОД, Мандрика ЛЮ. Антиоксидантно-прооксидантний статус у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу у динаміці комплексного патогенетичного лікування. Вісник проблем біології і медицини. 2013;3(1):211–216 (Skrypnyk IM, Maslova HS, Havlovskiy OD, Mandryka LIu. Antioxidant-prooxidant status in patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with type 2 diabetes in the dynamics of complex pathogenetic treatment. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2013;3(1):211-216) (Ukrainian).
13. Степанов ЮМ, Скирда ІЮ. Гастроентерологічна допомога населенню України: основні показники здоров'я та ресурсне забезпечення у 2011 р. Гастроентерологія. 2013;1:8–11 (Stepanov YuM, Skyrda IYu. Gastroenterological assistance to the population of Ukraine: main indicators of health and resource provision in 2011. *Gastroenterology*. 2013;1:8-11) (Ukrainian).
14. Травина ОВ. Руководство по биохимическим методам исследования. Москва: Медгиз; 1995. 256 с. (Travina OV. Guide to biochemical methods of research. Moscow: Medgiz; 1995. 256 p.) (Russian).
15. Тронько МД. Сучасний стан і перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології на 2015–2020 роки. Ендокринологія. 2015;1:373–380 (Tronko MD. Current state and prospects for the development of fundamental and clinical endocrinology for 2015-2020. *Endokrynologia*. 2015;1:373-380) (Ukrainian).
16. Фадєєнко ГД, Нікіфорова ЯВ. Профілактика прогресування неалкогольної жирної хвороби печінки. Здоров'я України. 2016;2:51–53 (Fadieienco HD, Nikiforova YaV. Prevention of progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Zdorovia Ukrainy*. 2016;2:51-53) (Ukrainian).
17. Харченко НВ, Бабак ОЯ, редактори. Гастроентерологія: підруч. у 2 т. Кіровоград: Поліум; 2017. Т1. 488 с. (Kharchenko NV, Babak OIa, editors. *Gastroenterology: textbook in 2 volumes*. Kirovograd: Polium; 2017. Vol1. 488 p.) (Ukrainian).
18. Харченко НВ. Хронічні захворювання печінки: гепатопротекторна фармакотерапія в умовах реальної клінічної практики. Сучасна гастроентерологія. 2016;6:70–75 (Kharchenko NV. Chronic liver diseases: hepatoprotective pharmacotherapy in conditions of real clinical practice. *Modern Gastroenterology*. 2016;6:70-75) (Ukrainian).
19. Черенько СМ, Ларін ОС, Підаєв АВ, Товкай ОА, Січінава РМ. Віддалені результати застосування автотрансплантації тканини щитоподібної залози з метою профілактики поопераційного гіпотиреозу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013;3:15–18 (Cherenko SM, Larin OS, Pidaiev AV, Tovkai OA, Sichinava RM. Long-term results of the application of thyroid tissue autotransplantation in order to prevent postoperative hypothyroidism. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2013;3:15-18).
20. Albano E, Parola M, editors. Oxidative stress in applied basic research and clinical practice. *Studies on hepatic disorders*. Springer; 2015. 978 p.
21. Altirriba J, Poher AL, Rohner-Jeanrenaud F. Chronic oxytocin administration as a treatment against impaired leptin signaling or leptin resistance in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:119. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00119>
22. Asmi MN, Walsh MJ. A practical guide to echocardiography. London: Chapman and Hall Medical; 1995. 260 p.
23. Bae JC, Lee WY, Yoon KH, Park JY, Son HS, Han KA et al. Improvement of nonalcoholic fatty liver disease with carnitine-ornitine complex in type 2 diabetes (CORONA): a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1245-52. <https://doi.org/10.2337/dc14-2852>

24. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sentürk H. From fatty liver to fibrosis: a tale of "second hit". *World J Gastroenterol.* 2013;19(8):1158-65. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i8.1158>
25. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, Baldelli E, Pellegrini E, Ballestri S et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14185-204. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14185>
26. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European thyroid association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):149-63. <https://doi.org/10.1159/000438750>
27. Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol.* 2013;59(3):583-94. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.033>
28. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994;19(6):1513-20. <https://doi.org/10.1002/hep.1840190629>
29. Egert S, Bosity-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardio-vascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr.* 2009;102(7):1065-74. <https://doi.org/10.1017/S0007114509359127>
30. Farooq MO, Bataller R. Pathogenesis and management of alcoholic liver disease. *Dig Dis.* 2016;34(4):347-55. <https://doi.org/10.1159/000444545>
31. Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound.* 2005;3:17. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-3-17>
32. Fung P, Pyrsopoulos N. Emerging concepts in alcoholic hepatitis. *World J Hepatol.* 2017;9(12):567-585. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i12.567>
33. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1550-8. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90617-V](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90617-V)
34. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American association of clinical endocrinologists and the American thyroid association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988-1028. <https://doi.org/10.4158/EP12280.GL>
35. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L et al. American association of clinical endocrinologists, Associazione medici endocrinologi, and European thyroid association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodule. *Endocr Pract.* 2010;16(3):468-75. <https://doi.org/10.4158/EP.16.3.468>
36. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutr J.* 2014;13:17. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-17>
37. Habig HW, Pabst MJ, Jacoby WB. Glutathione-S-Transferases. *Journal of Biological Chemistry.* 1974;249(22):7130-9.
38. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontologia Electronica.* 2001;4(1):4-9.
39. Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Fazaeli A, Bahari A, Hashemzahi NA, Shafieipour S et al. Association of genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (GSTT1, GSTM1, and GSTP1) and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in Zahedan, Southeast Iran. *DNA Cell Biol.* 2012;31(5):672-7. <https://doi.org/10.1089/dna.2011.1343>
40. Huang YS. Recent progress in genetic variation and risk of antituberculosis drug-induced liver injury. *J Chin Med Assoc.* 2014;77(4):169-73. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2014.01.010>
41. Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Cross-talk between the thyroid and liver: A new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8238-46. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8238>
42. Ittermann T, Haring R, Wallaschofski H, Baumeister SE, Nauck M, Dörr M et al. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid.* 2012;22(6):568-74. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0279>
43. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
44. Kawaratani H, Tsujimoto T, Douhara A, Takaya H, Moriya K, Namisaki T et al. The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:495156. <https://doi.org/10.1155/2013/495156>
45. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients.* 2017;9(4):E387. <https://doi.org/10.3390/nu9040387>
46. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology.* 2009;137(3):865-72. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.005>
47. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42(7):503-8. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002>
48. Li G, Hu H, Shi W, Li Y, Liu L, Chen Y et al. Elevated hematocrit in nonalcoholic fatty liver disease: a potential cause for the increased risk of cardiovascular disease? *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012;51(1):59-68.
49. Li X, Jiang X, Sun J, Zhu C, Li X, Tian L et al. Cytoprotective effects of dietary flavonoids against cadmium-induced toxicity. *Ann NY Acad Sci.* 2017;1398(1):5-19. <https://doi.org/10.1111/nyas.13344>
50. Li XL, Sui JQ, Lu LL, Zhang NN, Xu X, Dong QY et al. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review. *Lipids Health Dis.* 2016;15:53. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0221-8>
51. Liu L, Yu Y, Zhao M, Zheng D, Zhang X, Guan Q et al. Benefits of levothyroxine replacement therapy on nonalcoholic fatty liver disease in subclinical hypothyroidism patients. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:5753039. <https://doi.org/10.1155/2017/5753039>
52. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism.* 2016;65(8):1136-50. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.017>

