

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

РОЖДЕСТВЕНСЬКА АНАСТАСІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: [616.36-003.826:616.12-008.331.1]-078:085.043.3

ДИСЕРТАЦІЯ

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КАЛІСТАТИНУ
У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ
НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

за спеціальністю 222 «Медицина»,
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

Науковий керівник: Железнякова Наталя Мерабівна, доктор медичних наук, професор.

Харків – 2022

АНОТАЦІЯ

Рожественська А.О. Діагностичне та прогностичне значення калістатину у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2022. Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університету.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одна з найпоширеніших хвороб печінки у світі, яка вражає 17-46% дорослого населення і визначає високий ризик смертності, пов'язаної з дисфункцією печінки та супутніми метаболічними захворюваннями. Гістологічно спектр змін при НАЖХП відрізняється стадійністю: простий стеатоз печінки у 30% випадків прогресує до стеатогепатиту (НАСГ), що призводить до печінкового фіброзу та цирозу і суттєво скорочує тривалість життя пацієнтів. Одним з головних завдань обстеження даних хворих є рання діагностика НАСГ та прогнозування ризику розвитку фіброзу печінки.

Значну увагу приділяють вивченню НАЖХП з урахуванням коморбідності з гіпертонічною хворобою (ГХ), на яку страждає 30-35% дорослого населення світу. Артеріальна гіпертензія супроводжує НАЖХП у 25-30% випадках, прискорюючи розвиток НАСГ, а більше половини пацієнтів з ГХ страждають від стеатозу печінки різного ступеня вираженості.

«Золотим стандартом» для встановлення діагнозу НАСГ у всьому світі є біопсія печінки. Однак процедура відрізняється інвазивністю, високим ризиком порушень цілісності внутрішніх органів та інших ускладнень а також помилково негативними результатами приблизно в 30% випадків. У якості альтернативного інструментального визначення ступеня стеатозу печінки у пацієнтів з НАЖХП пропонується ультразвукове дослідження зі

стеатометрією, а фіброзу печінки – зсувнохвильова еластометрія. Сироваткові та плазматичні маркери фіброзу печінки додатково використовують для визначення активності патологічного процесу та ризику фіброзування печінки у пацієнтів з НАЖХП. Для діагностики стану паренхіми печінки у пацієнтів з НАЖХП автори пропонують комплексні неінвазивні тести, тому великий інтерес становить пошук біомаркерів, визначення яких може бути важливим для диференційної діагностики між неалкогольним стеатозом та НАСГ, а також прогнозування тяжкості перебігу НАЖХП.

Одним з відносно нещодавно виявлених протизапальних біомаркерів є калістатин – білок плазми, який ймовірно бере участь у регуляції печінкових та серцево-судинних функцій, в патогенезі ожиріння та інших метаболічних порушень. Однак кількість досліджень, пов'язаних з вивченням клінічного та прогностичного значення калістатину у хворих з НАЖХП, недостатня, а для пацієнтів з поєднанням НАЖХП та ГХ відповідних даних немає.

У зв'язку з цим метою дослідження була стала оптимізація ранньої діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби на підставі визначення плазматичного рівня калістатину та інших біомаркерів (інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-10, С-реактивний протеїн), а також оцінки показників ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії.

Було обстежено 135 осіб, з них 57 чоловіків та 58 жінок з НАЖХП, середній вік яких становив 48,4 років (95% ДІ 47,4; 49,3), а також 20 відносно здорових добровольців. До основної групи увійшли 63 пацієнти: 32 чоловіки та 31 жінка з НАЖХП на тлі ГХ I-II стадії, 1-2 ступеня (середній вік – 48,4 років (95% ДІ 47,2; 49,6)), а до групи порівняння – 52 пацієнти: 25 чоловіків та 27 жінок з ізольованим перебігом НАЖХП (середній вік – 48,3 років (95% ДІ 46,8; 49,8)). Статистично значущих відмінностей за віком ($p=0,908$) та гендерним складом між групами не було ($df=1$, $\chi^2=0,084$, $p=0,772$).

Діагноз НАЖХП був встановлений на попередніх етапах дослідження та підтверджений на підставі лабораторно-інструментальних даних відповідно

до наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., з урахуванням рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки, Європейської асоціації з вивчення діабету, Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASL-EASD-EASO, 2016р.) та інших сучасних національних та міжнародних рекомендацій. Алкогольний стеатогепатит було виключено на підставі збору анамнезу та результатів міжнародного стандартизованого тесту AUDIT, також було виключено інші захворювання печінки.

Діагноз ГХ також був встановлений на попередніх етапах дослідження згідно з наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 р. з урахуванням сучасних національних та міжнародних рекомендацій відповідно до керівництва з менеджменту артеріальної гіпертензії Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертонії (ESC/ESH, 2018 р.).

У всіх учасників дослідження було зібрано скарги, анамнез захворювання та життя, проведений тест AUDIT для виключення зловживання алкоголем та анкетування за допомогою опитувальників «Medical Outcomes Study Short Form (SF-36)» та «Chronic liver disease questionnaire (CLDQ)» для визначення характеристик якості життя, проведено фізикальне дослідження, визначено антропометричні показники (зріст, маса тіла, ІМТ, окружності талії (ОТ) та стегон (ОС)), оцінено результати загального клінічного аналізу крові, визначено біохімічні параметри (печінкові показники (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЛФ, тимолова проба, фракції білірубіну)), протеїнограма, ліпідограма (ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, КА), маркери вуглеводного обміну (глюкоза натще, глікований гемоглобін (HbA1c), інсулін натще, індекс НОМА-IR), визначено плазматичні рівні калістатину, IL-10, IL-1 β та hsCRP методом імуноферментного аналізу (ELISA). Експериментальні лабораторні дослідження були проведені у ЦНДЛ ХНМУ МОЗ України.

Для інструментальної верифікації НАЖХП проводили УЗД ОЧП з ультразвуковою стеатометрією та зсувнохвильовою еластографією печінки. З метою оцінки стеатозу аналізували ехо-ознаки жирових змін печінки за шкалою ультразвукового індикатора жирової хвороби печінки (US-FI). Для

визначення стадії фіброзу печінки розраховували індекси FIB-4 (Fibrosis-4), NFS (NAFLD Fibrosis Score) та APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio).

Усі пацієнти отримували рекомендації щодо модифікації способу життя (дієтичного харчування, режиму фізичних навантажень) як основного методу лікування НАЖХП. Лікування гіпертонічної хвороби у пацієнтів з НАЖХП проводили з урахуванням стадії та ступеня гіпертонії відповідно до наказу МОЗ України №384 (2012р.) та рекомендацій ESC/ ESH (2018р.).

Дослідження було схвалено комісією з етики та біоетики ХНМУ (протоколи №8 від 03.10.2018 р. та №3 від 02.11.2022 р.) та проводилось з дотриманням загальноприйнятих етичних стандартів.

У роботі доповнене обґрунтування взаємозв'язку НАЖХП та ГХ, розширене розуміння порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму та розвиток більш виразних жирових і фібротичних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП під впливом супутньої ГХ, підтверджена інтенсифікація функціональних та морфологічних змін печінки у даної категорії пацієнтів за умови прогресування ГХ, підвищення ризику ожиріння та розвитку інсулінорезистентності. Підтверджено, що супутня ГХ негативно впливає на якість життя пацієнтів з НАЖХП зі збільшенням частоти зустрічальності суб'єктивних ознак ураження печінки, диспепсії та астеничного синдрому, і виразність змін у сприйнятті пацієнтами свого фізичного та психологічного стану погіршуються з прогресуванням структурних змін печінки.

У дослідженні була вперше визначена активність калістатину у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (65,03 нг/мл (95% ДІ 61,38; 68,68)), яка виявилась значно зниженою у порівнянні з групою з ізольованим перебігом НАЖХП (83,42 нг/мл (95% ДІ 81,89; 84,94), $p<0,001$) та контрольними результатами (111,70 нг/мл (95% ДІ 106,14; 113,22), $p<0,001$). Рівень протизапального IL-10 у групі НАЖХП та ГХ також сягав мінімальних значень (12,69 пг/мл (95% ДІ 11,93; 12,95) проти 14,34 пг/мл (95% ДІ 13,27; 14,34) у групі з ізольованою НАЖХП ($p<0,001$) та 16,19 пг/мл (95% ДІ 15,15; 17,74) у групі контролю ($p<0,001$)). Зворотні результати спостерігались при дослідженні вмісту IL-1 β , який був

підвищений у групі з НАЖХП та ГХ (17,55 пг/мл (95% ДІ 17,06; 19,73) проти 15,72 пг/мл (95% ДІ 15,25; 17,44) у групі з ізольованою НАЖХП ($p<0,001$) та 8,26 (95% ДІ 7,79; 8,46) у групі контролю ($p<0,001$)). Окрім того, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігалось підвищення рівня СРП (7,90 мг/л (95% ДІ 7,96-8,75) проти 6,55 мг/л (95% ДІ 6,47-7,57) у групі з ізольованою НАЖХП ($p<0,001$) та 2,07 мг/л (95% ДІ 1,83-2,85 мг/л) у групі контролю ($p<0,001$)).

Доведено, що з прогресуванням ГХ у пацієнтів з НАЖХП значно зменшується рівень калістатину ($p<0,001$, $p=0,011$ для стадії та ступеня ГХ) та IL-10 з одночасним підвищенням рівнів IL-1 β та СРП. Також відповідні взаємозалежності біомаркери проявляли з ІМТ, рівнями АЛТ, АСТ, глюкози, HbA1c, HOMA-IR, тригліцеридів, що свідчить про порушення захисної активності біомаркерів та зміну цитокінового статусу у бік прозапального у пацієнтів з НАЖХП з прогресуванням супутньої ГХ, збільшенням ферментативної активності печінки, підвищенням ризику ожиріння, порушеннями вуглеводного та ліпідного метаболізму.

Уперше визначені взаємозалежності між рівнями калістатину і hsCRP ($r=-0,89$ і $r=-0,61$ у групах з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП), що дозволяє робити висновки щодо вмісту калістатину за даними кількісного визначення СРП. Сильні прямі кореляції між рівнем калістатину та цитокінами у групі з НАЖХП та ГХ ($r=0,74$ з IL-10 та $r=-0,65$ з IL-1 β) свідчили про суттєве зниження активностей протизапальних систем за умови агресивного впливу прозапальних цитокінів у даної пацієнтів з перебігом НАЖХП на тлі ГХ.

У дослідженні розкриті значення ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії, тестів US-FLI, FIB-4, NFS та APRI як неінвазивних методик діагностики структурних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ. Визначено, що коефіцієнт затухання (КЗ) як показник стеатозу печінки є найвищим у групі з НАЖХП та ГХ (2,55 дБ/см (95% ДІ 2,50; 2,65) проти 2,24 дБ/см (95% ДІ 2,31; 2,43), $p<0,001$; 1,82 дБ/см (95% ДІ 1,72; 1,90), $p<0,001$, у групах з ізольованою НАЖХП та контролю). У пацієнтів з НАЖХП та ГХ виявлені більш значні ознаки фіброзу за показником жорсткості

печінкової паренхіми (ЖПП; E) – 7,24 кПа (95% ДІ 7,09; 7,84) проти 5,97 кПа (95% ДІ 5,61; 6,53; $p < 0,001$) у пацієнтів з ізольованою НАЖХП та 5,02 кПа (95% ДІ 4,94; 5,21; $p < 0,001$) у групі контролю.

Виявлено, що зниження рівнів калістатину ймовірно було асоційованим з прогресуванням фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП, причому за умови приєднання супутньої ГХ відповідні взаємозалежності були визначені як сильні ($r = -0,70$, $r = -0,67$; $r = -0,64$ з результатами індексів NFS, FIB-4 та APRI відповідно). Помірні зворотні взаємозалежності результатів тестів з рівнем IL-10 та прямі – з IL-1 β і СРП у даній групі пацієнтів підтверджували зниження захисту протизапальних систем з підвищенням активності розвитку запалення за умови прогресування фіброзу печінки. У групі НАЖХП та ГХ були виявлені виразні зворотні кореляції калістатину з КЗ ($r = -0,66$) і ЖПП ($r = -0,76$), що дозволило підтвердити біомаркерну роль протеїну у визначенні ступеня структурних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з даною коморбідністю.

За допомогою факторного аналізу даних обстеження пацієнтів з НАЖХП та ГХ виділено п'ять головних компонент: фактор запальних і фібротичних змін печінки (калістатин, IL-1 β , IL-10, E); фактор лабораторної активності стеатогепатиту (АЛТ, АСТ); фактор ступеня артеріальної гіпертензії (САТ, ДАТ); фактор гепатомегалії (товщини часток печінки за даними УЗД); фактор абдомінального ожиріння (ОТ). Пацієнти з НАЖХП та ГХ були поділені на три кластери за критеріями стадії та ступеня ГХ, рівнів АЛТ, АСТ, калістатину, IL-10, IL-1 β , вираженістю гепатомегалії та ЖПП, причому найважливішим індикатором структурних змін печінки був визнаний рівень калістатину. Зниження активності калістатину, зокрема, зі зменшенням рівня IL-10 та ознаками гепатомегалії, свідчило про високі ризики прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

Для удосконалення діагностики пацієнтів з НАЖХП та ГХ створені відповідні математичні моделі, які дозволяють проводити прогнозування ризику виникнення фіброзу печінки (перехід зі стадії F0 до F1) та його прогресування (перехід зі стадії F1 до F2-F3). Під час регресійного аналізу

калістатин показав найвищі діагностичні характеристики: зниження рівнів біомаркера $<66,4$ нг/мл з високою ймовірністю свідчили про початок фіброзування ($AUC=0,975$, $p=0,003$, чутливість (SE)=95%, специфічність (SP)=100%), а вміст калістатину $<64,5$ нг/мл – про прогресування фіброзу печінки зі стадії F1 до F2-F3 ($AUC=0,881$, $p<0,001$; $SE=95\%$, $SP=76,9\%$ відповідно). Одночасне визначення калістатину, IL-1 β , IL-10 та СРП дозволяло з максимальною точністю передбачати виникнення фіброзу печінки ($AUC=1,000$, $SE=100\%$, $SP=100\%$, $p=0,002$) та з високою точністю прогнозувати його прогресування ($AUC=0,874$, $SE=82,1\%$, $SP=85,0\%$, $p<0,001$), що дозволило запропонувати комбінацію біомаркерів для виявлення фібротичних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з даною коморбідністю.

Вирішені у процесі дослідження завдання дають змогу суттєво розширити розуміння патогенетичних ланок перебігу НАЖХП на тлі ГХ, оцінити діагностичну та прогностичну роль калістатину та інших біомаркерів (IL-10, IL-1 β , hsCRP) та можливості використання їх у якості неінвазивних маркерів фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, що дозволить оптимізувати діагностику та прогнозування перебігу НАЖХП на тлі ГХ.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну роботу наступних закладів охорони здоров'я: КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського», КНП «Хмельницька обласна лікарня», КНП «Одеська обласна клінічна лікарня», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка», що підтверджують 25 актів впровадження. Результати дисертаційного дослідження включені до навчальних програм підготовки здобувачів освіти, лікарів-інтернів та аспірантів за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини №1 ХНМУ.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, стеатоз печінки, фіброз печінки, гіпертонічна хвороба, калістатин, інтерлейкін-10, інтерлейкін-1 β , С-реактивний протеїн, ультразвукова стеатометрія, зсувнохвильова еластографія

SUMMARY

Rozhdestvenska A.O. Diagnostic and prognostic value of calistatin in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine", specialization "Internal diseases" (222 – Medicine). – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2022. The defense of the thesis will take place in the specialized scientific council of Kharkiv National Medical University.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver diseases in the world, which is affecting 17-46% of the adult population and determining the high risk of death from liver dysfunction and related metabolic diseases. The spectrum of histological changes in NAFLD is characterized by stages: simple hepatic steatosis in 30% of cases progresses to steatohepatitis (NASH), which leads to liver fibrosis and cirrhosis, significantly reducing the life expectancy of patients. Early diagnosis of NASH and prediction of the liver fibrosis risk is one of the main tasks of these patients examination. Considerable attention is paid to the study of NAFLD, taking into account comorbidity with hypertension (HT), which affects 30-35% of the adult population of the world. Hypertension accompanies NAFLD in 25-30% of cases, accelerating the development of NASH, and more than half of patients with HT suffer from hepatic steatosis of varying severity.

The "gold standard" for diagnosing NASH worldwide is a liver biopsy. However, the procedure is characterized by invasiveness, high risk of internal organs integrity and other complications, as well as false-negative results in approximately 30% of cases. Ultrasound steatometry is offered as an alternative instrumental determination of the hepatic steatosis degree, and shear wave elastometry is used to diagnose the liver fibrosis severity in NAFLD patients. Serum and plasma markers of liver fibrosis are additionally used to determine the pathological process activity and the liver fibrosis risk in patients with fatty liver. For diagnosing liver parenchyma changes in patients with NAFLD, the authors propose comprehensive

non-invasive tests. Therefore, the search for biomarkers, the definition of which may be important for the differential diagnosis between non-alcoholic steatosis and NASH, as well as for predicting the severity of NAFLD, is relevant.

One of the relatively recently discovered anti-inflammatory biomarkers is kallistatin, a plasma protein that is likely to be involved in the liver and cardiovascular functions regulation, the pathogenesis of obesity and other metabolic disorders. However, the amount of studies investigating the clinical and prognostic value of kallistatin in patients with NAFLD is insufficient, and no relevant data are available for patients with a comorbidity of NAFLD and HT.

In this regard, the aim of the study was to optimize the early diagnosis and prediction of non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension based on the determination of plasma levels of kallistatin and other biomarkers (interleukin-1 β , interleukin-10, C-reactive protein) and evaluation of ultrasound steatometry and shear wave elastography results.

During the study, 135 people were examined: 57 men and 58 women with NAFLD (mean age 48.4 years (95% CI 47.4; 49.3)) and 20 presumably healthy volunteers. The main group included 63 patients: 32 men and 31 women with NAFLD on the background of HT stage I-II, grade 1-2 (mean age was 48.4 years (95% CI 47.2; 49.6)), and the group the comparison consisted of 52 patients: 25 men and 27 women with isolated NAFLD (mean age was 48.3 years (95% CI 46.8; 49.8)). There were no statistically significant differences in age ($p=0.908$) and gender composition between groups ($df=1$, $\chi^2=0.084$, $p=0.772$).

The diagnosis of NAFLD was established in the previous stages of the study and confirmed on the basis of laboratory and instrumental data in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine № 826 of 06.11.2014, taking into account the recommendations of the European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity (EASL-EASD-EASO, 2016) and other current national and international guidelines. Alcoholic steatohepatitis was excluded based on history and results of the internationally standardized AUDIT test.

The diagnosis of HT was also established in the previous stages of the study in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine №384 of 24.05.2012, taking into account current national and international guidelines for the management of hypertension of the European Society of Cardiology and European Society of Hypertension (ESC/ESH, 2018).

All study participants underwent the collection of complaints, disease and life anamnesis data, performing an AUDIT test to exclude an alcohol abuse and questioning using the Medical Outcomes Study Short Form (SF-36) and Chronic liver disease questionnaire (CLDQ) tests to determine the characteristics of life quality, conducting physical examination, determining anthropometric parameters (height, body weight, BMI, waist (WC) and hip (HC) circumferences), evaluating the complete blood count results, biochemical parameters (liver tests (AST, ALT, GGTP, AF, thymol test, fractions of bilirubin), proteinogram, lipidogram (TH, TG, VLDL-C, LDL-C, HDL-C, AC), carbohydrate metabolism markers (fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), HOMA-IR)), plasma levels of kallistatin, IL-10, IL-1 β and hsCRP by enzyme immunoassay (ELISA). Experimental laboratory studies were performed at the Central Research Laboratory of KhNMU of the Ministry of Health of Ukraine.

The abdominal ultrasound with steatometry and liver shear wave elastography was performed for instrumental verification of NAFLD and determination of NASH. Signs of liver fatty changes on the scale of the ultrasound indicator of fatty liver disease (US-FLI) was analyzed to quantify the hepatic steatosis. FIB-4 (Fibrosis-4), NFS (NAFLD Fibrosis Score) and APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio) indices were calculated to determine the stage of liver fibrosis.

All patients received recommendations for lifestyle modification (dietary nutrition, physical activity rational regime) as the main method of NAFLD treatment. Treatment of hypertension in patients with NAFLD was performed taking into account the stage and grade of HT in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine №384 (2012) and the ESC/ESH recommendations (2018).

The study was approved by the Ethics and Bioethics Commission of KhNMU (protocols №8 of 03.10.2022 and №1 of 05.01.2022) and was conducted in compliance with generally accepted ethical standards.

The research results supplemented substantiation of the NAFLD and HT relationship, expanded understanding of lipid and carbohydrate metabolism disorders and more pronounced fatty and fibrotic liver changes development in patients with NAFLD under the influence of concomitant HT, confirmed the intensification of functional and morphological liver changes with progression of HT, increasing of obesity risk, development of insulin resistance in these patients.

Concomitant HT has been shown to adversely affect quality of life in NAFLD patients with increasing incidence of liver dysfunction, dyspeptic and asthenic syndrome subjective signs, and severity in patients physical and psychological condition perceptions changes worsens with structural liver changes progression.

The study first identified kallistatin activity in patients with NAFLD and HT (65.03 ng/ml (95% CI 61.38; 68.68)), which was significantly reduced compared to the isolated NAFLD group (83.42 ng/ml (95% CI 81.89; 84.94), $p<0.001$) and control results (111.70 ng/ml (95% CI 106.14; 113.22), $p<0.001$).

The level of anti-inflammatory IL-10 in the group of NAFLD and HT also reached minimal values (12.69 pg/ml (95% CI 11.93; 12.95) against 14.34 pg/ml (95% CI 13.27; 14, 34) in the isolated NAFLD patients ($p<0.001$) and 16.19 pg/ml (95% CI 15.15; 17.74) in the control group ($p<0.001$)). The opposite results were observed in assessing the content of IL-1 β , which was significantly increased in the group with NAFLD and HT (17.55 pg/ml (95% CI 17.06; 19.73) versus 15.72 pg/ml (95% CI 15.25; 17.44) in the group with isolated NAFLD ($p<0.001$) and 8.26 (95% CI 7.79; 8.46) in the control group ($p<0.001$)). In addition, patients with NAFLD and HT had an increase in C-reactive protein levels (7.90 mg/l (95% CI 7.96-8.75) versus 6.55 mg/l (95% CI 6.47-7.57) in the isolated NAFLD group ($p<0.001$) and 2.07 mg/l (95% CI 1.83-2.85 mg/l) in the control group ($p<0.001$)).

Levels of kallistatin ($p<0.001$, $p=0.011$ for HT stage and grade) and cytokine IL-10 have been shown to decrease significantly with concomitant increases in

proinflammatory agents (IL-1 β and CRP) with progression of hypertension in patients with NAFLD and HT. The biomarkers also showed corresponding interdependencies with BMI, levels of ALT, AST, glucose, HbA1c, HOMA-IR and triglycerides, that indicated a significant protective activity of biomarkers violation and cytokine content changes towards proinflammatory status in NAFLD patients with concomitant HT progression, obesity risk increasing and carbohydrate or lipid metabolism pathologies deepening.

Correlations between kallistatin and hsCRP levels were determined for the first time ($r=-0.89$ and $r=-0.61$ in groups with comorbid and isolated NAFLD, respectively), which allows us to draw conclusions about the content of kallistatin based on the quantification of C-reactive protein. Strong direct correlations between kallistatin and cytokines in the group with NAFLD and HT ($r=0.74$ with IL-10 and $r=0.65$ with IL-1 β) indicated a significant decrease in the activity of anti-inflammatory systems under aggressive influence of pro-inflammatory cytokines.

The study revealed the importance of ultrasound steatometry and shear wave elastography, US-FLI, FIB-4, NFS and APRI tests as non-invasive methods for diagnosing structural liver changes in patients with NAFLD and HT. The attenuation coefficient (AC) as an indicator of hepatic steatosis was determined to be the highest in the NAFLD and HT group (2.55 dB/cm (95% CI 2.50; 2.65) versus 2.24 dB/cm (95% CI). 2.31; 2.43), $p<0.001$; 1.82 dB/cm (95% CI 1.72; 1.90), $p<0.001$, in groups with isolated NAFLD and control results). Patients with NAFLD and HT showed more significant signs of fibrosis in terms of liver stiffness (LS, E): 7.24 kPa (95% CI 7.09; 7.84) versus 5.97 kPa (95% CI 5.61 ; 6.53; $p<0.001$) in isolated NAFLD patients and 5.02 kPa (95% CI 4.94; 5.21; $p<0.001$) in the control group.

It was found that the decrease in kallistatin levels was probably associated with the progression of liver fibrosis in patients with NAFLD, moreover, with the addition of concomitant HT, the corresponding correlations were determined as strong ($r=-0.70$, $r=0.67$; $r=0.64$ with the results of the NFS, FIB-4 and APRI indices, respectively). Moderate inverse relations between tests results and IL-10 and direct respective correlations for IL-1 β and CRP in these patients confirmed a decrease in

anti-inflammatory systems protection power and increased activity of inflammation biomarkers with the progression of liver fibrotic changes. Significant inverse correlations of kallistatin with AC ($r=0.66$) and LS ($r=-0.76$) in the NAFLD and HT group were found, which confirmed the biomarker role of the protein in determining the structural liver parenchyma changes degree in patients with this comorbidity.

By factor analysis of the patients with NAFLD and HT survey data, five main components were identified: factor of inflammatory and fibrotic liver changes (kallistatin, IL-1 β , IL-10, LS); factor of laboratory activity of steatohepatitis (ALT, AST); factor of arterial hypertension (SBP, DBP); hepatomegaly factor (thickness of liver lobes according to ultrasound); abdominal obesity factor (WC). Patients with NAFLD and HT were divided into three clusters according to the criteria of HT stage and grade, levels of ALT, AST, kallistatin, IL-10, IL-1 β , hepatomegaly and BP, and the kallistatin was considered to be the most important structural liver changes indicator. Decreased kallistatin activity, particularly with decreased IL-10 levels and presence of hepatomegaly signs, has been associated with a high risk of liver fibrosis progression in patients with NAFLD and HT.

In improving the NAFLD and HT patients diagnosis, appropriate mathematical models have been created to assess the liver fibrosis development (transition from F0 to F1) and progression (transition from F1 to F2-F3) risk. In regression analysis, kallistatin showed the highest diagnostic characteristics: decreases in biomarker levels <66.4 ng/ml with a high probability indicated the fibrosis development (AUC=0.975, $p=0.003$, sensitivity (SE)=95%, specificity (SP)=100%), and kallistatin levels <64.5 ng/ml showed the progression of liver fibrosis from stage F1 to F2-F3 (AUC=0.881, $p<0.001$; SE=95%, SP=76.9%, respectively). Simultaneous determination of kallistatin, IL-1 β , IL-10 and CRP with maximum accuracy predicted the liver fibrosis development (AUC=1,000, SE=100%, SP=100%, $p=0.002$) and with high accuracy showed its progression (AUC=0.874, SE=82.1%, SP=85.0%, $p<0.001$) in patients with NAFLD and HT, which allowed to propose a combination of biomarkers in detection initial liver fibrotic changes in patients with this comorbidity.

The tasks solved in the research allow to significantly expand the understanding of pathogenetic links of NAFLD and HT, to assess the diagnostic and prognostic role of kallistatin and other biomarkers (IL-10, IL-1 β , hsCRP) and possibility of their using as non-invasive markers of liver fibrosis in these patients, which will allow to optimize the diagnosing and predictioning of comorbid course of NAFLD on the background of HT.

The results of the thesis research were introduced into the clinical work of the following health care institutions: Municipal Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V.Sklifosovskyy, Municipal Non-Profit Enterprise "Khmelnysk Regional Hospital", Municipal Non-Profit Enterprise "Odesa Regional Clinical Hospital", Municipal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital", Municipal Non-Profit Enterprise "Rivne Regional Clinical Hospital named after Yuri Semenyuk", confirming 25 acts of implementation. The results of the thesis research were included in the training programs for students, interns and PhD students in the specialty of "Internal Medicine" at the Department of Internal Medicine №1KhNMU.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, hepatic steatosis, liver fibrosis, hypertension, kallistatin, interleukin-10, interleukin-1 β , C-reactive protein, ultrasonic steatometry, shear wave elastography

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Rozhdestvenska A., Babak O., Zhelezniakova N. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: clinical variability of comorbidity / A. Rozhdestvenska, O. Babak, N. Zhelezniakova // Inter Collegas. – 2020. – Т. 7, № 3. – Р. 131–138. doi:10.35339/ic.7.3.131–138. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
2. Рождественська А.О. Ультрасонографічний профіль маніфестації неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / А.О. Рождественська // Український терапевтичний журнал. – 2021. – № 1. – С. 26-34. doi:10.30978/UTJ2021-1-26. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
3. Zhelezniakova N.M., Rozhdestvenska A.O., Stepanova O.V. Diagnostic and prognostic potential of kallistatin in assessment of liver parenchyma changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension kallistatin in patients with NAFLD and hypertension / N.M. Zhelezniakova, A.O. Rozhdestvenska, O.V. Stepanova // Imaging. – 2021. – Т. 13, №. 2. – С. 152-159. doi:10.1556/1647.2021.00046. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
4. Рождественська А.О., Железнякова Н.М. Кластерний аналіз як метод оцінки тяжкості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / А.О. Рождественська, Н.М. Железнякова // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Т. 6, № 5 (33). – С. 239-246. doi:10.26693/jmbs 06.05.239. *(Здобувачка здійснила обстеження*

хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

5. Рождественська А.О. Якість життя як індикатор впливу супутньої гіпертонічної хвороби на стан здоров'я пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки / А.О. Рождественська // Сучасна гастроентерологія. – 2021. – Т. 5, №121. – С. 34-42. doi:10.30978/MG-2021-5-46. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

6. Бабак О.Я., Железнякова Н.М., Рождественська А.О. Потенційна роль калістатину як нового біомаркера неінвазивної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби / О.Я. Бабак, Н.М. Железнякова, А.О. Рождественська // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2019. – №2. – С. 18-23. *(Здобувачка здійснила науковий пошук, аналіз отриманої інформації, оформлення статті).*

7. Zhelezniakova N., Rozhdestvenska A. Diagnostic capabilities of kallistatin, IL-10 and IL-1 β in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension / N. Zhelezniakova, A. Rozhdestvenska // Maltepe Tıp Dergisi. – 2021. – Т. 13, №. 2. – Р. 61-69. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

8. Zhelezniakova, N., Rozhdestvenska, A. IL-1 β and IL-10: diagnostic and prognostic potential of cytokines in the assessment of progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypertension / N. Zhelezniakova, A. Rozhdestvenska // EUREKA: Health Sciences. – 2021. – №5. – С. 17-26. doi:10.21303/2504-5679.2021.001854 *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Rozhdestvenska A., Zhelezniakova N. Kallistatin as a new non-invasive marker in patients with non-alcoholic fatty liver disease combined with hypertension / Anastasiia Rozhdestvenska, Natalia Zhelezniakova // Maltepe University International Student Congress: «Current and Emerging Diseases», Maltepe University, Istanbul, Turkey, 16-17 May. – 2019. – С. 58-59. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*
10. Железнякова Н.М., Рождественская А.А., Визир М.А., Степанова О.В. Сдвиговолновая эластография как метод неинвазивной диагностики неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ожирением / Н.М. Железнякова, А.А. Рождественская, М.А. Визир, О.В. Степанова // Материалы международной научно-практической конференции «Ожирение: мультидисциплинарный подход к проблеме» (27-29 ноября 2019 г., Баку, Азербайджан). – 2019. – С. 59. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
11. Rozhdestvenska A, Zhelezniakova N, Kurinna O. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Hypertension: Carbohydrate Metabolism and Liver Parenchyma Condition / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova, O. Kurinna // Metabolism: Clinical and Experimental. – 2021. – № 116 (supplement). – С. 51. doi:10.1016/j.metabol.2020.154594. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
12. Rozhdestvenska A., Zhelezniakova N. Kallistatin: Diagnostic Value of the New Biomarker in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Hypertension / Anastasiia Rozhdestvenska, Natalia Zhelezniakova // Maltepe University International Student Congress: «COVID-19 & Health», Maltepe University, Istanbul, Turkey, 10-11 May. – 2021. – С. 86-87. *(Здобувачка*

здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).

13. Rozhdestvenska A., Zhelezniakova N. Features of carbohydrate metabolism indices in patients with non-alcoholic fatty disease and hypertension / Anastasiia Rozhdestvenska, Natalia Zhelezniakova // Official Abstract Book of Juvenes Pro Medicina 2021 Conference, Łódź, Poland, 14-16 May. – 2021. – P.418. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

14. Rozhdestvenska A, Zhelezniakova N. Kallistatin as a biomarker of metabolic disorders in patients with comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova // Abstract Book – 26th International Student Scientific Conference 21st – 23rd May 2021 (ISSC 2021). – Poland: Gdańsk, 2021. – P. 26. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

15. Rozhdestvenska A, Zhelezniakova N. Hypertension as an intensification factor of metabolic and inflammatory deviations in patients with non-alcoholic fatty liver disease / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova // Twenty-ninth Annual Scientific Congress Hong Kong College of Cardiology – Abstracts. Hong Kong: HKCC, 2021. – P. 43. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

16. A.Rozhdestvenska, N.Zhelezniakova. Kallistatin as a biomarker of non-alcoholic fatty liver disease progression in patients with hypertension. UEG Week 2021 Poster Presentations / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova // United European Gastroenterol J. – 2021. – № 9. – P. 649. doi:10.1002/ueg2.12144 *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

17. Rozhdestvenska A., Zhelezniakova N. Non-alcoholic fatty disease and hypertension: virtual presentations of comorbid pathology / A. Rozhdestvenska,

N. Zhelezniakova // Regional Innovations. – 2021. – № 2. – P. 35-38. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

18. Рождественська А.О. Діагностичні можливості біомаркерів у визначенні фіброзу печінки у пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою / А.О. Рождественська // Тези за матеріалами: XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя). – Запоріжжя, 2021. – С. 260-262. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

19. Anastasiia Rozhdestvenska, Natalia Zhelezniakova. Features of carbohydrate metabolism in patients with comorbidity of non-alcoholic fatty disease and hypertension / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova // American Heart Journal. – V. 242. – December 2021. – P. 163-164. doi:10.1016/j.ahj.2021.10.046. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

20. Rozhdestvenska A, Zhelezniakova N. Kallistatin, IL-10, IL-1 β and hsCRP in the diagnosis of non-alcoholic fatty disease on the background of hypertension / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova // Metabolism: Clinical and Experimental. – 2022. – № 128 (supplement). – 155033. doi:10.1016/j.metabol.2021.155033. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	16
ЗМІСТ	21
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	28
РОЗДІЛ 1	37
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	37
1.1 Сучасний стан проблеми неалкогольної жирової хвороби печінки	37
1.2 Сучасні уявлення про механізми взаємозв'язку НАЖХП з ГХ	42
1.3 Сучасні інструментальні методи діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки	45
1.3.1 Біопсія печінки як «золотий стандарт» діагностики патологічних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП	46
1.3.2 Неінвазивні інструментальні методи виявлення стеатозу та фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП	49
1.4 Значення сироваткових біомаркерів як методів неінвазивної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки	51
1.4.1 Роль калістатину в патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби	55
РОЗДІЛ 2	62
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	62
2.1 Дизайн дослідження	62
2.2 Клінічна характеристика обстеженого контингенту хворих	68
2.3 Методи обстеження пацієнтів	72

2.3.1 Загальноклінічні методи обстеження	72
2.3.2 Лабораторні методи обстеження пацієнтів	75
2.3.3 Інструментальні методи обстеження пацієнтів	79
2.3.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	82
РОЗДІЛ 3	85
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ МАНІФЕСТАЦІЇ НАЖХП У ПАЦІЄНТІВ З ГХ	85
3.1 Якість життя пацієнтів з НАЖХП і вплив супутньої ГХ на показники їх фізичного, ментального та соціального благополуччя	85
3.2 Антропометричні характеристики та їх вплив на вираженість структурних змін печінки у пацієнтів з поєднанням НАЖХП і ГХ	90
3.3 Лабораторна варіабельність перебігу НАЖХП у пацієнтів з ГХ	91
РОЗДІЛ 4	99
СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКОВОЇ ПАРЕНХІМИ У ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП НА ТЛІ ГХ	99
4.1 Ультрасонографічний профіль пацієнтів НАЖХП та ГХ і його зв'язок з неінвазивними тестами стеатозу та фіброзу печінки	99
4.2 Оцінка виразності стеатозу печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за результатами ультразвукової стеатометрії.....	105
4.3 Аналіз інтенсивності процесу фіброзування печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за даними зсувнохвильової еластографії	108
РОЗДІЛ 5	113
ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ КАЛІСТАТИНУ У ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП ТА ГХ	113
5.1 Взаємозалежності калістатину та інших біомаркерів з клініко-лабораторними характеристиками у пацієнтів з НАЖХП та ГХ.....	113

5.2 Діагностичний потенціал калістатину та інших біомаркерів у порівнянні з іншими неінвазивними методами оцінки стеатозу та фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ	118
РОЗДІЛ 6	124
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НАЖХП НА ТЛІ ГХ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ КАЛІСТАТИНУ ТА ІНШИХ МАРКЕРІВ ФІБРОТИЧНИХ ЗМІН ПАРЕНХІМИ ПЕЧІНКИ	124
6.1 Калістатин як один зі значущих факторів прогнозування перебігу НАЖХП у пацієнтів з ГХ за результатами факторного аналізу	124
6.2. Кластеризація пацієнтів з НАЖХП та ГХ за рівнем калістатину та іншими показниками зі значущим факторним навантаженням на виразність проявів НАЖХП.....	128
6.3. Прогнозування розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів НАЖХП шляхом визначення рівнів калістатину у поєднанні з іншими біомаркерами	132
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	156
ВИСНОВКИ.....	174
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	177
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	178
ДОДАТКИ.....	204

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

2D-SWE – 2D shear wave elastography

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases

AC – attenuation coefficient

APRI – aspartate aminotransferase to platelet ratio index

AS – abdominal symptoms

AUC – area under curve

AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test

BP – bodily pain

CK18-F – cytokeratin-18

CLDQ – Chronic Liver Disease Questionnaire

E – elasticity

EASD – European Association for the Study of Diabetes

EASL – European Association for the Study of the Liver

EASO – European Association for the Study of Obesity

EF – emotional function

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

eNOS – endothelial nitric oxide synthase

FA – fatigue

FGF21 – fibroblast growth factor 21

FIB-4 – Fibrosis-4

GH – general health

GRA – granulocytes

HbA1c – hemoglobin A1c

HGB – hemoglobin

hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein

HTC – hematocrit

ICH GCP – International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice

IL – interleukin

LYM – lymphocytes
MH – mental health
MON – monocytes
MCS – mental component summary scores
NAS – NAFLD Activity Score
NFS – NAFLD Fibrosis Score
PDFF – proton density fat fraction
PF – physical functioning
PLT – platelets
PCS – physical component summary scores
RBC – red blood cells
RE – role-emotional
ROC – receiver operator characteristic
ROI – region of interest
RP – role-physical
SF – social functioning
SF-36 – Medical Outcomes Study Short Form
SIRT1 – sirtuin 1
SOCS3 – suppressors of cytokine signaling 3
SS – systemic symptoms
TNF- α – tumor necrosis factor alpha
US-FLI – ultrasound fatty liver indicator
VCI – vena cava inferior
VP – vena portae
VT – vitality
WBC – white blood cells
WO – worry
AC – attenuation coefficient
АЛТ – аланінамінотрансфераза
АСТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПП – внутрішньопередсердна провідність
ВШП – внутрішньошлуночкова провідність
ГГТП – гамма-глутамілтранспептидаза
ГХ – гіпертонічна хвороба
ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДІ – довірчий інтервал
ДУ – державна установа
ЕДТА – етилендіамінуцтова кислота
ЕКГ – електрокардіографія
Ехо-КГ – ехокардіографія
ЖПП – жорсткість печінкової паренхіми
ЗЖП – загальний жовчний проток
ЗХ – загальний холестерин
ЗХЕ – зсувнохвильова еластографія
ІМТ – індекс маси тіла
ІР – інсулінорезистентність
ІТЗ – індекс «талія-зріст»
ІТС – індекс «талія-стегно»
ІФА – імуноферментний аналіз
КА – коефіцієнт атерогенності
КЗ – коефіцієнт затухання
ККС – калікреїн-кінінова система
КТ – комп'ютерна томографія
ЛФ – лужна фосфатаза
ЛШ – лівий шлуночок
МАЗХП – метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я України

МРТ – магнітно-резонансна томографія
МС – метаболічний синдром
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
НАМН – Національна академія медичних наук
НАСГ – неалкогольний стеатогепатит
НІЗ – неінфекційні захворювання
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
ОГ – оптична густина
ОС – окружність стегон
ОТ – окружність талії
ОТ/зріст – співвідношення «окружність талії/зріст»
ОТ/ОС – співвідношення «окружність талії/окружність стегон»
ПР – пачко/років
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ – систолічний артеріальний тиск
СРП – С-реактивний протеїн
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТГ – тригліцериди
ТЛЧ – товщина лівої частки
ТПЧ – товщина правої частки
ТХЧ – товщина хвостатої частки
УЗД – ультразвукове дослідження
УЗД ОЧП – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини
ХНМУ – Харківський національний медичний університет
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД – цукровий діабет
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
ЯЖ – якість життя

ВСТУП

Актуальність теми. Неалкогольна жирова хвороба печінки є однією з найбільш поширених нозологій серед хронічних захворювань печінки в усьому світі [1; 2]. Захворювання вражає від 17% до 46% дорослого населення та визначає високий ризик захворюваності і смертності, пов'язаних з дисфункцією печінки та супутніми метаболічними захворюваннями [3]. Тісний зв'язок з ожирінням, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2 типу та захворюваннями кардіоваскулярної системи дозволяють розглядати НАЖХП в якості печінкового прояву метаболічного синдрому [4]. Гістологічно спектр змін при НАЖХП має чітку стадійність: простий стеатоз печінки у 30% випадків прогресує до стеатогепатиту, що може призводити до фіброзу та цирозу печінки і обумовлювати меншу тривалість життя у порівнянні з пацієнтами з простим стеатозом [5; 6]. Одним з головних завдань обстеження даних хворих є рання діагностика НАСГ та прогнозування ризику розвитку і прогресування фіброзу печінки.

Значну увагу приділяють вивченню НАЖХП з урахуванням коморбідності, зокрема, особливостям її протікання на тлі гіпертонічної хвороби, на яку страждає 30-35% дорослого населення світу та близько третини населення України [7]. Підвищений артеріальний тиск (АТ) супроводжує НАЖХП у 25-30% випадках, прискорюючи розвиток НАСГ [8]. Також ГХ є фактором ризику НАЖХП – більше, ніж у 50% пацієнтів з підвищеним АТ виявляють стеатоз печінки різного ступеня вираженості [9].

«Золотим стандартом» для встановлення діагнозу НАСГ у всьому світі є біопсія печінки. Однак процедура достатньо небезпечна через ряд недоліків: інвазивність, ризик кровотеч та порушень цілостності інших органів і можливість виникнення інших ускладнень, а також близько 30% негативних результатів виявляються помилковими [10]. Для візуалізації НАЖХП широко використовують ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерну та магнітно-

резонансну томографію, однак жоден з цих методів не має достатньої чутливості та специфічності для розрізнення простого стеатозу та НАСГ [11].

У якості достатньо точного та безпечного інструментального визначення ступеня стеатозу печінки у пацієнтів з НАЖХП пропонується ультразвукова стеатометрія, а фіброзу печінки – зсувнохвильова еластометрія [12]. Сироваткові маркери фіброзу печінки допомагають визначити активність патологічного процесу та ризик фіброзування печінки у пацієнтів з НАЖХП. Серед них виділяють непрямі (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), С-реактивний протеїн (СРП) тощо) та прямі (гіалуронова кислота, колаген, компоненти позаклітинного матриксу) [13].

Для діагностики стану паренхіми печінки у пацієнтів з НАЖХП пропонуються неінвазивні тести з визначенням лабораторних показників, зокрема, FIB-4 (Fibrosis-4), NFS (NAFLD Fibrosis Score), APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index), а також ультразвукових даних – US-FLI (Ultrasound fatty liver indicator) [6; 11; 14]. Методи безбіопсійної діагностики НАЖХП удосконалюються в залежності від проведених досліджень, що відображують механізми розвитку та прогресування захворювання [15]. Тому великий інтерес становить пошук біомаркерів, визначення яких може бути важливим для диференційної діагностики між неалкогольним стеатозом та НАСГ, а також оцінки тяжкості перебігу НАЖХП.

У патогенезі НАЖХП важливу роль грають численні патогенетичні механізми, пов'язані з оксидативним стресом, ендотеліальною дисфункцією, хронічними запальними процесами, зміною секреції адипоцитокінів, які асоційовані з надлишковою масою тіла та інсулінорезистентністю [16-20]. Відомо, що прозапальні цитокіни, зокрема, інтерлейкін-1 β (IL-1 β), опосередковують ключові патогенетичні ланки НАЖХП – розвиток жирових, запальних та фібротичних змін печінки, на той час як протизапальні медіатори, наприклад, інтерлейкін-10 (IL-10), беруть участь у захисті від надмірної аутоімунної відповіді та попереджують прогресування НАЖХП [21; 22].

Калістатин – відносно нещодавно виявлений інгібітор серинових протеаз (серпін), ендогенний протеїн, який вважається інгібітором запалення, окисного стресу, фіброзу та ангіогенезу [23]. Визначено, що цей білок плазми в основному синтезується та секретується в печінці, тому може бути достовірним показником патологічних процесів в гепатоцитах і біомаркером НАЖХП [24]. Вивчається роль калістатину у регуляції АТ, існують дані про участь протеїну в патогенезі ожиріння та інших метаболічних порушень [25]. Однак кількість досліджень, пов'язаних з вивченням клінічного та прогностичного значення калістатину у хворих з НАЖХП, недостатня, а для пацієнтів з поєднанням НАЖХП та ГХ відповідних даних немає.

Таким чином, питання коморбідності перебігу НАЖХП та ГХ є надзвичайно актуальним і вимагає вивчення ролі калістатину як нового біомаркера у зв'язку з іншими факторами оксидативного стресу та хронічних запальних процесів для подальшого наукового обґрунтування нових альтернативних неінвазивних способів виявлення стадії НАЖХП та прогнозування тяжкості її перебігу, зокрема, на тлі ГХ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи (НДР) кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0118U000937). Дисертаційне дослідження розглянуте і дозволене комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протоколи №8 від 03.10.2018 р. та №3 від 02.11.2022 р.).

Мета дослідження – оптимізація ранньої діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби на підставі визначення патогенетичної ролі та прогностичного значення калістатину, маркерів системного запалення та стану печінкової паренхіми.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічної маніфестації, показників якості життя, параметрів функціональної активності печінки, ліпідного та вуглеводного метаболізму у пацієнтів з НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби.
2. Вивчити рівні калістатину, IL-1 β та IL-10, високочутливого С-реактивного протеїну у плазмі крові хворих на НАЖХП в умовах коморбідності з гіпертонічною хворобою.
3. Дослідити особливості структурних змін печінки за параметрами ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії у пацієнтів з НАЖХП залежно від наявності супутньої гіпертонічної хвороби.
4. Проаналізувати взаємозв'язки рівнів калістатину з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів, функціональної активності печінки, системного запалення, стеатометричними та еластографічними параметрами у хворих з НАЖХП залежно від наявності гіпертонічної хвороби.
5. Виявити прогностичні маркери розвитку та прогресування фіброзу печінки та розробити алгоритм прогнозування перебігу НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби.

Об'єкт дослідження: неалкогольна жирова хвороба печінки на тлі гіпертонічної хвороби.

Предмет дослідження: клінічні прояви НАЖХП на тлі ГХ, антропометричні параметри, рівень калістатину, IL-1 β , IL-10 та СРП, показники ліпідного та вуглеводного обміну, системного запалення, функціональної активності печінки, сонографічні, стеатометричні та еластографічні параметри печінки у хворих на НАЖХП та ГХ.

Методи дослідження: опитувально-анамнестичні (збір скарг, анамнезу, анкетування), клініко-аналітичні (фізикальне обстеження), загальноклінічні, біохімічні, серологічні (імуноферментний аналіз), інструментальні, аналітико-статистичні (дескриптивна статистика, кореляційний аналіз, факторний аналіз, кластерний аналіз, регресійний аналіз, ROC-аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів.

Уперше встановлено значуще зниження протизапальної активності калістатину у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та поглиблення даних девіацій з прогресуванням жирових та фібротичних змін печінки, що дозволяє вважати біомаркер предиктором прогресування НАЖХП у пацієнтів з ГХ. Доповнені наукові дані щодо зниження рівнів IL-10 з одночасним підвищенням активності IL-1 β та СРП у пацієнтів з НАЖХП та ГХ. Уперше виявлений взаємозв'язок калістатину та IL-10, IL-1 β та hsCRP, доведено, що зниження плазматичного рівня калістатину з високою діагностичною здатністю свідчить про зміни цитокінового статусу на прозапальний у пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

Визначена важливість ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії, тестів US-FLI, FIB-4, NFS та APRI у якості неінвазивних методик діагностики структурних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП. Доповнене обґрунтування взаємозв'язку НАЖХП та ГХ, розширене розуміння порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму та розвиток більш виразних жирових і фібротичних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП під впливом супутньої ГХ. Підтверджена інтенсифікація структурних та функціональних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за умови прогресування артеріальної гіпертензії, підвищеного ризику ожиріння, розвитку інсулінорезистентності.

Уперше запропоновано використання плазматичних рівнів калістатину, зокрема, з одночасним визначенням IL-10, IL-1 β та hsCRP, як неінвазивного тесту для визначення ризику розвитку й прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, що дозволяє удосконалити методи виявлення НАСГ на ранніх стадіях у пацієнтів з даною коморбідністю для прогнозування ризику ускладнень з метою їх попередження.

Практичне значення отриманих результатів дослідження та впровадження їх в практику.

Пацієнтам з НАЖХП та ГХ обґрунтовано клінічну необхідність визначення плазматичного рівня калістатину з одночасним дослідженням вмісту цитокінів IL-10, IL-1 β та hsCRP у плазмі крові, девіації яких негативно

впливають на вуглеводний та ліпідний профілі, структурні та функціональні зміни паренхіми печінки у пацієнтів з НАЖХП та супутньою ГХ, що може використовуватись у якості неінвазивної діагностики для прогнозування перебігу патології та у якості критерію ефективності проведеної терапії.

Розроблено метод стратифікації ризику фіброзування печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за допомогою прогностичних критеріїв: стадії та ступеня ГХ, лабораторної активності стеатогепатиту за вмістом АЛТ та АСТ, плазматичних рівнів калістатину, IL-10, IL-1 β та hsCRP, вираженості гепатомегалії за даними УЗД та показником жорсткості печінкової паренхіми за даними еластографії, що дозволяє виявити когорту осіб для проведення профілактичних заходів, індивідуалізувати діагностику та прогнозування перебігу захворювання у даної групи пацієнтів, оптимізувати лікувальну тактику у кожному конкретному випадку, знизити ризик розвитку ускладнень, покращити якість життя у пацієнтів з даною коморбідністю.

Використання розробленої математичної моделі прогнозування ризику розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ на підставі визначення плазматичних рівнів калістатину, IL-10, IL-1 β та hsCRP як найбільш вагомих прогностичних маркерів фіброзу сприяє поліпшенню діагностики структурних змін печінки та індивідуалізації оцінки тяжкості перебігу НАЖХП на тлі ГХ.

Результати дисертаційного дослідження Рожественської А.О. впроваджено в клінічну роботу наступних закладів охорони здоров'я: КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського», КНП «Хмельницька обласна лікарня», КНП «Одеська обласна клінічна лікарня», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка», що підтверджують 25 актів впровадження. Результати дисертаційного дослідження включені до навчальних програм підготовки здобувачів освіти, лікарів-інтернів та аспірантів за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини №1 ХНМУ.

Особистий внесок здобувача.

Здобувачкою разом з науковим керівником, д.мед.н., професором Н. М. Железняковою визначено тему, самостійно визначено актуальність та перспективність обраної тематики, сформульовано мету, завдання та основні напрями реалізації дисертаційної роботи, розроблено дизайн та методології виконання дослідження. Дисертаційна робота є авторською роботою здобувачки. Дисертанткою були проведені огляд сучасної наукової літератури та патентно-інформаційний пошук для дослідження актуального стану проблеми, а також комплексний аналіз клінічного значення калістатину та інших біомаркерів у пацієнтів з НАЖХП та гіпертонічною хворобою. Здобувачкою особисто проведено відбір пацієнтів, обстеженні 135 учасників дослідження, вивчені особливості їхнього клінічного стану, сформовано групи спостереження, створено бази даних результатів дослідження.

Здобувачка забезпечувала проведення лабораторних та інструментальних методів обстеження, брала участь у заборі та підготовці біологічного матеріалу пацієнтів (плазма крові) для визначення рівнів калістатину, інтерлейкінів IL-1 β та IL-10 і С-реактивного протеїну (hsCRP).

Здобувачкою самостійно проведені розрахунки отриманих результатів, Рождественська А.О. особисто вела первинну документацію, створила електронну базу даних пацієнтів у програмі "Excel 2019" (Microsoft), самостійно провела статистичну обробку отриманих даних за допомогою програм "STATISTICA 8.0." (StatSoft Inc.) та "SPSS 16.0.1 for Windows" (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Дисертантка самостійно провела аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформила їх для публікації у вигляді статей і тез, підготувала акти впровадження та забезпечила висвітлення матеріалів у вигляді усних і стендових доповідей на наукових заходах. Здобувачкою написані, оформлені, доповнені рисунками і таблицями усі розділи дисертаційної роботи, на базі отриманих результатів сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Результати, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, було представлено на наступних наукових заходах: Результати, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, було представлено на наступних наукових заходах: конгрес "Maltepe University International Student Congress: Current and Emerging Diseases" (Стамбул, Туреччина, 16-17 травня 2019р.) – усна доповідь і публікація тез; міжнародна науково-практична конференція "Obesity: a multidisciplinary approach to the problem" (Баку, Азербайджан, 27-29 листопада 2019 р.) – публікація тез; науково-практична конференція "18th The World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (WCIRDC-18)" (Лос-Анджелес, США, 3-6 грудня 2020 р.) – стендова доповідь і публікація тез; конгрес "Maltepe University International Student Congress on Faculty of Medicine & School of Nursing E – MUISC 2020 – 2021" (Стамбул, Туреччина, 10-11 травня 2021р.) – усна доповідь; науково-практична конференція "26th International Student Scientific Conference (ISSC 2021)" (Гданськ, Польща, 21-23 травня 2021р.) – усна доповідь і публікація тез; науково-практична конференція "17th International and 59th Polish Juvenes Pro Medicina Conference" (Лодзь, Польща, 14-16 травня 2021р.) – усна доповідь і публікація тез; науково-практичний конгрес "20th Annual Scientific Congress Hong Kong College of Cardiology", (Гонконг, Китай, 9-11 липня 2021 р.) – стендова доповідь і публікація тез; науково-практична конференція "5th Annual Heart in Diabetes" (Філадельфія, США, 10-12 вересня 2021 р.) – стендова доповідь і публікація тез; науково-практична конференція "UEG Week Virtual 2021" (Відень, Австрія, 3-5 жовтня 2021 р.) – стендова доповідь і публікація тез; XV Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, Україна, 19 листопада 2021 р.) – стендова доповідь і публікація тез; науково-практична конференція "19th Annual World Congress on Insulin Resistance Syndrome, Diabetes & Cardiovascular Disease (WCIRDC-19)" (Лос-Анджелес, США, 1-4 грудня 2021 р.) – стендова доповідь і публікація тез; науково-практична конференція "6th Annual Heart in Diabetes" (Філадельфія,

США, 22-24 червня 2022 р.) – стендова доповідь і публікація тез; науково-практична конференція «The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2022 Kyoto)» (Киото, Японія, 12-16 жовтня 2022 р.) – стендова доповідь.

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 36 наукових робіт, серед яких 8 наукових статей, з них 2 – моноавторські (4 міжнародні, 1 з яких – у виданнях ЄС, 1 – у журналі, який індексуються в базі даних Scopus; 4 – у наукових фахових виданнях України). Також опубліковано 12 тез доповідей, 11 з яких – у міжнародних виданнях (у тому числі 3 – у журналах, які індексуються в базі даних Web of Science Core Collection).

Структура та обсяг дисертації.

Результати дисертаційного дослідження викладені на 228 сторінках друкованого тексту та структуровані у такі розділи, як вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Список літератури складається з 230 джерел (з яких 213 англомовних) та займає 26 сторінок. Робота проілюстрована 37 рисунками та вміщує 51 таблицю.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасний стан проблеми неалкогольної жирової хвороби печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки являє собою одну з найактуальніших патологій у XXI сторіччі: питома вага захворювання серед інших хронічних хвороб печінки становить близько 70% [1; 2]. Відповідно до сучасних уявлень, беззаперечним є факт, що НАЖХП – глобальна клінічна та соціально-економічна проблема, «епідемія» сучасної епохи [3; 26; 27].

Термін «НАЖХП» розглядається як об'єднане поняття для визначення захворювань печінки з надлишковим накопиченням крупних жирових включень у клітинах печінки (макроезичулярна жирова інфільтрація, яка вражає щонайменше 5% гепатоцитів) через порушення гомеостазу синтезу та метаболізму жирових сполук у печінці. Діагноз «НАЖХП» базується на «негативному» визначенні – підтвердження патології вимагає виключення у пацієнтів інших потенційних причин жирової інфільтрації гепатоцитів, у тому числі, надмірного вживання алкоголю та інших гепатотоксичних речовин [5].

У спільних рекомендаціях Європейських асоціацій з вивчення хвороб печінки, діабету та ожиріння (EASL-EASD-EASO) з діагностики та лікування НАЖХП зазначено, що порогове значення споживання алкогольних напоїв для диференціації неалкогольної та алкогольної хвороби печінки у перерахуванні на етанол становить 30 г на добу для чоловіків та 20 г на добу для жінок [28]. Для виключення зловживання алкогольними напоями рекомендується застосовувати специфічні опитувальники, наприклад, тест AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test), який був розроблений робочою групою BOO3 у 1989 році та використовується для диференційної діагностики між алкогольною та неалкогольною жировою дистрофією печінки [29; 30]. Повідомляється про відносно високу чутливість (51-97%) та специфічність (78-96%) тесту [31]. Також у рекомендаціях EASL-EASD-EASO зазначено, що для встановлення діагнозу «НАЖХП» сумарний несприятливий

вплив метаболічних факторів на розвиток захворювання у пацієнтів зі стеатозом печінки має бути значно сильнішим за токсичну дію алкоголю [28].

Вважається, що НАЖХП має чітку стадійність: прогресування неалкогольного стеатозу призводить до пошкодження клітин печінки у вигляді балонної дистрофії, запалення гепатоцитів та формування фібротичних змін. Так розвивається неалкогольний стеатогепатит – активна стадія НАЖХП, яка характеризується вираженим запаленням гепатоцитів, швидкими темпами розвитку та прогресування фіброзу печінки та високими ризиками розвитку цирозу печінки або гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [5; 6]. Таким чином, прояви НАЖХП представлені різноманітними гістологічними варіаціями від простого стеатозу до НАСГ з фіброзом печінки або без них, а також цирозу печінки [1]. Однією з основних проблем є відсутність специфічних методів дослідження НАЖХП для масштабних популяційних спостережень. За сучасними уявленнями НАЖХП має бути гістологічно детермінованим діагнозом, тому в епідеміологічному контексті визначення патології залишається складним завданням [5].

Середня поширеність НАЖХП у світі складає 20-35% (у середньому близько 25%), однак дослідники відзначають широкі коливання епідеміологічних показників в залежності від етнічної приналежності популяції, віку та статі обстежених пацієнтів, а також у зв'язку з різними діагностичними можливостями для підтвердження діагнозу в різних медичних закладах [32; 33]. Відомо, що в країнах Близького Сходу та Південної Америки поширеність НАЖХП становить близько 30%, країнах Європи – 25%, у той час як серед населення Африки показник становить усього 13% [5; 34]. Результати епідеміологічних досліджень також значно відрізняються в залежності від обраних методів діагностики патології печінки. Так, за даними ультразвукового дослідження (УЗД) поширеність НАЖХП становить близько 20-30% в країнах Європи, близько 30% – на Середньому, а 15% – на Далекому Сході. За допомогою магнітно-резонансної спектроскопії НАЖХП було виявлено в 34% дорослого населення Америки. Поширеність жирової

дистрофії у потенційно здорових донорів печінки в США сягає 27-38%, а в країнах Європи – 12-18% [33].

Точних епідеміологічних даних щодо поширеності неалкогольного стеатогепатиту недостатньо, оскільки основною проблемою визначення фактичної поширеності НАСГ є обмеження сучасних діагностичних методів. Незважаючи на те, що «золотим стандартом» визначення неалкогольного стеатогепатиту є біопсія печінки з подальшим гістологічним аналізом, у більшості досліджень автори використовують альтернативні клінічні, лабораторні та інструментальні критерії оцінки стану печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП [35]. Повідомляється, що поширеність НАСГ у світі становить близько 1,5-6,5% серед загальної популяції, до 20-30% – у пацієнтів з НАЖХП та від 12,6% до 30,4% у пацієнтів з ожирінням [36; 37]. За даними досліджень, НАСГ виявляється у 43-55% пацієнтів з НАЖХП та підвищенням печінкових трансаміназ та у 49% хворих з супутнім ожирінням [33].

Патогенетичні механізми розвитку та прогресування НАЖХП досі залишаються на етапі вивчення. Доведено, що серед факторів ризику найбільш суттєве значення мають метаболічні порушення (інсулінорезистентність (ІР), ожиріння, диспропорційний розвиток вісцеральної жирової тканини, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, швидке зниження маси тіла) [38-42]. Також НАЖХП часто асоціюється з іншими метаболічними захворюваннями: з ожирінням – у 41-61%, ЦД 2 типу – у 18-65%, а з артеріальною гіпертензією – у 33-46% випадків [36; 37; 43; 44]. У систематичному огляді досліджень, у який було включено загалом 222 816 осіб з ЦД 2 типу з 25 країн, поширеність НАСГ у даній категорії пацієнтів склала 64%, а випадків НАСГ з вираженим фіброзом печінки – близько 10,5% [44].

Вважається, що ризик патології збільшується у пацієнтів з підвищеною масою тіла та ожирінням. Більшість авторів розглядають ожиріння як основний фактор ризику неалкогольного стеатозу печінки: за даними досліджень, серед осіб з ІМТ більше 30 кг/м² показник поширеності НАЖХП складає понад 95% [44]. Однак наразі відомо, що близько 16-25% пацієнтів з

НАЖХП за показниками ІМТ мають нормальну масу тіла, а близько 3-10% можна класифікувати як «худих» [33; 44]. Вважається, що такі пацієнти мають суттєві супутні патології печінки та системні метаболічні ускладнення, які провокують розвиток НАЖХП [45]. Хоча точні епідеміологічні дані щодо поширеності НАЖХП у пацієнтів з нормальним та зниженим ІМТ невідомі, вважається, що цей варіант патології не є рідкістю [46].

Важливою ланкою в механізмах розвитку НАЖХП є вроджені та набути дисліпідемії – гіпертригліцеридемії та гіпохолестеринемії [44; 47]. Результати досліджень вказують на підвищений ризик прогресування НАЖХП у пацієнтів з підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) з одночасним зниженням вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [48; 49].

Останнім часом інтенсивно вивчається роль генетичних факторів у розвитку НАЖХП. Зокрема, визначено, що носії специфічних алелей генів PNPLA3, TM6SF2 та MBOAT7 відрізняються більш високим ризиком накопичення жиру в печінці та розвитку НАСГ [28; 50-53].

Також важливу роль у розвитку НАЖХП відводять дисбалансу гуморальних факторів, які регулюють накопичення ліпідних структур у паренхімі печінки [54; 55]. Визначено, що провідну роль в патогенезі жирової дистрофії печінки грають механізми, пов'язані з хронічними запальними процесами, оксидативним стресом, ендотеліальною дисфункцією та зміною секреції адипоцитокінів [16-20].

Сучасні роботи дозволяють розглядати захворювання як печінковий прояв метаболічного синдрому (МС), оскільки практично у 90% пацієнтів з НАЖХП при детальному обстеженні виявляються інші обмінні дисфункції, а близько 30% таких пацієнтів повністю відповідають критеріям МС [64].

Останні дослідження свідчать про мультисистемність НАЖХП, що пояснюється тісними зв'язками патології з іншими метаболічними порушеннями [65]. Останнім часом навіть пропонується альтернативна назва для неалкогольної жирової хвороби печінки: метаболічно-асоційована жирова

хвороба печінки (НАЖХП) [38; 39; 66]. Експерти дійшли до висновку, що термін «НАЖХП» недостатньо точно відображає глибинні взаємозв'язки жирових змін печінки з іншими проявами метаболічного синдрому і запропонували «позитивний» зміст терміну «НАЖХП» з включенням метаболічної дисфункції у визначення патології замість «негативного» варіанту «НАЖХП» з виключенням надмірного споживання алкоголю та інших причин жирового стеатозу печінки [40; 41; 64].

Відомо, що поширеність НАЖХП зростає з віком [35; 44]. Захворюваність на НАЖХП у молодшому та середньому віці вище у чоловіків, однак після досягнення 50-річного віку або періоду менопаузи ризики неалкогольного стеатозу збільшуються у пацієнтів жіночої статі [33; 56].

Прогресування НАЖХП потенціюють такі фактори ризику, як вік пацієнта, підвищення ІМТ, наявність супутніх захворювань, а також схильність до пришвидшених темпів процесів фіброзування [37]. Доведено, що приблизно у 40% пацієнтів з НАСГ відбувається прогресування фібротичних змін печінки, що асоціюється з підвищеним ризиком смертності у пацієнтів з НАЖХП [57; 58]. Неалкогольний стеатогепатит вважається однією з основних причин цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, а також НАСГ розглядаються як основний етіологічний фактор гострої печінкової недостатності [5]. У мета-аналізі, який об'єднав результати 5 когортних досліджень, було виявлено, що пацієнти з НАЖХП з вираженим фіброзом печінки мають більш високий ризик смертності у порівнянні з пацієнтами без фібротичних змін печінкової паренхіми. Дослідження виявило, що ймовірність фатальних ускладнень збільшується з прогресуванням стадій фіброзу, а ризик смертності від захворювань печінки експонентно зростає з прогресуванням стадій фібротичних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП [59]. Саме тому наявність фіброзу печінки та ступінь вираженості фібротичних змін є найважливішими прогностичними ознаками НАЖХП, а також предикторами довгострокових клінічних результатів у даної групи пацієнтів [5; 60]. Разом з тим у ряді досліджень було доведено, що стеатоз печінки може прогресувати

до фіброзу навіть з мінімальними проявами загального процесу, що визначає першочергове значення жирової інфільтрації гепатоцитів у механізмах фіброзування печінкової паренхіми пацієнтів з НАЖХП [5].

Протягом останніх десятиліть спостерігається стійкий підйом показників захворюваності на НАЖХП у всьому світі, що пов'язано з інтенсифікацією поширеності інших неінфекційних захворювань, зокрема, ожиріння та ЦД 2 типу, а також значним розвитком діагностичних можливостей лікувальних закладів [37]. За прогнозами, до 2030 року кількість випадків НАСГ зросте на 63%, що, у свою чергу, призведе до зростання захворюваності на цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному на 168% та 137% відповідно. Прогнозується, що такі зміни на 178% підвищать рівень летальних випадків, пов'язаних із захворюваннями печінки [61; 62]. У деяких країнах світу (США, Великобританія) НАСГ наразі є провідною причиною трансплантацій печінки, і прогнозується, що НАЖХП у перспективі буде найчастішим показом для пересадки печінки у світі [63].

Масштабне поширення НАЖХП дозволяє визначити суттєвий вклад патології у «епідемію НІЗ», яка наразі розвивається у всьому світі [5]. Значення НАЖХП для громадського здоров'я пояснюється багатогранністю впливу патології на захворюваність, смертністю та навантаженням на систему охорони здоров'я у всьому світі. Відомо, що показник загальної смертності пацієнтів з НАЖХП складає близько 5,3 випадків на 1000 людино-років, а ймовірність 15-річної виживаності у пацієнтів з жировою дистрофією печінки зменшуються приблизно на 34-69% у порівнянні з населенням в цілому [5; 34]. Ці дані підтверджують важливе значення ранньої діагностики захворювання для попередження переходу неалкогольного стеатозу до стадії НАСГ.

1.2 Сучасні уявлення про механізми взаємозв'язку НАЖХП з ГХ

При вивченні НАЖХП автори приділяють значну увагу питанням коморбідності патології з НІЗ, які мають схожі патогенетичні ланки та можуть суттєво впливати на тяжкість перебігу захворювання.

Найчастішими супутніми патологічними станами у пацієнтів з НАЖХП вважаються серцево-судинні захворювання (ССЗ) [4; 12; 43; 67]. Тісні взаємозв'язки цих патологій пояснюються спільними метаболічними порушеннями, такими як вісцеральне та абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, порушення вуглеводного обміну, проатерогенний ліпідний профіль, гіперпродукція прозапальних цитокінів, системне запалення, окисний стрес, ендотеліальна дисфункція, протромботичний стан, а також підвищення артеріального тиску [4; 27; 68].

Питання про сутність одночасного розвитку НАЖХП та ССЗ залишається дискутабельним: деякі автори вважають їх незалежними патологіями, а деякі – відносять дану коморбідність до проявів метаболічного синдрому [68-70]. Відомо, що наявність інших метаболічних захворювань, зокрема, ЦД 2 типу, суттєво збільшують ризик розвитку ССЗ у пацієнтів з НАЖХП [71]. Однак Choudhary N.S. та ін. повідомляють про те, що НАЖХП асоціюється з ССЗ незалежно від інших метаболічних факторів ризику [27].

Про підвищений серцево-судинний ризик повідомляється навіть у пацієнтів з НАЖХП з нормальною масою тіла, що вказує на тісний зв'язок патогенетичних ланок НАЖХП з різноманітними метаболічними розладами, незалежно від механізмів розвитку ожиріння [5]. Цікавим є факт, що більшість летальних випадків у пацієнтів з НАЖХП пов'язані з супутніми ССЗ, а не з захворюваннями печінки безпосередньо [5; 12; 36; 71-74].

Серед ССЗ у контексті коморбідності з НАЖХП значна увага приділяється гіпертонічній хворобі. Відомо, що підвищений артеріальний тиск (АТ) зустрічається приблизно в 30% населення світу і є одним із найзначущих факторів ризику серцево-судинної смертності [75]. Pan Y. та ін. у своїх дослідженнях довели, що поширеність НАЖХП серед пацієнтів з нормальним, підвищеним нормальним та високим артеріальним тиском досягає 16,5%, 37,5% та 59,3% відповідно [76]. Kasper P. та ін. наголошують на розгляді ГХ як одного з основних кардіометаболічних факторів НАЖХП, оскільки не менше половини пацієнтів з ГХ мають ознаки жирової інфільтрації печінки

[71; 77]. Результати зворотних досліджень свідчать про те, що поширеність ГХ у пацієнтів з НАЖХП та НАСГ становить 39,3% та 68,0% відповідно, у той час як у загальній популяції показник сягає близько 29,0% [78]. Мета-аналіз відповідних перехресних робіт виявив, що співвідношення шансів розвитку ГХ у пацієнтів з НАЖХП порівняно з особами без патологій печінки становить 1,24 (95% ДІ 1,14; 1,36) [79].

Вважається, що НАЖХП та ГХ у комбінації проявляють феномен взаємного потенціювання [80; 81]. Двонаправлений вплив двох патологій незалежно від інших компонентів МС спостерігався під час аналізу результатів Фремінгемського дослідження серця (Framingham Heart Study) [82; 83]. Також у проспективному когортному дослідженні Ма J. та співавт. за участі 1 051 пацієнта з НАЖХП та без неї через 6 років спостереження було визначено відношення шансів виникнення ГХ на тлі НАЖХП як 1,42 (95% ДІ 1,15; 1,76, $p=0,001$), а серед учасників з ГХ були виявлені вищі ризики розвитку НАЖХП (відношення шансів – 3,34; 95% ДІ 2,04; 5,49, $p<0,03$) [84].

Спільні шляхи розвитку обох захворювань пов'язують з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), системним запаленням, оксидативним стресом, апоптозом та ендотоксинемією [8; 71; 77; 82; 85; 86]. Особливе місце в патогенезі НАЖХП займає системне запалення низької інтенсивності [87]. Також дані досліджень свідчать про активацію запальних процесів у пацієнтів з ГХ, реалізовану через ендотеліальну дисфункцію, тканинну гіпоксію та зміни імунної відповіді [88]. Також у пацієнтів з НАЖХП і осіб з підвищеним АТ відбуваються схожі зміни ліпідного профілю. Так, Wu S. та ін. відзначали низькі рівні ЛПВЩ та гіпертригліцеридемію у 9,6% та 23,6% пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ відповідно [88].

У дослідженнях відзначають, що навіть прегіпертонія визначає високі ризики розвитку і прогресування НАЖХП. Вважається, що контроль рівня АТ у пацієнтів з прегіпертонією або з ГХ без ознак ожиріння чи інших метаболічних факторів ризику може бути важливим профілактичним заходом для запобігання розвитку або прогресування НАЖХП [77; 83; 85; 86; 89].

Підвищений АТ у пацієнтів з НАЖХП ініціює або пришвидшує розвиток НАСГ, що суттєво погіршує прогноз захворювання [90]. Автори зазначають, що ГХ активує розвиток фібротичних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП, зокрема, у пацієнтів літнього віку [37; 84; 91; 92]. Так, Ampuero J. та ін. у своєму дослідженні показали, що підвищений АТ був незалежно пов'язаний зі значним фіброзом у пацієнтів з НАЖХП ($p=0,028$) [93].

Ретроспективне когортне дослідження за участі 271 906 пацієнтів з НАЖХП виявило, що супутня ГХ обумовлює в 3,5 разів вищий ризик прогресування НАСГ до гепатоцелюлярної карциноми, ніж у пацієнтів з НАЖХП з нормальним АТ [94]. Однак основний небезпечний вплив ГХ на перебіг НАЖХП проявляється у достовірно вищій смертності у даній когорті пацієнтів [12; 71; 95; 96]. Експерти зазначають, що усі пацієнти з НАЖХП підлягають стратифікації серцево-судинного ризику, а також, навпаки, усім пацієнтам з високим ризиком ССЗ необхідно проводити додаткові обстеження для своєчасного виявлення ознак жирових змін печінки [1; 54]. Інформація щодо необхідності скринінгу на ССЗ у пацієнтів з НАЖХП знайшла відображення у рекомендаціях EASL-EASD-EASO [28].

Також суперечливість даних стосовно взаємозв'язку НАЖХП та ГХ призводить до активного пошуку інформативних біомаркерів, які відіграють суттєву роль в прогресуванні обох захворювань та можуть бути використані для діагностики стану печінкової паренхіми у даної когорти пацієнтів [97; 98].

1.3 Сучасні інструментальні методи діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки

Відомо, що діагностика пацієнтів з НАЖХП передбачає не тільки виявлення відповідних жирових змін печінкової паренхіми, а й визначення ступеня тяжкості захворювання за критеріями наявності НАСГ та стадії патології за критерієм вираженості фіброзу печінки [99]. Саме експресія фібротичних змін печінки вважається найбільш важливим прогностичним фактором для оцінки тяжкості перебігу та ймовірності негативних наслідків

НАЖХП. Відомо, що стадії фіброзу, незалежно від ступеня стеатозу або наявності запалення гепатоцитів, безпосередньо пов'язані з рівнем смертності від захворювання. Результати досліджень свідчать про те, що навіть на ранніх стадіях фіброз печінки значно підвищує ризик незворотних змін паренхіми органу та швидкого прогресування НАЖХП [100].

Таким чином, вирішальним завданням діагностичних методів для пацієнтів з НАЖХП стає диференціація між простим стеатозом та НАСГ, а також раннє виявлення фібротичних змін печінки [36]. Правильно підібрані діагностичні заходи здатні з високою інформативністю виявляти патологію навіть на ранніх стадіях, що дозволяє своєчасно встановити точний діагноз та вжити заходів, спрямованих на запобігання прогресуванню НАЖХП та розвитку ускладнень патології.

1.3.1 Біопсія печінки як «золотий стандарт» діагностики патологічних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП

«Золотим стандартом» діагностики патології, відповідно до рекомендацій Європейської асоціації по вивченню печінки (EASL) і Американської асоціації по вивченню захворювань печінки (AASLD), вважається біопсія печінки – процедура отримала цей статус ще у 1883 році, коли була проведена вперше німецьким дослідником Паулем Ерліхом, і досі залишається еталонним методом виявлення НАЖХП [101]. У найсприятливіших випадках із наявністю фібротичних змін щонайменше в 40% печінкової паренхіми точність біопсії печінки є найвищою (чутливість та специфічність методу складають 90%) [102].

Варто зазначити, що біопсія була першочергово описана як інструмент для диференційної діагностики різних за етіологією захворювань печінки, а не як методика для визначення стадії фіброзування печінки [103]. Однак в умовах сьогодення саме гістологічне дослідження біоптату печінки дозволяє достовірно встановити діагноз НАЖХП, точно диференціювати простий стеатоз та НАСГ та підтвердити наявність ранніх ознак фіброзу печінки [99].

Для систематичної та уніфікованої гістологічної оцінки біопатів печінки представники Патологоанатомічного комітету мережі клінічних досліджень НАСГ (Kleiner D.E. et al., 2005) розробили та затвердили шкалу активності НАЖХП (NAFLD Activity Score – NAS) [104]. Запропонована система оцінювання включає 14 гістологічних ознак, 4 з яких визначають напівкількісно (стеатоз, долькове запалення, балонна дистрофія гепатоцитів і фіброз), а інші оцінюють за бінарною системою (наявність або відсутність). Шкала активності НАЖХП (NAS) є сумою оцінок ступеня вираженості стеатозу, долькового запалення та балонної дистрофії паренхіми печінки. Оцінки за $NAS \geq 5$ достовірно корелюють з діагнозом НАСГ, а зразки біопсії з балами за $NAS \leq 3$ класифікують як простий стеатоз. За результатами тесту виділяють 4 стадії стеатозу: S0 (відсутність ознак стеатозу), S1 (слабкий стеатоз, 5-33% змінених гепатоцитів), S2 (помірний стеатоз, 34-66% змінених гепатоцитів) та S3 (важкий стеатоз, >66% змінених гепатоцитів) [32; 104; 105].

Еталонним методом оцінки фібротичних змін печінкової паренхіми у зразках біопсії стала шкала METAVIR – система, яка була запропонована Bedossa P. від імені групи вчених. Ступінь за шкалою виражає інтенсивність запалення в печінковій паренхімі, а стадія – кількість рубців та, відповідно, інтенсивність фіброзу печінки [106]. Оцінка за METAVIR дозволяє кількісно визначити результати мікроскопії зразка печінкової тканини.

Активність некрозапальних змін печінкової паренхіми за допомогою шкали METAVIR можна виразити у вигляді одного з чотирьох ступенів: A0 (відсутність гістологічної активності), A1 (мінімальна активність), A2 (помірна активність) та A3 (висока (виражена) активність). Також методика передбачає стадійну класифікацію фіброзу печінки на легке ураження печінки за умови стадій F0 (відсутність фіброзу) та F1 (мінімальний фіброз – портальні фібротичні зміни без утворення септ), значне ураження печінки за умови стадії F2 (помірний фіброз – портальний фіброз з одиничними септами) та розвинений фіброз печінки за умови стадій F3 (виражений фіброз – множинні портоцентральної септи без цирозу) та F4 (цироз печінки) [103].

Не дивлячись на беззаперечні переваги біопсії печінки, ця процедура є інвазивною – це обумовлює потенційні ризики ускладнень та побічних явищ у обстежених пацієнтів. Серед основних негативних наслідків біопсії печінки виділяють незначні реакції (біль, ураження блукаючого нерва, транзиторна гіпотензія) та серйозні ускладнення (значна кровотеча, перфорація вісцеральних органів, розвиток пневмотораксу, гемотораксу, жовчного перитоніту, інфекційні ураження, тромбоз ворітної вени) [107; 108].

Також загальні обмеження процедури пов'язані з ймовірністю помилкових результатів. Стандартний зразок печінки, отриманий при аспіраційній біопсії, становить лише близько 0,00002% від усієї печінкової паренхіми, а фіброз печінки поширюється нерівномірно, що і призводить до помилки вибірки [109; 110]. Частота помилково негативних результатів біопсії печінки становить від 6,5% до 30,0% [111; 112]. Проведення біопсії печінки вимагає достатньо високого рівня знань та підготовки спеціалістів, окрім того, рекомендується проводити порівняння результатів щонайменше у двох відібраних зразках, оскільки у деяких дослідженнях було виявлено відмінності між визначеними стадії фіброзу у парних біопсіях у 41% випадків [103; 106].

Таким чином, через інвазивність, дороговартісність, суттєві ризики ускладнень та помилкової інтерпретації результатів біопсію печінки не можна запровадити у якості скринінгового дослідження. Відповідно до рекомендацій, процедура показана у випадках, коли результати біопсії печінки з високою ймовірністю допоможуть підтвердити НАЖХП у пацієнтів з суперечливими клінічними даними та стануть підґрунтям для призначення правильного лікування, а також у разі включення пацієнтів до клінічних випробувань [99].

Саме тому останніми десятиліттями швидкими темпами розвиваються та знаходять своє місце в діагностичних алгоритмах альтернативні неінвазивні тести при НАЖХП – лабораторні та інструментальні дослідження рекомендуються у якості скринінгових та рутинних методів обстеження даної категорії пацієнтів.

1.3.2 Неінвазивні інструментальні методи виявлення стеатозу та фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП

Розвиток неінвазивних підходів до діагностики фіброзу печінки відкриває нові можливості для пацієнтів з хронічними хворобами печінки. Сучасні безпечні та інформативні методи дозволяють проводити скринінгові дослідження пацієнтів з підозрою на НАЖХП, розмежовувати неалкогольний стеатоз та НАСГ, визначати стадію стеатозу та фіброзу печінки, прогнозувати тяжкість перебігу захворювання [99].

Оскільки процеси печінкового фіброзування виступає основним предиктором тяжкого перебігу НАЖХП та маркером серцево-судинного ризику і смертності від ССЗ, експерти рекомендують використання лабораторних та інструментальних неінвазивних методів у першу чергу з метою діагностики фіброзу печінки. Вважається, що визначення різноманітних сироваткових біомаркерів дозволяє не тільки виявляти наявність печінкового фіброзу, а й диференціювати його стадії під початкових до значних змін паренхіми печінки [103]. Для стандартизованої інтерпретації неінвазивних тестів фіброзу печінки рекомендована розробка класифікації отриманих даних за відповідністю даних шкали METAVIR [113-115].

Також різноманітні техніки візуалізації печінки дозволяють проводити оцінку ступеня вираженості жирових змін печінкової паренхіми та неінвазивно визначати стадії зі шкалою активності НАЖХП (NAS) [116; 117]. Серед основних методів діагностики змін печінкової паренхіми виділяють ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ), методи на основі МРТ (протонна МР-спектроскопія, визначення фракції жирової щільності протонів – Proton density fat fraction, PDFF), транзиторну та зсувнохвильову еластографію [83; 118-124].

Простим і доступним методом виявлення характерних для НАЖХП ознак жирової інфільтрації печінки є УЗД в режимі В-візуалізації (Brightness) [125]. Найбільш інформативними ехо-ознаками НАЖХП вважаються такі параметри, як дифузне посилення ехогенності печінкової паренхіми, зокрема,

при порівнянні з нирками, дистальне загасання ехо-сигналу та патологічні зміни малюнка судин печінки [126]. Дані актуальних досліджень свідчать про достатньо високу діагностичну точність УЗД для виявлення жирових змін печінки при НАЖХП: за умови вираженого стеатозу специфічність та чутливість методу визначаються на рівні 89% та 93% відповідно [127].

Результати УЗД дозволяють більш поглиблено аналізувати ознаки стеатозу печінки. Так, Ballestri S. та співавт., у 2012 році запропонували неінвазивний ультразвуковий індикатор жирових змін у печінці – US-FLI (Ultrasound fatty liver indicator) [11; 128]. Цей метод напівкількісної оцінки стеатозу печінки включає виявлення посиленої ехогенності печінки порівняно з корковим шаром нирки («*conditio sine qua non*»), дистального згасання ехо-сигналу, нечіткості судин, ускладненої візуалізації діафрагми, стінок жовчного міхура, накопичення жирових структур [15; 127; 129]. Автори зазначають, що тест US-FLI має чудову відтворюваність і хорошу діагностичну значимість [75; 130]. Однак варто зазначити, що функціональні здатності УЗД обмежені у пацієнтів з вираженим ожирінням III ступеня (при $IMT > 40$ кг/м²), також метод характеризується низькими параметрами чутливості та специфічності у визначенні початкового стеатозу (при жировій інфільтрації <20%) і не забезпечує можливості кількісно оцінити жирові зміни печінкової паренхіми [28; 83; 118].

Останнім часом для діагностики патологічних змін печінкової паренхіми все частіше використовують методику еластографії – вимірювання жорсткості (еластичності) печінкової паренхіми (ЖПП). Зсувнохвильова еластографія (ЗХЕ) в режимі реального часу вважається перспективним методом оцінки фіброзу печінки, який дозволяє кількісно виміряти ЖПП. Двовимірною зсувнохвильовою еластографією (2D-SWE) забезпечується візуалізація в'язко-пружних властивостей м'яких тканин у режимі реального часу та базується на кількісній оцінці ЖПП. Методика передбачає отримання зображень з 2D та 3D варіантами розподілу кольорових пікселів в області інтересу (ROI – region of interest), які кодують відповідні значення еластичності тканин за шкалою

модуля Юнга в кілопаскалях (кПа). УЗД-контроль забезпечує створення чорно-білих зображень органу, паралельно з яким дослідник отримує кількісну кольорову карту жорсткості [119]. ROC-аналіз методу 2D-SWE свідчить про чутливість 83,3% та специфічність 62,9% визначення НАЖХП при пороговому значенні коефіцієнта затухання на рівні 2,03 дБ/см (площа під ROC-кривою 0,789, $p < 0,001$), а також про чутливість 84,6% та специфічність 77,1% діагностики НАСГ при пороговому значенні ЖПП на рівні 5,28 кПа (площа під ROC-кривою 0,907, $p < 0,001$) [103]. Сучасні апарати з можливістю одночасного проведення стеатометрії та двовимірної еластометрії зсувної хвилі розглядаються як інструменти скринінгової діагностики НАЖХП та диференційної діагностики між простим стеатозом та НАСГ [120; 121].

Таким чином, розвиток неінвазивних інструментальних технік виявлення стеатозу та фіброзу печінки дозволяє відмовитись від біопсії при обстеженні пацієнтів з НАЖХП. Серед методів інструментальної діагностики захворювання особливо важливе клінічне значення має зсувнохвильова еластографія – процедура дозволяє неінвазивно оцінити ступінь пошкодження паренхіми печінки, визначити прогноз захворювання, стежити за динамікою розвитку НАЖХП та оцінювати результати лікування даної групи пацієнтів.

1.4 Значення сироваткових біомаркерів як методів неінвазивної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки

Оскільки правильна ідентифікація пацієнтів з НАСГ та розвиненим фіброзом печінки є одним з провідних завдань діагностики НАЖХП, дослідники постійно знаходять та вдосконалюють інструменти клінічного прогнозування перебігу НАЖХП на базі лабораторних показників [15; 36].

Вивчення сироваткових та плазматичних біомаркерів вважається перспективним альтернативним методом діагностики НАЖХП, що дозволяє створювати чутливі та специфічні моделі визначення стану паренхіми печінки, прогнозувати тяжкість перебігу захворювання, проводити відбір кандидатів на біопсію печінки [111]. Сироваткові маркери фіброзу печінки допомагають

визначити ризик фіброзування печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП. Вони поділяються на дві групи: непрямі (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), білірубін, альбумін), а також прямі (гіалуронова кислота, підтипи колагену, матричні металопротеїнази та інші компоненти позаклітинного матриксу). На базі відповідних лабораторних тестів дослідники створюють прогностичні моделі, які можна поділити на дві категорії: прості (використовують комбінації з загальнодоступних рутинних маркерів та клінічних даних) та складні (вимагають специфічних досліджень для визначення прямих маркерів деградації позаклітинного матриксу) [13].

Вважається, що прямі маркери значно краще відображають характерні для фіброзу зміни за умови розвитку вираженого запалення і можуть бути менш інформативними за умови мінімальних запальних змін. Незважаючи на певні недоліки таких діагностичних моделей, пов'язаних з неспецифічністю визначення фіброзу, їх діагностичні здібності при НАЖХП оцінюються як хороші, дуже хороші та відмінні [15; 107; 132].

Одним з найпопулярніших алгоритмів діагностики фіброзу печінки є FibroTest®. Метод поєднує визначення 5 біомаркерів: гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), загальний білірубін, альфа-2-макроглобулін, аполіпопротеїн А1 і гаптоглобін, а FibroTest ActiTest® включає також АЛТ. Аналіз відбувається в залежності від віку та статі пацієнта, а його результатом є оцінка запальної активності печінки (від стадій А0 до А3) та фіброзу печінки (від стадій F0 до F4) за аналогією зі шкалою METAVIR [133; 134].

Достатньо вивченими та відомими моделями прогнозування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП вважаються тести Fibrosis-4 (FIB-4) та NAFLD Fibrosis Score (NFS). Значення тесту FIB-4 менше за 1,30 допомагають виключити наявність запущеного фіброзу з прогностичною цінністю негативних результатів на рівні 95%, тоді як значення FIB-4 більше за 3,25 вказують на поширений фіброз з прогностичною цінністю позитивних результатів близько 75% [6; 14]. Дослідження виявили прогностичну цінність негативних результатів тесту NFS на рівні 88-93% для виключення

поширеного фіброзу при результатах тесту менше -1,455 та 82-90% прогностичну цінність позитивних результатів при NFS більше 0,676 незалежно від віку, ІМТ та патологічних змін вуглеводного обміну [135].

Ще один тест для оцінки рівня фіброзу печінки – APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index, відношення АСТ до кількості тромбоцитів) – був описаний для виявлення середніх стадій фіброзу печінки у пацієнтів з гепатитом С [14]. Значення площі під кривою для теста APRI з метою прогнозування значного фіброзу та цирозу печінки у становить 0,88 та 0,94 відповідно [136]. Повідомляється, що тест APRI дозволяє проводити скринінг на НАЖХП з фіброзуванням печінки [137].

Однак сироваткові біомаркери, які останнім часом проявляють значний діагностичний потенціал у пацієнтів з НАЖХП, все ще не можуть бути стандартизованими методами діагностики структурних змін печінки [5]. У ряді робіт були досліджені діагностичні можливості біомаркерів – субстанцій, які беруть участь у патофізіологічних механізмах розвитку та прогресування НАЖХП, таких як апоптоз, запалення та окисний стрес. Особливо важливу роль у визначенні патологічних змін при НАЖХП відіграють цитокіни. Ці білки з невеликою молекулярною масою відіграють роль передавачів між тканинами та імунною системою, а також беруть участь у різноманітних фізіологічних процесах. Відомі протизапальні цитокіни, які пригнічують активність та продукцію прозапальних агентів та обмежують запальні процеси, а також прозапальні субстанції, які провокують та підсилюють запалення. Повідомляється, що у пацієнтів з НАСГ спостерігається дисбаланс про- та протизапальних цитокінів, який викликає такі негативні наслідки, як запалення, оксидативний стрес, проліферація та ангіогенез [138]. Відомо, що активація клітин Купфера в печінці запускає каскад реакцій, у яких активно беруть участь цитокіни. Ці протеїни відіграють важливу роль у регенерації гепатоцитів, однак можуть викликати запальну реакцію та спричинювати розвиток гепатиту, а також провокувати розвиток фіброзу та цирозу печінки [138-141].

З цієї категорії маркерів найбільш детально вивченим вважається цитокератин-18 (CK18-F), фактор росту фібробластів 21 (FGF21) та адипонектин, були досліджені маркери окисного стресу та запалення – інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин α (TNF- α) [142; 143].

Також відомо, що інші прозапальні агенти, наприклад, цитокіни типу інтерлейкін-1 (IL-1), зокрема, IL-1 β , опосередковують ключові патогенетичні ланки НАЖХП, наприклад, розвиток стеатозу печінки, виникнення запальних інфільтратів, стеатогепатиту, фіброзу, та формування інсулінорезистентності [143; 144]. Печінка вважається важливим джерелом представників сімейства IL-1, цитокін активується під час розвитку запалення, тому експресія IL-1 β тісно пов'язана з активацією запальних процесів у печінці [145-147].

Відомо, що IL-1 β бере участь у ряді патологічних процесів, таких як атеросклероз, ожиріння і запальнення [148; 149]. У багатьох дослідженнях було виявлено, що гіперсекреція IL-1 β у пацієнтів з НАЖХП корелює з розвитком фіброзу печінки та сприяє прогресуванню стеатозу печінки, стимулюючи накопичення тригліцеридів та холестерину в гепатоцитах [147-150]. Дослідження свідчать про те, що IL-1 β опосередковує основні патогенетичні ланки НАЖХП – синтез білків гострої фази, порушення ліпідного обміну, холестаза та ступінь фіброзу [151-155]. Вивільнення IL-1 β провокує каскади запальних реакцій, сприяючи розвитку НАСГ [156-158]. У дослідженні Amir M. було виявлено, що експресія IL-1 β корелює з біохімічними маркерами у хворих з хронічними захворюваннями печінки ($r=0,457$, $p=0,006$ з АСТ; $r=0,497$, $p=0,002$ з АЛТ) [159].