53. Loomba R, Cortez-Pinto H. Exercise and improvement of NAFLD: Practical recommendations. *J Hepatol.* 2015;63(1):10-2. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.009>
54. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. *Herz.* 2016;41(6):484-93. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4469-6>
55. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis – a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1338-45. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.719>
56. Marchesini G, Day ChP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
57. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology.* 2017;65(1):363-373. <https://doi.org/10.1002/hep.28813>
58. Paniagua JA, Escandell-Morales JM, Gil-Contreras D, Berral de la Rosa FJ, Romero-Jimenez M, Gómez-Urbano A et al. Central obesity and altered peripheral adipose tissue gene expression characterize the NAFLD patient with insulin resistance: Role of nutrition and insulin challenge. *Nutrition.* 2014;30(2):177-85. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.07.017>
59. Perazzo H, Dufour JF. The therapeutic landscape of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver International.* 2017;37:634-47. <https://doi.org/10.1111/liv.13270>
60. Perumpail RB, Liu A, Wong RJ, Ahmed A, Harrison SA. Pathogenesis of hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic nonalcoholic fatty liver disease: Potential mechanistic pathways. *World J Hepatol.* 2015;7(22):2384-8. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i22.2384>
61. Resl M, Vila G, Grimm G, Heinisch B, Riedl M, Dieplinger B et al. Effects of B-type natriuretic peptide on cardiovascular biomarkers in healthy volunteers. *J Appl Physiol.* 2015;118(4):395-9. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00101.2014>
62. Roy N, Dasgupta D, Mukhopadhyay I, Chatterjee A, Das K, Bhowmik P et al. genetic association and gene-gene interaction reveal genetic variations in ADH1B, GSTM1 and MnSOD independently confer risk to alcoholic liver diseases in India. *PLoS One.* 2016;11(3):e0149843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149843>
63. Sahebkar A. Does PPAR γ 2 gene Pro12Ala polymorphism affect nonalcoholic fatty liver disease risk? Evidence from a meta-analysis. *DNA and Cell Biology.* 2013;32(4):188-98. <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1947>
64. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the united states and the rest of the world. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):205-14. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.001>
65. Sydoruk L, Fediv O, Kohaniuk J, Sydoruk A, Sydoruk R, Fedoniuk L. Association of glutathione S-transferase gene CLASS T1 (GSTT1) AND M1 (GSTM1) with gastroesophageal reflux disease severity and diabetes mellitus. *Immunogastroenterology.* 2013;2:109-13. <https://doi.org/10.7178/ig.42>
66. Umoh NA, Walker RK, Al-Rubaiee M, Jeffress MA, Haddad GE. Acute alcohol modulates cardiac function as PI3K/Akt regulates oxidative stress. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(7):1847-64. <https://doi.org/10.1111/acer.12459>
67. Wang H, Yan T, Xie Y, Zhao M, Che Y, Zhang J et al. Mechanism-based inhibitory and peroxisome proliferator-activated receptor α -dependent modulating effects of silybin on principal hepatic drug-metabolizing enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(4):444-54. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.061622>
68. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140(1):124-31. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.038>
69. Wu S, Wang YJ, Tang X, Wang Y, Wu J, Ji G et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase p1 (GSTP1) and the incidence of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157478>
70. Yan F, Wang Q, Lu M, Chen W, Song Y, Jing F et al. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity. *J Hepatol.* 2014;61(6):1358-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.037>
71. Zhao ZH, Fan YC, Zhao Q, Dou CY, Ji XF, Zhao J et al. Promoter methylation status and expression of PPAR- γ gene are associated with prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Clin Epigenetics.* 2015;7:115. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0149-2>

Стаття надійшла до редакції журналу 29.05.2018 р.

Клінічно-патогенетичні, вікові, гендерні, генетичні аспекти неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічного гепатиту невірусного походження без і з коморбідним гіпотирозом; удосконалення їх лікування

В. П. Присяжнюк, О. І. Волошин

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – найпоширеніша недуга серед усіх уражень печінки, що зумовлено збільшенням кількості людей із ожирінням, дисліпідемією, зростанням захворюваності на цукровий діабет 2-го типу та метаболічний синдром. Активно обговорюють стани, що можуть асоціюватися з НАЖХП, серед яких важливе місце посідає гіпотироз. Упродовж останніх десятиліть в Україні та світі зростає захворюваність на хронічний гепатит (ХГ).

Мета. Поліпшити діагностику й ефективність лікування хворих на НАЖХП та ХГ невірусного походження з урахуванням клінічно-патогенетичних, вікових, гендерних, генетичних чинників і наявності гіпотирозу.

Матеріали й методи. Робота ґрунтується на обстеженні 311 хворих на ХДЗП, серед яких – 188 пацієнтів із НАЖХП і 123 хворих на ХГ. У дослідженні використано комплекс сучасних загальноклінічних, біохімічних, імуноферментних, генетичних, інструментальних і статистичних методів дослідження.

Результати. Визначені клінічно-патогенетичні, вікові, гендерні та генетичні особливості НАЖХП і ХГ. Виявлено, що у хворих на НАЖХП G-алель гена *GSTP1* (A313G) трапляється достовірно частіше, ніж у практично здорових осіб. Знайдені асоціативні зв'язки між різними варіантами A313G поліморфізму гена *GSTP1*, делеційного поліморфізму генів *GSTT1* і *GSTM1* та Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR-γ* й активністю маркерів цитолітичного синдрому, показниками цитокінового й адипокінового профілів. Доведено, що гіпотироз зумовлює торпідність клінічного перебігу НАЖХП, вищу активність маркерів холестази, проатерогенні зміни ліпідного профілю, адипокіновий дисбаланс і поглиблення синдрому інсулінорезистентності. Додаткове призначення до основного лікування хворих на НАЖХП і ХГ препаратів L-карнітину і кверцетину сприяє поліпшенню безпосередніх і віддалених результатів лікування.

Висновки. У результаті проведених досліджень поліпшено діагностику й ефективність лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та хронічний гепатит невірусного походження з урахуванням клінічно-патогенетичних, вікових, гендерних, генетичних чинників і наявності гіпотирозу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний гепатит, гіпотироз, інсулінорезистентність, ген глутатіон-S-трансферази, ген рецепторів-активаторів проліферації пероксисом, L-карнітин, кверцетин.