Ключовим протизапальним медіатором у попередженні надмірної імунної відповіді та пошкодження органів вважається інтерлейкін-10 (IL-10), який був виявлений у гепатоцитах, зірчастих клітинах та клітинах Купфера [160]. Вважається, що IL-10 виконує захисну роль у печінковому стеатогенезі та фіброгенезі, що свідчить про його діагностичний потенціал для визначення тяжких форм НАЖХП [160; 161]. Виявлено зворотні кореляції між рівнем IL-10 та ризиком розвитку метаболічного синдрому і НАЖХП [160]. Також рядом

авторів доведено, що рівень IL-10 зменшується при розвитку НАСГ та ГХ [150; 162; 163]. Експериментально введення IL-10 призводило до зменшення вираженості фіброзу печінки [141]. Однак кількість досліджень з вивчення ролі ендogenous IL-10 у прогресуванні НАЖХП залишається недостатньою. Однак у деяких пацієнтів з НАЖХП рівень IL-10 залишається незмінним, що може бути проявом плеоморфності цитокіна [164].

Ще одним біомаркером, який може доповнювати лабораторну діагностику пацієнтів з НАЖХП, є С-реактивний протеїн. Відомо, що рівень маркера збільшується у пацієнтів з НАЖХП, особливо на стадії НАСГ, а підвищення рівня високочутливого СРП (hsCRP) спостерігається у пацієнтів з ГХ [76; 165; 166]. Доведений прямий зв'язок між рівнем СРП та ступенем жирової дистрофії печінки, тому біомаркер може слугувати індикатором НАЖХП навіть за умови високих нормальних його значень [165-168].

Таким чином, постійно триває пошук прозапальних та протизапальних агентів, які могли б стати чутливими та специфічними біомаркерами для діагностики НАЖХП та визначення ознак НАСГ у пацієнтів з жировою дистрофією печінки. Результати досліджень свідчать про перспективність даного вектору неінвазивної діагностики НАЖХП [15; 132; 169; 170].

1.4.1 Роль калістатину в патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби

Більшість досліджень, пов'язаних з пошуком нових біомаркерів для визначення та прогнозування тяжкості перебігу НАЖХП, концентруються на прозапальних агентах [2; 70; 76; 92; 170; 171]. Однак на особливу увагу заслуговують протизапальні біомаркери, зниження захисної активності яких може відігравати не менш важливу роль у дисбалансі біологічно активних субстанцій, що і призводить до розвитку або прогресуванню НАЖХП [138].

Одним з перспективних потенційних маркерів неалкогольної жирової хвороби печінки вважається калістатин. Вперше цей протеїн був описаний Chao J. та ін. у 1986 році у якості калікреїн-зв'язувального білка [24; 172].

Калікреїн-кінінова система (ККС) опосередковує процеси запалення, контролю АТ, згортання крові та проведення болю. Відповідно, зміни в роботі ККС можуть призводити до розвитку патологій серцево-судинної системи, зокрема, ГХ, атеросклерозу, серцевої недостатності [173].

Наразі відомо, що калістатин представляє собою серпін, член сімейства інгібіторів серинових протеаз (SERPIN), кислий глікопротеїн з молекулярною масою 58–60 кДа, який кодується геном SERPINA4 в організмі людини [174]. Серпіни представляють собою великий клас білків, які сприяють проведенню як фізіологічних, так і патологічних процесів [23; 175]. У це сімейство також входять $\alpha 1$ -антитрипсин и $\alpha 1$ -антихимотрипсин. Однак, на відміну від $\alpha 1$ -антитрипсину, калістатин є «негативним» протеїном гострої фази – його вміст зменшується в експериментальних моделях запалення [176].

Складна будова протеїну дозволяє йому виконувати через активний сайт первинно виявлену функцію тканинного інгібітору калікреїну, а за допомогою гепарин-з'язувального домену також проявляти калікреїн-незалежні ефекти, у тому числі, для регуляції та підтримки діяльності серцево-судинної системи та реалізації інших захисних властивостей [14; 111; 172; 177-187]. Відомо, що калістатин синтезується та експресується переважно у печінці [24; 188]. Однак, як і інші члени сімейства SERPIN, калістатин експресується також у серці, нирках, сітківці та судинах [178]. Різні рівні калістатину виявлено в плазмі, сечі, паренхімі легень та передміхуровій залозі [188]. Досліджено, що калістатин локалізується в ендотеліальних та гладком'язових клітинах аорти та інших великих, середніх і найдрібніших кровоносних судинах та розподіляється між органами, які пов'язані з функцією серцево-судинної системи [189; 190].

Gao L., Li, P. та співавтори довели, що калістатин проявляє плеїотропні ефекти у вигляді зниження АТ за рахунок релаксації судин, пригнічення активного запалення, попередження апоптозу, профілактики окисного стресу та розвитку фіброзу [183; 184; 191]. Також дослідження свідчать про важливу роль калістатину у профілактиці ангіогенезу та росту пухлин за рахунок

пригнічення VEGF-індукованої проліферації та міграції ендотеліальних клітин [188; 192]. Доведено, що калістатин може впливати на ряд біологічних процесів після зв'язування зі специфічним рецептором інтегрином $\beta 3$, нуклеоліном, пов'язаним з рецептором ліпопротеїну протеїном 6 та Крюпель-подібним фактором 4 [171; 185; 193]. Важливим рецептором калістатину є нуклеолін, який транспортує протеїн до ядер ендотеліальних клітин та опосередковує його антиангіогенну та протипухлинну активність [194].

Дані досліджень свідчать про різке зниження рівнів калістатину при розвитку патологій печінки, сепсису, інсулінорезистентності, предіабету, ЦД II типу та його наслідків, гострих респіраторних інфекцій, тяжких пневмоній, ожиріння, запальних захворювань кишківника, патологій простати, онкологічних процесів, а також під час пошкодження серця та нирок [23; 24; 178; 183; 185]. Lin W., Chen C. та співавтори довели, що рівні калістатину достовірно знижуються у пацієнтів з септичними запальними процесами [195]. Huang. X. та ін. виявили захисний вплив калістатину на епітеліальні клітини бронхів та, відповідно, зворотній зв'язок з тяжкістю запальних процесів у легенях пацієнтів з пневмоніями, а Chao J. та співавтори виявили протективну роль протеїну в попередженні старіння та розвитку онкологічних захворювань – росту пухлин та метастазів [177; 196]. Здатність калістатину попереджувати метастазування злоякісних новоутворень може бути проявом пригнічення процесів лімфангіогенезу [197; 198].

Відомо, що розвиток ГХ також певною мірою пов'язаний зі зниженням активності калікреїн-кінінової системи, в тому числі, калістатину [199]. Експресія та поширення калістатину в клітинах ендотелію та гладких м'язів кровоносних судин вказує на його важливі ролі в забезпеченні нормального функціонування судин [24]. Було встановлено, що протеїн є потужним вазодилатуючим засобом, дані експериментальних робіт свідчать про суттєве зниження рівня калістатину при гіпертонії [183; 185]. Протеїн здатний захищати серце та судини від пошкоджень як за рахунок впливу на калікреїн-кінінову систему, так і завдяки калікреїн-незалежним ефектам [24]. Доведено,

що калістатин має попереджувальні властивості щодо утворення атеросклеротичних бляшок та розвитку атеросклерозу судин [199; 200].

Окрім того, цей ендогенний білок може бути опосередкованим регулятором АТ за рахунок захисту від гіперліпідемії. Kim T. та ін. виявили, що сироваткові рівні калістатину мають негативну кореляцію з рівнями систолічного та діастолічного артеріального тиску [173]. Дані досліджень свідчать про те, що калістатин не тільки підтримує оптимальні рівні артеріального тиску, а і захищає органи-мішені від ушкодження під впливом артеріальної гіпертензії та попереджає розвитку атеросклерозу [178; 189; 201]. Дослідження доводять, що калістатин інгібує запальні та аутоімунні реакції як в нормотензивних, так і в гіпертонічних тваринних моделях [185]. І, навпаки, виснаження ендогенних запасів калістатину посилює негативний вплив на систему кровообігу та пришвидшує пошкодження органів-мішеней [172].

Окисний стрес є одним з ключових спільних патогенетичних механізмів для хвороб печінки та ССЗ. Введення калістатину в умовах штучної моделі гіпертонії дозволяло зменшити серцево-судинні та ниркові пошкодження, які пов'язані з недостатнім утворенням супероксиду та підвищенням рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) [185; 202]. Ще однією важливою ланкою порушення процесів підтримки АТ є формування ендотеліальної дисфункції. Відомо, що калістатин попереджає зниження активності eNOS та біодоступності NO, відповідно, проявляє протективну дію у процесах формування дисфункції ендотелію [203].

Даних досліджень щодо визначення рівня калістатину у пацієнтів з захворюваннями гепатобіліарної системи досі недостатньо. Однак Nallagangula K. та інші автори довели, що концентрації цього протизапального протеїну варіюють при різних хронічних патологіях печінки, таких як фіброз, цироз та гепатоцелюлярна карцинома [25; 170; 204; 205]. Prystupa A. та ін. прийшли до висновку, що ступінь зниження сироваткових рівнів калістатину віддзеркалює тяжкість цирозу печінки при алкогольній жировій хворобі [206].

Cheng Z., Abas M. та ін. визначили, що калістатин може бути показником тяжкості пошкодження печінкової паренхіми [207; 208].

У пацієнтів з НАЖХП рівні калістатину вивчались не дуже часто, однак Frühbeck G. та ін. довели, що рівні експресії гену SERPINA4 були значно знижені в печінці пацієнтів з НАЖХП та ожирінням [23]. Також визначена важлива роль калістатину в процесах фіброзоутворення. Досліджено, що біомаркер захищає від ідіопатичного легеневого фіброзу та фіброзування ниркової паренхіми за рахунок пригнічення процесів активації фібробластів [194; 209]. Prystupa A. разом з колегами визначив, що калістатин знижує обсяг фракцій колагену – протеїн пригнічує відкладення та експресію колагену I та II типів. Також він подавляє експресію фібрoneктину, що в комплексі забезпечує захисні антифібротичні властивості калістатину [208].

Li B. та співавтори визначили, що калістатин захищає від фіброзу печінки, якщо зміни в печінковій паренхімі викликані тривалим запаленням та окисним стресом. Імуногістохімічні тести показали, що запалення печінки суттєво пригнічувалось калістатином, а також захисний протеїн викликав підвищення рівнів протизапальних цитокінів та паралельне зниження активності прозапальних агентів [199]. Автори зазначають, що експериментальне лікування калістатином інгібує фіброз печінки, викликаний вільнорадикальним окисленням. І, навпаки, введення нейтралізуючих антитіл призводить до виснаження запасів ендогенного калістатину, що в перспективі збільшує ризики пошкодження різних систем організму, у тому числі, за рахунок посилення процесів фіброзоутворення [176].

Halla M. та ін. досліджували рівні калістатину у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С. У роботі авторів було виявлено різницю у концентрації калістатину при ранніх та пізніх стадіях фіброзу печінки ($p=0,044$). Також калістатин відрізнявся більш високою діагностичною цінністю результатів, ніж показник співвідношення АСТ до АЛТ та індекс APRI – чутливість та специфічність методу були визначені як 95,1% та 50% відповідно. Також було виявлено, що визначення калістатину допомагало диференціювати пацієнтів

на ранніх стадіях фіброзу від здорових людей з чутливістю 96,7% та специфічністю 50%. Таким чином, дослідники заявили про те, що калістатин може бути ефективним біомаркером ранніх стадій фіброзу печінки [111].

Frühbeck G. та ін. виявили негативний взаємозв'язок між рівнем калістатину крові та АЛТ ($r=-0,40$; $p=0,010$) [23]. Eckard A. та співавтори продемонстрували негативні кореляції між рівнями калістатину та маркерами запалення, такими як hs-CRP та IL-6, що свідчить про суттєву захисну роль біомаркера [186]. Однак суперечливі дані були виявлені у дослідженні Gateva A. та ін., де було визначено позитивні кореляції між вмістом калістатину та рівнями глюкози крові, глікованого гемоглобіну (HbA1c), тригліцеридів, загального холестерину, hs-CRP, а також співвідношенням альбуміну та креатиніну в сечі та товщиною інтими сонної артерії [178].

Різнноманітні дослідження підтверджують гіпотези про те, що калістатин може слугувати біомаркером для діагностики деяких захворювань, у тому числі, при поєднанні патологій печінки з гіпертонічною хворобою [185]. Однак автори стверджують, що ізольоване визначення сироваткового рівня калістатину у пацієнтів з захворюваннями печінки має відносно низьку чутливість (64%) та специфічність (77%) [208]. Покращити діагностичні можливості калістатину може комбінація виявлення біомаркера з різними іншими лабораторними тестами: наприклад, паралельне визначення АСТ та АЛТ (зокрема, їх співвідношення) та індексу APRI може стати додатковим інструментом для клінічної диференційної діагностики ранніх стадій фіброзу печінки [111]. Також дослідники зазначають, що калістатин може бути маркером для виявлення пацієнтів високого ризику тяжких захворювань печінки, які потребують більш складного лікування, і, навпаки, ідентифікації пацієнтів з низьким ризиком, яким достатньо консервативного ведення [195].

На основі аналізу описаних в літературі досліджень можна стверджувати, що питання неінвазивної діагностики коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ є надзвичайно актуальним і вимагає прицільного вивчення. Хронічні захворювання печінки з порушенням її синтетичної функції

призводить до дисбаланса прозапальних та протизапальних агентів, зокрема, зниження активності захисних біомаркерів, до яких можна впевнено віднести калістатин. Цей протеїн може бути ефективним біомаркером для виявлення ранніх стадій фіброзу печінки, а в комбінації з іншими рутинними або специфічними біохімічними показниками її функціонального стану визначення рівня біомаркера має більш широкі діагностичні можливості [111].

Однак через недостатню чутливість та специфічність метод ізольованого визначення концентрації калістатину у сироватці крові пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, ймовірно, не може бути рекомендований в якості основного методу дослідження [36]. Також кількість досліджень, які вивчають рівні калістатину плазми у пацієнтів з НАЖХП залишається недостатньою, і досі не висвітлено клінічне та прогностичне значення калістатину у хворих з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки з гіпертонічною хворобою, що є перспективними темами для подальших досліджень.

Таким чином, необхідне подальше вивчення та наукове обґрунтування біомаркерної ролі калістатину з одночасним використанням інших лабораторних та інструментальних тестів для впровадження у клінічну практику альтернативних способів визначення стадії НАЖХП, ступеня стеатозу та фіброзу печінки, прогнозування тяжкості НАЖХП на тлі ГХ та диференційованого підходу до ведення пацієнтів з даним «нозологічним тандемом».

За матеріалами даного розділу було опубліковано:

1. Бабак О.Я., Железнякова Н.М., Рождественська А.О. Потенційна роль калістатину як нового біомаркера неінвазивної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби / О.Я. Бабак, Н.М. Железнякова, А.О. Рождественська // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2019. – №2. – С. 18-23.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету, на базі ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» в умовах спеціалізованого відділення гастроентерології та терапії і поліклінічному відділенні у рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0118U000937).

У роботі були використані дані, отримані під час обстеження 115 пацієнтів, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» з 01.09.2018р. по 31.01.2020р., а також 20 відносно здорових осіб, обстежених амбулаторно.

Дослідження було схвалено комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протоколи №8 від 03.10.2018 р. та №1 від 05.01.2022 р.). Під час проведення дослідження були дотримані етичні стандарти «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципи належної клінічної практики (ICH GCP, 1996р.) та чинного національного законодавства (наказ МОЗ України №281 від 01.11.2008р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»).

Пацієнти були проінформовані щодо мети, завдань, методів дослідження та можливого дискомфорту під час діагностичних процедур. Пацієнтам було роз'яснено, що їхнє рішення стати учасником дослідження не

впливає на якість надання медичної допомоги, вони добровільно вирішили взяти участь у дослідженні та підписали інформовану згоду пацієнта.

Критеріями включення пацієнтів були: наявність НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту за даними лабораторних та інструментальних методів обстеження з супутньою ГХ або без неї, вік 18-60 років, наявність письмової згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: інші дифузні та вогнищеві захворювання печінки (у т.ч. алкогольна жирова хвороба печінки, вірусні гепатити В, С і D, токсичні та медикаментозно індуковані гепатити, цироз печінки тощо); ГХ III стадії, 3 ступеня; ішемічна хвороба серця; цукровий діабет I та II типу та інші ендокринні патології; онкологічні захворювання; системні захворювання сполучної тканини; вторинна (симптоматична) артеріальна гіпертензія; гострі та хронічні запальні захворювання внутрішніх органів в стадії загострення будь-якої локалізації, ожиріння будь-якої стадії ($IMT \geq 30$ кг/м²), вік >60 років, відмова пацієнта брати участь на будь-якому з етапів проведення дослідження.

Діагноз НАЖХП на стадії НАСГ був встановлений на попередніх етапах дослідження та підтверджений на підставі лабораторно-інструментальних даних обстеження 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», уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит», з урахуванням сучасних національних та міжнародних рекомендацій, відображених у практичних керівництвах та клінічних настановах, а саме:

- рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), 2016р. [28];
- практичного керівництва «Діагностика та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки» від Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD), 2018р. [105].

Алкогольний стеатогепатит було виключено на підставі збору анамнезу та результатів тесту AUDIT [29; 30]. Для оцінки якості життя (ЯЖ) пацієнтів було проведено анкетування за допомогою неспецифічного опитувальника «Medical Outcomes Study Short Form (SF-36)» та спеціального опитувальника для пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки «Chronic liver disease questionnaire (CLDQ)». Учасники заповнювали обидві анкети власноруч, однак мали можливість задати питання щодо змісту та правил їх заповнення.

Антропометричне дослідження включало в себе вимірювання зросту, маси тіла, розрахунок ІМТ, визначення окружностей талії (ОТ) та стегон (ОС) та співвідношень «талія-стегно» (ІТС, ОТ/ОС) і «талія-зріст» (ІТЗ, ОТ/зріст) – індексів пропорційності для визначення типу розподілу жирової тканини.

У всіх пацієнтів було оцінено результати загального клінічного аналізу крові, проведено сироваткові печінкові тести (з визначенням АСТ, АЛТ, співвідношення АСТ/АЛТ, ГГТП, лужної фосфатази (ЛФ), тимолової проби, білірубину та його фракцій), оцінювали рівень протеїнів (альбумін). Для орієнтовної оцінки ступеня активності стеатогепатиту використовували аналіз рівнів АЛТ і АСТ за рекомендаціями, розробленими Міжнародною робочою групою та підтримані Всесвітнім конгресом гастроентерологів у Лос-Анджелесі (1994): мінімальну активність НАСГ встановлювали за умови вмісту печінкових трансаміназ на рівні 1,5-3 верхньої межі норми (ВМН), слабковиражену – за умови 3-5 ВМН АЛТ та АСТ, помірну та високу – 5-9 та >10 ВМН відповідно [210].

Оцінку ліпідного обміну проводили за допомогою аналізу ліпідограми (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, коефіцієнт атерогенності (КА)). Для оцінки особливостей вуглеводного метаболізму пацієнтам визначали рівень глюкози, глікованого гемоглобіну (HbA1c) та інсуліну натще, розраховували індекс НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Для виключення інших патологій та ускладнень захворювань печінки проводили визначення маркерів вірусних гепатитів В та С та аналіз калу на приховану кров.

З метою оцінки вмісту протизапальних та прозапальних біомаркерів у пацієнтів визначали плазматичні рівні калістатину, інтерлейкіну-10 (IL-10) та інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), а також високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP). Даний фрагмент роботи був виконаний у Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету.

Для верифікації діагнозу НАСГ проводили УЗД органів черевної порожнини з ультразвуковою стеатометрією та зсувнохвильовою еластографією печінки. Аналіз ехо-ознак стеатозу печінки проводили за допомогою ультразвукового індикатора жирової хвороби печінки (US-FLI). Для визначення стадії фіброзу печінки оцінювали індекси FIB-4 (Fibrosis-4), NFS (NAFLD Fibrosis Score) та APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio).

Діагноз ГХ також був встановлений на попередніх етапах дослідження згідно з наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» на підставі наявності стійкого підвищення артеріального тиску $\geq 140/90$ мм рт. ст. при офісному та домашньому вимірюванні з урахуванням сучасних рекомендацій, а саме:

- рекомендацій Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії, 2011р. [211];
- рекомендацій робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів за участі нефрологів та ендокринологів «Рекомендації з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій», 2014р. [212];
- адаптованої клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» Асоціації кардіологів України №128 від 2017р. [213];
- керівництва з менеджменту артеріальної гіпертензії цільової групи з лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства гіпертонії (ESH), 2018р. [214];

- клінічних практичних рекомендацій з менеджменту артеріальної гіпертензії в громаді Американського товариства гіпертензії (ASH) та Міжнародного товариства гіпертензії (ISH), 2013р. [215];

- рекомендацій щодо запобігання, виявлення, оцінки та лікування високого артеріального тиску у дорослих ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA, 2017р. [216].

У дослідження були включені тільки пацієнти з гіпертонічною хворобою I-II стадії, 1-2 ступеня. Для виявлення структурних змін міокарда проводили електрокардіографію (ЕКГ) та трансторакальну ехокардіографію з доплерографією (Ехо-КГ). Пацієнти з НАЖХП отримували рекомендації з модифікації способу життя, дієтичного харчування та режиму фізичних навантажень. Лікування гіпертонічної хвороби у пацієнтів з НАЖХП та ГХ проводили з урахуванням стадії та ступеня гіпертонії відповідно до наказу МОЗ України №384 (2012р.) та рекомендацій ESC/ ESH (2018р.) [214].

Після ретельного обстеження у дослідження було включено 115 пацієнтів із НАЖХП – 57 чоловіків та 58 жінок віком від 38 до 59 років (середній вік склав 48,4 років; 95% ДІ 47,4; 49,3) та 20 майже здорових добровольців.

Усі обстежені були розподілені на наступні групи:

- основна група – 63 пацієнти з НАЖХП та ГХ;
- група порівняння – 52 пацієнти з ізольованим перебігом НАЖХП;
- група контролю – 20 практично здорових осіб (рис. 2.1.1).

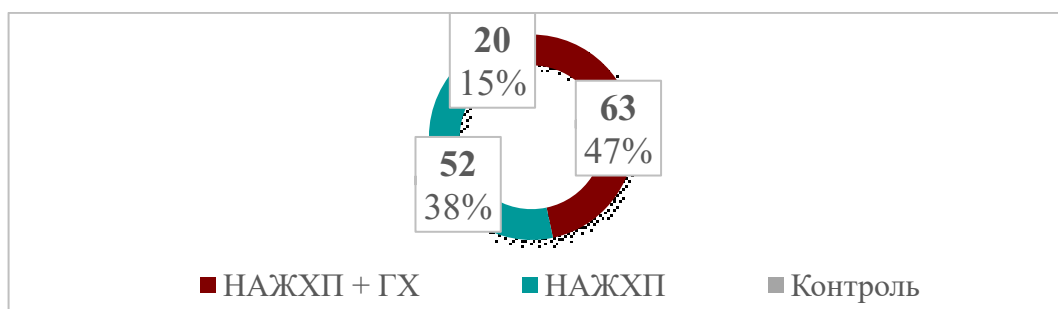


Рис 2.1.1. Розподіл обстежених пацієнтів на групи

Групи не мали статистично значущих відмінностей за віком ($p=0,908$) та гендерним складом ($df=1$, $\chi^2=0,084$, $p=0,772$). До першої (основної) групи увійшли 32 чоловіки та 31 жінка з НАЖХП на тлі ГХ віком від 38 до 59 років

(середній вік: 48,4 років; 95% ДІ 47,2; 49,6), а другу групу (порівняння) склали 25 чоловіків та 27 жінок з НАЖХП віком від 39 до 59 років (середній вік: 48,3 років; 95% ДІ 46,8; 49,8) (рис. 2.1.2).

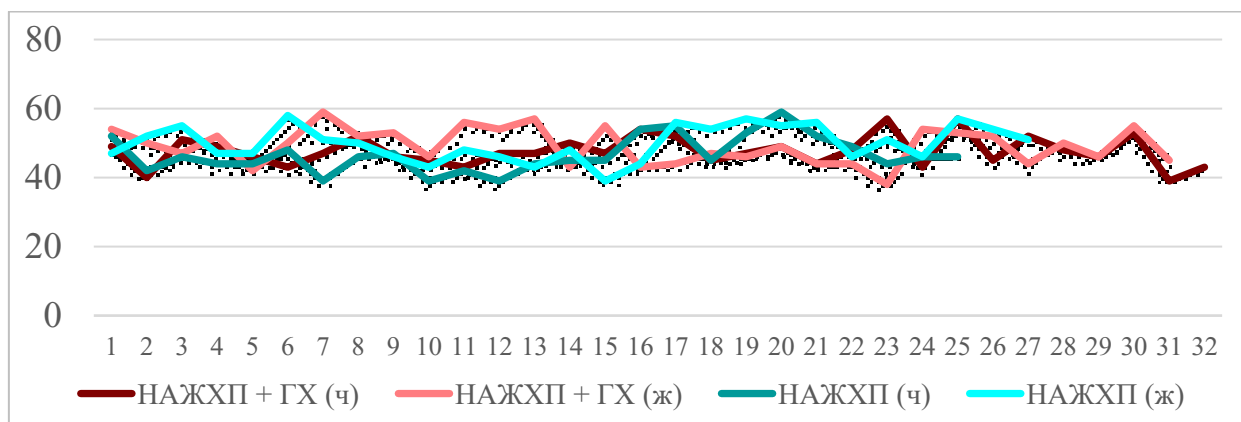


Рис 2.1.2. Розподіл обстежених пацієнтів за віком

Група контролю складалась з 12 жінок та 8 чоловіків без ознак гострих та хронічних захворювань від 38 до 56 років (середній вік: 47,1; 95% ДІ 45,1; 49,1), рандомізованих за віком ($p=0,394$; $p=0,555$ для основної та групи порівняння відповідно) та статтю ($df=1$, $\chi^2=0,380$, $p=0,400$; $df=1$, $\chi^2=0,708$, $p=0,538$ для основної та групи порівняння відповідно). Переважна більшість обстежених знаходились в підгрупі середнього віку (45-59 років), достовірної різниці у віковому розподілі пацієнтів виявлено не було (табл. 2.1.1).

Таблиця 2.1.1

Віковий розподіл обстежених пацієнтів

Підгрупи за віком	НАЖХП + ГХ (n = 63)	НАЖХП (n = 52)	Значущість різниці між групами	Контрольна група (n = 20)	Значущість різниці між групами
Молодий вік (18-44 років)	15 (23,81%)	13 (25,00%)	$df_{1-2}=1$ $\chi^2_{1-2}=0,022$ $p_{1-2}=0,883$	5 (25,00%)	$df_{1-3}=1$ $\chi^2_{1-3}=0,012$ $p_{1-3}=0,914$
Середній вік (45-59 років)	48 (76,19%)	39 (75,00%)		15 (75,00%)	$df_{2-3}=1$ $\chi^2_{2-3}=0,000$ $p_{2-3}=1,000$

Примітка: df_{1-2} , χ^2_{1-2} , p_{1-2} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізолюваною НАЖХП;
 df_{1-3} , χ^2_{1-3} , p_{1-3} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;
 df_{2-3} , χ^2_{2-3} , p_{2-3} – різниця між групою з ізолюваною НАЖХП і контрольною групою.

Належність усіх пацієнтів до найбільш працездатних підгруп підкреслювала соціально-економічний «тягар» НАЖХП.

2.2 Клінічна характеристика обстеженого контингенту хворих

Було виявлене переважання частки хворих з активними скаргами у групі НАЖХП та ГХ, у цих пацієнтів частіше був дискомфорт у правому підребер'ї, прояви диспепсичного та астено-вегетативного синдромів (табл. 2.2.1):

Таблиця 2.2.1

Частота зустрічальності основних скарг у обстежених хворих

Скарги	НАЖХП та ГХ (n = 63)		НАЖХП (n = 52)		Вірогідність різниці (за критерієм χ^2)
	n	%	n	%	
Загальна слабкість	43	68,25	13	25	df=1; $\chi^2=21,333$ p<0,001*
Швидка стомлюваність	51	80,95	14	26,92	df=1; $\chi^2=33,839$ p<0,001*
Погіршення апетиту	50	79,37	25	48,08	df=1; $\chi^2=12,294$ p<0,001*
Відчуття швидкого насичення їжею	38	60,32	18	34,62	df=1; $\chi^2=7,532$ p=0,007*
Дискомфорт у правому підребер'ї	42	66,67	22	42,31	df=1; $\chi^2=6,849$ p=0,009*
Больові відчуття у правому підребер'ї	12	19,05	6	11,54	df=1; $\chi^2=1,217$ p=0,271
Порушення сну	42	66,67	13	25	df=1; $\chi^2=19,820$ p<0,001*
Емоційна лабільність	47	74,6	12	23,08	df=1; $\chi^2=30,273$ p<0,001*

Примітка: * – різниця є достовірною між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП (p<0,05).

У групі НАЖХП та ГХ стаж захворювання печінки був від 2 до 16 років (6,6; 95% ДІ 5,81; 7,32), а ГХ – від 2 до 19 років (8,4; 95% ДІ 7,34; 9,48). Давність захворювання у групі з ізольованою НАЖХП також була від 2 до 16 років (7,8; 95% ДІ 6,70; 8,84), значущої різниці між групами не було (p=0,086).

Результати тесту AUDIT вказували на низьку ймовірність алкогольної залежності: у групі з НАЖХП та ГХ середній бал складав 1,90 (95% ДІ 1,66; 2,15), що не відрізнялось від оцінок пацієнтів з ізольованою НАЖХП (1,88 (95% ДІ 1,59; 2,17), p=0,957). Результати груп з НАЖХП не відрізнялись від контрольних значень (2,00 (95% ДІ 1,41; 2,29); p=0,996 та p=0,960 відповідно). Патологічні ознаки за даними об'єктивного обстеження частіше виявлялись у групі з НАЖХП та ГХ (рис. 2.2.1).

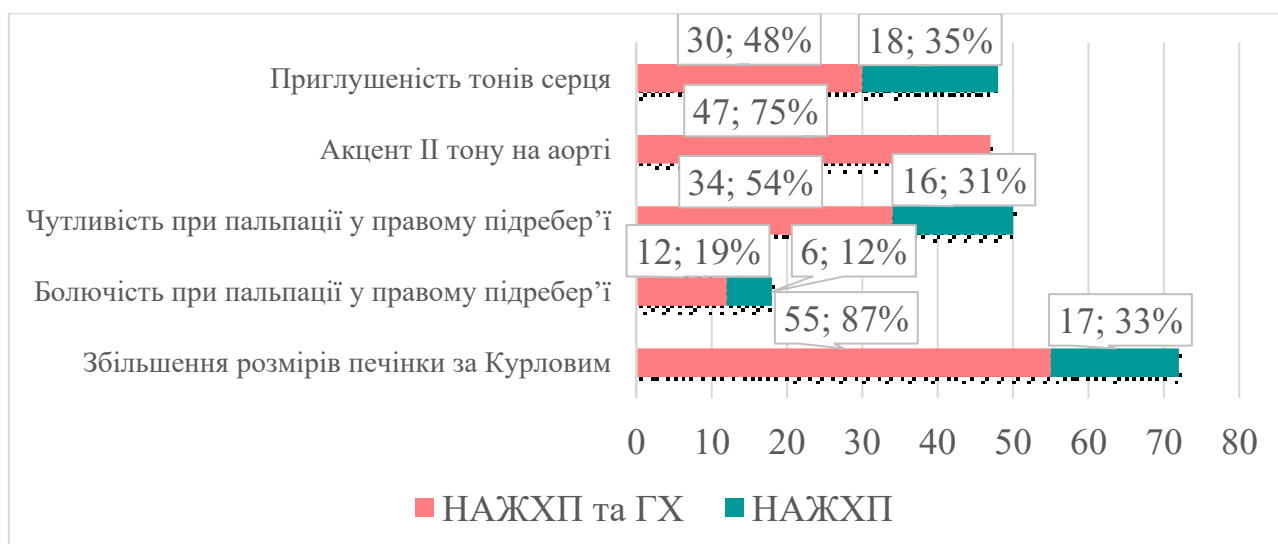


Рисунок 2.2.1. Розподіл ознак об'єктивного обстеження пацієнтів

Таблиця 2.2.2

Показники артеріального тиску серед обстежених пацієнтів

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 63)	НАЖХП (n = 52)	Контрольна група (n = 20)	Достовірність між групами
САТ, мм рт. ст.	140,00 (95% ДІ 137,86; 140,55)	120,00 (95% ДІ 120,83; 122,24)	122,50 (95% ДІ 121,94; 126,56)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,059
ДАТ, мм рт. ст.	85,00 (95% ДІ 82,72; 86,17)	70,00 (95% ДІ 70,54; 73,30)	75,00 (95% ДІ 73,75; 79,25)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,004*

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами (p<0,05);
 p₁₋₂ – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП;
 p₁₋₃ – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;
 p₂₋₃ – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

Таблиця 2.2.3

Розміри печінки за Курловим у обстежених пацієнтів

Показник		НАЖХП та ГХ (n = 63)	НАЖХП (n = 52)	Контрольна група (n = 20)	Значущість різниці між групами
Розмір печінки за Курловим	по медіа-клявікулярній лінії	12,87 (95% ДІ 12,48; 13,27)	11,65 (95% ДІ 11,23; 12,04)	9,46 (95% ДІ 9,33; 9,59)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
	по передній серединній лінії	11,00 (95% ДІ 10,63; 11,37)	10,08 (95% ДІ 9,70; 10,46)	9,13 (95% ДІ 9,04; 9,23)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,001*
	по лівій реберній дузі	9,15 (95% ДІ 8,92; 9,38)	9,15 (95% ДІ 8,80; 9,50)	9,00 (95% ДІ 9,00; 9,00)	p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ =0,002* p ₂₋₃ =0,382

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами (p<0,05);
 p₁₋₂ – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП;
 p₁₋₃ – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;
 p₂₋₃ – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

Середній систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) тиск пацієнтів з НАЖХП та ГХ очікувано був значно вище, ніж у інших групах (табл. 2.2.2). Перкуторні розміри печінки по середно-ключичній та передній серединній лінії були збільшені у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (табл. 2.2.3).

Спостерігались вищі рівні лейкоцитів (WBC) у хворих на НАЖХП порівняно з групою контролю ($p < 0,001$), однак значення були в межах норми. Спостерігалось зменшення рівня гемоглобіну (HGB) у групі НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою ізольованої НАЖХП ($p = 0,001$). Рівні тромбоцитів (PLT) у пацієнтів з НАЖХП та ГХ були знижені. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) у пацієнтів з НАЖХП та ГХ була у 2,7 та 5 разів більше, ніж у пацієнтів з ізольованою НАЖХП та у групі контролю (табл. 2.2.4).

Таблиця 2.2.4

Результати клінічного аналізу крові у обстежених пацієнтів

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 63)	НАЖХП (n = 52)	Контроль (n = 20)	Значущість різниці
WBC, $10^9/\text{л}$	6,40 (95% ДІ 5,75; 6,44)	6,00 (95% ДІ 5,81; 5,53)	4,55 (95% ДІ 4,39; 4,70)	$p_{1-2}=0,189$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
HGB, г/л	134,00 (95% ДІ 130,58; 136,53)	143,00 (95% ДІ 139,17; 136,54)	137,00 (95% ДІ 132,22; 139,88)	$p_{1-2}=0,001^*$ $p_{1-3}=0,192$ $p_{2-3}=0,152$
HTC, л/л	0,41 (95% ДІ 0,40; 0,43)	0,42 (95% ДІ 0,41; 0,40)	0,38 (95% ДІ 0,37; 0,40)	$p_{1-2}=0,742$ $p_{1-3}=0,017^*$ $p_{2-3}=0,037^*$
PLT, $10^9/\text{л}$	197,00 (95% ДІ 189,20; 200,13)	217,55 (95% ДІ 226,31; 219,29)	280,45 (95% ДІ 270,26; 290,64)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
ШОЕ, мм/год	15,00 (95% ДІ 13,53; 16,25)	5,50 (95% ДІ 6,71; 5,54)	3,00 (95% ДІ 2,48; 3,72)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$

Примітка: $p < 0,05$ – різниця є статистично достовірною між групами;
 p_{1-2} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП;
 p_{1-3} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;
 p_{2-3} – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

За даними ЕКГ, патологічні ознаки виявлялись переважно в групі НАЖХП та ГХ: близько третини пацієнтів з цієї групи мали ознаки уповільнення внутрішньопередсердної (ВПП) та/або внутрішньошлуночкової (ВШП) провідності (33,33% проти 9% у групі ізольованої НАЖХП, $p = 0,015$),

а у всіх пацієнтів з НАЖХП та ГХ II ступеня були виявлені ЕКГ-ознаки гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (ЛШ) (66,67% проти 0% у групі ізольованої НАЖХП, $p<0,001$).

Відповідно до результатів трансторакальної ехокардіографії з доплерографією, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ було виявлено достовірно більші показники кінцевих діастолічних та систолічних розмірів та об'ємів ЛШ, а також менша фракція викиду ЛШ у порівнянні з пацієнтами з ізольованою НАЖХП та групою контролю (табл. 2.2.5).

Таблиця 2.2.5

Результати ехокардіографії у обстежених пацієнтів

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 63)	НАЖХП (n = 52)	Контрольна група (n = 20)	Значущість різниці між групами
Аорта, корінь, см	3,00 (95% ДІ 2,96; 3,11)	3,20 (95% ДІ 3,06; 3,22)	2,70 (95% ДІ 2,62; 2,93)	$p_{1-2}=0,037^*$ $p_{1-3}=0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
Кінцевий діастолічний розмір ЛШ, см	5,00 (95% ДІ 4,97; 5,09)	5,00 (95% ДІ 4,87; 4,98)	4,80 (95% ДІ 4,74; 4,90)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,040^*$
Кінцевий систолічний розмір ЛШ, см	3,30 (95% ДІ 3,27; 3,37)	3,20 (95% ДІ 3,17; 3,29)	3,10 (95% ДІ 3,06; 3,23)	$p_{1-2}=0,007^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,071$
Кінцевий діастолічний об'єм ЛШ, мл	143,00 (95% ДІ 142,29; 148,35)	113,50 (95% ДІ 111,20; 118,45)	116,00 (95% ДІ 11,65; 123,85)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
Кінцевий діастолічний об'єм ЛШ, мл	45,00 (95% ДІ 45,02; 49,68)	38,00 (95% ДІ 35,89; 39,15)	32,50 (95% ДІ 31,60; 34,30)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,439$
Товщина задньої стінки ЛШ у діастолу, см	1,20 (95% ДІ 1,16; 1,21)	1,20 (95% ДІ 1,10; 1,18)	0,90 (95% ДІ 0,82; 1,06)	$p_{1-2}=0,172$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,001^*$
Міжшлуночкова перетинка у діастолу, см	1,20 (95% ДІ 1,08; 1,15)	1,10 (95% ДІ 1,01; 1,11)	0,80 (95% ДІ 0,82; 0,90)	$p_{1-2}=0,011^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
Стовбур легеневої артерії, см	2,60 (95% ДІ 2,57; 2,67)	2,70 (95% ДІ 2,70; 2,78)	2,80 (95% ДІ 2,73; 2,82)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,211$
Фракція викиду ЛШ	57,00 (95% ДІ 57,61; 59,28)	63,00 (95% ДІ 62,26; 63,47)	63,00 (95% ДІ 62,37; 63,93)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами ($p<0,05$);
 p_{1-2} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП;
 p_{1-3} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;
 p_{2-3} – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

Серед обстежених були пацієнти з нормальною (ІМТ 18,5-24,9) та надлишковою (ІМТ 25,0-29,9) масою тіла. Групу з НАЖХП та ГХ переважно складали пацієнти з надлишковою масою тіла (65,08%), а у групі з ізольованою НАЖХП пацієнти з нормальним та підвищеним ІМТ розподілились порівну (по 50,00%). Віковий та гендерний склад пацієнтів в залежності від ІМТ не мав статистично значущої різниці в жодній з груп.

При розподілі обстежених з основної групи за стадіями гіпертонічної хвороби було визначено, що у групі з НАЖХП та ГХ був 21 пацієнт (33,33%) з ГХ І стадії та 42 пацієнти (66,67%) з ГХ II стадії, а при розподілі за показниками артеріального тиску було виявлено 19 пацієнтів (30,16%) з ГХ 1 ступеня та 44 пацієнти (69,84%) з ГХ 2 ступеня. Віковий та гендерний склад пацієнтів з НАЖХП та ГХ не мав статистичної різниці при розподілі за стадією та ступенем гіпертонії.

2.3 Методи обстеження пацієнтів

Для вирішення поставлених завдань та досягнення цілей були використані загальноклінічні, лабораторні, інструментальні методи дослідження і методи статистичної обробки отриманих даних.

2.3.1 Загальноклінічні методи обстеження

Усім пацієнтам було виконано ретельний збір скарг, анамнезу, проведене об'єктивне дослідження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация) з визначенням антропометричних параметрів, вимірювання САТ та ДАТ.

Для оцінки якості життя (ЯЖ) пацієнтам було запропоновано відповісти на питання україномовної версії адаптованої анкети опитувальника «Medical Outcomes Study Short Form (SF-36)» (John E.W. et al., 1993), розробленого у Центрі вивчення медичних результатів США [217]. Анкета SF-36 складається із 36 запитань, згрупованих у 8 шкал: фізичне функціонування (Physical Functioning, PF), фізично детерміноване рольове функціонування (Role-Physical, RP), інтенсивність болю (Bodily Pain, BP), загальний стан здоров'я

(General Health, GH), життєва активність (Vitality, VT), соціальне функціонування (Social Functioning, SF), емоційно детерміноване рольове функціонування (Role-Emotional, RE), психічне здоров'я (Mental Health, MH). Результати за кожним параметром оцінювались за стобальною відсотковою шкалою, бали 0-20% означали низький, 21-40% – знижений, 41-60% – середній, 61-80% – підвищений, 81-100% – високий показник ЯЖ. Для розрахунків використовували Z-оцінки, які відповідали нормам, отриманим для генеральної сукупності [218].

Сумарний фізичний компонент здоров'я (PCS) визначали за формулою:

$$\begin{aligned} \text{PCS} = & (\text{PF} - Z \times 0,42402) + (\text{RP} - Z \times 0,35119) + (\text{BP} - Z \times 0,31754) + \\ & (\text{SF} - Z \times (-0,00753)) + (\text{MH} - Z \times (-0,22069)) + (\text{RE} - Z \times (-0,19206)) + \\ & (\text{VT} - Z \times 0,02877) + (\text{GH} - Z \times 0,24954) \end{aligned} \quad (2.3.1)$$

Сумарний психічний компонент здоров'я (MCS) обчислювали за формулою:

$$\begin{aligned} \text{MCS} = & (\text{PF} - Z \times (-0,22999)) + (\text{RP} - Z \times (-0,12329)) + (\text{BP} - Z \times (-0,09731)) + \\ & (\text{SF} \times 0,26876) + (\text{MH} - Z \times 0,48581) + (\text{RE} - Z \times 0,43407) + \\ & (\text{VT} - Z \times 0,23534) + (\text{GH} - Z \times (-0,01571)) \end{aligned} \quad (2.3.2)$$

Також для визначення показників ЯЖ була використана перекладена українською мовою та валідизована версія опитувальника «Chronic liver disease questionnaire (CLDQ)» [219]. Анкета містила 29 адаптованих питань, згрупованих у 6 доменів: абдомінальні симптоми (Abdominal symptoms, AS), втома (Fatigue, FA), активність (Activity, AC), системні симптоми (Systemic symptoms, SS), емоційна функція (Emotional function, EF), хвилювання (Worry, WO). Пацієнтам була надана можливість самостійно поставити оцінки на кожне питання: 1 бал – «Завжди», 2 бали – «Дуже часто», 3 бали – «Часто», 4 бали – «Інколи», 5 балів – «Рідко», 6 балів – «Майже ніколи», 7 балів – «Ніколи». Показники було оцінено за шкалою Лайкерта від 1 до 7 відповідно, вищі бали свідчили про кращі показники ЯЖ. З урахуванням рекомендацій автора опитувальника CLDQ Younossi Z.M., під час інтерпретації результатів

тесту кожен сумарну оцінку було поділено на кількість запитань у відповідному домену [220].

Алергічний анамнез усіх пацієнтів, за словами пацієнтів та даним їх попередніх медичних обстежень, був необтяженим. Для виключення зловживання алкоголем пацієнтам було запропоновано відповісти на 10 питань тесту AUDIT. Результати тесту оцінювали за запропонованою ВООЗ шкалою: 1-7 бали – низький ризик зловживання алкоголю, 8-14 балів – небезпечне/шкідливе вживання алкоголю, >15 балів – ймовірність алкогольної залежності [31].

Офісний САТ та ДАТ визначали аускультативним методом Короткова за допомогою тонометра BP AG1-40 (Microlife AG, Switzerland) у спокої тричі з інтервалом 1-2 хвилини та розраховували середні арифметичні значення.

Зріст пацієнтів визначали у положенні стоячи за допомогою вертикального зростоміра (діапазон вимірювання – 0-210 см, погрішність – $\pm 1\%$), вимірювання маси тіла проводили на медичних важільних вагах РП-150 (діапазон вимірювання – 1-150 кг, погрішність – $\pm 1\%$) вранці, натще, з попереднім зняттям верхнього одягу та взуття.

Визначення індексу маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) проводили за формулою Кетле – знаходили співвідношення значення маси тіла (в кілограмах) до зведеного в квадрат показника зросту (в метрах). Результати оцінювали відповідно до класифікації ВООЗ: результати ІМТ в діапазоні 18,5-24,9 вважали нормальними, а ІМТ в межах 25,0-29,9 – показником надлишкової маси тіла.

Визначення окружностей талії (ОТ) та стегон (ОС) проводили за допомогою сантиметрової стрічки (діапазон вимірювання – 1-200 см, погрішність вимірювання – $\pm 1\%$). За рекомендаціями ВООЗ окружність талії ≥ 94 см для чоловіків та ≥ 80 см для жінок вважали маркерами підвищеного ризику, а показники ОТ ≥ 102 см для чоловіків та ≥ 88 см для жінок – ознаками абдомінального ожиріння [221]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ як ознаки абдомінального ожиріння розцінювали значення ІТС $\geq 0,90$ для чоловіків та $\geq 0,85$ для жінок та ІТЗ $\geq 0,50$ для всіх пацієнтів незалежно від статі [222; 223].

2.3.2 Лабораторні методи обстеження пацієнтів

Відповідно до Наказу № 271 МОЗ України від 13.06.2005р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»», у рамках лабораторних досліджень пацієнтам було виконано загальні клінічні дослідження крові і сечі, визначено біохімічні показники функціональної активності печінки (динітрофенілгідразиним методом визначали рівні АЛТ та АСТ, кінетичним методом визначали рівні ЛФ, ГГТП, проводили визначення загального білірубіну та його фракцій в сироватці крові за діазореакцією, осадковим методом з подальшою фотометрією проводили тимолову пробу).

Забір біологічного матеріалу для визначення рівнів специфічних біомаркерів проводили однократно, для зменшення травматизації процедура співпадала у часі із забором крові для інших лабораторних досліджень без виконання додаткових ін'єкцій. Венозну кров для дослідження у пацієнтів брали зранку натще, тривалість накладення джгута на плече не перевищувала 1 хвилини, сила компресії була мінімальна. Для венепункції використовували одну з поверхневих вен ліктьової ямки: проміжну вену ліктя (*v. intermedia cubiti*), проміжну головну вену (*v. intermedia cephalica*), проміжну основну вену (*v. intermedia basilica*) або головну вену (*v. cephalica*) в залежності від анатомічної будови судин пацієнтів. Забір крові кваліфікований персонал проводив з дотриманням правил асептики та антисептики у вакуумну систему з попереднім додаванням блокатору реакції згорання крові (ЕДТА – етилендіамінуцтової кислоти) у кількості 5 мл. Зібрану кров центрифугували протягом 10 хвилин на швидкості 2000-3000 обертів за хвилину. Отриману плазму у кількості 3 мл відбирали у пластикові мікроцентрифужні пробірки Eppendorf, зберігання зразків відбувалось у морозильній камері при температурі -20°C, транспортування матеріалів до лабораторії проводили протягом 60 хвилин у термобоксах із забезпеченням температурного ланцюга.

Для аналізу ліпідного профілю ензиматичним колориметричним методом визначали загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів

дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали із осадженням форфоровольфрамисловою кислотою у присутності іонів Mg^{2+}).

Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Friedewald W.T. (1972):

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{Загальний холестерин} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ХС ЛПДНЩ}) \quad (2.3.3)$$

Коефіцієнт атерогенності виявляли за формулою Клімова А.М. (1982р.):

$$KA = \frac{\text{Загальний холестерин} - \text{ХС ЛПВЩ}}{\text{ХС ЛПВЩ}} \text{ (ммоль/л)} \quad (2.3.4)$$

Рівень глюкози натще визначали за допомогою біохімічного аналізатору COBAS c311 Roche Diagnostics (Швейцарія) стандартним ферментним методом з застосуванням гексокінази, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали імунотурбідиметричним способом. Для оцінки рівня інсуліну використовували електрохемілюмінісцентний імунотест ECLIA з набором Elecsys Insulin для аналізатора COBAS e411 Roche Diagnostics (Швейцарія). Для визначення наявності інсулінорезистентності розраховували (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) HOMA-IR індекс за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Рівень інсуліну (мкОд/мл)} \times \text{Рівень глюкози (ммоль/л)}}{22,5} \quad (2.3.5)$$

Значення HOMA-IR $>2,77$ вважали маркером інсулінорезистентності.

Визначення білкових фракцій проводили турбідиметричним методом, за допомогою колориметричного аналізу на біохімічному аналізаторі COBAS c 311 Roche Diagnostics (Швейцарія) визначали рівень альбуміну.

Також усім пацієнтам визначали маркери вірусних гепатитів В та С та аналіз калу на приховану кров – у всіх обстежених результати були негативні.

Плазматичний рівень калістатину визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з застосуванням набору реактивів Human

SERPINA4 (Kallistatin) ELISA Kit (Elabscience®, США) за допомогою аналізатора імуноферментних реакцій «Immunochem-2100», 2014р. (США).

Для проведення ІФА використовували принцип «сендвіча». Лунки мікропланшета для ІФА у наборі реактивів був попередньо покритий антитілами до людського калістатину, що дало змогу додати у них зразки плазми. До кожної лунки послідовно додавали біотинильовані антитіла та кон'югат авідин-пероксидазу хрому, проводили інкубацію протягом 60 хвилин за температури +37°C. Після змивання вільних компонентів у лунки додавали розчин субстрату та спостерігали зміну кольору на синій у лунках з калістатином, біотинильованими антитілами та кон'югатом. Реакцію фермент-субстрат припиняли додаванням стоп-розчину, колір змінювався на жовтий. Оптичну густину (ОГ) вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм $\pm$ 2 нм, значення ОГ було пропорційне концентрації калістатину. Чутливість методу – 9,38 нг/мл, діапазон виявлення калістатину – 15,63-1000 нг/мл, коефіцієнт варіації – $\leq 10\%$.

Плазматичні рівні інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-1 β визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з застосуванням наборів реактивів Human IL-10 (Interleukin 10) та Human IL-1 β (Interleukin 1 Beta) ELISA Kit (Elabscience®, США) за допомогою аналізатора імуноферментних реакцій «Immunochem-2100», 2014р. (США). Принцип методу також полягав у визначенні ступеня зв'язування досліджуваних зразків плазми пацієнтів з антитілами, специфічними до відповідного інтерлейкіну, що були попередньо нанесені на поверхню лунок мікропланшетів у наборах реактивів. До кожної лунки зі зразками плазми та антитілами до IL-10 та IL-1 β у двох різних планшетах послідовно додавали біотинильовані антитіла та кон'югат авідин-пероксидазу хрому, після чого також проводили інкубацію протягом 60 хвилин за температури +37°C. При зміні кольору на синій для припинення реакції додавали стоп-реагент, після чого спостерігали пожовтіння розчину. Концентрацію IL-10 та IL-1 β визначали вимірюванням оптичної густини на довжині хвилі 450 нм $\pm$ 2 нм, причому значення ОГ було пропорційне

концентрації інтерлейкінів. Характеристики методу для виявлення ІЛ-10 та ІЛ-1 β : чутливість – 0,94 пг/мл та 4,69 пг/мл, діапазон виявлення – 1,56-100 пг/мл та 7,81-500 пг/мл відповідно, коефіцієнт варіації для обох тестів був $\leq 10\%$.

Кількісне визначення гострофазового маркера запалення С-реактивного протеїну у плазмі крові було проведено за допомогою високочутливого методу за допомогою набору реактивів hs-CRP ELISA (Biomerica, США). Тест hsCRP ELISA ґрунтувався на принципі твердофазного непрямого ІФА з використанням унікальних моноклональних антитіл, адсорбованих у лунках мікропланшету та спрямованих на специфічну антигенну детермінанту в молекулі СРП. Ферментний кон'югат був представлений антитілами кози до СРП, міченими пероксидазою хрому. У зразках сироватки з СРП відбувалось зв'язування як з іммобілізованими антитілами, так і з ферментним кон'югатом з утворюванням «сендвіча». Інкубація тривала 45 хвилин за температури $+37^{\circ}\text{C}$, після чого незв'язані мічені антитіла були видалені за допомогою промивання. Інкубація з додаванням субстрату тетраметилбензидину тривала 20 хвилин та призводила до зміни кольору розчину на синій, який замінювався жовтим забарвленням після зупинки реакції зі стоп-реагентом. Інтенсивність фарбування визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 ± 2 нм, показник був прямо пропорційний концентрації СРП. Чутливість методу становила 0,1 нг/мл, точність – $0,959 \pm 1,39$ нг/мл, нормальні значення – в діапазоні 0.068-8.2 mg/l, коефіцієнт варіації – 2-8%.

Для прогнозування фіброзу печінки серед пацієнтів обчислювали результати NAFLD Fibrosis Score (NFS) за формулою:

$$\begin{aligned} & (-1,675 + (0,037 \times \text{вік [роки]}) + (0,094 \times \text{ІМТ [кг/м}^2\text{]}) + 1,13 \times \\ & \text{порушення толерантності до глюкози/цукровий діабет [так = 1, ні = 0]) + \\ & (0,99 \times \frac{\text{АСТ}}{\text{АЛТ}}) - (0,013 \times \text{тромбоцити } [\times 10^9/\text{л}]) - (0,66 \times \text{альбумін [г/дл]}) \end{aligned} \quad (2.3.6)$$

Під час інтерпретації тесту NFS вважали, що бали $< -1,455$ вказували на відсутність значного фіброзу, від $-1,455$ до $0,675$ розцінювали як невизначений результат, а індекс $NFS > 0,675$ свідчили про високий ризик фіброзу [15].

З метою визначення виразності фібротичних змін печінки розраховували індекс FIB-4 за формулою:

$$FIB-4 = \frac{\text{вік пацієнта [роки]} \times \text{рівень АсАТ [Од/л]}}{\text{рівень тромбоцитів } [\times 10^9/\text{л}] \times \sqrt{\text{рівень АлАТ [Од/л]}}} \quad (2.3.7)$$

Пацієнтів з FIB-4 $< 1,30$ балів відносили до категорії низького, $1,30-3,25$ балів – помірного, $> 3,25$ балів – високого ризику фіброзу печінки [224].

Індекс APRI розраховували за формулою:

$$APRI = \frac{(\text{АСТ} / \text{верхня межа нормального діапазону АСТ}) \times 100}{\text{кількість тромбоцитів}} \quad (2.3.8)$$

При індексі APRI $< 0,7$ результати тесту вважали недостатньо чутливими, при $0,7-1,0$ констатували високу ймовірність помірних фібротичних змін, при $> 1,0$ – вираженого фіброзу печінки [225].

2.3.3 Інструментальні методи обстеження пацієнтів

Інструментальні методи діагностики в рамках дослідження включали реєстрацію ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, проведення УЗД органів черевної порожнини, ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії (2D-SWE). Електричні параметри серцевої діяльності: частоту серцевих скорочень та величину зубців ЕКГ визначали за допомогою електрокардіографа ЮКАРД-200 (діапазон вимірювань: 40-200 уд/хв., 0,1-0,8 мВ, погрішність – $\pm 5\%$).

Для діагностики структурних змін серця та магістральних судин використовували метод трансторакальної ехокардіографії з доплерографією за допомогою апарату «GE Healthcare Medical Systems Vivid 3» (США).

Оцінювали діаметр кореня аорти та ознаки її ущільненості, стан клапанного апарату, розміри камер, кінцеві розміри та об'єми лівого шлуночка (ЛШ), товщину задньої стінки ЛШ, міжшлуночкової перетинки, параметри стовбура легеневої артерії, величину фракції викиду ЛШ, скорочувальну функцію міокарду, наявність зон асинергії та ознак гіпертрофії міокарду ЛШ.

Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) проводили за допомогою скануючої системи Soneus P7 (Ultrasign, Україна) з конвексним датчиком 1–6 МГц у В-режимі. Напівкількісну оцінку жирових змін печінки проводили за шкалою US-FLI (табл. 2.3.1), результати ≥ 4 балів розцінювали як підтвердження наявності НАСГ [75; 211].

Таблиця 2.3.1

Шкала ультразвукового індикатора жирової хвороби печінки US-FLI

ОЗНАКИ		БАЛИ
Посилена ехогенність печінки у порівнянні з кірковою речовиною нирки	відсутня	0 балів
	легка, середня	2 бали
	сильна	3 бали
Дистальне згасання ехо-сигналу		немає – 0 балів, є – 1 бал
Нечіткість судин – змінена візуалізація контурів і просвіту печінкової або ворітної вени		немає – 0 балів, є – 1 бал
Ускладнена візуалізація стінок жовчного міхура		немає – 0 балів, є – 1 бал
Ускладнена візуалізація діафрагми		немає – 0 балів, є – 1 бал
Ознаки фокального накопичення жирових структур біля стінки жовчного міхура, серпоподібної зв'язки печінки або ворітної вени		немає – 0 балів, є – 1 бал

Також проводили оцінку розмірів печінки за параметрами товщини її правої (ПЧ), лівої (ЛЧ) та хвостатої (ХЧ) часток; ехоструктури печінкової паренхіми, зернистості та наявності дифузного ущільнення; судинного малюнку; стану елементів жовчовивідної системи; розмірів селезінки; діаметрів ворітної, нижньої порожнистої, центральної печінкової та селезінкової вен. За допомогою режиму «АС» системи Soneus P7 проводили кількісну оцінку стеатозу печінки – вимірювали величину коефіцієнта лінійного затухання ультразвуку у печінковій паренхімі (КЗ, дБ/см) зі стадіюванням жирового гепатозу за шкалою NAS (табл. 2.3.2) [104].

Таблиця 2.3.2

Відповідність результатів стеатометрії на апараті Soneus P7 класифікації NAS

Коефіцієнт затухання (дБ/см)	Стадіювання стеатозу	Стеатоз за NAS (доля гепатоцитів з жиром, %)
1,0-2,19	Немає стеатозу (S0)	від 0 до 5
2,2-2,29	Слабкий стеатоз (SI)	>5% до 33
2,3-2,9	Помірний стеатоз (SII)	>33
2,9-3,5	Важкий стеатоз (SIII)	>66

За допомогою режиму «SE» УЗД апарату виконували двовимірну еластографію зсувної хвилі (2D-SWE) – визначали жорсткість печінкової паренхіми (Elasticity (E), кПа; м/с) для оцінки ступеня фіброзу печінки. Перед процедурою пацієнти дотримувалися режиму голодування. Обстеження проводили на глибині 10-50 мм від капсули печінки та правого міжреберного доступу, вимірювання проводили при затримці дихання на видиху.

Розмір області інтересу (Region of interest – ROI) становив 2-4 см у латеральному і 3-5 см в аксіальному напрямках, було отримано 5 окремих 2D-зображень із схожих ROI. Вимірювання вважалися надійними, коли еластограма була стабільною протягом ≥ 3 секунд до отримання зображення і ROI була однорідно заповнена кольором.

Таблиця 2.3.3

Відповідність результатів стеатометрії на апараті Soneus P7 шкалі METAVIR

Середня ЖПП (кПа)	Стадія фіброзу	Стадіювання фіброзу за METAVIR
2,5-6,0	Немає фіброзу (F0)	Фіброз відсутній
6,0-7,0	Слабкий фіброз (F1)	Зірчасте розширення портальних трактів без утворення септ
7,0-9,5	Середній фіброз (F2)	Розширення портальних трактів з поодинокими порто-потральними септами
9,5-12,5	Виразений фіброз (F3)	Числені порто-центральної септи
12,5-60	Цироз (F4)	Цироз печінки

Результати вимірювань аналізували з використанням відповідності жорсткості печінки стадіям фіброзу та цирозу за шкалою METAVIR та таблиці відповідності Soneus P7 (табл. 2.3.3).

2.3.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Отримані результати були статистично оброблені за допомогою пакетів комп'ютерних програм "Excel 2019" (Microsoft), "STATISTICA 8.0." (StatSoft Inc.) та "SPSS 16.0.1 for Windows" (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Відповідність даних закону нормального розподілу для спостережень ≥ 50 використовували тест Колмогорова-Смирнова з ймовірностями Ліллієфорса (Lilliefors, 1967), для оцінки характеру розподілу малих вибірок ($8 \leq n \leq 50$) використовували W-критерій Шапіро-Уїлка.

За умови значущості D-статистики Колмогорова-Смирнова та W-критерія Шапіро-Уїлка ($p < 0,05$) «нульові» гіпотези про нормальність розподілу значень були відхилені.

Безперервні змінні величини були представлені у вигляді середнього (M) або медіани (Me) в залежності від характеру розподілу даних та довірчих інтервалів (ДІ) з 95% надійністю ($\gamma = 0,95$).

Якісні ознаки описували за допомогою частотного аналізу з розрахунком кількості випадків та частки у вигляді відсотка від усіх спостережень. Статистична значущість відмінностей між кількістю результатів у групах підтверджували за допомогою χ^2 -критерія Пірсона.

Достовірність відмінностей між рівнем кількісних ознак у двох незалежних вибірках за умови ненормального розподілу даних визначали за допомогою U-критерія Манна-Уїтні, нормально розподілені незалежні вибірки порівнювали за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA.

Зв'язок між двома незалежними показниками з нормальним розподілом визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона, за невідповідності вибірок закону нормального розподілу використовували параметричний метод – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r).

Силу кореляційного зв'язку оцінювали за шкалою Еванса (J.D. Evans, 1996) (табл. 2.3.4) [226].

Інтерпретація коефіцієнтів кореляції за шкалою Еванса

Коефіцієнт кореляції	Сила кореляційного зв'язку
0,00-0,19	Дуже слабкий
0,20-0,39	Слабкий
0,40-0,59	Помірний
0,60-0,79	Сильний
0,80-1,00	Дуже сильний

Для вирішення можливості проведення факторного аналізу використовували критерій сферичності Бартлетта та значення статистики Кайзера-Мейера-Олкіна. Факторний аналіз проводили методом головних компонентів, для підсилення контрастності факторних навантажень використовували ортогональний метод ротації «Varimax».

Оптимальну кількість факторів визначали за допомогою критерію відсіювання Кетела. Факторні навантаження з абсолютною величиною $\geq 0,7$, вважали значущими.

Кластерний аналіз проводили за допомогою ієрархічного агломеративного методу та ітераційного алгоритму k-середніх. Для ієрархічної кластеризації з розподілом сукупності даних на більшу кількість дрібних кластерів використовували метод Уорда. Для вирішення проблеми неоднорідності одиниць виміру параметрів використовували метод Z-нормування обраних змінних.

Оптимальну кількість кластерів визначали за візуальним аналізом дендрограми ієрархічного кластерного аналізу та за графічним зображенням списку поєднання параметрів методом Уорда.

При побудові прогностичних імовірнісних моделей використовували метод бінарної логістичної регресії та ROC-аналізу. За допомогою побудови логістичних моделей проводили побудову і порівняння ROC-кривих для обраних параметрів.

Для інтерпретації показника площі під кривою (AUC) використовували експертну шкалу (Metz et al.) (табл. 2.3.5) [227].

Прогностичні характеристики тестів за критеріями AUC

AUC (площа під ROC-кривою)	Прогностичні характеристики
0,5-0,6	Unsatisfactory (незадовільні)
0,6-0,7	Medium (середні)
0,7-0,8	Good (добрі)
0,8-0,9	Very good (дуже добрі)
0,9-1,0	Excellent (відмінні)

Також визначали нижні та верхні межі 95% довірчого інтервалу (-95% ДІ та +95% ДІ відповідно), які відповідали AUC у певному діапазоні значень.

З метою визначення якості бінарного класифікатора були розраховані два показника: діагностична чутливість та специфічність моделі. Оптимальна точка відсікання (точка, в якій чутливість і специфічність моделі максимальна) була розрахована за методом визначення евклідової відстані між ROC-кривою та верхнім лівим кутом графіку та за допомогою індексу Йодена [228].

Показник значимості для всіх видів статистичного аналізу був визначений на рівні 5% ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ МАНІФЕСТАЦІЇ НАЖХП У ПАЦІЄНТІВ З ГХ

3.1 Якість життя пацієнтів з НАЖХП і вплив супутньої ГХ на показники їх фізичного, ментального та соціального благополуччя

З метою оцінки фізичного, психічного та соціального благополуччя обстежених та визначення ймовірного негативного впливу ГХ на перебіг НАЖХП усім пацієнтам було визначено інтегральний показник – пов'язану зі здоров'ям якість життя (ЯЖ) [55; 229]. Визначення показників якості життя за допомогою опитувальника Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form (SF-36) виявило зниження показників як фізичного, так і психічного компонентів здоров'я у пацієнтів з НАЖХП у порівнянні з відносно здоровими добровольцями, причому майже за всіма шкалами показники ЯЖ погіршувались за умови приєднання до НАЖХП супутньої ГХ (рис. 3.1.1).

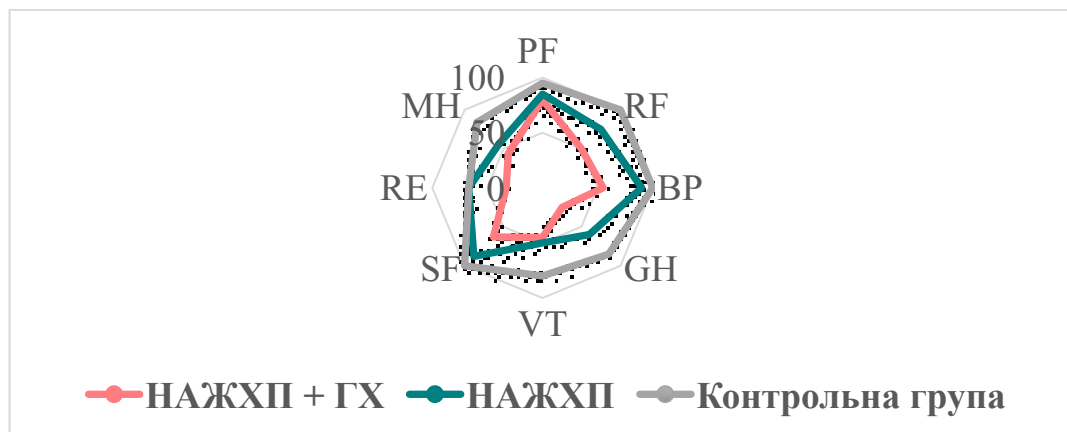


Рисунок 3.1.1. Порівняльна оцінка ЯЖ у обстежених пацієнтів за SF-36, бали

Примітка: PF (Physical Functioning) – фізичне функціонування, RP (Role-Physical) – фізично детерміноване рольове функціонування, BP (Bodily Pain) – інтенсивність болю, GH (General Health) – загальний стан здоров'я, VT (Vitality) – життєва активність, SF (Social Functioning) – соціальне функціонування, RE (Role-Emotional) – емоційно детерміноване рольове функціонування, MH (Mental Health) – психічне здоров'я.

Виключення становив тільки показник фізичного функціонування (PF), результати за яким не відрізнялись між пацієнтами групи коморбідного та ізолюваного перебігу НАЖХП ($p=0,053$), і медіани оцінок тільки за цією шкалою були на рівні високої ЯЖ (81-100%) абсолютно у всіх обстежених.

Відповідно, найвище пацієнти оцінювали свою здатність до фізичного функціонування (PF), а найнижче – загальний стан здоров'я на момент

заповнення анкети (GH). Пацієнти з ізольованою НАЖХП визнавали власну знесиленість (найнижчі бали – за шкалою життєвої активності (VT)), однак найвищі результати за шкалою інтенсивності болю (BP) свідчать про низьку інтенсивність больових відчуттів та відсутність їх впливу на здатність займатися повсякденною діяльністю цієї групи обстежених (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Показники ЯЖ за шкалами опитувальника SF-36 у обстежених пацієнтів, %

Шкали опитувальника SF-36		НАЖХП та ГХ (n=63)	НАЖХП (n=52)	Контроль-на група (n=20)	Значущість різниці між групами
Фізичний компонент	Фізичне функціонування (PF)	80,00 (95% ДІ 76,33; 82,56)	85,00 (95% ДІ 81,86; 87,37)	95,00 (95% ДІ 95,40; 97,60)	p ₁₋₂ =0,053 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
	Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP)	50,00 (95% ДІ 35,15; 50,56)	75,00 (95% ДІ 56,66; 70,54)	100,00 (95% ДІ 78,60; 96,40)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
	Інтенсивність болю (BP)	55,00 (95% ДІ 56,41; 67,75)	90,00 (95% ДІ 76,69; 86,89)	100,00 (95% ДІ 94,80; 99,20)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
	Загальний стан здоров'я (GH)	25,00 (95% ДІ 21,20; 29,60)	60,00 (95% ДІ 48,87; 59,60)	85,00 (95% ДІ 82,37; 91,13)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
Психічний компонент	Життєва активність (VT)	45,00 (95% ДІ 39,47; 47,83)	50,00 (95% ДІ 48,24; 55,03)	80,00 (95% ДІ 79,43; 84,67)	p ₁₋₂ =0,006* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
	Соціальне функціонування (SF)	63,00 (95% ДІ 55,13; 65,89)	88,00 (95% ДІ 78,58; 87,69)	100,00 (95% ДІ 97,07; 100,53)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
	Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE)	33,00 (95% ДІ 28,19; 43,71)	67,00 (95% ДІ 55,85; 71,19)	67,00 (95% ДІ 65,34; 81,26)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,235
	Психічне здоров'я (MH)	44,00 (95% ДІ 42,23; 50,47)	56,00 (95% ДІ 52,17; 59,52)	84,00 (95% ДІ 79,58; 86,02)	p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами (p<0,05);
p₁₋₂ – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП;
p₁₋₃ – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;
p₂₋₃ – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

Було визначено, що у групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ переважали результати на рівні зниженої якості життя (21-40%), у той час як у групі з НАЖХП більшість оцінок знаходились у діапазоні високого рівня фізичного та ментального благополуччя (81-100%). Більшість оцінок, що свідчили про низький рівень ЯЖ (0-20%), також були у групі з коморбідним перебігом

НАЖХП, однак достовірних відмінностей між середніми результатами (41-60%) за тестом між двома групами пацієнтів виявлено не було, що може свідчити про зниження ЯЖ до середнього рівня у хворих на НАЖХП незалежно від супутніх захворювань. Було виявлено достовірне збільшення низьких та знижених балів рівня ЯЖ у пацієнтів з НАЖХП за умови приєднання ГХ ($df=4$, $\chi^2=110,498$, $p<0,001$) (табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Розподіл оцінок ЯЖ за опитувальником SF-36 у обстежених пацієнтів

Рівень ЯЖ за оцінкою SF-36	НАЖХП та ГХ (n = 63)		НАЖХП (n = 52)		Значущість різниці (за критерієм χ^2)	
	n	%	n	%		
Фізичні компоненти якості життя						
Низький (0-20%)	40	15,87	2	0,96	df=1; $\chi^2=30,538$ p<0,001*	df=4 $\chi^2=50,111$ p<0,001*
Знижений (21-40%)	50	19,84	26	12,50	df=1; $\chi^2=4,453$ p=0,035*	
Середній (41-60%)	54	21,43	34	16,35	df=1; $\chi^2=1,903$ p=0,168	
Підвищений (61-80%)	60	23,81	69	33,17	df=1; $\chi^2=4,951$ p=0,027*	
Високий (81-100%)	48	19,05	77	37,02	df=1; $\chi^2=18,597$ p<0,001*	
Психічні компоненти якості життя						
Низький (0-20%)	31	12,30	2	0,96	df=1; $\chi^2=22,004$ p<0,001*	df=4 $\chi^2=49,277$ p<0,001*
Знижений (21-40%)	82	32,54	38	18,27	df=1; $\chi^2=12,035$ p<0,001*	
Середній (41-60%)	61	24,21	52	25,00	df=1; $\chi^2=0,039$ p=0,844	
Підвищений (61-80%)	38	15,08	72	34,62	df=1; $\chi^2=23,902$ p<0,001*	
Високий (81-100%)	40	15,87	44	21,15	df=1; $\chi^2=2,129$ p=0,145	

Примітка: * – різниця є достовірною між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП ($p<0,05$).

У відносно здорових добровольців було виявлено всього 2 оцінки (10,00%), що свідчили про зниження якості життя, у 62 випадках (31,00%) обстежені визначили підвищені показники фізичного та ментального здоров'я, а у переважній більшості випадків (68,00%) – високу ЯЖ за різними шкалами.

Сумарний фізичний компонент здоров'я (PCS) у пацієнтів з НАЖХП та ГХ був на середньому рівні та становив 59,65% (95% ДІ 54,62; 64,59), у

представників групи з ізольованим перебігом НАЖХП отримані результати за даним критерієм були достовірно вищими та свідчили про підвищену ЯЖ (75,63% (95% ДІ 67,94; 76,41), $p < 0,001$), однак тільки у групі контролю якості життя за PCS була високою (90,00% (95% ДІ 83,82; 91,15), $p < 0,001$).

У пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігалось зниження рівня психічного благополуччя за сумарним психічним компонентом здоров'я (MCS), водночас у групі з ізольованою НАЖХП показник був дещо вищим, однак не підіймався вище середнього рівня (33,08% (95% ДІ 27,80; 37,06) проти 57,30% (95% ДІ 49,94; 59,18), $p < 0,001$), а у групі контролю показник майже сягав верхньої межі підвищеного рівня ЯЖ (78,98% (95% ДІ 76,53; 82,65), $p < 0,001$) (рис. 3.1.2).

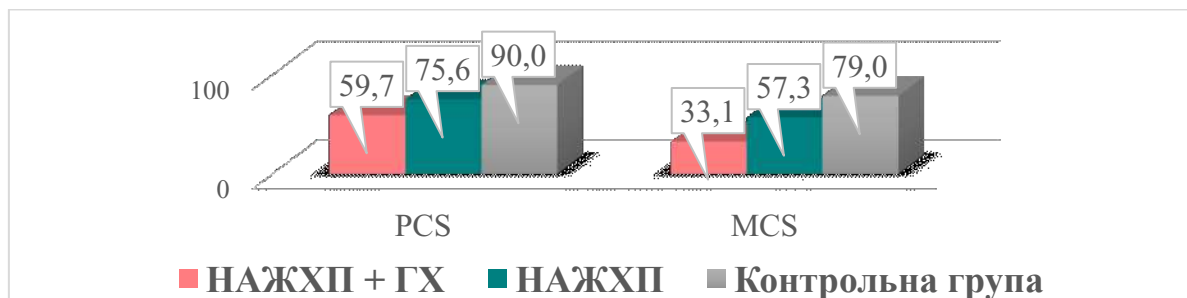


Рисунок 3.1.2. Оцінки ЯЖ за сумарним фізичним (PCS) та психічним (MCS) компонентами здоров'я за опитувальником SF-36 у обстежених, бали

Використання специфічного опитувальника ЯЖ Chronic liver disease questionnaire (CLDQ) підтвердило отримані дані за неспецифічним тестом SF-36. Самооцінка ЯЖ у всіх пацієнтів з НАЖХП була суттєво нижче у порівнянні з контрольними значеннями за усіма доменами тесту (рис. 3.1.3).

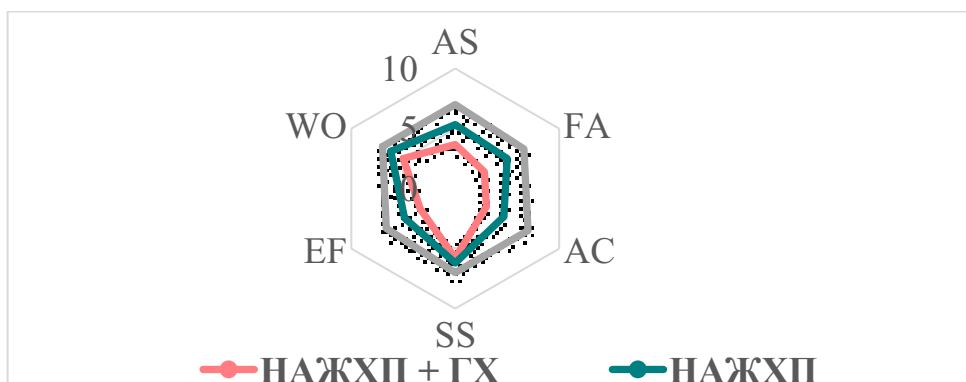


Рисунок 3.1.3. ЯЖ у пацієнтів відповідно до результатів анкети CLDQ, бали

Примітка: AS (Abdominal symptoms) – абдомінальні симптоми, FA (Fatigue) – втома, AC (Activity) – активність, SS (Systemic symptoms) – системні симптоми, EF (Emotional function) – емоційна функція, WO (Worry) – хвилювання.

За умови підвищеного АТ якість життя пацієнтів з НАЖХП суттєво погіршувалась. Представники групи НАЖХП та ГХ відзначали стомлюваність та безсилля: рівень ЯЖ за показником втоми (FA) у цій групі складав усього 2,80 балів (95% ДІ 2,49; 2,96), що було майже вдвічі менше, ніж у групі з ізольованою НАЖХП (5,00 (95% ДІ 4,54; 5,04), $p < 0,001$) (табл. 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Якість життя за різними доменами опитувальника CLDQ у обстежених, бали

Домени опитувальника CLDQ	НАЖХП та ГХ (n = 63)	НАЖХП (n = 52)	Контрольна група (n = 20)	Значущість різниці між групами
Абдомінальні симптоми (AS)	3,67 (95% ДІ 3,53; 4,16)	5,33 (95% ДІ 4,68; 5,30)	7,00 (95% ДІ 6,75; 6,98)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
Втома (FA)	2,80 (95% ДІ 2,49; 2,96)	5,00 (95% ДІ 4,54; 5,04)	6,60 (95% ДІ 6,41; 6,75)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
Активність (AC)	3,00 (95% ДІ 2,75; 3,38)	4,67 (95% ДІ 4,61; 5,07)	7,00 (95% ДІ 6,74; 6,93)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
Системні симптоми (SS)	5,80 (95% ДІ 5,42; 5,83)	6,20 (95% ДІ 5,85; 6,20)	7,00 (95% ДІ 7,00; 7,00)	$p_{1-2} = 0,005^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
Емоційна функція (EF)	3,38 (95% ДІ 3,15; 3,56)	4,88 (95% ДІ 4,69; 5,09)	6,63 (95% ДІ 6,42; 6,70)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
Хвилювання (WO)	5,00 (95% ДІ 4,83; 5,16)	6,20 (95% ДІ 5,75; 6,08)	7,00 (95% ДІ 7,00; 7,00)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами ($p < 0,05$);

p_{1-2} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП;

p_{1-3} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;

p_{2-3} – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

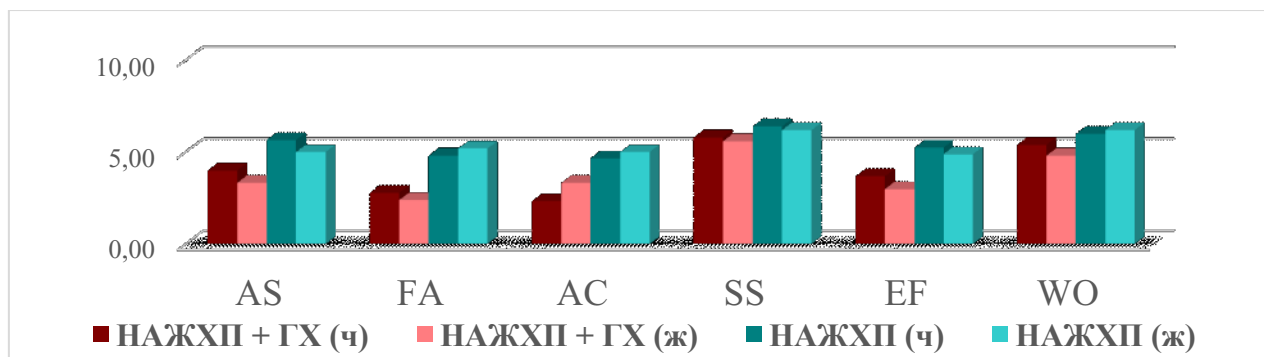


Рисунок 3.1.4. Розподіл балів CLDQ у обстежених за гендерною ознакою

Середні бали у домені EF та WO у жінок з НАЖХП та ГХ були значно нижче, ніж у чоловіків (3,00 балів (95% ДІ 2,85; 3,46) проти 3,69 балів (95% ДІ

3,26; 3,82), $p=0,048$; 4,80 балів (95% ДІ 4,58; 5,05) проти 5,40 балів (95% ДІ 4,94; 5,40), $p=0,034$ відповідно) (рис. 3.1.4).

Таким чином, було визначено суттєве погіршення якості життя за всіма досліджуваними параметрами у пацієнтів з НАЖХП, зокрема, за умови приєднання супутньої гіпертонічної хвороби.

3.2 Антропометричні характеристики та їх вплив на вираженість структурних змін печінки у пацієнтів з поєднанням НАЖХП і ГХ

Була виявлена значуща різниця ІМТ у групі з ізольованою НАЖХП та контрольними результатами, однак ІМТ пацієнтів з коморбідною та ізольованою НАЖХП не відрізнялись між собою. Медіани маси тіла, ОТ, індексів ІТС та ІТЗ пацієнтів були вище за контрольні показники (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Антропометричні показники обстежених пацієнтів

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 63)	НАЖХП (n = 52)	Контрольна група (n = 20)	Значущість різниці між групами
Зріст, м	1,66 (95% ДІ 1,66; 1,69)	1,68 (95% ДІ 1,67; 1,69)	1,73 (95% ДІ 1,67; 1,75)	$p_{1-2}=0,256$ $p_{1-3}=0,061$ $p_{2-3}=0,152$
Вага, кг	73,43 (95% ДІ 71,91; 74,95)	73,62 (95% ДІ 71,54; 74,69)	68,50 (95% ДІ 63,65; 71,15)	$p_{1-2}=0,917$ $p_{1-3}=0,005^*$ $p_{2-3}=0,009^*$
ІМТ, кг/м ²	26,9 (95% ДІ 24,45; 29,34)	25,1 (95% ДІ 25,38; 26,56)	22,70 (95% ДІ 22,41 23,46)	$p_{1-2}=0,477$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
ОТ, см	86,0 (95% ДІ 82,9; 87,4)	82,5 (95% ДІ 81,01; 85,87)	71,40 (95% ДІ 67,57; 75,13)	$p_{1-2}=0,302$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
ОС, см	98,0 (95% ДІ 95,95; 98,40)	97,0 (95% ДІ 95,70; 97,72)	96,50 (95% ДІ 90,79; 97,61)	$p_{1-2}=0,267$ $p_{1-3}=0,177$ $p_{2-3}=0,436$
ІТС (ОТ/ОС)	0,89 (95% ДІ 0,86; 0,90)	0,86 (95% ДІ 0,84; 0,89)	0,76 (95% ДІ 0,74; 0,77)	$p_{1-2}=0,395$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
ІТЗ (ОТ/Зріст)	0,50 (95% ДІ 0,50; 0,52)	0,48 (95% ДІ 0,48; 0,51)	0,41 (95% ДІ 0,39; 0,42)	$p_{1-2}=0,176$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами ($p<0,05$);

p_{1-2} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП;

p_{1-3} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;

p_{2-3} – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

У групі з НАЖХП та ГХ визначали достовірно більшу кількість пацієнтів з ІМТ вище 25 кг/м² (65,08% проти 46,15% у пацієнтів з ізольованою НАЖХП, p=0,042) (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Розподіл патологічних антропометричних ознак серед обстежених пацієнтів

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 63)		НАЖХП (n = 52)		Значущість різниці між групами
	n	%	n	%	
Ознаки надлишкової маси тіла за ІМТ (25,0-29,9 для чоловіків і жінок)	41	65,08	24	46,15	df=1; $\chi^2=4,152$ p=0,042*
Ознаки ризику абдомінального ожиріння за ОТ (≥ 94 см для чоловіків, ≥ 80 см для жінок)	26	41,27	13	25,00	df=1; $\chi^2=3,365$ p=0,067
Ознаки абдомінального ожиріння за ОТ (≥ 102 см для чоловіків, ≥ 88 см для жінок)	13	20,63	6	11,54	df=1; $\chi^2=1,709$ p=0,192
Ознаки абдомінального ожиріння за ІТС ($\geq 0,90$ для чоловіків, $\geq 0,85$ для жінок)	30	47,62	20	38,46	df=1; $\chi^2=0,972$ p=0,325
Ознаки абдомінального ожиріння за ІТЗ ($\geq 0,5$ для чоловіків і жінок)	30	47,62	22	42,31	df=1; $\chi^2=0,324$ p=0,569

Примітка: * – різниця є достовірною між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП (p<0,05).

Отже, за умови доєднання супутньої ГХ у пацієнтів з НАЖХП спостерігався перерозподіл градацій ризику ожиріння в бік підвищення за антропометричними параметрами.

3.3 Лабораторна варіабельність перебігу НАЖХП у пацієнтів з ГХ

Були виявлені достовірні відмінності між групами обстежених хворих майже за всіма досліджуваними лабораторними параметрами. Так, було виявлено достовірне підвищення ферментативної активності печінки як у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (у 3,95 та 4,55 разів за АЛТ та АСТ у порівнянні з групою контролю), так і у обстежених з ізольованим перебігом НАЖХП (у 3,45 та у 2,27 разів за АЛТ та АСТ у порівнянні з групою контролю). Рівні ГГТП були суттєво підвищені у пацієнтів з коморбідним (64,00 Од/л (95% ДІ 63,31; 70,53), p<0,001) та ізольованим (57,83 Од/л (95% ДІ 55,08; 60,57), p<0,001) перебігом НАЖХП у порівнянні з групою контролю, у представників якої показник був у межах норми (28,15 Од/л (95% ДІ 23,84; 32,46)). Показники

ЛФ, білірубину та його фракцій, результати тимолової проби у пацієнтів з НАЖХП не перевищували верхні межі референсних значень, однак у обстежених з НАЖХП та ГХ були дещо вищими (табл. 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

Лабораторні маркери стану печінкової паренхіми у обстежених пацієнтів

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 63)	НАЖХП (n = 52)	Контрольна група (n = 20)	Значущість різниці між групами
АЛТ, Од/л	79,00 (95% ДІ 80,00; 86,98)	69,00 (95% ДІ 65,29; 70,79)	20,00 (95% ДІ 18,77; 23,92)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
АСТ, Од/л	75,05 (95% ДІ 68,13; 75,17)	54,00 (95% ДІ 53,16; 56,99)	16,5 (95% ДІ 15,36; 20,04)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
Коефіцієнт де Рітиса (АСТ/ АЛТ)	0,90 (95% ДІ 0,88; 0,92)	0,80 (95% ДІ 0,80; 0,83)	0,82 (95% ДІ 0,79; 0,87)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ =0,005* p ₂₋₃ =0,439
ЛФ, Од/л	1840 (95% ДІ 1764,83; 1872,79)	1150 (95% ДІ 1059,91; 1213,17)	1160 (95% ДІ 1032,76; 1222,24)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,826
ГГТП, Од/л	64,00 (95% ДІ 63,31; 70,53)	57,83 (95% ДІ 55,08; 60,57)	28,15 (95% ДІ 23,84; 32,46)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
Білірубін загальний (мкмоль/л)	14,90 (95% ДІ 13,50; 15,32)	10,00 (95% ДІ 10,02; 11,34)	8,25 (95% ДІ 7,78; 9,07)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
Білірубін прямий (мкмоль/л)	2,60 (95% ДІ 2,45; 2,80)	1,30 (95% ДІ 1,35; 1,63)	0,90 (95% ДІ 0,81; 1,00)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
Білірубін непрямий (мкмоль/л)	12,30 (95% ДІ 11,01; 12,55)	8,60 (95% ДІ 8,60; 9,78)	7,35 (95% ДІ 6,89; 8,15)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
Тимолова проба (едSH)	2,90 (95% ДІ 2,55; 2,95)	1,75 (95% ДІ 1,74; 1,95)	1,00 (95% ДІ 0,88; 1,23)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами (p<0,05);

p₁₋₂ – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП;

p₁₋₃ – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;

p₂₋₃ – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

Тільки у 12 пацієнтів з НАЖХП коефіцієнт де Рітиса (АСТ/АЛТ) був >1, при цьому всі з них відносились до групи з НАЖХП та ГХ, що може свідчити про негативний вплив супутньої ГХ на розвиток фібротичних змін печінки при НАЖХП [230]. За лабораторними показниками було достовірно більше випадків НАСГ помірної (26 пацієнтів, 41,27%) та високої (5 пацієнтів, 7,94%)

активності у групі з НАЖХП та ГХ, у той час як у групі з ізольованою НАЖХП стеатогепатит помірної активності був лише у 4 пацієнтів (7,69%, $p < 0,001$), а випадків тяжкої патології визначено не було ($p < 0,001$) (табл. 3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Розподіл обстежених пацієнтів за лабораторною активністю НАСГ

Лабораторна активність	НАЖХП та ГХ (n = 63)		НАЖХП (n = 52)		Значущість різниці між групами
	n	%	n	%	
мінімальна	21	33,33	37	71,15	df=1; $\chi^2=16,300$ $p < 0,001^*$
слабковиражена	11	17,46	11	21,15	df=1; $\chi^2=0,251$ $p=0,617$
помірна	26	41,27	4	7,69	df=1; $\chi^2=16,652$ $p < 0,001^*$
висока	5	7,94	0	0,00	df=1; $\chi^2=16,657$ $p < 0,001^*$

Примітка: * – різниця є достовірною між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3.3

Результати показників ліпідного профілю у обстежених пацієнтів

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 63)	НАЖХП (n = 52)	Контроль (n = 20)	Значущість різниці між групами
Загальний холестерин, ммоль/л	6,78 (95% ДІ 6,60; 6,97)	5,93 (95% ДІ 5,77; 6,08)	4,00 (95% ДІ 3,76; 4,24)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,11 (95% ДІ 3,99; 4,44)	3,14 (95% ДІ 2,97; 3,45)	2,28 (95% ДІ 2,25; 2,65)	$p_{1-2}=7,38$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,78 (95% ДІ 0,74; 0,82)	0,61 (95% ДІ 0,57; 0,66)	0,50 (95% ДІ 0,45; 0,56)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3}=0,014^*$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,01 (95% ДІ 1,01; 1,09)	1,19 (95% ДІ 1,14; 1,24)	1,17 (95% ДІ 1,13; 1,28)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3}=0,821$
Тригліцериди, ммоль/л	1,90 (95% ДІ 1,84; 2,02)	2,03 (95% ДІ 1,90; 2,07)	1,27 (95% ДІ 1,16; 1,38)	$p_{1-2}=0,124$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
Коефіцієнт атерогенності	5,57 (95% ДІ 5,27; 5, 87)	4,12 (95% ДІ 3,86; 4,37)	2,37 (95% ДІ 2,11; 2,64)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами ($p < 0,05$);

p_{1-2} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП;

p_{1-3} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;

p_{2-3} – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

Майже всі показники ліпідного профілю обох обстежених груп мали достовірну різницю у порівнянні з контрольними показниками, за винятком ХС ЛПВЩ, рівні якого були суттєво зменшені тільки у групі з НАЖХП та ГХ (1,01 ммоль/л (95% ДІ 1,01; 1,09), $p < 0,001$). Були виявлені достовірні відмінності рівнів загального холестерину (ЗХ), ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та коефіцієнта атерогенності (табл. 3.3.3).

Рівень глюкози натще у пацієнтів з НАЖХП та ГХ у середньому становив 5,87 ммоль/л (95% ДІ 5,76; 5,98) та був достовірно вищим у порівнянні з відповідним показником у групі з ізольованою НАЖХП (5,62 ммоль/л (95% ДІ 5,43; 5,60), $p < 0,001$), і у обох групах рівень глікемії був більшим по відношенню до контрольних значень (4,52 ммоль/л (95% ДІ 4,48; 4,61). У групі з НАЖХП та ГХ було визначено 32 випадки гіперглікемії (50,80%), у той час як у групі з ізольованим перебігом НАЖХП було усього 3 пацієнти (5,80%) з підвищеним вмістом глюкози ($df=1$, $\chi^2 = 27,276$, $p < 0,001$).