Clinical-pathogenetic, Age, Gender, Genetic Aspects of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Nonviral Chronic Hepatitis Without, and also with Comorbid Hypothyroidism; Improving of Their Treatment

V. Prysyzhnyuk, O. Voloshyn

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common ailment among all liver lesions due to an increase in the number of people with obesity, dyslipidemia, increased incidence of type 2 diabetes and metabolic syndrome. The conditions that may be associated with NAFLD are also actively discussed, among which hypothyroidism plays an important role. In recent decades, chronic hepatitis (CH) has become widespread in Ukraine and in the world.

The aim of the study. To improve the diagnostic and treatment efficiency of patients with NAFLD and nonviral CH, taking into account clinical and pathogenic, age, gender, genetic factors and the presence of hypothyroidism.

Materials and methods. The observation of 311 patients with chronic diffuse liver diseases, including those 188 patients diagnosed with NAFLD (44 among them were diagnosed with hypothyroidism) and 123 nonviral CH patients formed the basis of the clinical research. The control group included 45 practically healthy individuals, representative by age and gender to the examined patients. A complex of modern clinical, biochemical, immune-enzyme, genetic, instrumental and statistical methods of the research were used to solve the tasks in the thesis.

Results. Clinical-pathogenic, age, gender peculiarities of clinical course of NAFLD and CH, biochemical blood parameters, lipid, adipokine and cytokine profiles were determined. The correlation between the cytokines plasma content and the biochemical markers of cytolytic, cholestatic, intoxication syndromes, lipid profile are indicative of their important role in pathogenesis of NAFLD and CH. Changes in the structural and functional parameters of the heart, increase of the left ventricle myocardium mass and its index, and ejection fraction reduction were determined with age among NAFLD patients and CH patients.

G-allele of glutathione-S-transferase (GST) P1 (A313G) gene occurred more frequently in NAFLD patients as compared to practically healthy individuals and was found to be associated with higher alanine aminotransferase activity and increased atrial natriuretic propeptide, leptin and lower adiponectin concentrations in the blood as compared to the corresponding indicators in patients with AA-genotype. Higher activity of cytolytic syndrome markers, as well as elevated leptin and atrial natriuretic propeptide contents in the blood were investigated in NAFLD patients with Ala-allele of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) gene in comparison with Pro/Pro genotype carriers. G-allele of GSTP1 gene was found to be associated with a higher alanine aminotransferase activity in the blood in CH patients as compared to AA-genotype carriers. Higher interleukin 10 level in the blood was observed in patients with Ala-allele of PPAR- γ gene as compared to Pro/Pro-genotype carriers.

NAFLD patients with subclinical and manifested hypothyroidism are characterized by torpid NAFLD clinical course, higher activity of markers of cholestasis, proatherogenic changes of the lipid profile, and adipokine imbalance.

NAFLD patients are shown to develop insulin resistance syndrome. In particular, in NAFLD and concomitant subclinical and manifested hypothyroidism patients a significant decrease in J. F. Caro index was determined, and in patients with manifested hypothyroidism the growth of HOMA IR index comparable to respective indicators in NAFLD patients with normal thyroid function was found.

On the basis of the obtained data, the treatment process was improved by L-carnitine added to basic therapy in NAFLD and CH patients, resulting in more effective decrease in the activity of cytolytic and cholestatic syndromes markers, decrease of tumor necrosis factor- α content, as manifestations of reducing inflammation processes intensity. In NAFLD patients the above mentioned also contributed to decrease in leptin content together with increased adiponectin concentration in the blood, indicating the normalization of adipokine profile. Additional quercetin prescription to the baseline therapy in observed patients resulted in more effective correction of the indicators of cytolysis, cholestasis and optimization of lipid profile, decrease in tumor necrosis factor- α and atrial natriuretic propeptide contents in the blood. L-carnitine and quercetin administration in addition to the baseline therapy contributes to the reduction in the risk of recrudescence application for medical treatment for NAFLD patients for the following 12 and for CH patients – for the next 6 months, to longer period of compensation of liver disease, reduction of clinical manifestations of diseases in case of required repeated treatment.

Conclusions. As a result of the conducted studies, it became possible to improve the diagnostic and treatment efficiency of patients with non-alcoholic fatty liver disease and nonviral chronic hepatitis, taking into account clinical and pathogenic, age, gender, genetic factors and the presence of hypothyroidism.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis, hypothyroidism, insulin resistance, glutathione-S-transferase gene, peroxisome proliferator-activated receptor gene, L-carnitine, quercetin.