Рівні глікованого гемоглобіну проявили аналогічні взаємозалежності, і були достовірно вищими у групі з НАЖХП та ГХ (5,57% (95% ДІ 5,41; 5,55)) у порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом НАЖХП (5,32% (95% ДІ 5,17; 5,32), $p < 0,001$) та відносно здоровими добровольцями (4,47% (95% ДІ 4,40; 4,53), $p < 0,001$). Рівні інсуліну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ у середньому становили 17,03 мкОД/л (95% ДІ 16,03; 17,25), що було достовірно вище, ніж у групі порівняння (13,84 мкОД/л (95% ДІ 13,42; 14,49), $p < 0,001$) та у групі контролю (11,40 мкОД/л (95% ДІ 11,27; 12,44), $p < 0,001$) (рис. 3.3.1).

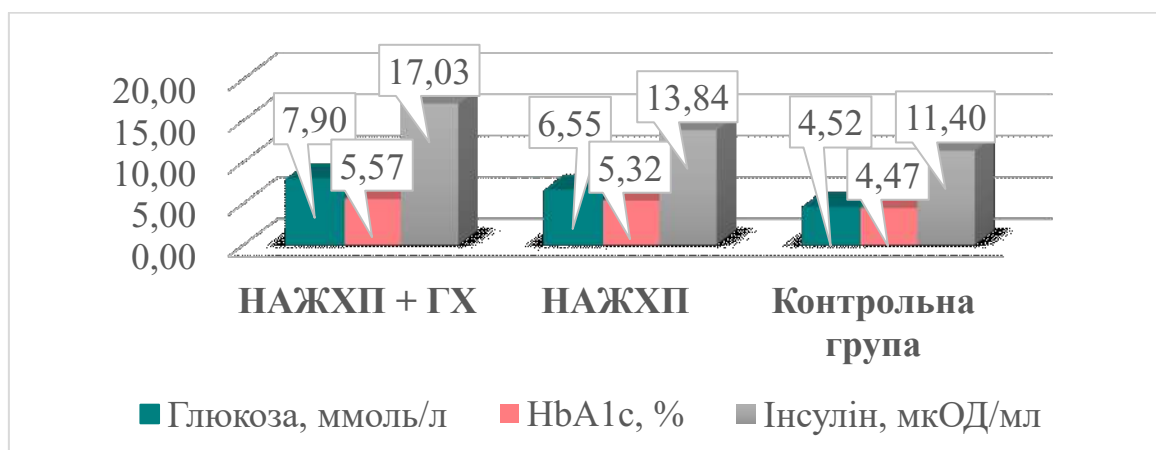


Рисунок 3.3.1. Значення показників вуглеводного обміну у обстежених

Значення індексу НОМА-ІR було найвищим у групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ (4,67 ммоль/л×мкОД/мл (95% ДІ 4,17; 4,50)) та перевищувало результати у групі з ізольованою НАЖХП у 1,4 рази (3,40 (95% ДІ 3,29; 3,55), $p<0,001$), а у групі контролю – у 1,7 разів (2,28 (95% ДІ 2,27; 2,52), $p<0,001$) (рис. 3.3.2).

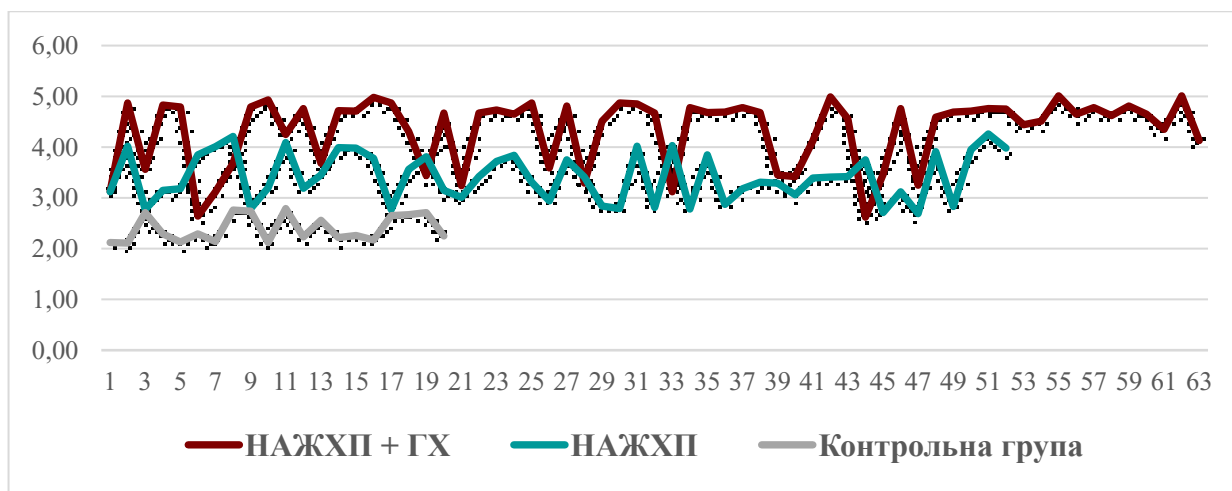


Рисунок 3.3.2. Значення індексу НОМА-ІR у обстежених

Були виявлені прямі кореляційні зв'язки помірної сили між печінковими трансаміназами та показниками САТ ($r=0,45$ та $r=0,46$ для АЛТ і АСТ відповідно) і ДАТ ($r=0,41$ та $r=0,40$ для АЛТ і АСТ відповідно) у групі з НАЖХП та ГХ. Звертали на себе увагу прямий зв'язок між ІМТ та АЛТ ($r=0,52$ та $r=0,35$ для пацієнтів з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП відповідно), а також між ІМТ та АСТ ($r=0,33$) і ГГТП ($r=0,35$) тільки у групі з НАЖХП та ГХ. Також виключно у групі з коморбідним перебігом НАЖХП були виявлені прямі кореляції між АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП і окружністю талії ($r=0,49$, $r=0,34$, $r=0,37$ та $r=0,59$ відповідно).

Було виявлено позитивні кореляції між рівнем глюкози та АЛТ ($r=0,47$) і АСТ ($r=0,36$) тільки у групі НАЖХП та ГХ, також у цій групі були більш сильні кореляції між НОМА-ІR та АЛТ ($r=0,48$ проти $r=0,37$ у пацієнтів з ізольованою НАЖХП) і АСТ ($r=0,43$ проти $r=0,35$ у пацієнтів з ізольованою НАЖХП). Також у пацієнтів з НАЖХП та ГХ були знайдені більш виразні взаємозалежності печінкових трансаміназ і ГГТП з загальним холестерином, КА та рівнем ТГ (табл. 3.3.4).

Таблиця 3.3.4.

Кореляційні зв'язки між показниками функціонального стану печінки та іншими клініко-лабораторними параметрами у обстежених пацієнтів

Параметри	НАЖХП та ГХ (n = 63)				НАЖХП (n = 52)			
	АЛТ	АСТ	ЛФ	ГГТП	АЛТ	АСТ	ЛФ	ГГТП
Вік	-0,06	0,03	0,01	-0,10	-0,05	-0,17	-0,20	-0,05
Стаж НАЖХП	-0,12	-0,04	0,00	0,13	-0,04	-0,06	-0,16	0,19
Стаж ГХ	-0,02	0,02	-0,10	-0,04	-	-	-	-
САТ	0,45*	0,46*	-0,19	-0,01	0,18	0,14	-0,08	0,07
ДАТ	0,41*	0,40*	-0,23	-0,02	0,22	0,23	0,16	0,27
ІМТ	0,52*	0,33*	-0,04	0,35*	0,35*	0,24	0,14	0,23
ОТ	0,49*	0,34*	0,37*	0,59*	-0,03	-0,02	-0,11	-0,17
ОС	-0,22	-0,31*	-0,05	-0,19	0,09	0,01	-0,03	0,04
Глюкоза	0,47*	0,36*	0,08	0,11	0,21	0,16	-0,02	0,15
HbA1c	-0,05	0,01	0,21	0,19	0,19	0,15	-0,03	0,15
НОМА-IR	0,48*	0,43*	0,29*	0,24	0,37*	0,35*	-0,19	0,02
ЗХ	0,34*	0,32*	0,06	0,30*	0,33*	0,27*	0,08	0,21
ХС ЛПНЩ	0,22	0,21	0,21	0,27*	0,05	-0,10	0,05	-0,18
ХС ЛПДНЩ	0,25*	0,11	-0,01	0,12	0,18	0,10	0,05	0,11
ХС ЛПВП	-0,07	-0,14	-0,03	-0,20	0,12	0,22	0,02	0,39*
КА	0,35*	0,31*	0,13	0,32*	0,04	-0,06	-0,05	-0,22
ТГ	0,46*	0,39*	-0,13	0,34*	0,37*	0,38*	0,19	0,09

Примітка: * — кореляційні зв'язки статистично значущі ($p < 0,05$).

Були визначені помірні прямі кореляції рівнів ЗХ та ТГ з САТ ($r=0,49$ та $r=0,53$ відповідно), а також рівнів ЗХ та ХС ЛПДНЩ з ДАТ у групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ ($r=0,47$ та $r=0,46$ відповідно).

Також у групі з НАЖХП та ГХ були виявлені прямі помірні та сильні кореляції між показниками ліпідного обміну з ІМТ ($r=0,43$, $r=0,48$ та $r=0,66$ для ЗХ, ХС ЛПДНЩ та ТГ відповідно), у той час як у групі з ізольованою НАЖХП взаємозв'язки рівнів ХС ЛПДНЩ та ТГ з ІМТ були слабкі ($r=0,29$ та $r=0,31$ відповідно).

У пацієнтів з НАЖХП та ГХ прямі кореляції помірної сили були виявлені між рівнем глюкози та ЗХ ($r=0,54$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,50$) і ТГ ($r=0,41$), у той час як у групі з ізольованим перебігом НАЖХП відповідні кореляції були слабкішими ($r=0,40$ між рівнем глюкози та ЗХ, $r = 0,38$ між рівнем глюкози та ХС ЛПДНЩ) (табл. 3.3.5).

Таблиця 3.3.5

Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного обміну та іншими клініко-лабораторними параметрами у обстежених пацієнтів

Параметр	НАЖХП та ГХ (n = 63)					НАЖХП (n = 52)				
	ЗХ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	ХС ЛПВПЩ	ТГ	ЗХ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	ХС ЛПВПЩ	ТГ
Вік	0,34*	0,26*	0,27*	-0,19	0,03	0,10	-0,02	0,29*	-0,01	-0,11
Стаж НАЖХП	0,32*	0,03	0,23	-0,14	0,08	0,06	0,01	0,20	-0,11	-0,08
Стаж ГХ	0,26*	0,03	0,36*	-0,03	0,06	-	-	-	-	-
САТ	0,49*	0,03	0,22	-0,02	0,53*	0,13	-0,09	-0,19	-0,09	-0,02
ДАТ	0,47*	-0,02	0,46*	-0,15	0,19	0,02	-0,17	-0,16	-0,06	-0,06
ІМТ	0,43*	-0,03	0,48*	-0,16	0,66*	0,16	0,07	0,29*	-0,02	0,31*
ОТ	0,48*	0,37*	-0,21	-0,09	-0,11	0,45*	-0,01	0,22	-0,30*	0,19
ОС	0,02	-0,06	0,05	-0,16	-0,12	-0,02	0,18	0,04	-0,15	-0,11
Глюкоза	0,54*	0,18	0,50*	-0,02	0,41*	0,40*	-0,09	0,38*	-0,14	0,01
НbA1c	-0,05	0,03	0,18	-0,16	0,14	0,39*	-0,11	0,35*	-0,16	0,00
НОМА-IR	-0,01	0,12	-0,17	-0,27*	0,21	0,24	-0,07	0,12	-0,10	0,18
АЛТ	0,34*	0,22	0,25*	-0,07	0,46*	0,33*	0,05	0,18	-0,12	0,37*
АСТ	0,32*	0,21	0,11	-0,14	0,39*	0,27*	-0,10	0,10	-0,22	0,38*
ГГТП	0,30*	0,27*	0,12	-0,20	0,34*	0,21	-0,18	0,11	-0,39*	0,09
ЛФ	0,06	0,21	-0,01	-0,03	-0,13	0,08	0,05	0,05	-0,02	0,19

Примітка: * — кореляційні зв'язки статистично значущі ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3.6

Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну та іншими клініко-лабораторними параметрами у обстежених пацієнтів

	НАЖХП та ГХ (n = 63)			НАЖХП (n = 52)		
	Глюкоза	НОМА-IR	НbA1c	Глюкоза	НОМА-IR	НbA1c
Вік	0,05	-0,10	0,02	0,19	-0,05	0,19
Стаж НАЖХП	0,08	-0,07	0,11	0,10	-0,26	0,11
Стаж ГХ	0,18	0,00	0,02	-	-	-
САТ	0,32*	0,14	0,12	0,21	0,09	0,19
ДАТ	0,26*	0,14	0,10	0,01	0,21	-0,03
ІМТ	0,39*	0,69*	0,38*	0,37*	0,52*	0,06
ОТ	0,53*	0,51*	0,52*	0,48*	0,46*	0,31*
ОС	0,30*	0,16	0,01	0,02	0,31*	0,03
АЛТ	0,47*	0,48*	-0,05	0,21	0,37*	0,19
АСТ	0,36*	0,43*	0,01	0,16	0,35*	0,15
ГГТП	0,11	0,24	0,19	0,15	0,02	0,15
ЛФ	0,08	0,29*	0,21	-0,02	-0,19	-0,03
ЗХ	0,54*	-0,01	-0,05	0,40*	0,24	0,39*
ХС ЛПНЩ	0,18	0,12	0,03	-0,09	-0,07	-0,11
ХС ЛПДНЩ	0,50*	-0,17	0,03	0,38*	0,12	0,35*
ХС ЛПВП	0,02	0,27*	-0,16	0,14	0,10	0,16
КА	0,05	-0,19	0,11	0,03	0,01	0,02
ТГ	0,41*	0,21	0,14	0,01	0,18	0,00

Примітка: * — кореляційні зв'язки статистично значущі ($p < 0,05$).

Вміст глюкози крові дещо збільшувався при підвищенні САТ ($r=0,32$, $p<0,05$) та ДАТ ($r=0,26$, $p<0,05$) у пацієнтів з НАЖХП та ГХ. Також були виявлені прямі кореляції ІМТ: у групі НАЖХП та ГХ – з глюкозою, HbA1c та НОМА-ІР ($r=0,39$, $r=0,38$ та $r=0,69$ відповідно), а у групі з ізольованою НАЖХП – тільки з глюкозою та НОМА-ІР ($r=0,37$, $r=0,52$ відповідно). Рівні показників вуглеводного обміну достовірно підвищувались зі збільшенням ОТ у всіх пацієнтів з НАЖХП, особливо – за умови приєднання ГХ (табл. 3.3.6).

Таким чином, отримані результати свідчили про більш виразні лабораторні особливості маніфестації НАЖХП за умови коморбідності з гіпертонічною хворобою та підтверджували негативний вплив супутньої ГХ на перебіг основного захворювання.

За матеріалами даного розділу опубліковано:

1. Rozhdestvenska A., Babak O., Zhelezniakova N. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: clinical variability of comorbidity / A. Rozhdestvenska, O. Babak, N. Zhelezniakova // Inter Collegas. – 2020. – Т. 7, № 3. – Р. 131–138. doi:10.35339/ic.7.3.131–138.
2. Рождественська А.О. Якість життя як індикатор впливу супутньої гіпертонічної хвороби на стан здоров'я пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки / А.О. Рождественська // Сучасна гастроентерологія. – 2021. – Т. 5, №121. – С. 34-42. doi:10.30978/MG-2021-5-46.

РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКОВОЇ ПАРЕНХІМИ У ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП НА ТЛІ ГХ

4.1 Ультрасонографічний профіль пацієнтів НАЖХП та ГХ і його зв'язок з неінвазивними тестами стеатозу та фіброзу печінки

Під час оцінки даних УЗД пацієнтів з НАЖХП було виявлено, що у групі з НАЖХП та ГХ достовірно частіше за пацієнтів з ізолюваним перебігом патології зустрічались ознаки гепатомегалії (92,06% проти 48,08%), дифузного підвищення ехогенності печінкової паренхіми (100% проти 78,85%) та девіації судинного малюнка (92,06% проти 44,23%).

Ущільнення стінок жовчного міхура (ЖМ) спостерігалось у 14,29% та 34,62% випадках коморбідного та ізолюваного перебігу НАЖХП (табл. 4.1.1).

Таблиця 4.1.1

Частота зустрічальності якісних параметрів УЗД ОЧП у обстежених пацієнтів

Ультразвукові ознаки	НАЖХП та ГХ (n = 63)		НАЖХП (n = 52)		Значущість різниці між групами
	n	%	n	%	
Ознаки гепатомегалії	58	92,06	25	48,08	df=1; $\chi^2=27,444$ p<0,001*
Дифузна гіперехогенність печінки	63	100	41	78,85	df=1; $\chi^2=14,737$ p<0,001*
Дифузне ущільнення печінкової паренхіми	34	53,97	19	36,54	df=1; $\chi^2=3,483$ p=0,063*
Зміни судинного малюнка	58	92,06	23	44,23	df=1; $\chi^2=31,299$ p<0,001*
Атенуація ехосигналу	42	66,67	37	71,15	df=1; $\chi^2=0,267$ p=0,606
Збільшення розмірів жовчного міхура	31	49,20	20	38,46	df=1; $\chi^2=1,523$ p=0,218
Потовщення стінок жовчного міхура	10	15,87	16	30,77	df=1; $\chi^2=3,443$ p=0,064
Ущільнення стінок жовчного міхура	9	14,29	18	34,62	df=1; $\chi^2=6,321$ p=0,012*
Розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків	15	23,81	5	9,62	df=1; $\chi^2=3,995$ p=0,046*
Ущільнення стінок жовчних протоків	12	19,04	5	9,62	df=1; $\chi^2=2,012$ p=0,157
Ознаки спленомегалії	6	9,52	1	1,92	df=1; $\chi^2=2,879$ p=0,090

Примітка: * – різниця є достовірною між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізолюваною НАЖХП (p<0,05).

Товщина правої (ТПЧ), лівої (ТЛЧ) та хвостатої часток (ТХЧ) печінки були значно більшими у пацієнтів з НАЖХП ($p<0,001$), ознаки гепатомегалії були більш виразними за умови приєднання супутньої ГХ ($p<0,001$). Були виявлені девіації розмірів селезінки у пацієнтів з НАЖХП, також між групами пацієнтів з НАЖХП достовірно відрізнялись значення діаметрів портальної (VP) ($p<0,001$) та нижньої порожнистої вен (VCI) ($p<0,001$) (табл. 4.1.2).

Таблиця 4.1.2

Значення кількісних параметрів УЗД ОЧП у обстежених пацієнтів

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 63)	НАЖХП (n = 52)	Контроль- на група (n = 20)	Значущість різниці між групами
Товщина правої частки (ТПЧ), см	14,70 (95% ДІ 14,40; 15,18)	12,70 (95% ДІ 12,46; 13,19)	11,20 (95% ДІ 10,95; 11,43)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
Товщина лівої частки (ТЛЧ), см	9,60 (95% ДІ 9,16; 9,99)	7,50 (95% ДІ 7,53; 8,27)	7,20 (95% ДІ 6,75; 7,32)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
Товщина хвостатої частки (ТХЧ), см	2,40 (95% ДІ 2,32; 2,48)	1,90 (95% ДІ 1,95; 2,13)	1,75 (95% ДІ 1,67; 1,78)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$
Діаметр портальної вени (VP), см	0,90 (95% ДІ 0,90; 0,95)	0,80 (95% ДІ 0,79; 0,86)	0,90 (95% ДІ 0,90; 0,90)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}=0,523$ $p_{2-3}=0,006^*$
Діаметр нижньої порожнистої вени (VCI), см	1,80 (95% ДІ 1,76; 1,82)	1,80 (95% ДІ 1,70; 1,77)	1,80 (95% ДІ 1,80; 1,80)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}=0,670$ $p_{2-3}=0,004^*$
Центральна печінкова вена, см	0,50 (95% ДІ 0,51; 0,54)	0,50 (95% ДІ 0,52; 0,56)	0,50 (95% ДІ 0,50; 0,50)	$p_{1-2}=0,148$ $p_{1-3}=0,046^*$ $p_{2-3}=0,149$
Загальний жовчний проток (ЗЖП), мм	3,00 (95% ДІ 3,03; 3,28)	3,00 (95% ДІ 2,88; 3,15)	3,00 (95% ДІ 3,00; 3,00)	$p_{1-2}=0,453$ $p_{1-3}=0,523$ $p_{2-3}=0,995$
Довжина селезінки, см	10,50 (95% ДІ 10,74; 11,57)	9,65 (95% ДІ 9,53; 9,98)	8,82 (95% ДІ 8,33; 9,31)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,005^*$
Ширина селезінки, см	3,50 (95% ДІ 3,51; 3,71)	3,82 (95% ДІ 3,64; 4,00)	4,10 (95% ДІ 3,97; 4,16)	$p_{1-2}=0,106$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,141$
Селезінкова вена, см	0,50 (95% ДІ 0,52; 0,57)	0,50 (95% ДІ 0,51; 0,54)	0,50 (95% ДІ 0,50; 0,50)	$p_{1-2}=0,458$ $p_{1-3}=0,013^*$ $p_{2-3}=0,211$

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами ($p<0,05$);
 p_{1-2} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП;
 p_{1-3} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;
 p_{2-3} – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

Результати неінвазивного ультразвукографічного тесту US-FLI в обох групах пацієнтів з НАЖХП суттєво відрізнялись від групи контролю, де не було виявлено жодних ехо-ознак жирової дистрофії печінки. У пацієнтів з НАЖХП та ГХ оцінки тесту були вдвічі вищими, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП (6 балів (95% ДІ 5,24; 6,12) проти 3 балів (95% ДІ 2,91; 3,74) відповідно, $p < 0,001$) (рис. 4.1.1).

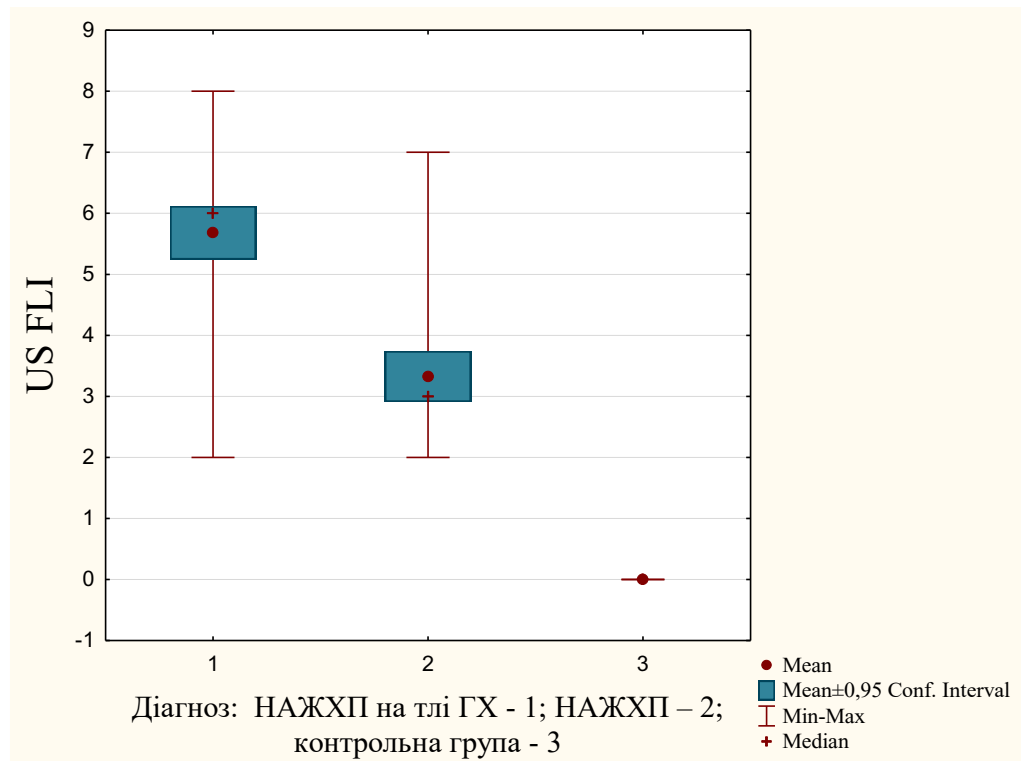


Рисунок 4.1.1. Результати тесту US-FLI у обстежених пацієнтів

Помірний ризик жирової дистрофії (≥ 2 але < 4 балів) частіше визначали у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП (63,46% проти 12,70% у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, $df=1$, $\chi^2 = 31,998$, $p < 0,001$), а оцінки ≥ 4 балів за US-FLI, що свідчили про високий ризик стеатозу та розвитку НАСГ, були більш характерні для групи з коморбідним перебігом НАЖХП (87,30% проти 36,54% у пацієнтів з ізольованою НАЖХП, $df=1$, $\chi^2 = 31,998$, $p < 0,001$).

Результати всіх визначених неінвазивних тестів ризику фіброзу печінки були достовірно вищими у пацієнтів з НАЖХП у порівнянні з групою контролю, а також суттєво відрізнялись у групах з коморбідним та ізольованим перебігом патології (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3

Оцінки ризику фіброзу печінки у обстежених пацієнтів, бали

Тест	НАЖХП та ГХ (n = 63)	НАЖХП (n = 52)	Контрольна група (n = 20)	Значущість різниці
NFS	-1,619 (95% ДІ -1,656; -1,158)	-2,448 (95% ДІ -2,541; -2,106)	-3,544 (95% ДІ -3,798; -3,384)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
FIB-4	1,96 (95% ДІ 1,95; 2,19)	1,40 (95% ДІ 1,37; 1,51)	0,59 (95% ДІ 0,58; 0,71)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
APRI	1,11 (95% ДІ 1,11; 1,26)	0,72 (95% ДІ 0,71; 0,79)	0,19 (95% ДІ 0,17; 0,22)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами ($p < 0,05$); p_{1-2} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП; p_{1-3} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою; p_{2-3} – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

Спостерігалось переважання помірному ризику фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за індексами FIB-4 та NFS, а високого ризику – за індексом APRI. Був виявлений перерозподіл градацій ризику фіброзу печінки у сторону посилення за усіма індексами у групі з НАЖХП та ГХ (табл. 4.1.4).

Таблиця 4.1.4

Розподіл пацієнтів за ризиком фіброзу печінки за оцінками тестів

Тест		НАЖХП та ГХ (n = 63)		НАЖХП (n = 52)		Значущість різниці між показниками (за критерієм χ^2)	
Назва	Ризик фіброзу печінки	n	%	n	%		
NFS	< -1,455 (низький ризик)	36	57,14	46	88,46	$df=1; \chi^2=13,656$ $p < 0,001^*$	$df=2$ $\chi^2=14,096$ $p < 0,001^*$
	-1,455 - 0,672 (помірний ризик)	24	38,10	6	11,54	$df=1; \chi^2=10,420$ $p=0,002^*$	
	> 0,672 (високий ризик)	3	4,76	0	0,00	$df=1; \chi^2=2,543$ $p=0,111$	
FIB-4	< 1,30 (низький ризик)	2	3,18	18	34,62	$df=1; \chi^2=19,601$ $p < 0,001^*$	$df=2$ $\chi^2=21,203$ $p < 0,001^*$
	1,30 - 3,25 (помірний ризик)	58	92,06	34	65,38	$df=1; \chi^2=12,672$ $p < 0,001^*$	
	> 3,25 (високий ризик)	3	4,76	0	0,00	$df=1; \chi^2=2,543$ $p=0,111$	
APRI	$\leq 0,5$ (низький ризик фіброзу)	1	1,59	24	1,92	$df=1; \chi^2=33,257$ $p < 0,001^*$	$df=2$ $\chi^2=60,524$ $p < 0,001^*$
	0,5-1,5 (помірний ризик фіброзу)	14	22,22	24	98,08	$df=1; \chi^2=7,374$ $p=0,007^*$	
	$\geq 1,5$ (високий ризик фіброзу)	48	76,19	4	0,00	$df=1; \chi^2=53,958$ $p < 0,001^*$	

Примітка: * – різниця є достовірною між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП ($p < 0,05$).

Сонографічні ознаки стеатозу печінки ставали більш виразними при збільшенні ІМТ пацієнтів з НАЖХП та ГХ ($r=0,80$). Також прояви стеатозу печінки проявляли помірні прямі кореляції зі стадією ГХ ($r=0,45$), індексом НОМА-ІР ($r=0,47$), рівнями АЛТ ($r=0,46$), білірубіну ($r=0,53$), тимолової проби ($r=0,52$) та рівнем ТГ ($r=0,53$) (табл. 4.1.5).

Таблиця 4.1.5

Кореляції між індексами та іншими параметрами пацієнтів з НАЖХП та ГХ

Параметр	US-FLI	NFS	FIB-4	APRI
Вік	-0,10	0,19	0,52*	0,07
Стадія ГХ	0,45*	0,56*	0,32*	0,32*
Ступінь ГХ	0,37*	0,43*	0,14	0,12
Додатковий ризик	0,38*	0,39*	0,44*	0,36*
Давність НАЖХП	-0,02	0,13	0,36*	0,03
Давність ГХ	-0,04	0,26*	0,40*	0,13
САТ	0,20	0,50*	0,37*	0,29*
ДАТ	0,10	0,31*	0,39*	0,27*
ЧСС	0,05	-0,01	0,06	0,08
ІМТ	0,80*	0,56*	0,25	0,41*
ОТ	0,02	0,03	-0,02	0,00
ОС	-0,28*	-0,29*	-0,18	-0,34*
ІТС	0,14	0,20	0,08	0,16
ІТЗ	0,19	0,18	0,03	0,09
Тромбоцити	-0,42*	-0,53*	-0,61*	-0,63*
ШОЕ	0,30*	0,18	0,20	0,35*
Глюкоза	0,14	0,33*	0,25*	0,23
HbA1c	-0,09	0,18	0,07	-0,01
Інсулін	0,41*	0,03	-0,22	-0,06
НОМА-ІР	0,47*	0,23	-0,05	0,08
АЛТ	0,46*	0,33*	0,46*	0,75*
АСТ	0,36*	0,33*	0,67*	0,86*
ГГТП	0,24	0,35*	0,24	0,29*
ЛФ	-0,06	0,11	0,16	0,03
Білірубін загальний	0,53*	0,66*	0,30*	0,44*
Тимолова проба	0,52*	0,43*	0,10	0,43*
Загальний холестерин	0,09	0,16	0,35*	0,28*
ХС ЛПДНЩ	-0,02	0,16	0,25	0,19
ХС ЛПВП	0,23	0,09	-0,17	-0,04
КА	-0,11	0,01	0,37*	0,24
ХС ЛПНП	-0,14	0,15	0,39*	0,25*
ТГ	0,53*	0,58*	0,10	0,10

Примітка: * — кореляційні зв'язки статистично значущі ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ізольованою НАЖХП оцінки US-FLI виявили тільки помірні взаємозалежності з ІМТ ($r = 0,51$), рівнем тромбоцитів ($r = -0,47$) та тригліцеридів ($r = 0,40$) (табл. 4.1.6).

Таблиця 4.1.6

Кореляції між індексами та іншими параметрами пацієнтів з НАЖХП

Параметр	US-FLI	NFS	FIB-4	APRI
Вік	0,23	0,50*	0,54*	-0,09
Давність НАЖХП	0,15	0,21	0,29*	-0,18
САТ	0,15	0,01	-0,02	0,07
ДАТ	0,09	0,03	0,00	0,00
ЧСС	0,05	0,14	0,13	0,08
ІМТ	0,51*	0,48*	0,24	0,09
ОТ	0,13	0,08	-0,04	-0,02
ОС	0,00	0,02	0,01	0,08
ІТС	0,24	0,13	0,00	-0,01
ІТЗ	0,24	0,23	0,12	0,08
Тромбоцити	-0,47*	-0,73*	-0,70*	-0,86*
ШОЕ	0,19	0,11	0,05	0,24
Глюкоза	0,16	0,37*	0,27*	0,14
HbA1c	0,14	0,35*	0,26	0,13
Інсулін	0,19	0,13	0,04	0,17
НОМА-IR	0,23	0,24	0,15	0,23
АЛТ	0,39*	0,29*	0,25	0,42*
АСТ	0,31*	0,19	0,32*	0,50*
ГГТП	0,21	0,03	-0,04	-0,04
ЛФ	-0,09	-0,10	-0,24	-0,26
Білірубін загальний	0,31*	0,28*	0,24	0,36*
Тимолова проба	0,28*	0,41*	0,27	0,31*
Загальний холестерин	-0,01	0,08	0,13	0,04
ХС ЛПДНЩ	-0,03	0,23	0,26	0,09
ХС ЛПВП	0,10	-0,06	-0,01	0,02
КА	-0,09	0,09	0,06	0,00
ХС ЛПНП	0,00	-0,02	-0,07	-0,03
ТГ	0,40*	0,23	0,13	0,24

Примітка: * — кореляційні зв'язки статистично значущі ($p < 0,05$).

Результати тестів ймовірності фібротичних змін печінки проявляли прямі кореляції з ІМТ, рівнем тромбоцитів, активністю печінкових трансаміназ, вмістом білірубіну та тригліцеридів.

Отримані результати свідчили про те, що ультразвунографічні зміни печінки у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ характеризується більшою виразністю та залежністю від додаткових факторів ризику прогресування обох захворювань.

4.2 Оцінка виразності стеатозу печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за результатами ультразвукової стеатометрії

Під час проведення ультразвукової стеатометрії було виявлено суттєві розбіжності у результатах між групами пацієнтів з НАЖХП та у порівнянні з контрольною групою. Так, медіана коефіцієнта затухання (АС-Median) була найвищою у групі з НАЖХП та ГХ і складала 2,55 дБ/см (95% ДІ 2,50; 2,65), у той час як у групі з ізольованою НАЖХП показник був суттєво нижче (2,24 дБ/см (95% ДІ 2,31; 2,43), $p < 0,001$), а у групі відносно здорових добровольців не виходив за рівні 1,82 дБ/см (95% ДІ 1,72; 1,90), $p < 0,001$ (рис. 4.2.1).

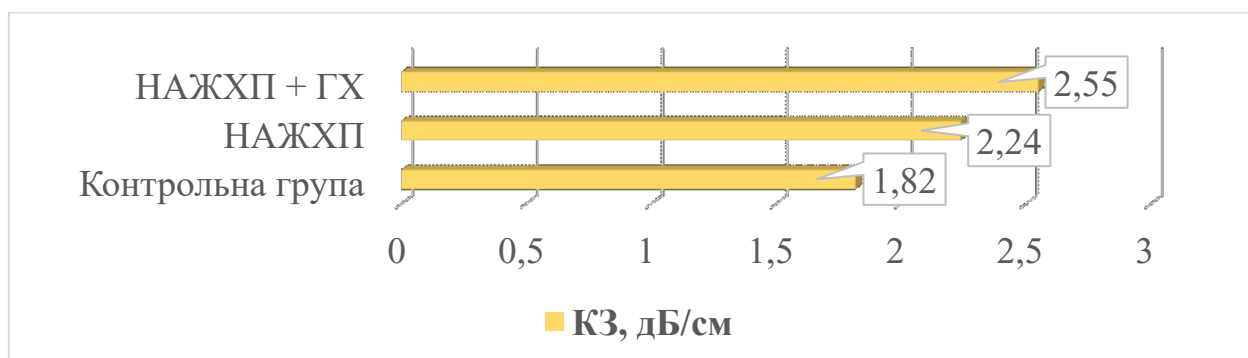


Рисунок 4.2.1. Результати стеатометрії (коефіцієнт затухання, КЗ) у обстежених пацієнтів

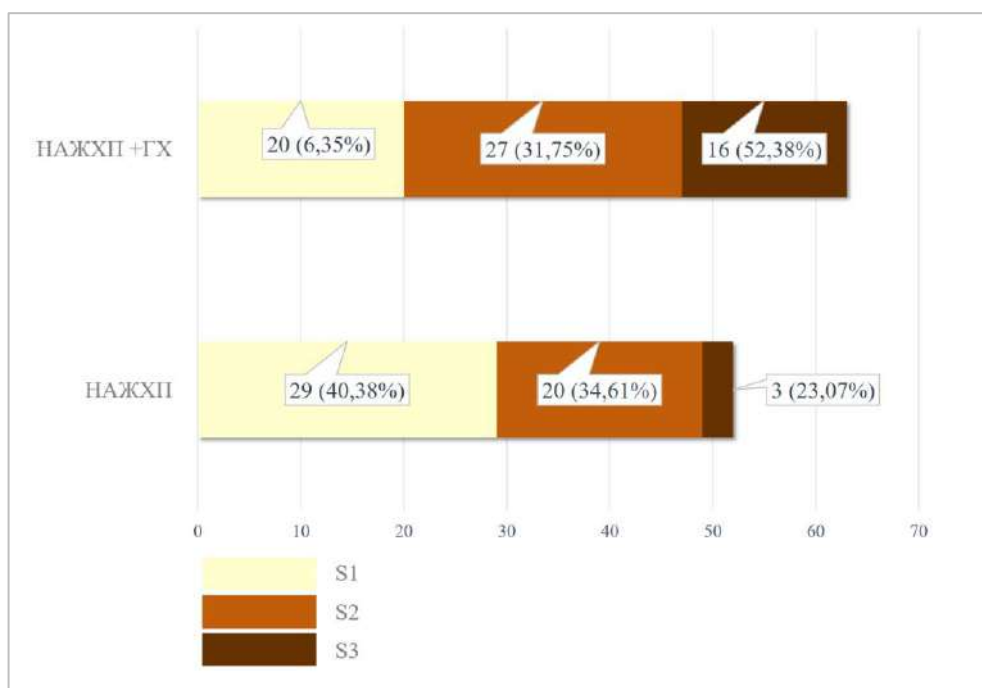


Рисунок 4.2.2. Розподіл пацієнтів за стадіями стеатозу печінки

За результатами ультразвукової стеатометрії серед обстежених з НАЖХП та ГХ було значно менше пацієнтів зі стеатозом S1 (31,75% проти 55,77% у групі з ізольованою НАЖХП; $df=1$, $\chi^2=6,723$, $p=0,010$), а кількість пацієнтів зі стеатозом S3 значно перевищувала результати групи порівняння (25,40% проти 5,77% у групі з ізольованою НАЖХП; $df=1$, $\chi^2=7,957$, $p=0,005$), і загалом у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ переважали випадки більш вираженого стеатозу ($df=2$, $\chi^2=10,635$, $p=0,005$) (рис. 4.2.2).

Пацієнти з НАЖХП та ГХ I стадії здебільшого мали S1 стадію стеатозу печінки, а у хворих на НАЖХП та ГХ II стадії – стадію S3. У пацієнтів з НАЖХП та ГХ 1 ступеня переважали випадки стеатозу на стадії S1, а у хворих на НАЖХП з ГХ 2 ступеня – на стадії S2 (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Розподіл пацієнтів з НАЖХП та ГХ за стадіями стеатозу печінки

Ступінь стеатозу	ГХ I стадії (n=21)		ГХ II стадії (n=42)		Значущість різниці (за критерієм χ^2)	
	n	%	n	%		
S1	15	71,42	5	11,90	df=1; $\chi^2=22,892$ p<0,001*	df=2 $\chi^2=25,125$ p<0,001*
S2	6	28,57	21	50,00	df=1; $\chi^2=2,625$ p=0,106	
S3	0	0,00	16	38,10	df=1; $\chi^2=10,723$ p=0,002*	
	ГХ 1 ступеня (n=19)		ГХ 2 ступеня (n=44)			
S1	16	84,21	4	9,09	df=1; $\chi^2=34,559$ p<0,001*	df=2 $\chi^2=35,147$ p<0,001*
S2	3	15,79	24	54,55	df=1; $\chi^2=8,139$ p=0,005*	
S3	0	0,00	16	36,36	df=1; $\chi^2=9,261$ p=0,003*	

Примітка: * – різниця є достовірною між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП ($p<0,05$).

Серед обстежених пацієнтів з надлишковою масою тіла тільки у групі з НАЖХП та ГХ було виявлено збільшення випадків виражених жирових змін печінки – стадії S2 та S3 ($df=2$, $\chi^2=11,719$, $p=0,003$ та $df=2$, $\chi^2=3,823$, $p=0,148$ для пацієнтів з ІМТ >25 кг/м² груп з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП відповідно) (рис. 4.2.3).

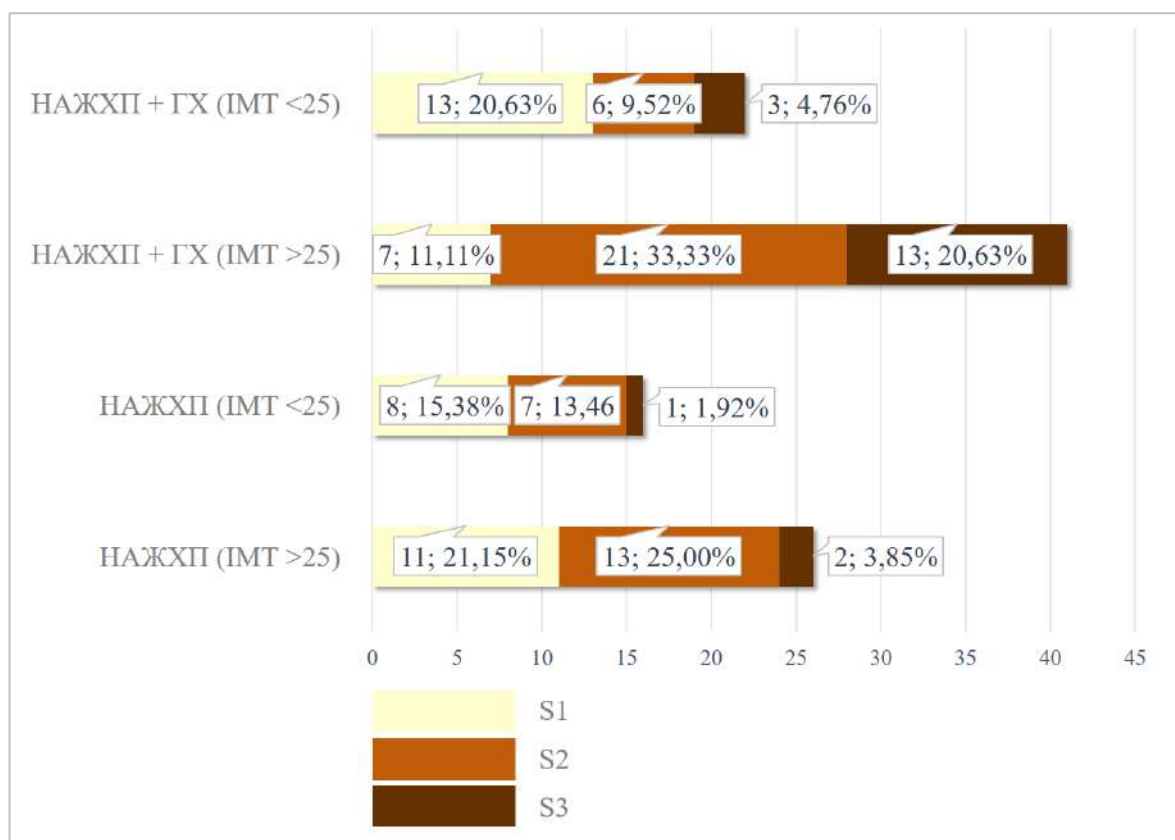


Рисунок 4.2.3. Розподіл хворих за стадіями стеатозу печінки залежно від ІМТ

Таблиця 4.2.3

Сумарний фізичний (PCS) та психічний (MCS) компоненти здоров'я за SF-36 у пацієнтів в залежності від стадій стеатозу печінки

Показ- ник	Група	Стадія стеатозу печінки			Значущість різниці між групами
		S1	S2	S3	
PCS	НАЖХП та ГХ	80,17 (95% ДІ 65,11; 81,64)	50,56 (95% ДІ 47,01; 60,83)	49,83 (95% ДІ 42,43; 61,53)	p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ =0,001* p ₂₋₃ =0,773
	НАЖХП	81,33 (95% ДІ 73,25; 82,95)	65,57 (95% ДІ 59,57; 72,22)	45,30 (95% ДІ -5,21; 118,84)	p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ =0,155 p ₂₋₃ =0,438
MCS	НАЖХП та ГХ	44,89 (95% ДІ 38,14; 52,78)	28,27 (95% ДІ 23,84; 35,68)	15,90 (95% ДІ 11,26; 30,06)	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,081
	НАЖХП	64,57 (95% ДІ 56,34; 66,52)	45,80 (95% ДІ 39,42; 54,16)	36,17 (95% ДІ -18,33; 98,15)	p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ =0,106 p ₂₋₃ =0,553

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами ($p < 0,05$);
 p_{1-2} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП;
 p_{1-3} – різниця між групою НАЖХП + ГХ і контрольною групою;
 p_{2-3} – різниця між групою з ізольованою НАЖХП і контрольною групою.

Сумарні оцінки ЯЖ за фізичним (PCS) та психічним (MCS) аспектами здоров'я суттєво знижувались з переходом від стеатозу S1 до S2 у всіх пацієнтів з НАЖХП, а за умови приєднання ГХ ментальне благополуччя також погіршувалось при прогресуванні стеатозу печінки до стадії S3 (табл. 4.2.3).

Отримані результати свідчили про більш виразні жирові зміни печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, які поглиблювались з прогресуванням супутньої гіпертонічної хвороби та підвищенням ризику ожиріння за індексом маси тіла, а також негативний вплив зазначених змін на якість життя пацієнтів.

4.3 Аналіз інтенсивності процесу фіброзування печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за даними зсувнохвильової еластографії

У пацієнтів з НАЖХП та ГХ були значно вищі ознаки фіброзу печінки за показником середньої жорсткості печінкової паренхіми (E) – 7,24 кПа (95% ДІ 7,09; 7,84) проти 5,97 кПа (95% ДІ 5,61; 6,53; $p<0,001$) у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та 5,02 кПа (95% ДІ 4,94; 5,21; $p<0,001$) серед представників групи контролю (рис. 4.3.1).

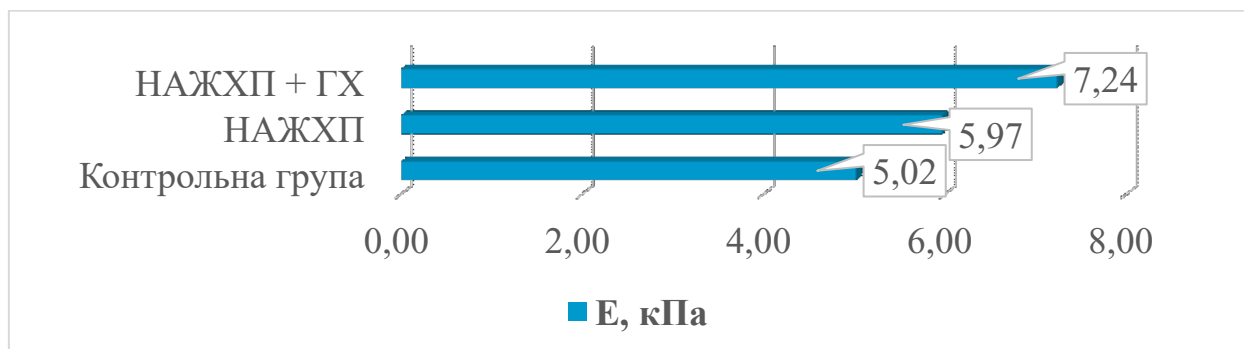


Рисунок 4.3.1. Результати еластографії (середня жорсткість паренхіми печінки, ЖПП, E) у обстежених пацієнтів

Під час аналізу результатів зсувнохвильової еластографії було виявлено, що у групі НАЖХП та ГХ менше пацієнтів без ознак фіброзу (6,35% проти 40,38% у групі з ізольованою НАЖХП; $df=1$, $\chi^2=19,396$, $p<0,001$) та суттєво більше пацієнтів з фіброзом та стадії F2 (52,38% проти 23,07% у групі з ізольованою НАЖХП; $df=1$, $\chi^2=10,270$, $p=0,002$), у пацієнтів з НАЖХП на тлі

ГХ переважали більш тяжкі ознаки фіброзу печінки ($df=2$, $\chi^2=24,206$, $p<0,001$). Стадії фіброзу печінки F4 за METAVIR (цирозу печінки) у пацієнтів, залучених до дослідження, виявлені не були (рис. 4.3.1).



Рисунок 4.3.1. Розподіл пацієнтів за стадіями фіброзу печінки

У обстежених з ГХ I стадії частіше виявляли F1 стадії фіброзу печінки, а у пацієнтів ГХ II стадії частіше реєстрували фібротичні зміни печінкової паренхіми на стадії F2 (табл. 4.3.1). У пацієнтів з НАЖХП та ГХ 1 ступеня частіше був фіброз печінки на стадії F1, а у пацієнтів з НАЖХП та ГХ 2 ступеня – на стадії F2 (табл. 4.3.2).

Таблиця 4.3.1
Розподіл пацієнтів з НАЖХП та ГХ I-II стадії за стадіями фіброзу печінки

Стадія фіброзу	ГХ I стадії (n=21)		ГХ II стадії (n=42)		Значущість різниці (за критерієм χ^2)	
	n	%	n	%		
F0	2	9,52	2	4,76	$df=1$; $\chi^2=0,534$ $p=0,465$	$df=3$ $\chi^2=20,509$ $p<0,001^*$
F1	14	66,66	6	14,29	$df=1$; $\chi^2=17,728$ $p<0,001^*$	
F2	5	23,81	28	66,66	$df=1$; $\chi^2=10,309$ $p=0,002^*$	
F3	0	0,00	6	14,29	$df=1$; $\chi^2=3,316$ $p=0,069$	

Примітка: * – різниця є достовірною між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП ($p<0,05$).

Таблиця 4.3.2

Розподіл пацієнтів з НАЖХП та ГХ 1-2 ступеня за стадіями фіброзу печінки

Стадія фіброзу	ГХ 1 ступеня (n=19)		ГХ 2 ступеня (n=44)		Значущість різниці (за критерієм χ^2)	
	n	%	n	%		
F0	1	5,26	3	6,82	df=1; $\chi^2=0,054$ p=0,817	df=3 $\chi^2=17,696$ p<0,001*
F1	13	68,42	7	15,91	df=1; $\chi^2=16,887$ p<0,001*	
F2	5	26,32	28	63,64	df=1; $\chi^2=7,410$ p=0,007*	
F3	0	0,00	6	13,64	df=1; $\chi^2=2,864$ p=0,091	

Примітка: * – різниця є достовірною між групою НАЖХП + ГХ і групою з ізольованою НАЖХП (p<0,05).

Серед обстежених пацієнтів з надлишковою масою тіла тільки у групі з НАЖХП та ГХ частіше спостерігались випадки більш вираженого фіброзу печінки – стадії F2 та F3 (df=3, $\chi^2=14,311$, p=0,003 та df=3, $\chi^2=6,556$, p=0,088 для пацієнтів з ІМТ >25 кг/м² груп з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП відповідно) (рис. 4.3.2).

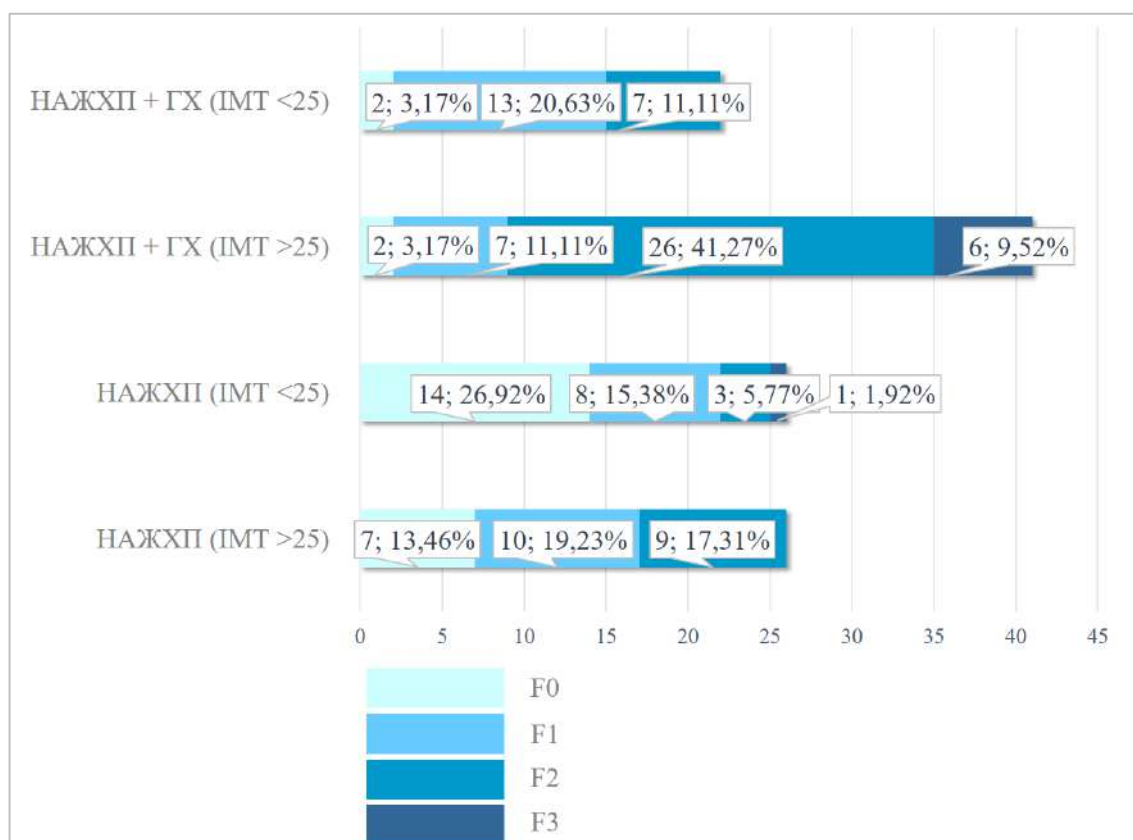


Рисунок 4.3.2. Розподіл пацієнтів за стадіями фіброзу печінки залежно від ІМТ

Суб'єктивне погіршення фізичного та психічного благополуччя спостерігалось у пацієнтів з НАЖХП за умови прогресування фіброзу печінки, причому у пацієнтів з супутньою НАЖХП значущі зміни відбувались при розвитку вираженого фіброзу печінки (стадія F3). Розвиток мінімальних (F1) та помірних (F2) фібротичних змін, у свою чергу, не супроводжувався суттєвими відхиленнями ЯЖ пацієнтів з НАЖХП та ГХ (табл. 4.3.3).

Таблиця 4.3.3

Сумарний фізичний (PCS) та психічний (MCS) компоненти здоров'я за SF-36 у пацієнтів в залежності від стадій фіброзу печінки

Показ- ник	Група	Стадія фіброзу печінки				Значущість різниці між групами
		F0	F1	F2	F3	
PCS	НАЖХП та ГХ	72,97 (95% ДІ 54,50; 92,10)	77,28 (95% ДІ 62,05 79,09)	50,98 (95% ДІ 50,91; 62,54)	0,15 (95% ДІ 23,76; 35,78)	p ₁₋₂ =0,969 p ₁₋₃ =0,060 p ₁₋₄ =0,014* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*
	НАЖХП	79,05 (95% ДІ 72,21; 83,67)	77,47 (95% ДІ 67,75; 81,08)	57,05 (95% ДІ 48,93; 68,48)	72,65 (95% ДІ 72,65; 72,65)	p ₁₋₂ =0,360 p ₁₋₃ =0,002* p ₂₋₃ =0,013*
MCS	НАЖХП та ГХ	35,75 (95% ДІ 10,57; 77,98)	47,43 (95% ДІ 35,96; 51,79)	28,27 (95% ДІ 24,22; 33,90)	3,89 (95% ДІ -0,09; 9,93)	p ₁₋₂ =0,615 p ₁₋₃ =0,136 p ₁₋₄ =0,001* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*
	НАЖХП	65,00 (95% ДІ 57,35; 69,10)	57,21 (95% ДІ 47,07; 62,57)	38,84 (95% ДІ 31,62; 49,90)	33,34 (95% ДІ 33,34; 33,34)	p ₁₋₂ =0,083 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,017*

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами (p<0,05);

p₁₋₂ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F0 і F1;

p₁₋₃ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F0 і F3;

p₁₋₄ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F0 і F4;

p₂₋₃ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F1 і F3;

p₂₋₄ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F1 і F4;

p₃₋₄ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F2 і F4.

Отримані результати свідчили про більшу виразність фібротичних змін печінки у пацієнтів з приєднанням ГХ до НАЖХП та поглиблення даних девіацій з прогресуванням супутньої гіпертонічної хвороби та підвищення ризику розвитку ожиріння, що негативно позначалось на якості життя пацієнтів з даною коморбідністю.

За матеріалами даного розділу опубліковано:

1. Рождественська А.О. Ультрасонографічний профіль маніфестації неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / А.О. Рождественська // Український терапевтичний журнал. – 2021. – № 1. – С. 26-34.
2. Zhelezniakova N.M., Rozhdestvenska A.O., Stepanova O.V. Diagnostic and prognostic potential of kallistatin in assessment of liver parenchyma changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension kallistatin in patients with NAFLD and hypertension / N.M. Zhelezniakova, A.O. Rozhdestvenska, O.V. Stepanova // Imaging. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 152-159. doi:10.1556/1647.2021.00046.
3. Рождественська А.О., Железнякова Н.М. Кластерний аналіз як метод оцінки тяжкості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / А.О. Рождественська, Н.М. Железнякова // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Т. 6, № 5 (33). – С. 239-246.

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ КАЛІСТАТИНУ У ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП ТА ГХ

5.1 Взаємозалежності калістатину та інших біомаркерів з клініко-лабораторними характеристиками у пацієнтів з НАЖХП та ГХ

Було виявлено, що у пацієнтів з НАЖХП та ГХ захисна активність калістатину була значно нижчою, ніж у групі з ізольованим перебігом НАЖХП: плазматичні рівні біомаркера становили 65,03 нг/мл (95% ДІ 61,38; 68,68) та 83,42 нг/мл (95% ДІ 81,89; 84,94) відповідно, $p < 0,001$. У той же час рівень протизапального протеїну у групі контролю був найвищим та становив 111,70 нг/мл (95% ДІ 106,14; 113,22), $p < 0,001$ (рис. 5.1.1).

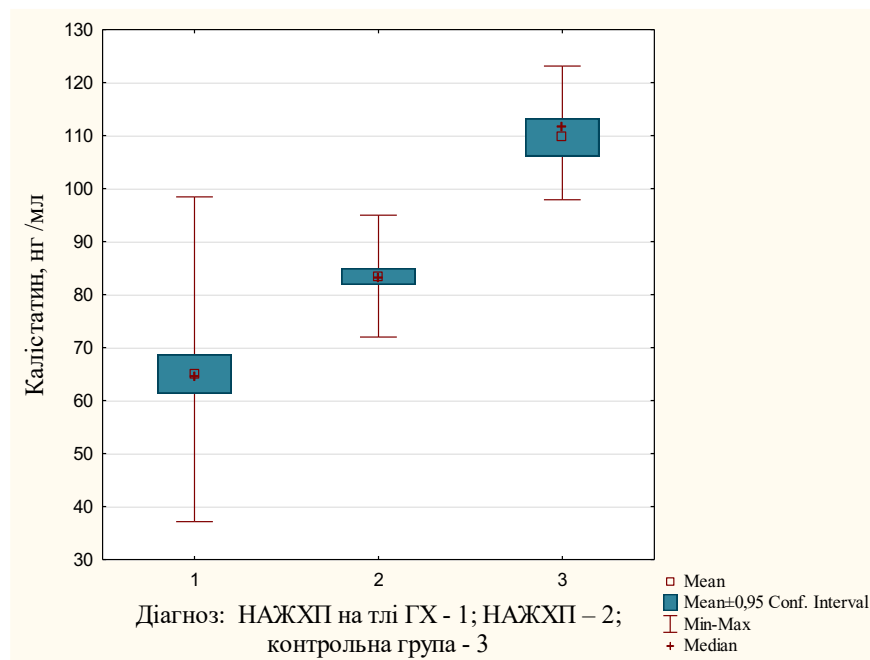


Рисунок 5.1.1. Рівні калістатину у обстежених пацієнтів

Рівень протизапального IL-10 сягав максимальних значень у групі контролю (16,19 пг/мл (95% ДІ 15,15; 17,74)), що було вище, ніж у групі з ізольованою НАЖХП (14,34 пг/мл (95% ДІ 13,27; 14,34), $p < 0,001$) та у групі з НАЖХП та ГХ (12,69 пг/мл (95% ДІ 11,93; 12,95), $p < 0,001$).

Спостерігалось підвищення рівня IL-1 β у пацієнтів з ізольованою НАЖХП у порівнянні з групою контролю (15,72 пг/мл (95% ДІ 15,25; 17,44) проти 8,26 (95% ДІ 7,79; 8,46) відповідно, $p < 0,001$), а у групі з НАЖХП та ГХ

активність цитокіну була ще вищою (17,55 пг/мл (95% ДІ 17,06; 19,73), $p < 0,001$). У пацієнтів з НАЖХП та ГХ медіана рівня С-реактивного протеїну становила 7,90 мг/л (95% ДІ 7,96-8,75), у хворих із ізольованим перебігом НАЖХП – 6,55 мг/л (95% ДІ 6,47-7,57, $p < 0,001$). Ці результати перевищували контрольні значення (2,07 мг/л (95% ДІ 1,83-2,85 мг/л)) у 3,8 ($p < 0,001$) та 3,2 ($p < 0,001$) рази відповідно (рис. 5.1.2).

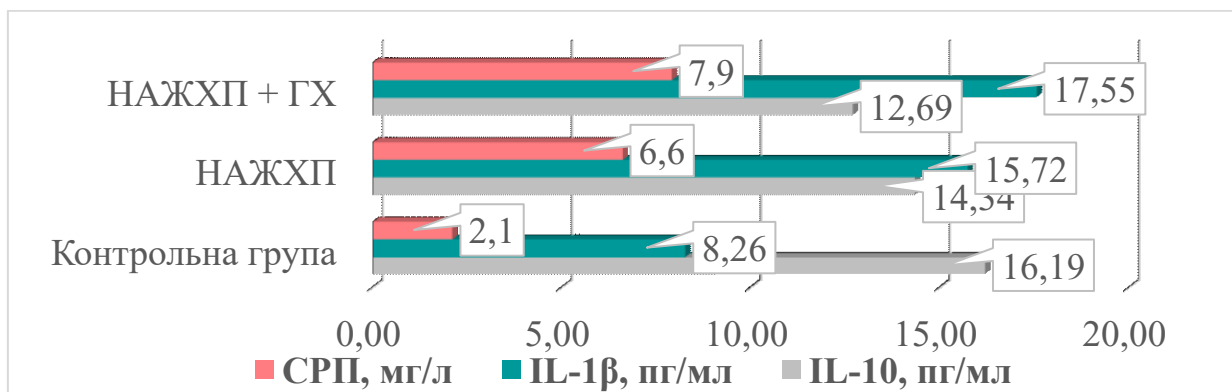


Рисунок 5.1.2. Рівні СРП, IL-1β та IL-10 у обстежених пацієнтів

Рівень калістатину у пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії становив 71,82 нг/мл (95% ДІ 70,16; 79,51), що було достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії 58,62 нг/мл (95% ДІ 55,81; 64,45), $p < 0,001$. Рівні IL-1β були вище у пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії (19,47 пг/мл (95% ДІ 17,93; 21,37) проти 14,65 пг/мл (95% ДІ 14,16; 17,63) у обстежених з НАЖХП та ГХ I стадії, $p = 0,010$). У пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії також були підвищені рівні СРП (8,2 мг/л (95% ДІ 8,8; 11,2)) у порівнянні з НАЖХП та ГХ I стадії (7,1 мг/л (95% ДІ 6,42; 8,80), $p = 0,017$) (рис. 5.1.3).

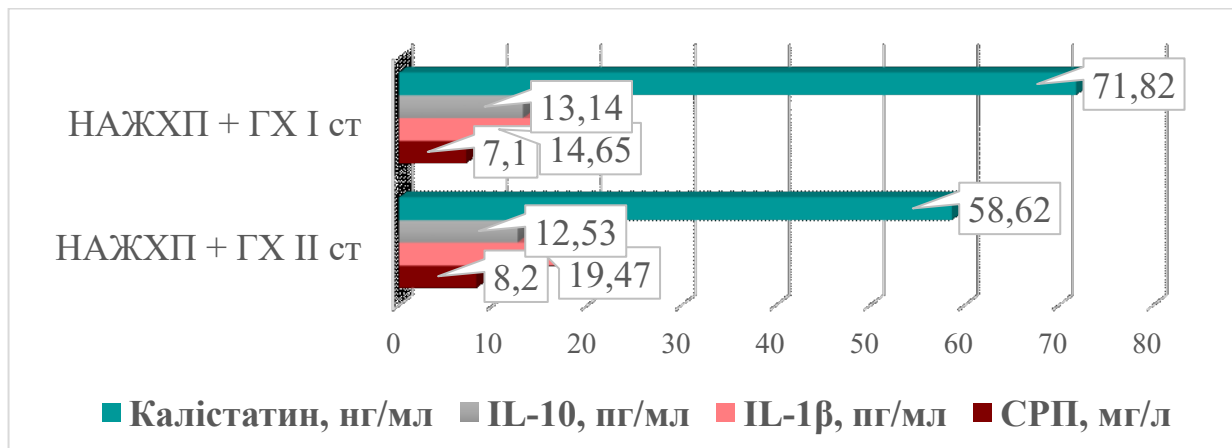


Рисунок 5.1.3. Рівні біомаркерів у пацієнтів в залежності від стадії ГХ

Різниця між вмістом калістатину була між пацієнтами з НАЖХП та ГХ II стадії, 1 ступеня і НАЖХП та ГХ II стадії, 2 ступеня ($p=0,011$) (табл. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

Рівні біомаркерів у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії та ступеня ГХ

Маркер	ГХ I стадії (n = 21)		Значущість різниці між групами	ГХ II стадії (n = 42)		Значущість різниці між групами
	1 ступеня (n = 16)	2 ступеня (n = 5)		1 ступеня (n = 3)	2 ступеня (n = 39)	
Каліста-тин, нг/мл	74,76 (95% ДІ 71,12; 80,46)	72,69 (95% ДІ 60,25; 78,09)	$p=0,201$	81,25 (95% ДІ 67,91; 94,09)	60,40 (95% ДІ 56,79; 64,01)	$p=0,011^*$
IL-10, пг/мл	13,57 (95% ДІ 12,17; 14,05)	12,56 (95% ДІ 11,15; 13,61)	$p=0,231$	14,00 (95% ДІ 11,79; 16,53)	12,41 (95% ДІ 11,34; 12,70)	$p=0,050$
IL-1 β , пг/мл	14,35 (95% ДІ 13,40; 16,39)	19,57 (95% ДІ 12,68; 25,47)	$p=0,867$	13,51 (95% ДІ 3,46; 28,99)	19,75 (95% ДІ 18,12; 21,71)	$p=0,810$
СРП, мг/л	7,1 (95% ДІ 6,1; 9,1)	8,9 (95% ДІ 5,19; 10,33)	$p=0,591$	6,6 (95% ДІ -0,46; 16,86)	8,3 (95% ДІ 8,86; 11,37)	$p=0,272$

Примітка: * – різниця є достовірною між пацієнтами з НАЖХП на тлі ГХ II стадії I і 2 ступеня ($p < 0,05$).

Було виявлено суттєві відмінності вмісту калістатину ($p<0,001$), цитокінового статусу ($p=0,037$ та $p=0,012$ для IL-1 β та IL-10 відповідно) та СРП ($p<0,001$) за умови збільшенням ІМТ у групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

У пацієнтів з надлишковою масою тіла з групи ізольованого перебігу НАЖХП суттєво змінювались у бік зменшення тільки плазматичні рівні калістатину ($p=0,002$) (рис. 5.1.4).

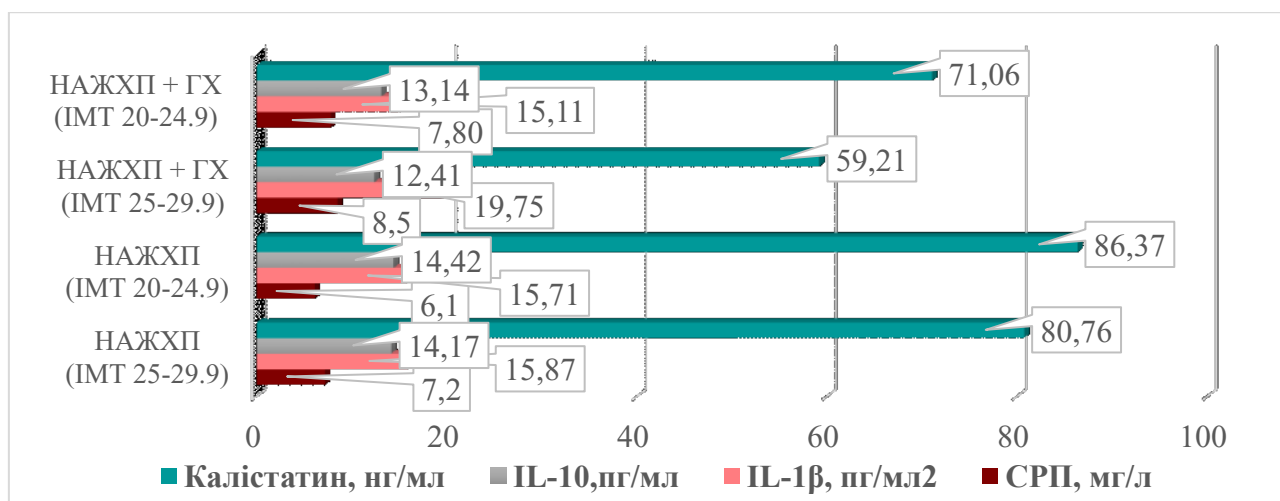


Рисунок 5.1.4. Рівні біомаркерів у пацієнтів з НАЖХП в залежності від ІМТ

З прогресуванням тяжкості ГХ баланс прозапальних та захисних систем у пацієнтів з НАЖХП суттєво змінювався. Так, з прогресуванням стадії ГХ суттєво знижувався рівень калістатину ($r=-0,52$), і підвищувалась активність IL-1 β ($r=0,33$) та рівень СРП ($r=0,29$). При зростанні ступеня ГХ спостерігалось суттєве зменшення протизапальної активності калістатину та IL-10 ($r=-0,52$ та $r=-0,32$ відповідно), підвищення агресивного впливу IL-1 β ($r=0,42$) та маркера запалення СРП ($r=0,27$). Також на виразність запального процесу мали прямий вплив показники АТ ($r=0,53$ та $r=0,48$ для взаємозалежностей СРП з САТ і ДАТ відповідно) та меншою мірою – додатковий кардіоваскулярний ризик ($r=0,24$ для СРП) у групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ. Звертала на себе увагу наявність зворотніх кореляційних залежностей між індикаторами надлишкової маси тіла та протизапальними біомаркерами у пацієнтів з НАЖХП. Рівень калістатину суттєво знижувався з підвищенням ІМТ у пацієнтів як з НАЖХП та ГХ ($r=-0,58$; $p<0,001$), так і з ізольованим перебігом НАЖХП ($r=-0,54$; $p=0,002$), а за умови приєднання ГХ до НАЖХП у пацієнтів спостерігалось зменшення сили протизапального захисту IL-10 ($r=-0,27$). Водночас зі збільшенням маси тіла у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП підвищувалась активність IL-1 β ($r=0,32$).

Також були виявлені прямі кореляції між рівнем тромбоцитів та плазматичним вмістом калістатину ($r=0,30$) та IL-10 ($r=0,29$), а зворотній зв'язок з ознаками тромбоцитопенії у пацієнтів з НАЖХП та ГХ проявляв рівень СРП ($r=-0,56$). З підвищенням глікемії та рівня глікованого гемоглобіну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігається зниження рівня калістатину ($r=-0,31$, $r=-0,28$ відповідно) та підвищення вмісту СРП ($r=0,49$ та $r=0,51$ відповідно). Суттєві девіації вмісту біомаркерів відбувались за умови збільшення НОМА-ІР у пацієнтів з НАЖХП та ГХ: були визначені зворотні кореляції з рівнем калістатину ($r=-0,29$), а прямі – з вмістом IL-1 β ($r=0,31$) та СРП ($r=0,60$). У групі з ізольованою НАЖХП спостерігались тільки кореляції калістатину з рівнем глюкози ($r=-0,31$) та рівня СРП з НОМА-ІР ($r=0,38$).

Таблиця 5.1.2.

Кореляції між рівнями біомаркерів з іншими параметрами пацієнтів

Параметр	НАЖХП та ГХ (n = 63)				НАЖХП (n = 52)			
	КС	ІЛ-10	ІЛ-1 β	СРП	КС	ІЛ-10	ІЛ-1 β	СРП
Вік	0,00	0,14	-0,05	0,17	-0,33*	-0,16	0,22	-0,27
Стадія ГХ	-0,52*	-0,19	0,33*	0,29*	-	-	-	-
Ступінь ГХ	-0,52*	-0,32*	0,42*	0,27*	-	-	-	-
Додатковий ризик	-0,18	-0,05	0,17	0,24*	-	-	-	-
Давність НАЖХП	-0,09	0,04	-0,04	-0,26*	-0,17	-0,20	0,21	-0,03
Давність ГХ	-0,17	0,00	0,03	0,28*	-	-	-	-
САТ	-0,30*	-0,17	0,15	0,53*	-0,09	0,10	0,04	0,07
ДАТ	-0,11	-0,05	-0,04	0,48*	0,17	0,08	-0,15	0,02
ЧСС	-0,13	-0,32*	0,11	0,17	0,07	0,11	-0,07	0,01
ІМТ	-0,58*	-0,27*	0,32*	0,41*	-0,54*	-0,09	0,11	0,10
ОТ	0,14	0,12	0,04	0,04	-0,06	0,00	0,03	0,06
ОС	0,19	0,09	-0,09	0,06	-0,15	-0,24	-0,04	0,07
ІТС	0,02	0,06	0,10	0,23	-0,05	0,08	0,05	0,12
ІТЗ	0,02	0,03	0,10	0,42*	-0,10	0,01	0,09	0,08
Тромбоцити	0,30*	0,29*	-0,03	-0,56*	0,05	-0,01	0,07	-0,13
ШОЕ	-0,08	-0,11	0,02	0,27*	-0,03	-0,04	0,22	0,56*
Глюкоза	-0,43*	0,01	0,19	0,49*	-0,31*	-0,16	0,24	0,15
HbA1c	-0,28*	0,05	0,07	0,51*	-0,01	-0,16	0,23	0,00
Інсулін	-0,19	-0,18	0,15	0,45*	-0,04	-0,02	-0,08	0,17
НОМА-IR	-0,29*	-0,20	0,31*	0,60*	-0,14	-0,09	-0,01	0,38*
АЛТ	-0,69*	-0,01	0,07	0,04	-0,42*	-0,23	0,17	0,21
АСТ	-0,55*	0,00	-0,02	0,33*	-0,37*	-0,28*	0,15	-0,09
ГГТП	-0,43*	-0,17	0,17	0,25*	-0,37	0,00	0,07	0,15
ЛФ	-0,47*	-0,01	0,01	-0,09	-0,27*	0,20	-0,18	0,10
Білірубін загальний	-0,43*	-0,28*	0,41*	0,53*	-0,25	-0,19	0,15	0,39*
Тимолова проба	-0,41*	-0,27*	0,35*	0,25*	-0,29*	-0,14	-0,06	0,24
ЗХ	0,09	0,21	-0,07	0,60*	-0,13	-0,15	-0,02	0,48*
ХС ЛПНЩ	-0,01	0,13	0,02	0,46*	-0,08	-0,20	0,08	0,35*
ХС ЛПДНЩ	0,09	0,14	0,11	0,61*	-0,38*	-0,30*	0,23	0,48*
ХС ЛПВП	-0,13	0,16	-0,46*	-0,46*	0,05	0,10	-0,09	-0,42*
КА	0,16	0,35*	-0,11	0,35*	-0,12	-0,21	0,11	0,28*
ТГ	-0,50*	0,23	0,42*	0,42*	-0,20	-0,03	0,15	0,37*

Примітка: * — кореляційні зв'язки статистично значущі ($p < 0,05$).

Звертали на себе увагу зворотні кореляції між рівнем калістатину та АЛТ ($r = -0,69$) і АСТ ($r = -0,55$) у групі з НАЖХП та ГХ, у той час як відповідні взаємозалежності у групі з ізольованим перебігом НАЖХП були меншої сили ($r = -0,42$ та $r = -0,37$ відповідно). Також у всіх пацієнтів із НАЖХП виявлено зворотний зв'язок між рівнем калістатину та ЛФ і результатами тимолової проби, а залежності між рівнем калістатину та ГГТП ($r = -0,43$) виявлено лише

у групі з НАЖХП та ГХ. Окрім того, у пацієнтів було визначено прямі кореляції маркерів запалення з рівнями ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ТГ, а зворотні – з рівнем ХС ЛПВЩ також активніше проявлялись у групі з НАЖХП та ГХ (табл. 5.1.2).

Отже, патологічні зміни досліджуваних біомаркерів були більш значущими у пацієнтів з НАЖХП та ГХ та певною мірою відображали інтенсивність патології печінки, змін вуглеводного та ліпідного метаболізму.

5.2 Діагностичний потенціал калістатину та інших біомаркерів у порівнянні з іншими неінвазивними методами оцінки стеатозу та фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ

Оцінка взаємозалежностей між рівнями досліджуваних цитокінів та С-реактивним протеїном виявила, що зворотні взаємозалежності між плазматичними рівнями калістатину і СРП були дуже сильними ($r=-0,89$) і сильними ($r=-0,61$) у групах з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП відповідно. У групі з ізольованою НАЖХП зворотні кореляційні зв'язки між протизапальним цитокіном ІЛ-10 та СРП були визначені як слабкі ($r=-0,30$), а статистично значущих взаємозалежностей між ІЛ-1 β та СРП виявлено не було ($p=0,143$). У той же час було знайдено сильні кореляції з СРП у пацієнтів з НАЖХП та ГХ: прямі – для ІЛ-1 β та зворотні – для ІЛ-10 ($r=0,61$ і $r=-0,69$ відповідно) (рис. 5.2.1).

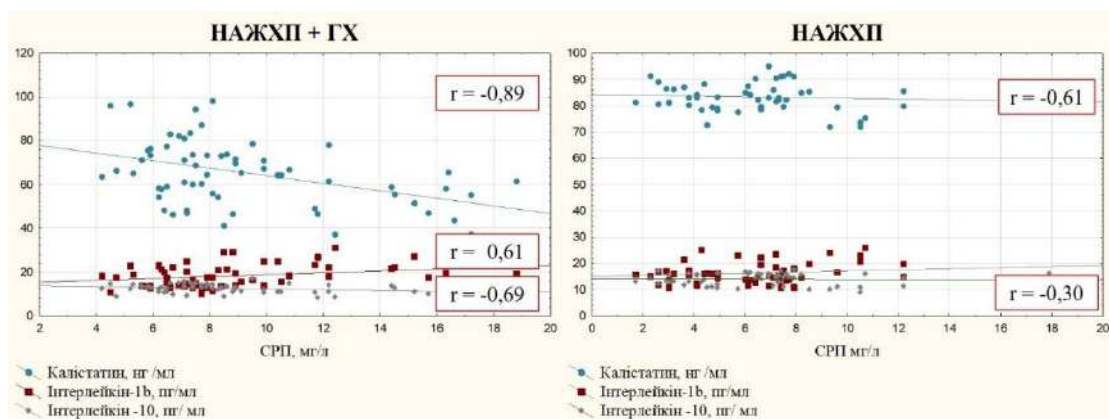


Рисунок 5.3.1. Співвідношення між рівнями калістатину, цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-10 і вмістом С-реактивного протеїну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ

Також було виявлено сильні кореляції між рівнем калістатину та досліджуваними цитокінами у групі з НАЖХП та ГХ ($r=0,74$ з IL-10 та $r=-0,65$ з IL-1 β), у той час як у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП відповідні кореляції були розцінені як помірні ($r=0,51$ та $r=-0,54$ для калістатину з IL-10 та IL-1 β відповідно) (рис. 5.3.2).

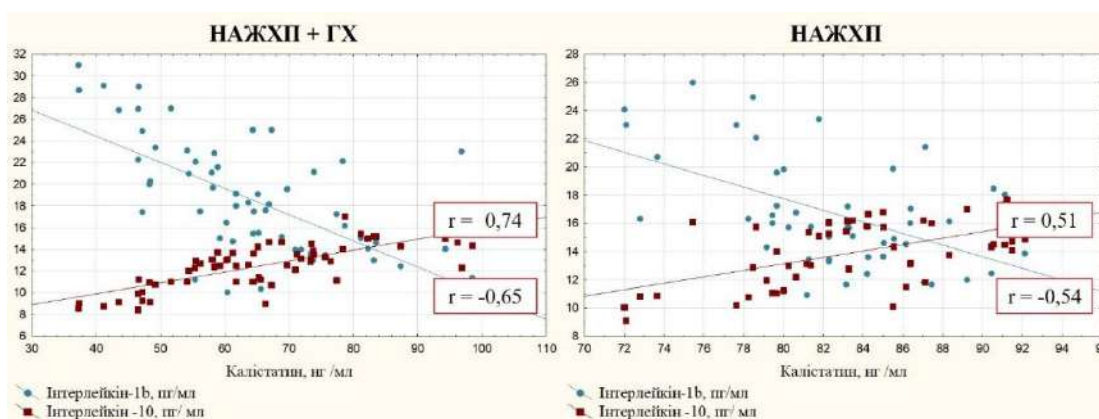


Рисунок 5.2.2. Кореляції між рівнями біомаркерів у обстежених

Також були виявлені статистично значущі кореляції між рівнями біомаркерів та значеннями неінвазивних індексів стеатозу та фіброзу печінки. Так, зниження рівнів калістатину ймовірно було асоційованим з прогресуванням фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП, причому за умови приєднання супутньої ГХ відповідні взаємозалежності були визначені як сильні ($r=-0,70$, $r=-0,67$; $r=-0,64$ з NFS, FIB-4 та APRI відповідно).

Помірні зворотні взаємозалежності тестів з рівнем IL-10 та прямі з IL-1 β та СРП були дещо вище у групі з НАЖХП та ГХ (табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

Коефіцієнти кореляції між калістатином, цитокінами, СРП та індексами стеатозу і фіброзу печінки у обстежених пацієнтів

Тест	НАЖХП + ГХ (n = 63)				НАЖХП (n = 52)			
	КС	IL-10	IL-1 β	СРП	КС	IL-10	IL-1 β	СРП
NFS	-0,70*	-0,28*	0,29*	0,45	-0,48*	-0,26*	0,06	0,44*
FIB-4	-0,67*	-0,39*	-0,04	0,40	-0,43*	-0,30*	0,07	0,33*
APRI	-0,64*	-0,30*	0,06	0,52	-0,32*	-0,27*	-0,08	0,48*

Примітка: * — кореляційні зв'язки статистично значущі ($p < 0,05$).

Звертали на себе увагу сильні зворотні кореляційні зв'язки між калістатином та значенням КЗ ($r=-0,66$) і середньою ЖПП ($r=-0,76$) у групі пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ. У групі пацієнтів з ізольованою НАЖХП зв'язок калістатину з показником жирової інфільтрації печінки був розцінений як зворотній середньої сили ($r=-0,56$), а з показником фіброзування печінки – як зворотній сильний ($r=-0,68$). Кореляції між IL-10 та показниками змін печінкової паренхіми також були зворотніми та помірними у пацієнтів з НАЖХП та ГХ ($r=-0,43$ з КЗ та $r=-0,58$ з ЖПП), а в ізольованій групі НАЖХП вони були менш вираженими ($r=-0,44$ та $r=-0,39$ відповідно).

Визначення співвідношення між цитокінами та показниками стану паренхіми печінки у пацієнтів з коморбідною НАЖХП показало прямі помірні кореляції між IL-1 β та показниками стеатозу ($r=0,53$) та фіброзу печінки ($r=0,53$), тоді як у групі з ізольованим перебігом НАЖХП відповідні взаємозалежності були визначені як слабкі ($r=0,39$ і $r=0,30$ відповідно). Рівень СРП проявляв однакові кореляції з вираженістю стеатозу печінки у обох груп пацієнтів ($r=0,33$), і з такою ж силою проявляв залежності з показниками фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ ($r=0,33$) (табл. 5.2.2).

Таблиця 5.2.2

Коефіцієнти кореляції між біомаркерами і результатами стеатометрії та еластографії у обстежених пацієнтів

Показник	НАЖХП + ГХ (n = 63)				НАЖХП (n = 52)			
	КС	IL-10	IL-1 β	СРП	КС	IL-10	IL-1 β	СРП
Коефіцієнт затухання	-0,66*	-0,43*	0,53*	0,33*	-0,56*	-0,44*	0,39*	0,33*
Середня ЖПП	-0,76*	-0,58*	0,53*	0,33*	-0,68*	-0,39*	0,30*	0,22

Примітка: * — кореляційні зв'язки статистично значущі ($p < 0,05$).

У групі з НАЖХП та ГХ було визначено прогресивне зниження калістатину з прогресуванням стеатозу печінки, однак у пацієнтів з ізольованою НАЖХП рівні маркеру були нижче тільки у підгрупі зі стеатозом S2 у порівнянні з S1 за NAS. Рівень IL-10 також знижувався у пацієнтів з НАЖХП та ГХ зі збільшенням вираженості стеатозу печінки як зі стадії S1 до

S2 ($p=0,030$), так і зі стадії S2 до S3 ($p=0,036$), а у групі з ізольованою НАЖХП зниження активності протеїну відбувалось при прогресуванні стеатозу від стадії S1 до S2 ($p<0,001$).

Було визначено підвищення активності IL-1 β у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ при прогресуванні жирової дистрофії як зі стадії S1 до S2 ($p=0,041$), так і зі стадії S2 до S3 ($p=0,014$), відповідні зміни у групі з ізольованим перебігом НАЖХП спостерігались тільки при поглибленні стеатозу від стадії S1 до S2 ($p=0,006$) (табл. 5.2.3).

Таблиця 5.2.3

Рівні цитокінів у обстежених в залежності від стадії стеатозу печінки за NAS

Показ- ник	Стадія стеато- зу	НАЖХП + ГХ (n=63)	Значущість різниці між групами	Стадія стеатозу	НАЖХП (n=52)	Значущість різниці між групами
КС, нг/мл	S1 (n=20)	73,65 (95% ДІ 71,56; 79,68)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,002^*$	S1 (n=29)	85,03 (95% ДІ 84,42; 87,77)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}=0,137$ $p_{2-3}=0,616$
	S2 (n=27)	61,68 (95% ДІ 59,55; 70,21)		S2 (n=30)	79,83 (95% ДІ 78,21; 82,19)	
	S3 (n=16)	49,96 (95% ДІ 46,00; 58,11)		S3 (n=3)	75,43 (95% ДІ 56,33; 101,49)	
IL-1β, пг/мл	S1 (n=20)	14,35 (95% ДІ 14,09; 17,45)	$p_{1-2}=0,041^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,014^*$	S1 (n=29)	14,62 (95% ДІ 13,74; 16,34)	$p_{1-2}=0,006^*$ $p_{1-3}=0,196$ $p_{2-3}=0,523$
	S2 (n=27)	18,21 (95% ДІ 15,92; 19,73)		S2 (n=30)	16,49 (95% ДІ 16,06; 19,21)	
	S3 (n=16)	21,96 (95% ДІ 19,71; 25,60)		S3 (n=3)	23,00 (95% ДІ 2,04; 38,63)	
IL-10, пг/мл	S1 (n=20)	13,60 (95% ДІ 12,57; 14,19)	$p_{1-2}=0,030^*$ $p_{1-3}=0,002^*$ $p_{2-3}=0,036^*$	S1 (n=29)	15,32 (95% ДІ 14,23; 15,54)	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}=0,800$ $p_{2-3}=0,390$
	S2 (n=27)	12,51 (95% ДІ 11,82; 13,19)		S2 (n=30)	11,74 (95% ДІ 11,54; 13,39)	
	S3 (n=16)	11,12 (95% ДІ 10,03; 12,18)		S3 (n=3)	16,12 (95% ДІ 3,33; 24,83)	

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами ($p<0,05$);

p_{1-2} – різниця між пацієнтами зі стеатозом печінки на стадіях S1 і S2;

p_{1-3} – різниця між пацієнтами зі стеатозом печінки на стадіях S1 і S3;

p_{2-3} – різниця між пацієнтами зі стеатозом печінки на стадіях S2 і S3.

У пацієнтів з НАЖХП та ГХ було визначено зменшення вмісту калістатину з прогресуванням фіброзу печінки зі стадії F0 до F3, а у пацієнтів з ізольованою НАЖХП аналогічні зміни спостерігались тільки до стадії F2.

Було виявлено підвищення активності IL-1 β з різким зниженням вмісту IL-10 у пацієнтів з НАЖХП та ГХ при прогресування фіброзу печінки зі стадії F2, у той час як у групі з ізольованою НАЖХП суттєва різниця вмісту цитокінів спостерігалась лише серед пацієнтів з F2 і F3 фіброзом печінки (табл. 5.2.4).

Таблиця 5.2.4

Рівні цитокінів у обстежених в залежності від стадії фіброзу за METAVIR

Показ- ник	Стадія фіброзу	НАЖХП + ГХ (n=63)	Значущість різниці між групами	Стадія фіброзу	НАЖХП (n=52)	Значущість різниці між групами
КС, нг/мл	F0 (n = 4)	95,51 (95% ДІ 86,42; 101,98)	p ₁₋₂ = 0,004* p ₁₋₃ = 0,001* p ₁₋₄ = 0,014* p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ = 0,001*	F0 (n = 21)	87,43 (95% ДІ 85,90; 89,61)	p ₁₋₂ < 0,001* p ₁₋₃ < 0,001* p ₁₋₄ = 1,000 p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ = 1,000 p ₃₋₄ = 1,000
	F1 (n = 20)	73,37 (95% ДІ 69,80; 77,08)		F1 (n = 18)	82,27 (95% ДІ 81,45; 83,66)	
	F2 (n = 33)	59,21 (95% ДІ 56,72; 63,91)		F2 (n = 12)	78,43 (95% ДІ 75,17; 80,95)	
	F3 (n = 6)	43,84 (95% ДІ 37,33; 49,65)		F3 (n = 1)	72,00 (95% ДІ 72,00; 72,00)	
IL-1β, пг/мл	F0 (n = 4)	13,26 (95% ДІ 6,78; 23,72)	p ₁₋₂ = 0,561 p ₁₋₃ = 0,179 p ₁₋₄ = 0,014* p ₂₋₃ = 0,011* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ < 0,001*	F0 (n = 21)	15,02 (95% ДІ 13,60; 16,96)	p ₁₋₂ = 0,757 p ₁₋₃ = 0,009* p ₁₋₄ = 1,000 p ₂₋₃ = 0,014* p ₂₋₄ = 1,000 p ₃₋₄ = 1,000
	F1 (n = 20)	14,34 (95% ДІ 13,88; 17,69)		F1 (n = 18)	15,00 (95% ДІ 13,94; 16,85)	
	F2 (n = 33)	18,34 (95% ДІ 17,10; 20,14)		F2 (n = 12)	18,25 (95% ДІ 16,39; 21,57)	
	F3 (n = 6)	27,89 (95% ДІ 25,77; 30,18)		F3 (n = 1)	24,11 (95% ДІ 24,11; 24,11)	
IL-10, пг/мл	F0 (n = 4)	14,34 (95% ДІ 12,14; 15,87)	p ₁₋₂ = 0,333 p ₁₋₃ = 0,087* p ₁₋₄ = 0,014* p ₂₋₃ = 0,045* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ < 0,001*	F0 (n = 21)	14,75 (95% ДІ 13,88; 15,61)	p ₁₋₂ = 0,382 p ₁₋₃ = 0,013* p ₁₋₄ = 1,000 p ₂₋₃ = 0,024* p ₂₋₄ = 1,000 p ₃₋₄ = 1,000
	F1 (n = 20)	13,43 (95% ДІ 12,51; 14,07)		F1 (n = 18)	14,73 (95% ДІ 13,36; 15,12)	
	F2 (n = 33)	12,56 (95% ДІ 11,70; 12,90)		F2 (n = 12)	11,07 (95% ДІ 10,61; 13,92)	
	F3 (n = 6)	8,91 (95% ДІ 8,20; 10,19)		F3 (n = 1)	10,05 (95% ДІ 10,05; 10,05)	

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами (p<0,05);

p₁₋₂ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F0 і F1;

p₁₋₃ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F0 і F2;

p₁₋₄ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F0 і F3;

p₂₋₃ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F1 і F2;

p₂₋₄ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F1 і F3;

p₃₋₄ – різниця між пацієнтами з фіброзом печінки F2 і F3.

Визначені девіації можуть свідчити про додатковий негативний вплив ГХ на активність протизапальних властивостей калістатину у пацієнтів з НАЖХП з поглибленням жирових та фібротичних змін печінкової паренхіми.

За матеріалами даного розділу опубліковано:

1. Zhelezniakova N., Rozhdestvenska A. Diagnostic capabilities of kallistatin, IL-10 and IL-1 β in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension / N. Zhelezniakova, A. Rozhdestvenska // *Maltepe Tıp Dergisi*. – 2021. – Т. 13, №. 2. – P. 61-69.
2. Zhelezniakova N.M., Rozhdestvenska A.O., Stepanova O.V. Diagnostic and prognostic potential of kallistatin in assessment of liver parenchyma changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension kallistatin in patients with NAFLD and hypertension / N.M. Zhelezniakova, A.O. Rozhdestvenska, O.V. Stepanova // *Imaging*. – 2021. – Т. 13, №. 2. – С. 152-159. doi:10.1556/1647.2021.00046.
3. Zhelezniakova, N., Rozhdestvenska, A. IL-1 β and IL-10: diagnostic and prognostic potential of cytokines in the assessment of progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypertension / N. Zhelezniakova, A. Rozhdestvenska // *EUREKA: Health Sciences*. – 2021. – №5. – С. 17-26. doi:10.21303/2504-5679.2021.001854.
4. Рождественська А.О., Железнякова Н.М. Кластерний аналіз як метод оцінки тяжкості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / А.О. Рождественська, Н.М. Железнякова // *Український журнал медицини, біології та спорту*. – 2021. – Т. 6, № 5 (33). – С. 239-246. doi:10.26693/jmbs 06.05.239.

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НАЖХП НА ТЛІ ГХ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ КАЛІСТАТИНУ ТА ІНШИХ МАРКЕРІВ ФІБРОТИЧНИХ ЗМІН ПАРЕНХІМИ ПЕЧІНКИ

6.1 Калістатин як один зі значущих факторів прогнозування перебігу НАЖХП у пацієнтів з ГХ за результатами факторного аналізу

Можливість проведення факторного аналізу була підтверджена за допомогою p -рівня критерія сферичності Бартлетта ($p < 0,001$), що вказувало на статистичну значущість відмінності коефіцієнта кореляції від 0. Також гіпотеза про прийнятність факторного аналізу була підтверджена тестом Кайзера-Мейера-Олкіна, результат якого був вище 0,5 та складав 0,508.

При виділенні значущих чинників методом головних компонент з урахуванням критерію значущості Кайзера з власними значеннями факторів $> 1,0$ було визначено 9 головних компонентів. Для зменшення кількості факторів було застосовано критерій кам'янистого осипу (критерій відсіювання) Кетела. Візуальні дані свідчать про те, що вибір 5 факторів є оптимальним для подальшого аналізу (рис. 6.1.1).

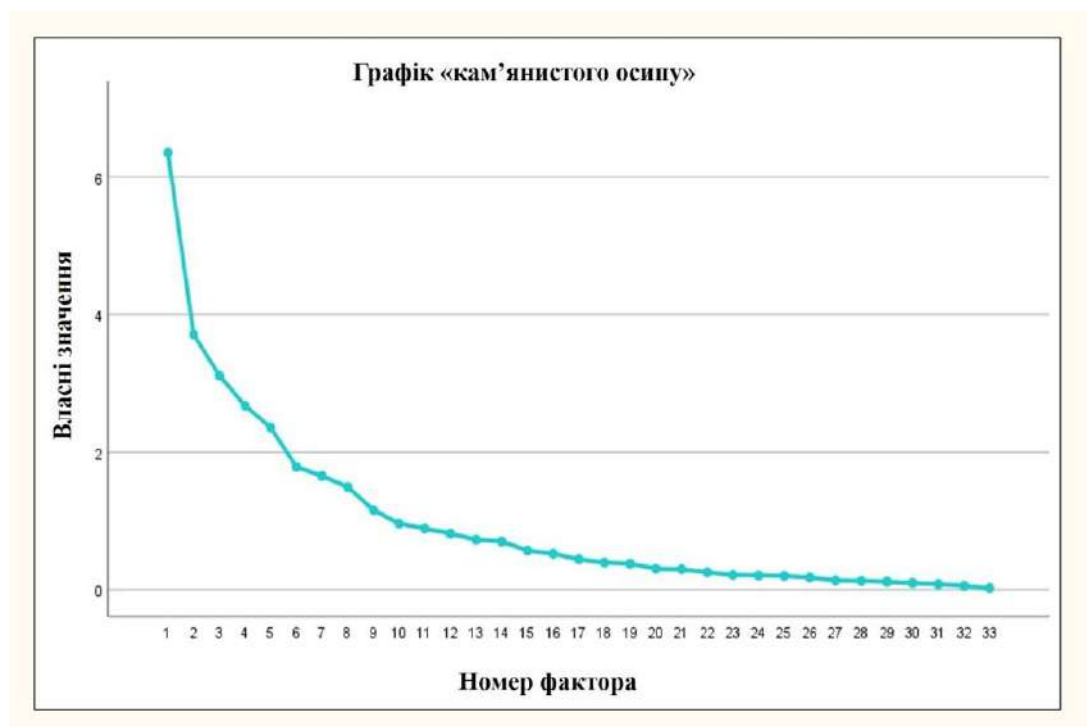


Рис. 6.1.1. Критерій Кетела для параметрів пацієнтів з НАЖХП та ГХ

У табл. 6.1.2 наведені параметри загальної дисперсії для пацієнтів з НАЖХП та ГХ, результати визначення факторних навантажень для виділених чинників, а також частки дисперсії, що пояснювалась кожним фактором.

Табл. 6.1.2

Результати факторного аналізу до та після обертання методом «Varimax»

Фактор	Пояснення загальної дисперсії								
	Початкові власні значення			Суми квадратів навантажень вилучення			Суми квадратів навантажень обертання		
	Усього	% Дисперсії	Кумулятивний %	Усього	% Дисперсії	Кумулятивний %	Усього	% Дисперсії	Кумулятивний %
1	6,352	19,248	19,248	3,318	10,055	10,055	4,309	13,059	13,059
2	3,710	11,242	30,490	5,113	15,494	25,549	3,129	9,483	22,542
3	3,115	9,441	39,931	3,020	9,152	34,701	3,051	9,245	31,787
4	2,675	8,105	48,036	2,203	6,677	41,377	3,033	9,190	40,977
5	2,358	7,144	55,180	1,997	6,051	47,428	2,129	6,451	47,428
6	1,786	5,412	60,592						
7	1,654	5,012	65,604						
8	1,492	4,521	70,126						
9	1,158	3,510	73,636						
10	0,961	2,912	76,547						
11	0,890	2,698	79,245						
12	0,815	2,470	81,715						
13	0,727	2,204	83,919						
14	0,702	2,128	86,047						
15	0,570	1,726	87,773						
16	0,524	1,587	89,360						
17	0,443	1,343	90,703						
18	0,395	1,197	91,900						
19	0,379	1,147	93,047						
20	0,305	0,926	93,973						
21	0,298	0,902	94,875						
22	0,253	0,768	95,643						
23	0,215	0,652	96,295						
24	0,208	0,631	96,927						
25	0,200	0,607	97,534						
26	0,178	0,538	98,072						
27	0,134	0,407	98,479						
28	0,128	0,388	98,867						
29	0,116	0,352	99,218						
30	0,097	0,294	99,513						
31	0,079	0,240	99,753						
32	0,057	0,173	99,925						
33	0,025	0,075	100,000						
Метод вилучення: максимальна ймовірність									

У результаті застосування методу обертання «Varimax» було виділено 5 найбільш значущих факторів, які пояснювали до 55,2% варіабельності досліджуваних явищ, число факторів було скорочено майже в 7 разів. На підставі матриці було визначено найбільш пов'язані між собою змінні, зібрані в окремі групи, та створено матрицю перетворення компонент (табл. 6.1.3).

Таблиця 6.1.3

Матриця факторів, ротованих методом «Varimax»

Матриця ротованих факторів					
	Фактор				
	1	2	3	4	5
Стаж НАЖХП, років	0,009	-0,051	0,575	-0,032	-0,028
Стаж ГХ, років	0,064	0,158	0,610	-0,099	-0,066
САТ, мм рт.ст.	0,140	0,139	0,858*	0,153	0,144
ДАТ, мм рт.ст.	-0,001	0,255	0,814*	0,180	-0,013
ЧСС, уд/хв	0,228	0,093	-0,173	-0,001	0,118
ІМТ, кг/м ²	0,538	0,340	-0,046	0,492	0,316
ОТ, см	-0,079	-0,057	-0,028	-0,038	0,890*
Альбумін, г/дл	-0,300	-0,397	-0,212	-0,146	-0,111
Глюкоза, ммоль/л	0,157	0,028	0,269	0,052	0,530
НОМА-IR, ммоль/л × мкОД/мл	0,311	0,103	-0,062	0,265	0,592
АЛТ, О/л	0,054	0,991*	-0,088	0,076	0,030
АСТ, О/л	-0,048	0,866*	0,117	0,089	0,035
ГГТП, О/л	0,271	0,377	-0,163	0,133	-0,025
ЛФ, О/л	-0,056	0,048	-0,249	0,045	-0,134
Тимолова проба, одSH	0,444	0,404	-0,019	0,098	0,216
ЗХ, ммоль/л	-0,068	0,377	0,296	0,003	0,166
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	-0,031	0,245	-0,008	-0,138	0,432
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,230	-0,121	-0,057	0,162	0,058
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,017	0,346	0,349	-0,226	-0,188
Тригліцериди, ммоль/л	0,323	-0,065	0,178	0,484	-0,080
Калістатин, нг /мл	-0,921*	-0,040	-0,144	-0,092	0,036
ІІ-1β, пг/мл	0,743*	0,047	0,033	-0,046	0,126
ІІ-10, пг/ мл	-0,756*	0,061	-0,022	-0,146	0,093
СРП, мг/л	0,407	0,227	0,159	0,144	-0,255
АС Median, dB/cm	0,670	0,001	-0,073	0,139	0,138
Е, кПа	0,763*	0,106	0,029	0,059	0,009
ТПЧ, см	0,049	0,277	-0,336	0,704*	0,191
ТЛЧ, см	0,186	0,050	-0,075	0,896*	0,078
ТХЧ, см	0,195	0,129	0,151	0,753*	-0,007
VP, см	0,056	0,166	0,114	0,307	0,013
VCI, см	-0,084	-0,156	-0,024	0,457	-0,213
ЦПВ, см	0,146	0,122	-0,346	-0,106	-0,031
ЗЖП, мм	0,087	0,328	-0,337	0,033	0,164

Примітка: * – навантаження значущі (> 0,7 за абсолютною величиною).

Перший фактор відрізнявся навантаженням рівнями калістатину (найбільший внесок), IL-10, IL-1 β , а також показником ЖПП. Протизапальні біомаркери (калістатин та IL-10) відрізнялись негативним внеском, а прозапальний IL-1 β – позитивним. Цей компонент можна умовно інтерпретувати як фактор запальних і фібротичних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ. Перший фактор пояснював 19,2% загальної дисперсії.

Другий фактор відповідав за пояснення 11,2% загальної дисперсії та був «навантажений» такими характеристиками, як активність АЛТ та АСТ. Даному фактору можна відвести значення маркера лабораторної активності стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

У третьому факторі (9,4% загальної дисперсії) свій вплив продемонстрували САТ та ДАТ, тому його можна умовно позначити як фактор ступеня артеріальної гіпертензії у пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

Навантаження четвертого фактору відбувалось за рахунок параметрів товщини печінкових часток за даними УЗД. Цей компонент пояснював 8,1% загальної дисперсії та може бути розцінений як показник гепатомегалії.

П'ятий фактор пояснював 7,1% загальної дисперсії та складався тільки з параметрів обсягу талії пацієнтів з НАЖХП та ГХ. Цей фактор можна інтерпретувати як показник абдомінального ожиріння у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ. Навантаження п'ятого фактора відбувалось тільки за рахунок об'єму талії, і це може пояснити важливим значенням даного параметра для прогнозування перебігу НАЖХП, зокрема, у пацієнтів з ГХ.

Таким чином, за допомогою факторного аналізу даних обстеження пацієнтів з НАЖХП та ГХ нами було виділено п'ять головних компонент, які достатньо логічно описували зазначені спостереження:

1. фактор запальних і фібротичних змін печінки;
2. фактор лабораторної активності стеатогепатиту;
3. фактор ступеня артеріальної гіпертензії;
4. фактор гепатомегалії;
5. фактор абдомінального ожиріння.

6.2. Кластеризація пацієнтів з НАЖХП та ГХ за рівнем калістатину та іншими показниками зі значущим факторним навантаженням на виразність проявів НАЖХП

Для кластерного аналізу були відібрані параметри, які проявили значущі навантаження при факторному аналізі. За результатами алгоритму ієрархічної кластеризації була створена дендрограма зі створеними кластерами та відстанню між ними. Візуальний аналіз графіку з побудовою горизонтальної лінії дозволив виділити для подальшого аналізу 3 кластери (рис. 6.2.1).

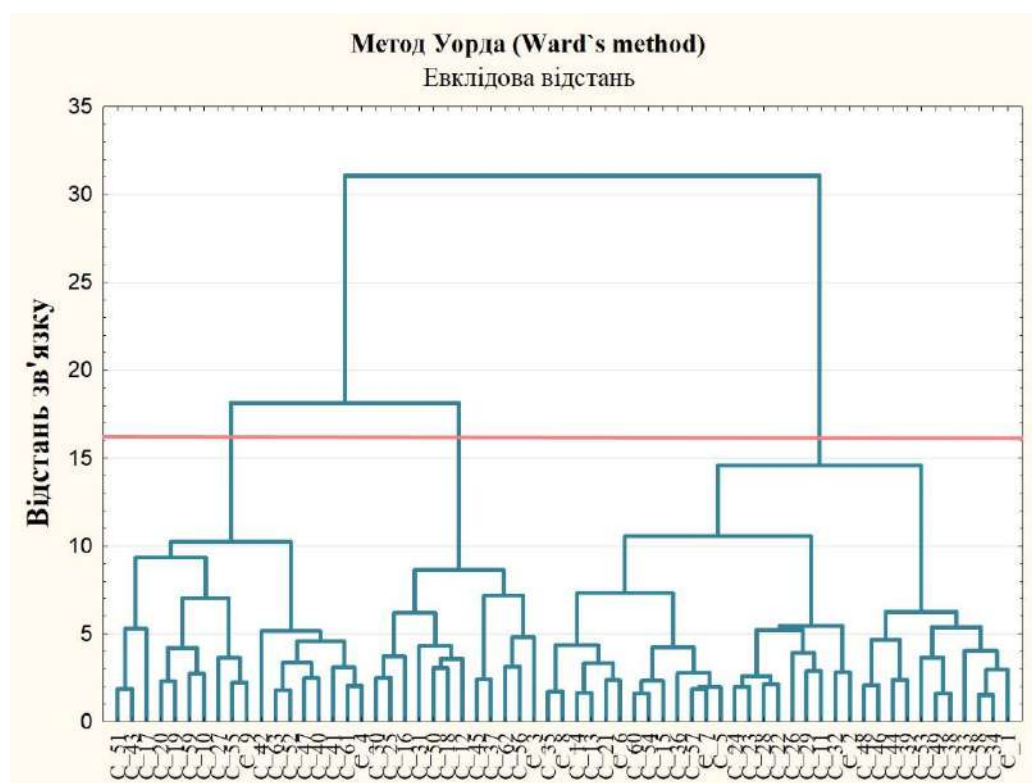


Рисунок 6.2.1 Дендрограма ієрархічної класифікації обстежених пацієнтів з НАЖХП та ГХ (Евклідова відстань, метод Уорда)

Для перевірки правильності вибору кількості кластерів оцінювали графік залежності об'єктів та відстані між ними при кластеризації методом Уорда. Визначення точок «максимально різкого перегину» на кроках 61-62 та 62-63 підтвердило, що доцільним є розподіл обстежених з групи НАЖХП та ГХ на 2-3 кластери (рис. 6.2.2).

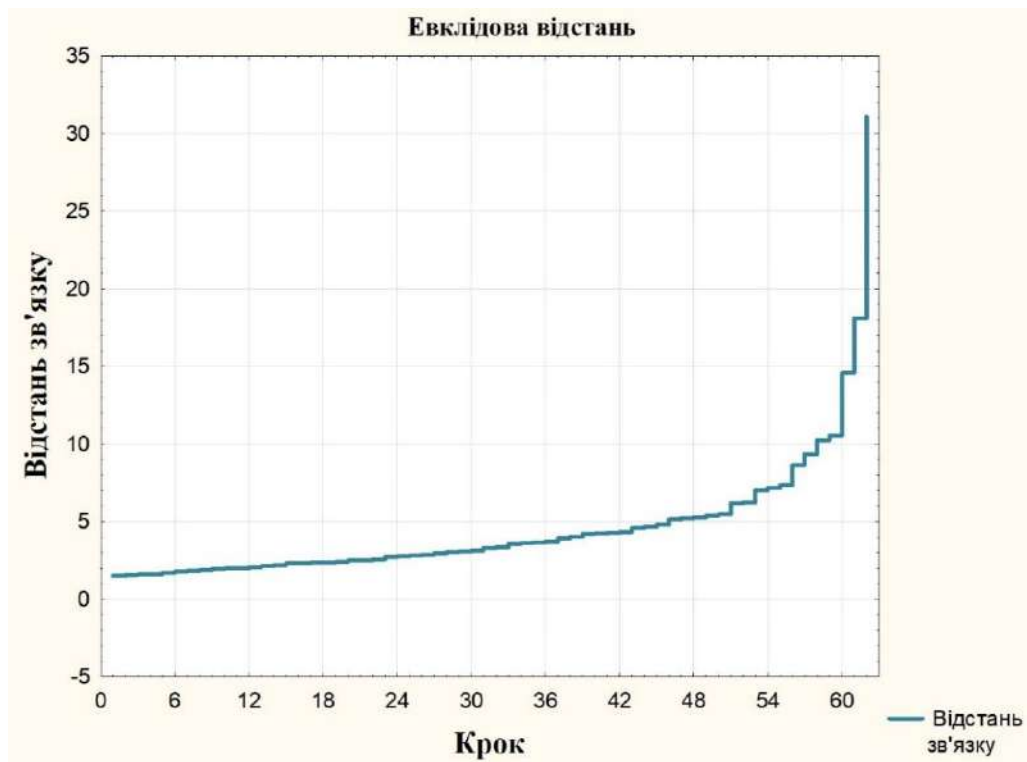


Рис. 6.2.2. Графічне зображення залежності об'єктів та відстані між ними при кластеризації методом Уорда

Таким чином, для оптимального розподілу обстежених пацієнтів з НАЖХП та ГХ методом k-середніх було закладено 3 кластери (рис. 6.2.3).

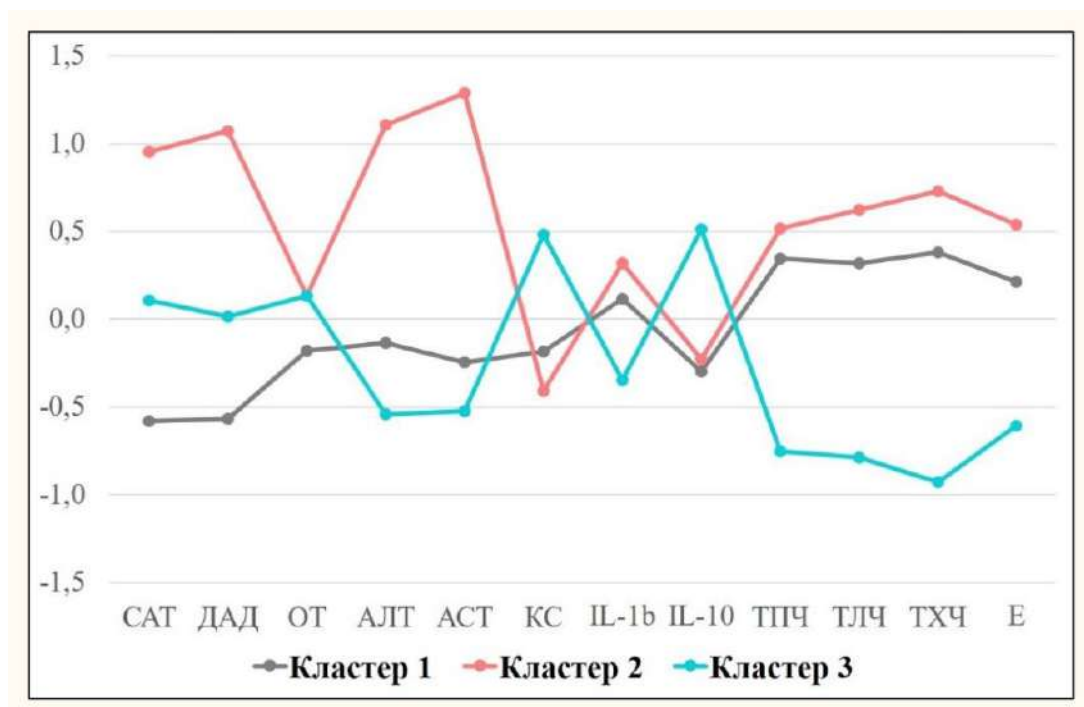


Рис. 6.2.3. Графічне зображення співвідношень стандартизованих параметрів у кластерах пацієнтів з НАЖХП та ГХ

Перший кластер об'єднав представників групи з НАЖХП та ГХ з найнижчими цифрами артеріального тиску та ризиком адбмінального ожиріння за значенням ОТ. Лабораторна активність стеатогепатиту та прозапальна активність цитокіну IL-1 β у цій підгрупі були визначені як середні. Однак протизапальні захисні властивості біомаркерів у цьому кластері виявляли відносно низьку активність, причому рівень IL-10 у цій був визначний як найнижчий. Також звертали на себе увагу патологічні результати УЗД – ехо-ознаки гепатомегалії у пацієнтів першого кластера майже сягали максимальних значень. Показники зсувнохвильової еластографії у пацієнтів цієї підгрупи були достатньо високими (середня жорсткість печінкової паренхіми складала 7,71 кПа (95% ДІ 7,25; 8,31), що відповідає стадії фіброзу F2 за METAVIR), і це свідчило про відносно несприятливий прогноз НАЖХП.

Другий кластер складали пацієнти з найвиразнішими відхиленнями АТ від нормальних значень, однак показники ОТ у цій підгрупі також були найнижчими. Рівні протизапальних біомаркерів у пацієнтів другої підгрупи були знижені, зокрема, вміст калістатину у цій групі був визначений як мінімальний. Максимальні значення АЛТ та АСТ, найбільша активність цитокіну IL-1 β та найвиразніші ехо-ознаки збільшення печінки, ймовірно, призводили до найгірших показників жорсткості печінкової паренхіми (7,92 кПа (95% ДІ 7,47; 9,06) – стадія фіброзу F2 за METAVIR) та, відповідно, прогностично несприятливого перебігу НАЖХП на тлі ГХ.

До третього кластера увійшли пацієнти з середніми цифрами САТ та ДАТ, а також з мінімальним вмістом печінкових трансаміназ. Також у цій підгрупі пацієнтів була виявлена мінімальна активність IL-1 β і найвищі рівні калістатину та IL-10. Окрім того, у третьому кластері пацієнтів з НАЖХП та ГХ були визначені мінімальні ознаки гепатомегалії, і ці опосередковані індикатори сприятливого прогнозу НАЖХП підтверджувались найкращими результатами зсувнохвильової еластографії (середня жорсткість печінкової паренхіми – 6,73 кПа (95% ДІ 5,98; 7,14), що вказує на стадію фіброзу F1 за METAVIR) (табл. 6.2.1).

Табл. 6.2.1

Характеристики кластерів пацієнтів з НАЖХП та ГХ за методом k-середніх

Параметр	Кластер 1 (n = 19)	Кластер 2 (n = 12)	Кластер 3 (n = 11)
САТ, мм рт.ст.	135,00 (95% ДІ 134,35; 137,87)	145,00 (95% ДІ 141,79; 146,78)	140,00 (95% ДІ 137,90; 141,64)
ДАТ, мм рт.ст.	80,00 (95% ДІ 78,41; 82,70)	92,50 (95% ДІ 88,66; 94,91)	85,00 (95% ДІ 82,18; 86,91)
ОТ, см	84,00 (95% ДІ 80,68; 86,43)	90,00 (95% ДІ 80,39; 92,33)	87,50 (95% ДІ 81,97; 90,76)
АЛТ, Од/л	79,00 (95% ДІ 77,13; 86,13)	100,00 (95% ДІ 92,64; 105,08)	76,00 (95% ДІ 71,25; 80,75)
АСТ, Од/л	72,00 (95% ДІ 67,26; 75,71)	95,00 (95% ДІ 86,66; 101,06)	66,00 (95% ДІ 63,50; 71,41)
КС, нг /мл	61,18 (95% ДІ 56,99; 67,83)	57,80 (95% ДІ 50,25; 67,94)	70,29 (95% ДІ 66,44; 77,62)
IL-1 β , пг/мл	18,34 (95% ДІ 16,86; 21,16)	18,26 (95% ДІ 16,35; 23,84)	16,30 (95% ДІ 14,88; 18,25)
IL -10, пг/ мл	12,01 (95% ДІ 11,15; 12,53)	11,68 (95% ДІ 10,40; 13,56)	13,57 (95% ДІ 12,91; 13,97)
ТПЧ, см	15,00 (95% ДІ 14,82; 15,82)	15,05 (95% ДІ 14,64; 16,55)	13,80 (95% ДІ 13,14; 14,11)
ТЛЧ, см	10,20 (95% ДІ 9,61; 10,59)	11,15 (95% ДІ 9,65; 11,55)	8,45 (95% ДІ 7,75; 8,84)
ТХЧ, см	2,50 (95% ДІ 2,41; 2,62)	2,65 (95% ДІ 2,51; 2,74)	2,10 (95% ДІ 2,03; 2,20)
Е, кПа	7,71 (95% ДІ 7,25; 8,31)	7,92 (95% ДІ 7,47; 9,06)	6,73 (95% ДІ 5,98; 7,14)

Між характеристиками пацієнтів з виділених кластерів були знайдені статистично значущі відмінності якнайменше за 4 ознаками (1 та 2 кластери), а якнайбільше – за 9 параметрами (2 і 3 кластери).

Значення САТ і ДАТ достовірно відрізнялись у всіх виділених підгрупах, а за показниками ОТ пацієнти з різних кластерів не відрізнялись між собою, так само як і не було знайдено відмінностей за цим параметром для жодної підгрупи пацієнтів з НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою з ізольованим перебігом НАЖХП.

Також рівні IL-1 β не проявили статистично значущої різниці між кластерами, однак у представників першого кластера пацієнтів з НАЖХП та

ГХ прозапальна активність цитокіну була достовірно вищою, ніж у групі з НАЖХП без супутніх захворювань.

Важливим є те, що представники кожного кластера достовірно відрізнялись від майже здорових добровольців з контрольної групи за усіма параметрами (табл. 6.2.2).

Табл. 6.2.2

Достовірність різниці показників між кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ та іншими групами за U-критерієм Манна-Уїтні, p

Параметр	Достовірність різниці за U-критерієм Манна-Уїтні, p								
	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃	p ₁₋₄	p ₂₋₄	p ₃₋₄	p ₁₋₅	p ₂₋₅	p ₃₋₅
САТ	<0,001*	0,018*	0,008*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
ДАТ	0,001*	0,016*	0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,035*	<0,001*	<0,001*
ОТ	0,425	0,315	0,833	0,816	0,327	0,249	<0,001*	<0,001*	<0,001*
АЛТ	<0,001*	0,082	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,003*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
АСТ	<0,001*	0,084	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
КС	0,518	0,020*	0,031*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
IL-1 β	0,630	0,117	0,095	0,041*	0,056	0,804	<0,001*	<0,001*	<0,001*
IL-10	0,945	0,002*	0,105	<0,001*	0,014*	0,191	<0,001*	<0,001*	<0,001*
ТПЧ	0,741	<0,001*	0,001*	<0,001*	<0,001*	0,004*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
ТЛЧ	0,131	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,020*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
ТХЧ	0,138	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,027*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Е	0,394	0,005*	0,003*	<0,001*	<0,001*	0,154	<0,001*	<0,001*	<0,001*

Примітка: * – різниця є статистично достовірною між групами (p<0,05);

p₁₋₂ – різниця між 1 та 2 кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ;

p₁₋₃ – різниця між 1 та 3 кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ;

p₂₋₃ – різниця між 2 та 3 кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ;

p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – різниця між кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ та групою пацієнтів з ізольованою НАЖХП;

p₁₋₅, p₂₋₅, p₃₋₅ – різниця між кластерами пацієнтів з НАЖХП та ГХ та групою контролю.

6.3. Прогнозування розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів НАЖХП шляхом визначення рівнів калістатину у поєднанні з іншими біомаркерами

Для визначення ймовірності розвитку фібротичних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП були проаналізовані дані 24 пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ (4 пацієнти без ознак фіброзування (F0) та 20 пацієнтів з F1

стадією фіброзу печінки), а також 38 пацієнтів з ізольованою НАЖХП (21 пацієнт без ознак фіброзування (F0) та 17 пацієнтів з F1 стадією фіброзу).

Для визначення ймовірності прогресування фібротичних змін печінкової паренхіми від стадії фіброзу F1 до F2 та F3 у пацієнтів з НАЖХП були проаналізовані дані 59 пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ (31 пацієнт з F1 та 28 пацієнтів з F2 та F3 стадіями фіброзу), а також 31 пацієнт з ізольованою НАЖХП (18 пацієнтів F1 та 13 пацієнтів з F2 та F3 стадіями фіброзу).

У якості змінних стану були визначені бінарні ознаки: 0 – відсутність фіброзу (F0) і 1 – F1 стадія фіброзу або 1 – F1 стадія фіброзу і 2 – F2/F3 стадія фіброзу в залежності від варіанту прогнозування (визначення ймовірності розвитку або прогресування фібротичних змін печінкової паренхіми відповідно).

Було складено рівняння однофакторної логістичної регресії, за яким визначається ймовірність розвитку або прогресування фіброзу у пацієнтів з НАЖХП:

$$\hat{P} = [1 + \exp(Z)]^{-1} \quad (6.3.1)$$

де $\hat{P}$ – ймовірність розвитку або прогресування фіброзу у пацієнтів з НАЖХП;
 Z – значення логістичної функції, яке визначається за формулою:

$$Z = b_1 \times X_1 + b_0 \quad (6.3.2)$$

де X_1 – значення фактора; b – коефіцієнт, значення якого вказують на зміну відношення шансів при зміні фактора; b_0 – константа.

Для побудови однофакторних логістичних регресій використовували параметри, зазначені у табл. 6.3.1.

Таблиця 6.3.1

Параметри моделей визначення біомаркерів для прогнозування розвитку й прогресування фіброзу печінки у обстежених пацієнтів

Варіант прогнозу	Біомаркер	B	Стандартна похибка	Критерії Вальда	p	Відношення шансів
НАЖХП + ГХ						
F0/F1	Калістатин	-0,272	0,120	5,143	0,023*	0,762
	Константа	24,598	10,729	5,256	0,022*	-
F1/F2-3	Калістатин	-0,163	0,045	13,321	0,000*	0,850
	Константа	11,429	3,049	14,052	0,000*	-
F1/F2-3	IL-10	-0,445	0,175	6,443	0,011*	0,641
	Константа	6,273	2,269	7,646	0,006*	-
F1/F2-3	IL-1 β	0,198	0,072	7,546	0,006*	1,219
	Константа	-2,834	1,252	5,119	0,024*	-
F1/F2-3	СРП	0,573	0,160	12,775	0,000*	1,774
	Константа	-5,156	1,573	10,741	0,001*	-
НАЖХП						
F0/F1	Калістатин	-0,467	0,155	9,082	0,003*	0,627
	Константа	39,477	13,098	9,083	0,003*	-
F1/F2-3	Калістатин	-0,469	0,187	6,318	0,012*	0,626
	Константа	37,328	14,996	6,196	0,013*	-
F1/F2-3	IL-10	-0,453	0,191	5,643	0,018*	0,636
	Константа	5,630	2,505	5,049	0,025*	-
F1/F2-3	IL-1 β	0,319	0,129	6,095	0,014*	1,375
	Константа	-5,793	2,237	6,703	0,010*	-
F1/F2-3	СРП	-0,031	0,068	0,207	0,649	0,97
	Константа	1,185	3,338	0,126	0,723	-

Примітка: * – виявлена статистична значущість ($p < 0,05$).

З метою визначення діагностичних здібностей побудованих моделей визначали відсоток вірно передбачених результатів (табл. 6.3.2)

Таблиця 6.3.2

Класифікаційна таблиця визначення біомаркерів для прогнозування розвитку
й прогресування фіброзу печінки у обстежених (порог відсікання 0,5)

Варіант прогнозу	Біомаркер	Спостережувані групи	Спрогнозовані результати		% вірно передбачених
НАЖХП + ГХ					
F0/F1	Калістатин		Фіброз F0	Фіброз F1	
		Фіброз F0	3	1	75,0
		Фіброз F1	1	19	95,0
		Загальний відсоток			91,7
F1/F2-3			Фіброз F1	Фіброз F2/F3	
		Фіброз F1	14	6	70,0
		Фіброз F2/F3	5	34	87,2
		Загальний відсоток			81,4
F1/F2-3	IL-10		Фіброз F1	Фіброз F2/F3	
		Фіброз F1	6	14	30,0
		Фіброз F2/F3	4	35	89,7
		Загальний відсоток			69,5
F1/F2-3	IL-1β		Фіброз F1	Фіброз F2/F3	
		Фіброз F1	10	10	50,0
		Фіброз F2/F3	6	33	84,6
		Загальний відсоток			72,9
F1/F2-3	СРП		Фіброз F1	Фіброз F2/F3	
		Фіброз F1	13	7	65,0
		Фіброз F2/F3	7	32	82,1
		Загальний відсоток			76,3
НАЖХП					
F0/F1	Калістатин		Фіброз F0	Фіброз F1	
		Фіброз F0	16	5	76,2
		Фіброз F1	4	13	76,5
		Загальний відсоток			76,3
F1/F2-3			Фіброз F1	Фіброз F2/F3	
		Фіброз F1	17	1	94,4
		Фіброз F2/F3	3	10	76,9
		Загальний відсоток			87,1
F1/F2-3	IL-10		Фіброз F1	Фіброз F2/F3	
		Фіброз F1	14	4	77,8
		Фіброз F2/F3	4	9	69,2
		Загальний відсоток			74,2
F1/F2-3	IL-1β		Фіброз F1	Фіброз F2/F3	
		Фіброз F1	16	2	88,9
		Фіброз F2/F3	6	7	53,8
		Загальний відсоток			74,2

Прогностичні характеристики тестів були визначені за допомогою параметрів площі під кривою (AUC) (табл. 6.3.3)

Таблиця 6.3.3

Параметри AUC визначення біомаркерів для прогнозування розвитку й прогресування фіброзу печінки у обстежених пацієнтів

Варіант прогнозу	Біомаркер	AUC	Стандартна похибка	p при AUC=0,5	Довірчий інтервал (ДІ)	
					-95% ДІ	+95% ДІ
НАЖХП + ГХ						
F0/F1	Калістатин	0,975	0,030	0,003*	0,916	1,000
F1/F2-3		0,881	0,044	<0,001*	0,794	0,967
F1/F2-3	IL-10	0,710	0,069	0,009*	0,575	0,845
F1/F2-3	IL-1β	0,752	0,068	0,002*	0,619	0,885
F1/F2-3	СРП	0,849	0,050	<0,001*	0,750	0,947
НАЖХП						
F0/F1	Калістатин	0,867	0,061	<0,001*	0,748	0,986
F1/F2-3		0,889	0,076	<0,001*	0,740	1,000
F1/F2-3	IL-10	0,769	0,103	0,012*	0,567	0,971
F1/F2-3	IL-1β	0,788	0,086	0,007*	0,620	0,957

Примітка: * – виявлена статистична значущість ($p < 0,05$).

Для визначення характеристик побудованих моделей користувались розрахунками, представленими у табл. 6.3.4.

Таблиця 6.3.4

Результати ROC-аналізу моделей визначення біомаркерів для прогнозування розвитку й прогресування фіброзу печінки у обстежених пацієнтів

Варіант прогнозу	Біомаркер	Оптимальна точка відсікання	Чутливість	Специфічність	Індекс Йодена	p
НАЖХП + ГХ						
F0/F1	Калістатин	66,405	0,950	1,000	0,950	0,003*
F1/F2-3		64,450	0,950	0,769	0,719	<0,001*
F1/F2-3	IL-10	12,775	0,700	0,641	0,341	0,009*
F1/F2-3	IL-1 β	17,375	0,718	0,750	0,468	0,002*
F1/F2-3	CRP	10,450	0,795	0,850	0,645	<0,001*
НАЖХП						
F0/F1	Калістатин	85,835	0,765	0,810	0,575	<0,001*
F1/F2-3		80,890	0,923	0,833	0,756	<0,001*
F1/F2-3	IL-10	11,385	0,944	0,692	0,636	0,012*
F1/F2-3	IL-1 β	15,885	0,846	0,667	0,513	0,007*

Примітка: * – виявлена статистична значущість ($p < 0,05$).

З урахуванням параметрів моделі (табл. 5.3.1) для прогнозування ймовірності розвитку фіброзу F1 печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ на підставі визначення калістатину було складено рівняння:

$$\hat{P}=[1+\exp((-0,272) \times X+24,598)]^{-1} \quad (6.3.3)$$

Для прогнозування ймовірності прогресування фіброзу печінки до F2/F3 стадії у пацієнтів з НАЖХП відповідне рівняння виглядало таким чином:

$$\hat{P}=[1+\exp((-0,163) \times X+11,429)]^{-1} \quad (6.3.4)$$

де X – плазматичний рівень калістатину у обстежених пацієнтів.

Рівень значимості статистики Вальда свідчив про значимість коефіцієнта при незалежній змінній регресійної моделі визначення ризику розвитку ($p=0,023$) та прогресування ($p<0,001$) фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ. Значення відношення шансів <1 свідчило про зворотню залежність між калістатином та ймовірністю розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (0,762 та 0,850 відповідно).

Моделі визначення калістатину пояснювала 73,6% варіабельності змінної, яка кодувала наявність F1 фіброзу печінки (Nagelkerke R Square = 0,736) та 49,1% варіабельності змінної, яка кодувала наявність F2 та F3 фіброзу печінки (Nagelkerke R Square = 0,491 (рис. 6.3.1).

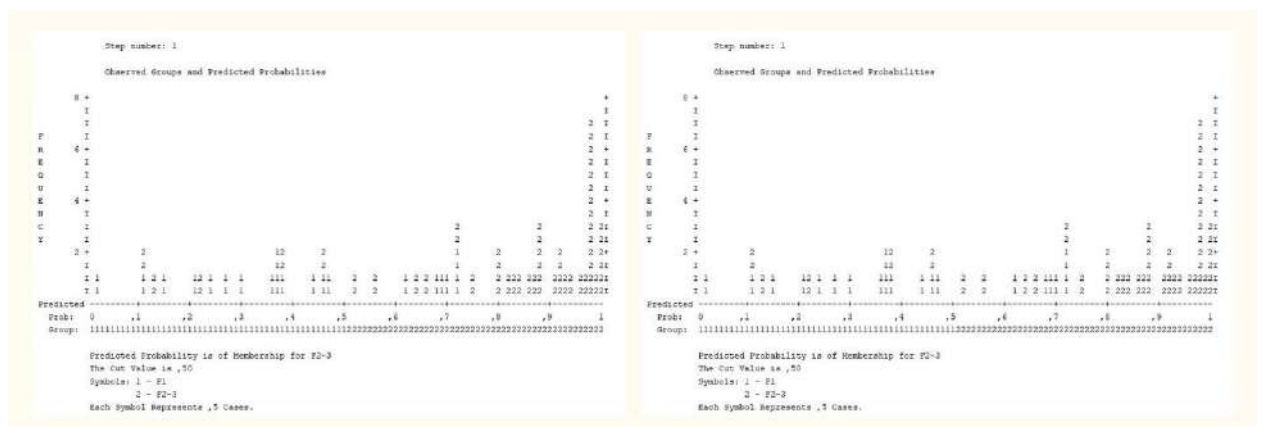


Рисунок 6.3.1. Діаграма класифікації моделі визначення калістатину для прогнозування розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (0 – пацієнти без фіброзу (F0), 1 – пацієнти на початкових стадіях фіброзу (F1), 2 – пацієнти з вираженим фіброзом (F2/F3), точка відсікання – 0,5)

Діаграма дозволяє візуально оцінити, наскільки правильно побудована модель відображає реальні дані. На горизонтальній осі представлені значення передбаченої ймовірності змінної, яка кодувала наявність фіброзу печінки (0 – пацієнти без фіброзу (F0); 1 – пацієнти на початкових стадіях фіброзу (F1), 2 – пацієнти з вираженим фіброзом (F2/F3). Точкою відсікання служило значення 0,5. На вертикальній осі відображені реальні частоти, закодовані тим же чином. Кожен стовпчик діаграми відповідає певній передбаченій ймовірності (від 0 до 1), а висота стовпчика характеризується кількістю випадків, для яких дана ймовірність була передбачена моделлю. На вищу ймовірність розвитку фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ вказують ближчі значення прогнозованої ймовірності до одиниці.

Відповідно до даних таблиці 6.3.2, 3 пацієнти без фіброзу були визначені вірно і 1 пацієнт був віднесений до групи пацієнтів з початковими фіброзними змінами печінки (F1). Майже усі пацієнти (19 з 20) з фіброзом на стадії F1 були класифіковані вірно, що дозволяє визначити загальний відсоток вірних передбачень на рівні 91,7%. Модель визначення ризику прогресування фіброзу печінки проявила загальний відсоток вірних передбачень на рівні 81,4%: 14 пацієнтів на стадії F1 фіброзу печінки були визначені вірно, а 6 пацієнтів були віднесені до групи з F2/F3 фіброзом печінки, водночас вірно були класифіковані 34 пацієнти з вираженим фіброзом на стадії F2/F3, а 5 з них помилково були віднесені до групи пацієнтів з фіброзом на стадії F1.

Критерій згоди Хосмера-Лемешоу досліджує відстань між розподілами частот пацієнтів з фіброзом на стадіях F0 та F1, які спостерігаються та очікуються. Рівень значущості тесту Хосмера-Лемешоу більше 0,05 свідчив про високу якість підбраної моделі визначення ризику розвитку та прогресування фіброзу печінки ($\chi^2=2,448$; $df=8$; $p=0,964$ та $\chi^2=14,772$; $df=8$; $p=0,064$ відповідно).

Для прогнозування ймовірності розвитку фіброзу F1 печінки у пацієнтів з ізольованою НАЖХП на підставі визначення калістатину було складено рівняння:

$$\hat{P} = [1 + \exp((-0,467) \times X + 39,477)]^{-1} \quad (6.3.5)$$

Для прогнозування ймовірності прогресування фіброзу печінки до F2/F3 стадії у пацієнтів з ізольованою НАЖХП рівняння виглядало таким чином:

$$\hat{P} = [1 + \exp((-0,469) \times X + 37,328)]^{-1} \quad (6.3.6)$$

де X – плазматичний рівень калістатину у обстежених пацієнтів.

Рівень значимості статистики Вальда свідчив про значимість коефіцієнтів при незалежних змінних регресійних моделей ($p=0,003$ та $p=0,012$ для прогнозування ймовірності розвитку та прогресування фіброзу печінки відповідно). Значення відношення шансів <1 свідчило про зворотню залежність між калістатином та ймовірністю розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП (0,627 та 0,626 відповідно). Модель визначення калістатину пояснювала 48,8% та 46,8% варіабельності змінних, які кодували наявність F1 та F2-F3 фіброзу печінки (Nagelkerke R Square – 0,488 та 0,491 відповідно).

На рис. 6.3.2 представлена відповідна діаграма класифікації.

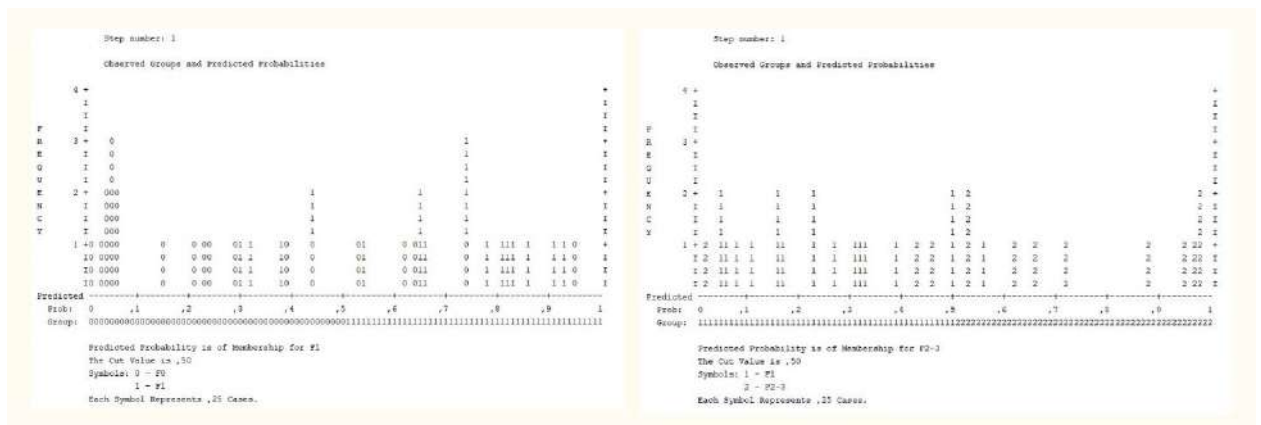


Рисунок 6.3.2. Діаграма класифікації моделі визначення калістатину для прогнозування розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП (0 – пацієнти без фіброзу (F0), 1 – пацієнти на початкових стадіях фіброзу (F1), 2 – пацієнти з вираженим фіброзом (F2/F3), точка відсікання – 0,5)

Відповідно до даних таблиці 6.3.2, 16 пацієнтів без фіброзу були визначені вірно і 5 пацієнтів були віднесені до групи пацієнтів з F1 фіброзом печінки, у той час як вірно були класифіковані 13 з 17 пацієнтів з фіброзом на стадії F1. Вірно були визначені 17 з 18 пацієнтів на стадії F1 та 10 з 13 пацієнтів на стадії F2/F3 фіброзу печінки, що дозволяє визначити загальний відсоток вірних передбачень на рівні 76,3% для моделі визначення ризику розвитку фіброзу печінки та 87,1% для виявлення ймовірності прогресування фібротичних змін печінки у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП.

Рівень значущості тесту Хосмера-Лемешоу для обох моделей був більше 0,05 ($\chi^2=12,626$; $df=8$; $p=0,125$ та $\chi^2=13,321$; $df=8$; $p=0,101$ для виявлення розвитку та прогресування фіброзу печінки відповідно), що свідчило про високу якість підібраних моделей.

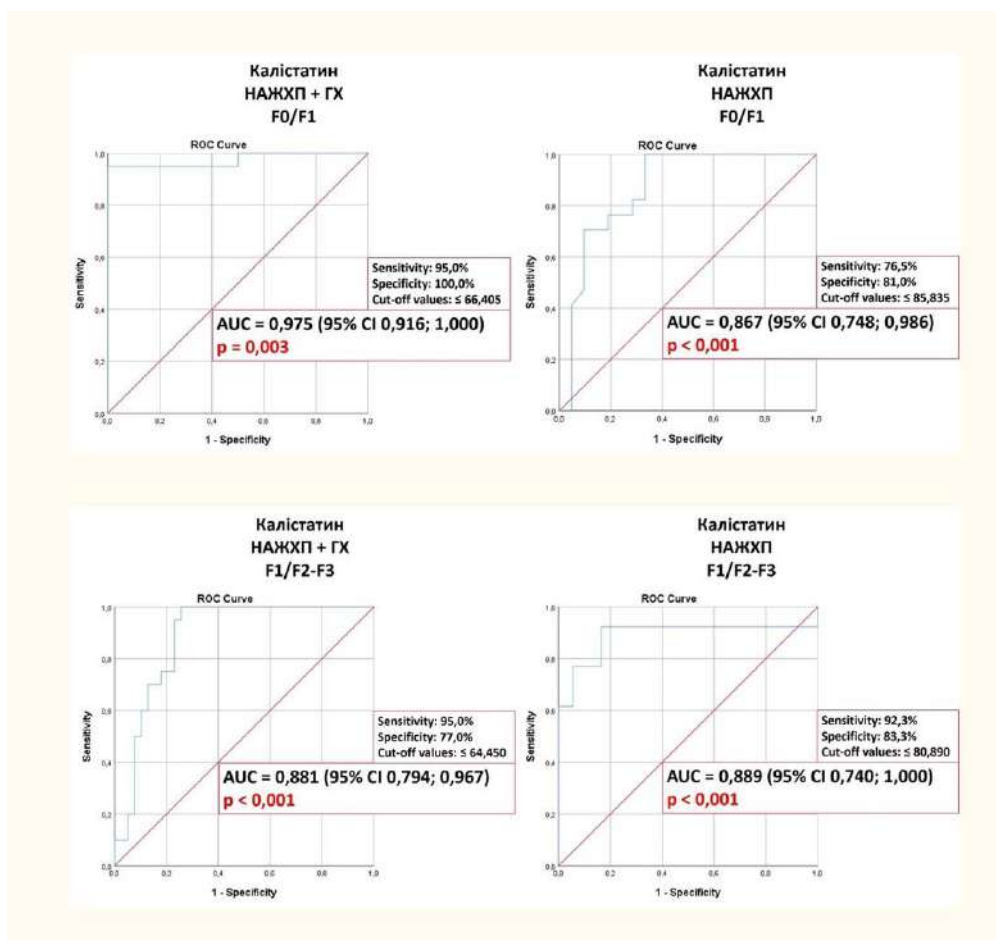


Рисунок 6.3.3. Результати ROC-аналізу визначення калістатину для прогнозування ймовірності розвитку та прогресування фіброзу печінки у обстежених

За допомогою побудови ROC-кривої виконували графічний аналіз прогностичних властивостей отриманих моделей. Було визначено, що калістатин був статистично значущим маркером розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП незалежно від супутньої ГХ (рис. 6.3.3).

Площа під кривою AUC при визначенні розвитку F1 стадії фіброзування печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП та ГХ була найвищою та складала 0,975 (95% ДІ 0,916; 1,000, $p=0,003$), що дозволило віднести метод до тестів з відмінними прогностичними характеристиками. Відповідний параметр для пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП складав 0,867 (95% ДІ 0,748; 0,986, $p<0,001$), що відповідає критеріям тесту з дуже добрими прогностичними характеристиками. На рівні тестів з дуже добрими прогностичними характеристиками були AUC для ROC-кривих визначення калістатину з метою оцінки прогресування F1 стадії фіброзу печінки до F2/F3 стадій (0,881 (95% ДІ 0,794; 0,967, $p<0,001$) для пацієнтів з НАЖХП та ГХ та 0,889 (95% ДІ 0,740; 1,000, $p<0,001$) для пацієнтів з ізольованою НАЖХП (табл. 6.3.3).

За допомогою аналізу визначених оптимальних точок відсікання було виявлено, що при зменшенні рівня калістатину нижче 66,405 нг/мл у пацієнтів з НАЖХП та ГХ можна говорити про розвиток F1 стадії фіброзу печінки (чутливість 95%, специфічність – 100%, $p=0,003$). Водночас при виявленні відповідного біомаркера на рівні $<64,450$ нг/мл з чутливістю 95% та специфічністю 76,9% у пацієнтів з НАЖХП та ГХ можна діагностувати прогресування F1 стадії фіброзу печінки до F2/F3 стадії ($p<0,001$).

Відповідний аналіз для пацієнтів із групи ізольованої НАЖХП дозволив визначити, що зменшення рівня калістатину нижче значення 85,835 нг/мл вірогідно свідчило про формування F1 стадії фіброзу печінки ($p<0,001$), а плазматичні рівні біомаркера нижче 80,890 нг/мл можуть бути ознакою прогресування фіброзу печінки до стадій F2/F3 ($p<0,001$) у пацієнтів з НАЖХП, причому чутливість методу у даній групі пацієнтів була дещо нижче (табл. 6.3.4).

Рівні значимості статистики Вальда свідчили про недостатню діагностичну цінність моделей визначення IL-1b, IL-10 та CRP для прогнозування ризику розвитку фіброзу печінки у пацієнтів як з коморбідним, так і з ізольованим перебігом НАЖХП з ГХ, також недостовірною була діагностична значимість визначення CRP для прогнозування ризику прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з ізольованими формами НАЖХП.

З урахуванням параметрів розрахованої моделі (табл. 6.3.1) для прогнозування ймовірності прогресування фіброзу печінки до F2/F3 стадії у пацієнтів з НАЖХП та ГХ на підставі визначення IL-10 було складено рівняння:

$$\hat{P} = [1 + \exp((-0,445) \times X + 6,273)]^{-1} \quad (6.3.7)$$

Відповідне рівняння для групи ізольованого перебігу НАЖХП виглядало наступним чином:

$$\hat{P} = [1 + \exp((-0,453) \times X + 5,630)]^{-1} \quad (6.3.8)$$

де X – плазматичний рівень IL-10 у обстежених пацієнтів.

Рівні значимості статистики Вальда ($p=0,011$ та $p=0,018$ для груп з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП відповідно) свідчили про значимість коефіцієнтів при незалежних змінних регресійних моделей. Значення відношень шансів менше 1 (0,641 та 0,636 для пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та з ізольованою НАЖХП) свідчили про зворотню залежність між IL-10 та ймовірністю прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП.

Модель визначення калістатину пояснювала 17,5% варіабельності змінних, які кодували наявність F2-F3 стадій фіброзу печінки для пацієнтів з НАЖХП і ГХ та 26,7% — з ізольованим перебігом НАЖХП (Nagelkerke R Square – 0,175 та 0,267 відповідно).

На рис. 6.3.4 представлені відповідні діаграми класифікації.

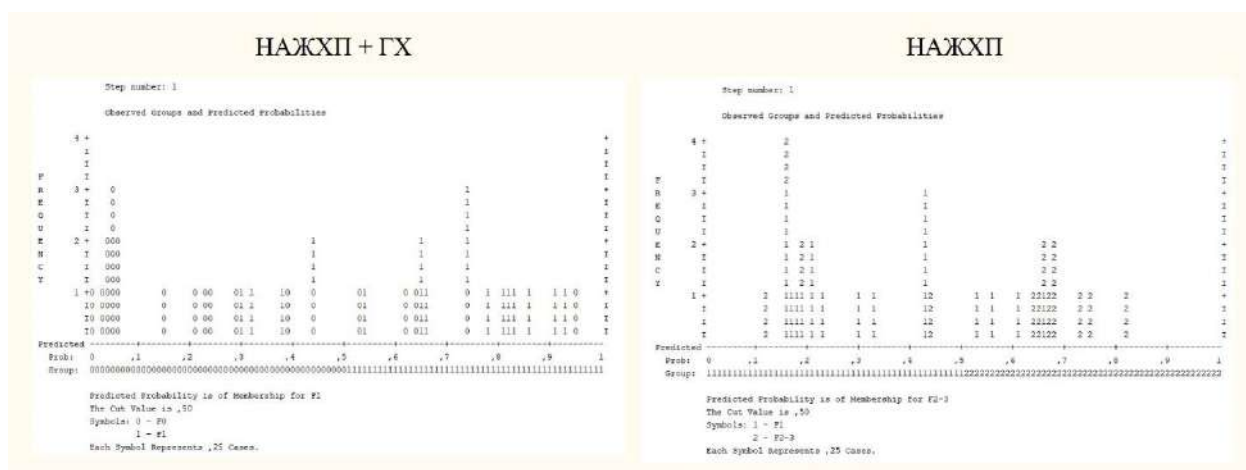


Рисунок 6.3.4. Діаграма класифікації моделі визначення ІЛ-10 для прогнозування прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП (1 – пацієнти на початкових стадіях фіброзу (F1), 2 – пацієнти з вираженим фіброзом (F2/F3), точка відсікання – 0,5)

Відповідно до даних таблиці 6.3.2, усього 6 пацієнтів на стадії F1 фіброзу печінки були визначені вірно, а 14 з них були помилково віднесені до групи з F2/F3 фіброзом печінки у групі з НАЖХП та ГХ, у той час як 14 з 18 пацієнтів на стадії F1 фіброзу печінки з ізолюваним перебігом НАЖХП були визначені вірно. Однак вірно були класифіковані 35 з 39 та 9 з 13 пацієнтів з вираженим фіброзом на стадії F2/F3 у групах з коморбідним та ізолюваним перебігом НАЖХП, що дозволяє визначити загальний відсоток вірних передбачень на рівні 69,5% та 74,2% для обох груп відповідно. Рівні значущості тесту Хосмера-Лемешоу в обох випадках були більше 0,05 ($\chi^2=4,940$; $df=8$; $p=0,764$ та $\chi^2=8,637$; $df=8$; $p=0,374$ відповідно), що свідчило про високу якість підібраних моделей.

Таким чином, визначення вмісту протизапального цитокіна ІЛ-10 (рис. 6.3.5) мало діагностичне значення тільки для прогнозування прогресування фіброзу печінки зі стадії F1 до F2/F3.

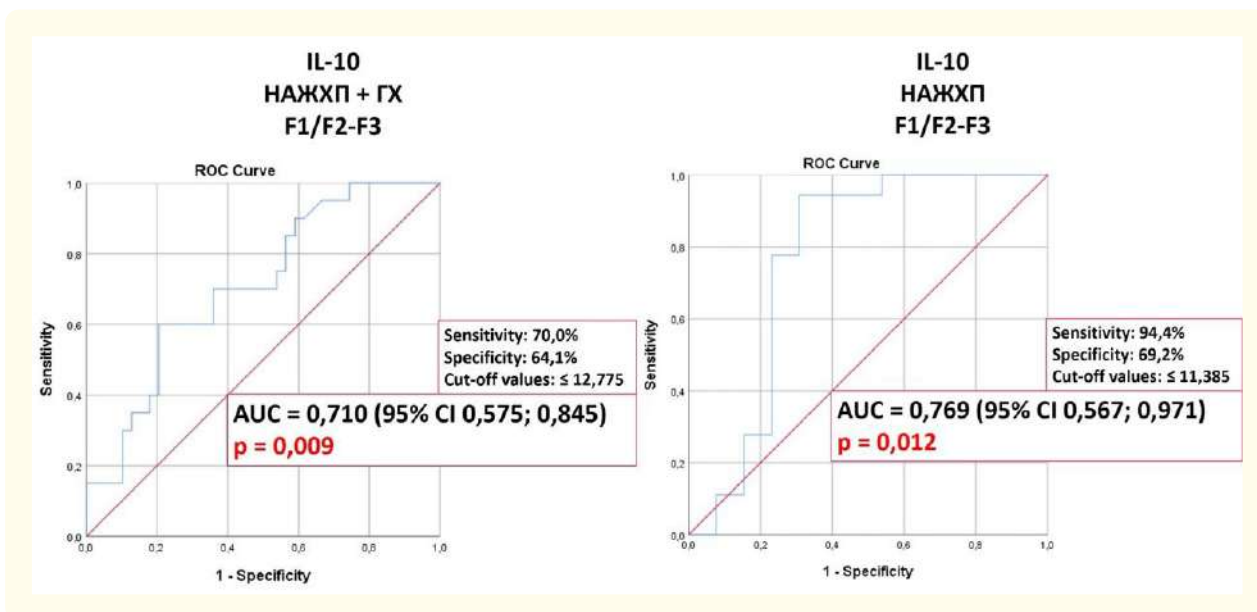


Рисунок 6.3.5. Результати ROC-аналізу визначення ІЛ-10 для діагностики ймовірності прогресування фіброзу печінки у обстежених

Звертав на себе увагу більший показник площі під кривою AUC у пацієнтів з ізольованою НАЖХП у порівнянні з групою коморбідності НАЖХП та ГХ (0,769 (95% ДІ 0,567; 0,971, $p=0,012$) проти 0,710 (95% ДІ 0,575; 0,845, $p=0,009$) відповідно) (табл. 6.3.3). Також чутливість і специфічність методу були вище у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП (94,4% та 69,2% відповідно) у порівнянні з пацієнтами з НАЖХП та ГХ (70% та 64,1% відповідно). Точкою відсікання для рівня ІЛ-10 при прогнозуванні поглиблення фібротичних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ стало значення 12,775 пг/мл, відповідно, нижчі показники біомаркера свідчили про перехід фіброзу печінки до F2/F3 стадії. Для групи пацієнтів з ізольованим НАЖХП відповідним пограничним значенням були значення ІЛ-10 на рівні 11,385 пг/мл (табл. 6.3.4).

Для прогнозування ймовірності прогресування фіброзу печінки до F2/F3 стадії у пацієнтів з НАЖХП та ГХ на підставі визначення ІЛ-1 β відповідно до розрахунків з табл. 5.3.1 було складено рівняння:

$$\hat{P} = [1 + \exp(0,198 \times X + (-2,834))]^{-1} \quad (6.3.9)$$

У групі з ізольованим перебігом НАЖХП відповідне рівняння було таким:

$$\hat{P} = [1 + \exp(0,319 \times X + (-5,793))]^{-1} \quad (6.3.10)$$

де X – плазматичний рівень ІЛ-1 β у обстежених пацієнтів.

Рівні значимості статистики Вальда ($p=0,006$ та $p=0,014$ для пацієнтів з НАЖХП і ГХ та з ізольованими формами НАЖХП) свідчили про значимість коефіцієнта при незалежній змінній регресійної моделі. Значення відношень шансів більше 1 (1,219 та 1,375 для групи з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП відповідно) свідчили про пряму залежність між ІЛ-1 β та ймовірністю прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

Модель визначення ІЛ-1 β пояснювала 21,6% та 32,4% варіабельності змінної, яка кодувала наявність F2-F3 стадій фіброзу печінки у пацієнтів з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП (Nagelkerke R Square – 0,216 та 0,324 відповідно).

На рис. 6.3.6 представлені відповідні діаграми класифікації.

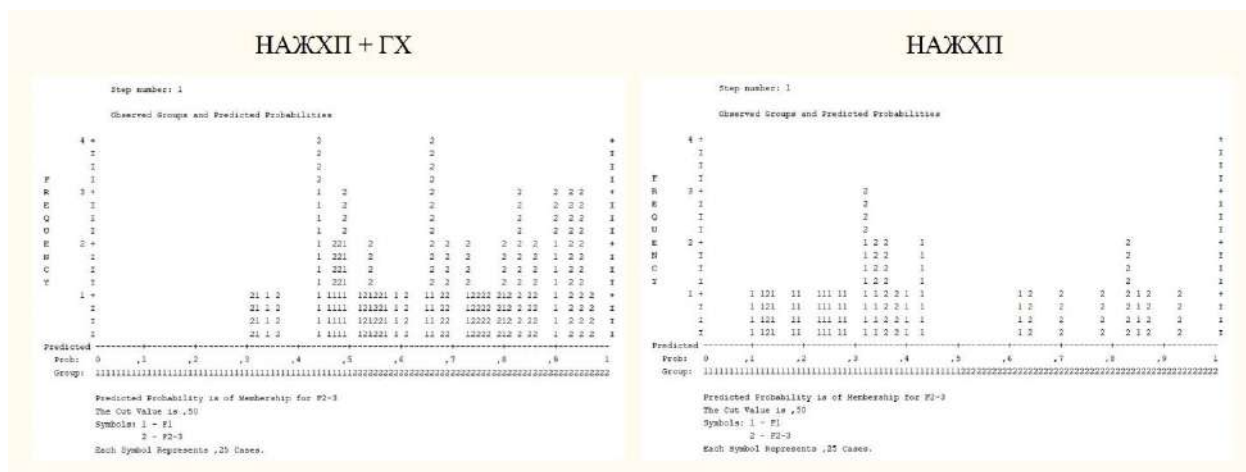


Рисунок 6.3.6. Діаграма класифікації моделі визначення ІЛ-1 β для прогнозування прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП (1 – пацієнти на початкових стадіях фіброзу (F1), 2 – пацієнти з вираженим фіброзом (F2/F3), точка відсікання – 0,5)

Відповідно до даних таблиці 6.3.2, тільки половина (10 з 10) пацієнтів на стадії F1 фіброзу печінки серед пацієнтів з НАЖХП та ГХ були визначені вірно, водночас відповідний прогноз був правдивим у 16 з 18 пацієнтів з групи ізольованого перебігу НАЖХП. Вірно були класифіковані 33 з 39 та 7 з 13 пацієнтів з вираженим фіброзом на стадії F2/F3 у групах коморбідного та ізольованого перебігу НАЖХП відповідно, що дозволяє визначити загальний відсоток вірних передбачень на рівні 72,9% та 74,2% для обох груп пацієнтів відповідно. Рівні значущості тесту Хосмера-Лемешоу більше 0,05 свідчили про високу якість підбраної моделі ($\chi^2=7,101$; $df=8$; $p=0,526$ та $\chi^2=12,434$; $df=8$; $p=0,133$ відповідно). Аналіз діагностичної значущості визначення вмісту IL-1 β (рис. 6.3.7) виявив, що IL-1 β може виступати у якості тесту виключно для виявлення прогресування фібротичних змін печінки.

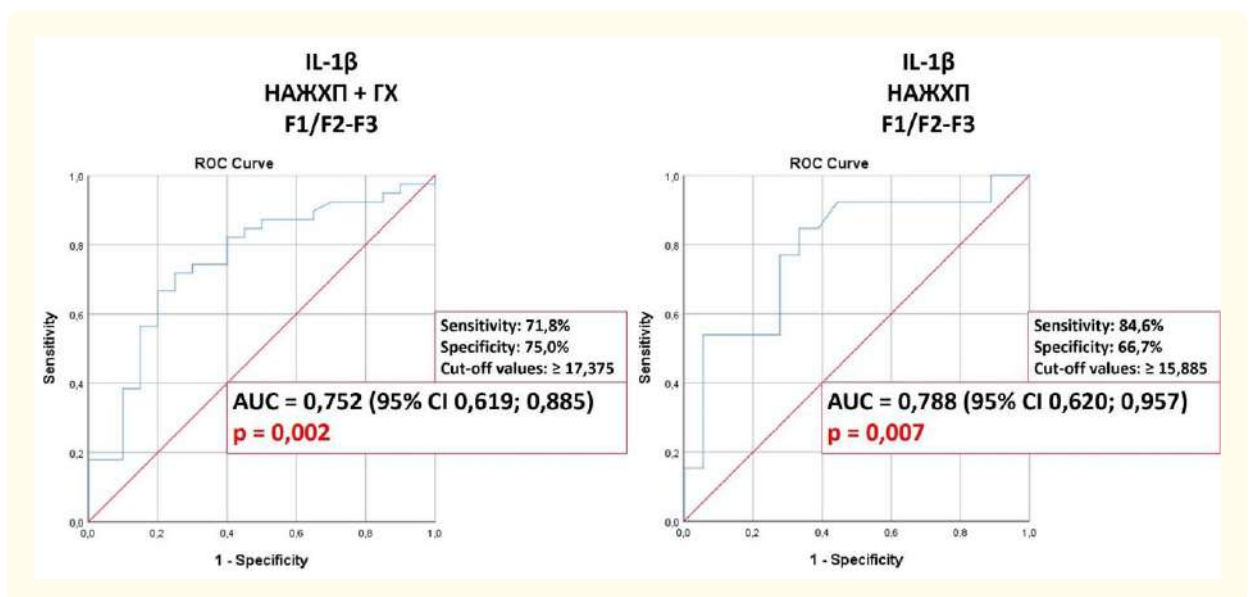


Рисунок 6.3.7. Результати ROC-аналізу визначення рівня IL-1 β для діагностики ймовірності прогресування фіброзу печінки у обстежених

Прогностичні характеристики тесту були визначені як добрі для обох груп пацієнтів, причому для групи з ізольованою НАЖХП показник AUC для тесту визначення IL-1 β виявився дещо вищим та складав 0,788 ($p=0,007$) проти 0,752 ($p=0,002$) у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (табл. 5.3.3). Чутливість тесту для групи з НАЖХП також була дещо вище, ніж у групі з НАЖХП та ГХ (84,6% проти 71,8%), однак показник специфічності методу показав протилежні

результати (66,7% проти 75%). Визначення оптимальної точки відсікання виявило, що збільшення вмісту IL-1 β вище 15,885 пг/мл свідчило на користь визначення F2/F3 стадії фіброзу печінки, у той час як для підтвердження відповідного висновку у пацієнтів з НАЖХП та ГХ необхідно було виявити підвищення показника до 17,375 пг/мл (табл. 6.3.4).

Для прогнозування ймовірності переходу фіброзу печінки до F2/F3 стадії у пацієнтів з НАЖХП та ГХ на підставі визначення СРП було складено рівняння:

$$\hat{P} = [1 + \exp(0,573 \times X + (-5,156))]^{-1} \quad (6.3.11)$$

де X – плазматичний рівень СРП у обстежених пацієнтів.

Рівень значимості статистики Вальда ($p < 0,001$) свідчив про значимість коефіцієнта при незалежній змінній регресійної моделі. Значення відношення шансів > 1 (1,774) свідчило про пряму залежність між СРП та ймовірністю прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ. Модель визначення СРП пояснювала 44,6% варіабельності змінної, яка кодувала наявність фіброзу печінки (Nagelkerke R Square = 0,446).

На рис. 6.3.8 представлена діаграма класифікації.

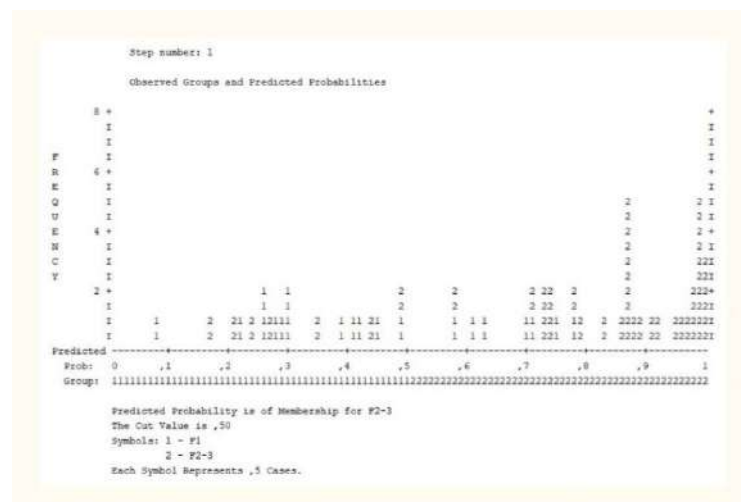


Рисунок 6.3.8. Діаграма класифікації моделі визначення СРП для прогнозування ймовірності прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з

НАЖХП (1 – пацієнти на початкових стадіях фіброзу (F1), 2 – пацієнти з вираженим фіброзом (F2/F3), точка відсікання – 0,5)

Відповідно до даних таблиці 5.3.2, 13 пацієнтів на стадії F1 фіброзу печінки були визначені вірно, а 7 були помилково віднесені до цієї групи. Також вірно були класифіковані 32 з 39 пацієнтів з вираженим фіброзом на стадії F2/F3, що дозволяє визначити загальний відсоток вірних передбачень на рівні 76,3%. Рівень значущості тесту Хосмера-Лемешоу більше 0,05 ($\chi^2=9,016$; $df=8$; $p=0,252$) свідчив про високу якість підібраної моделі.

Аналіз тесту на визначення рівня С-реактивного протеїну (рис. 6.3.9) виявив діагностично значущі властивості тільки в процесі прогнозування переходу початкових ознак фіброзу до F2/F3 стадії тільки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

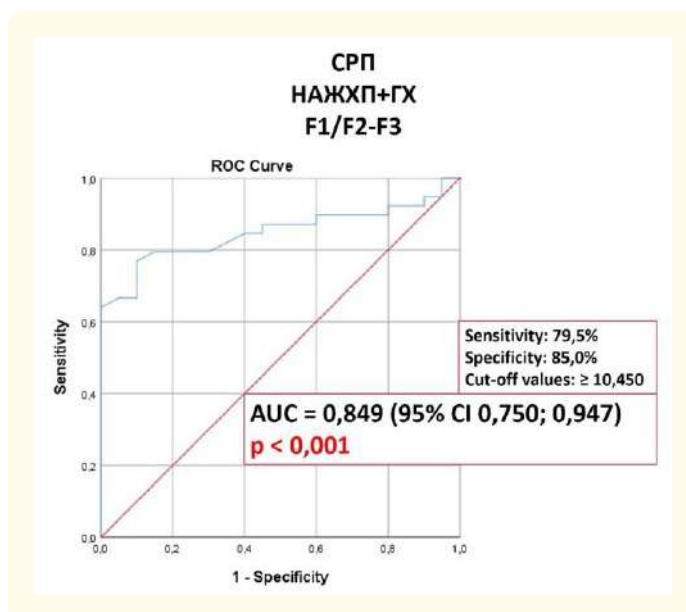


Рисунок 6.3.9. Результати ROC-аналізу визначення плазматичного рівня СРП для діагностики ймовірності прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ

AUC методу склала 0,849 (95% ДІ 0,750; 0,847, $p<0,001$), за рахунок чого можна віднести метод до тестів з дуже добрими прогностичними характеристиками (табл. 5.3.3). Вміст СРП на рівні вище 10,450 мг/л з 79,5%

чутливістю та 85,0% специфічністю свідчив про прогресування фібротичних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ ($p < 0,001$) (табл. 5.3.4).

Було складено рівняння багатофакторної логістичної регресії для визначення ймовірності розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП:

$$\hat{P} = [1 + \exp(Z)]^{-1} \quad (6.3.12)$$

де $\hat{P}$ – ймовірність розвитку або прогресування фіброзу у пацієнтів з НАЖХП;
 Z – значення логістичної функції, яке визначається за формулою:

$$Z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_n \times X_n + \dots + b_0 \quad (6.3.13)$$

де X – значення фактора; b – коефіцієнт, значення якого вказують на зміну відношення шансів при зміні фактора; b_0 – константа.

З урахуванням параметрів моделі (табл. 6.3.6) для прогнозування ймовірності розвитку фіброзу F1 печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ на підставі визначення калістатину, IL-10, IL-1 β , СРП було складено рівняння:

$$\hat{P} = \left[\frac{1 + \exp((-10,090) \times X_1 + (-13,736) \times X_2 + (11,128) \times X_3 + (-9,513) \times X_4 + 1014,470)}{1} \right]^{-1} \quad (6.3.14)$$

Для визначення ризику прогресування фіброзу печінки зі стадії F1 до стадій F2-F3 у даній групі пацієнтів рівняння виглядало таким чином:

$$\hat{P} = \left[\frac{1 + \exp((-0,007) \times X_1 + (-0,199) \times X_2 + (0,027) \times X_3 + (0,314) \times X_4 + (-0,026))}{1} \right]^{-1} \quad (6.3.15)$$

Також було складено рівняння для визначення ймовірності розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП:

$$\hat{P} = \left[\frac{1 + \exp((-0,600) \times X_1 + (-0,286) \times X_2 + (-0,235) \times X_3 + (0,367) \times X_4 + 56,365)}{1} \right]^{-1} \quad (6.3.16)$$

та

$$\hat{P} = \left[\frac{1 + \exp((-0,269) \times X_1 + (0,166) \times X_2 + (-0,246) \times X_3 + (-0,002) \times X_4 + 21,691)}{1} \right]^{-1} \quad (6.3.17)$$

де X_1 – плазматичний рівень калістатину у обстежених пацієнтів;

X_2 – плазматичний рівень IL-10 у обстежених пацієнтів;

X_3 – плазматичний рівень IL-1 β у обстежених пацієнтів;

X_4 – плазматичний рівень СРП у обстежених пацієнтів.

Табл. 6.3.6

Параметри моделі визначення біомаркерів для прогнозування ймовірності розвитку та прогресування фіброзу печінки у обстежених

Варіант прогнозу	Біомаркер	В	Стандартна похибка	Критерії Вальда	р	Відношення шансів
НАЖХП + ГХ						
F0/F1	КС, нг /мл	-10,090	1144,490	0,000	0,003*	0,000
	IL-1b, пг/мл	-13,736	3136,108	0,000	0,047*	0,000
	IL-10, пг/ мл	11,128	8575,759	0,000	0,009*	68060,901
	СРП, мг/л	-9,513	1010,121	0,000	0,002*	0,000
	Константа	1014,470	201019,238	0,000	0,006*	-
F1/F2-3	КС, нг /мл	-0,007	0,023	0,082	0,004*	0,993
	IL-1b, пг/мл	-0,199	0,063	10,138	0,001*	0,819
	IL-10, пг/ мл	0,027	0,100	0,075	0,005*	1,028
	СРП, мг/л	0,314	0,267	1,382	0,024*	1,369
	Константа	-0,026	0,119	0,047	0,028*	-
НАЖХП						
F0/F1	КС, нг /мл	-0,600	0,207	8,364	0,004*	0,549
	IL-1b, пг/мл	-0,286	0,173	2,731	0,008*	0,751
	IL-10, пг/ мл	-0,235	0,281	0,700	0,003*	0,791
	СРП, мг/л	0,367	0,336	1,191	0,025*	1,444
	Константа	56,365	19,998	7,944	0,005*	-
F1/F2-3	КС, нг /мл	-0,269	0,220	1,493	0,022*	0,764
	IL-1b, пг/мл	0,166	0,181	0,844	0,035*	1,181
	IL-10, пг/ мл	-0,246	0,274	0,810	0,036*	0,782
	СРП, мг/л	-0,002	0,318	0,000	0,005*	0,998
	Константа	21,691	17,839	1,478	0,024*	-

Примітка: * – виявлена статистична значущість ($p < 0,05$).

З метою визначення діагностичних здібностей побудованих моделей визначали відсоток вірно передбачених результатів (табл. 6.3.7)

Таблиця 6.3.7.

Класифікаційна таблиця визначення калістатину, IL-10, IL-1 β і СРП для прогнозування ймовірності розвитку та прогресування фіброзу печінки у обстежених пацієнтів (порог відсікання 0,5)

Варіант прогнозу	Спостережувані групи	Спрогнозовані результати		% вірно передбачених
НАЖХП + ГХ				
F0/F1		Фіброз F0	Фіброз F1	
	Фіброз F0	4	0	100,0
	Фіброз F1	0	20	100,0
	Загальний відсоток			100,0
F1/F2-3		Фіброз F1	Фіброз F2/F3	
	Фіброз F1	13	7	65,0
	Фіброз F2/F3	7	32	82,1
	Загальний відсоток			76,3
НАЖХП				
F0/F1		Фіброз F1	Фіброз F2/F3	
	Фіброз F1	17	4	81,0
	Фіброз F2/F3	4	13	76,5
	Загальний відсоток			78,9
F1/F2-3		Фіброз F1	Фіброз F2/F3	
	Фіброз F1	16	2	88,9
	Фіброз F2/F3	2	11	84,6
	Загальний відсоток			87,1

Моделі для групи з НАЖХП та ГХ пояснювали 100% варіабельності змінної, яка кодувала наявність фібротичних змін, а також 51,3% для змінної, яка кодувала F2-F3 стадії фіброзу печінки (Nagelkerke R Square – 1,000 та 0,513 відповідно). Для пацієнтів з ізольованою НАЖХП відповідні значення складала 51,0% та 56,5% (Nagelkerke R Square = 0,510 та 0,565 відповідно).

Відповідно до даних у таблиці 6.3.8, усі 4 пацієнти з фіброзом F0 та 20 пацієнтів з фіброзом F1 у групі з НАЖХП та ГХ були класифіковані вірно, що дозволяє визначити загальний відсоток вірних передбачень моделі визначення ймовірності розвитку фіброзу печінки на рівні 100,0%. Модель прогнозування ризику прогресування фіброзу у зазначеній групі пацієнтів проявила відсоток

Рівень значущості тесту Хосмера-Лемешоу для всіх моделей був $>0,05$ ($\chi^2=0,000$; $df=2$; $p=1,000$ та $\chi^2=7,732$; $df=8$; $p=0,460$ для групи НАЖХП та ГХ; $\chi^2=3,586$; $df=8$; $p=0,892$ та $\chi^2=10,762$; $df=8$; $p=0,216$ для пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП), що свідчило про високу якість підібраних моделей.

При проведенні мультифакторного логістичного аналізу з включенням усіх визначених біомаркерів звертала на себе статистична значущість усіх чотирьох моделей – варіантів прогнозування розвитку та прогресування фіброзу печінки у всіх пацієнтів з НАЖХП (рис. 6.3.11).

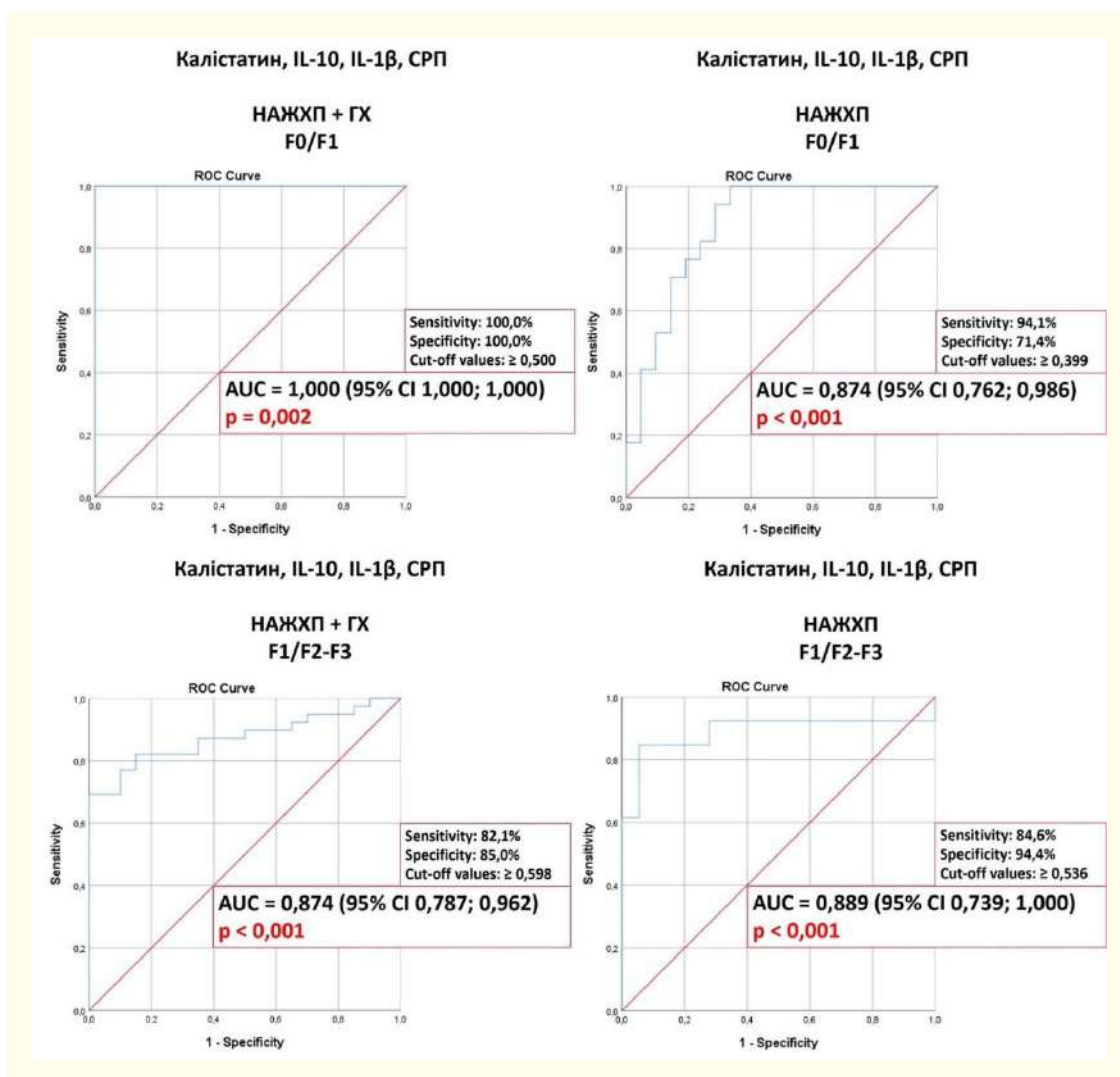


Рисунок 6.3.11. Результати ROC-аналізу визначення плазматичних рівнів калістатину, IL-10, IL-1β, СРП для оцінки ймовірності розвитку та прогресування фіброзу печінки у обстежених пацієнтів

Значення AUC для визначення F1 стадії фіброзу у пацієнтів з НАЖХП та ГХ було максимальним і склало 1,000 (95% ДІ 1,000; 1,000, $p=0,002$), що відповідає критерію відмінних прогностичним характеристик тесту.

Відповідне значення AUC для групи пацієнтів з ізольованою НАЖХП складало 0,874 (95% ДІ 0,762; 0,986, $p<0,001$), що дозволяло розцінити метод як тест з дуже добрими прогностичними характеристиками. AUC для тесту визначення F2 та F3 стадій фіброзу у пацієнтів з НАЖХП і ГХ склала 0,874 (95% ДІ 0,787; 0,962, $p<0,001$), а відповідний параметр для пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП був дещо вищим та склав 0,889 (95% ДІ 0,739; 1,000, $p<0,001$), що також свідчило про дуже добрі прогностичні характеристики тестів (табл. 6.3.8).

Табл. 6.3.8

Параметри AUC при одночасному визначенні біомаркерів у обстежених

Варіант прогнозу	AUC	Стандартна похибка	p при AUC=0,5	Довірчий інтервал (ДІ)	
				-95% ДІ	+95% ДІ
НАЖХП + ГХ					
F0/F1	1,000	<0,001	0,002*	1,000	1,000
F1/F2-3	0,874	0,045	<0,001*	0,787	0,962
НАЖХП					
F0/F1	0,874	0,057	<0,001*	0,762	0,986
F1/F2-3	0,889	0,077	<0,001*	0,739	1,000

Примітка: * – виявлена статистична значущість ($p<0,05$).

Інші варіанти діагностики розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП також показали високі значення чутливості та специфічності.

Однак тільки метод одночасного визначення калістатину, IL-10, IL-1 β та СРП для прогнозування розвитку початкових фібротичних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП та ГХ відрізнявся 100% чутливістю та 100% специфічністю ($p=0,02$), що свідчило про максимальну діагностичну значимість даного тесту (табл. 6.3.9).

ROC-аналіз одночасного визначення біомаркерів у обстежених

Варіант прогнозу	Оптимальна точка відсікання	Чутливість	Специфічність	Індекс Йодена	p
НАЖХП + ГХ					
F0/F1	0,500	1,000	1,000	1,000	0,002*
F1/F2-3	0,598	0,821	0,850	0,671	<0,001*
НАЖХП					
F0/F1	0,400	0,941	0,714	0,655	<0,001*
F1/F2-3	0,536	0,846	0,944	0,790	<0,001*

Примітка: * – виявлена статистична значущість ($p < 0,05$).

Отримані результати підтверджують важливу прогностичну роль калістатину, а також цінність використання мультимаркерної діагностики пацієнтів з НАЖХП та ГХ, оскільки підхід до обстеження з одночасним вимірюванням рівнів калістатину, IL-10, IL-1 β та СРП підвищує цінність діагностичних заходів у пацієнтів з даною коморбідністю.

За матеріалами даного розділу опубліковано:

5. Zhelezniakova N.M., Rozhdestvenska A.O., Stepanova O.V. Diagnostic and prognostic potential of kallistatin in assessment of liver parenchyma changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension kallistatin in patients with NAFLD and hypertension / N.M. Zhelezniakova, A.O. Rozhdestvenska, O.V. Stepanova // *Imaging*. – 2021. – Т. 13, №. 2. – С. 152-159. doi:10.1556/1647.2021.00046.
6. Zhelezniakova, N., Rozhdestvenska, A. IL-1 β and IL-10: diagnostic and prognostic potential of cytokines in the assessment of progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypertension / N. Zhelezniakova, A. Rozhdestvenska // *EUREKA: Health Sciences*. – 2021. – №5. – С. 17-26. doi:10.21303/2504-5679.2021.001854.
7. Рождественська А.О., Железнякова Н.М. Кластерний аналіз як метод оцінки тяжкості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / А.О. Рождественська, Н.М. Железнякова // *Український журнал медицини, біології та спорту*. – 2021. – Т. 6, № 5 (33). – С. 239-246. doi:10.26693/jmbs 06.05.239.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Неалкогольна жирова хвороба печінки є однією з найпоширеніших хронічних патологій печінки, що вражає 17-46% дорослого населення в світі та зумовлює високий ризик смертності [1-3]. Значну увагу приділяють вивченню перебігу НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби, оскільки підвищений артеріальний тиск пришвидшує розвиток НАСГ [7; 8].

Гістологічні зміни паренхіми печінки при НАЖХП відрізняються стадійним перебігом від простого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту з високою ймовірністю розвитку фіброзу і цирозу печінки та ризиком фатальних наслідків. Одним з основних завдань ведення хворих НАЖХП є своєчасна діагностика фіброзу печінки для прогнозування розвитку і прогресування НАСГ [5; 6].

«Золотим стандартом» для встановлення діагнозу НАСГ у всьому світі є біопсія печінки, однак процедура має ряд недоліків: дороговартісність, інвазивність, ризик кровотечі, значний відсоток помилково негативних результатів [10]. Для візуалізації НАЖХП використовують УЗД, КТ, МРТ та інші візуалізаційні методи, однак вони не відрізняються високою чутливістю та специфічністю для НАСГ [11]. Останнім часом для інструментальної діагностики стеатозу та фіброзу печінки при НАЖХП пропонується ультразвукова еластографія та зсувнохвильова еластометрія [12].

У якості лабораторних методів діагностики стану печінкової паренхіми при НАЖХП використовують сироваткові біомаркери фіброзу печінки: непрямі (АЛТ, АСТ, СРП) та прямі (гіалуронова кислота, колаген, компоненти позаклітинного матриксу) [13]. Комплексне визначення декількох маркерів дозволяє визначати специфічні індекси, зокрема, FIB-4, NFS, APRI [6; 11; 14]. Однак пошук прозапальних і протизапальних біомаркерів, які можуть з достатньою точністю прогнозувати ризики стеатозу та фіброзу печінки при НАЖХП, залишається актуальним.

Так, прозапальні цитокіни (IL-1 β та ін.), опосередковують розвиток жирових та фібротичних змін печінки, на той час як протизапальні медіатори

(IL-10 та ін.), навпаки, захищають від надмірної аутоімунної відповіді та попереджують прогресування НАЖХП [21; 22]. Одним з протизапальних маркерів вважається калістатин – ендогенний протеїн (інгібітор калікреїну), що переважно секретується та синтезується в печінці та відноситься до інгібіторів серинових протеаз (серпіни), який пригнічує запалення, окисний стрес, фіброз та ангіогенез [23]. Також визначається важлива роль калістатину у регуляції артеріального тиску та ліпідного метаболізму [24; 25].

Питання коморбідності перебігу НАЖХП та тлі ГХ визнається надзвичайно актуальним і вимагає вивчення ролі калістатину як потенційного біомаркера НАЖХП, що і обумовило вибір тематики дослідження.

Метою дослідження була оптимізація ранньої діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби на підставі визначення патогенетичної ролі та прогностичного значення калістатину, маркерів системного запалення та стану печінкової паренхіми.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини №1 Харівського національного медичного університету на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м.Харків, в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0118U000937). Дослідження було схвалено комісією з етики та біоетики ХНМУ (протоколи №8 від 03.10.2018 р. та №3 від 02.11.2022 р.) та проводилось з дотриманням етичних стандартів «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципів належної клінічної практики (ICH GCP, 1996р.) та чинного національного законодавства (наказ МОЗ України №281 від 01.11.2008р.). Усі пацієнти були проінформовані щодо мети, завдань, методів дослідження, вони добровільно підписали інформовану згоду на участь, була забезпечена анонімність учасників.

До дослідження було залучено 135 осіб: 115 пацієнтів, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні (57 чоловіків та 58 жінок віком від 38 до 59 років (у середньому – 48,4 років (95% ДІ 47,4; 49,3)), а також 20 відносно здорових добровольців, які були обстежені амбулаторно. До основної групи увійшли 32 чоловіки та 31 жінка з НАЖХП на тлі ГХ I-II стадії, 1-2 ступеня віком від 38 до 59 років (у середньому – 48,4 років (95% ДІ 47,2; 49,6)), а до групи порівняння – 25 чоловіків та 27 жінок з ізольованим перебігом НАЖХП віком від 39 до 59 років (у середньому – 48,3 років (95% ДІ 46,8; 49,8)). Статистично значущих відмінностей за віком ($p=0,908$) та гендерним складом між групами не було ($df=1$, $\chi^2=0,084$, $p=0,772$).

Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії НАСГ був встановлений на попередніх етапах дослідження та підтверджений на підставі лабораторно-інструментальних даних обстеження 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», уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит», з урахуванням рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (European Association for the Study of the Liver; EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes; EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (European Association for the Study of EASO), 2016р. [28] та інших сучасних національних та міжнародних рекомендацій. Алкогольний стеатогепатит було виключено на підставі збору анамнезу та результатів тесту AUDIT [29; 30].

Діагноз ГХ також був встановлений на попередніх етапах дослідження згідно з наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» на підставі наявності стійкого підвищення

артеріального тиску $\geq 140/90$ мм рт.ст. при «офісному» та домашньому вимірюванні з урахуванням сучасних національних та міжнародних рекомендацій відповідно до керівництва з менеджменту артеріальної гіпертензії цільової групи Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства гіпертонії (ESH), 2018р. [214].

У всіх учасників дослідження було зібрано скарги, анамнез захворювання та життя, проведений тест AUDIT для виключення зловживання алкоголем, а з використанням опитувальників «Medical Outcomes Study Short Form (SF-36)» та «Chronic liver disease questionnaire (CLDQ)» було визначено параметри якості життя, проведено фізикальне дослідження, визначено антропометричні показники (зріст, маса тіла, ІМТ, окружність талії (ОТ) та стегон (ОС)), оцінено результати загального клінічного аналізу крові, проведено сироваткові печінкові тести (з визначенням АСТ, АЛТ, ГГТП, ЛФ, тимолової проби, фракцій білірубину), оцінено рівень протеїнів (альбумін), показники ліпідограми (ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, КА) та вуглеводного обміну (рівень глюкози, глікованого гемоглобіну (HbA1c) та інсуліну натще, індекс НОМА-ІР), визначено плазматичні рівні калістатину, IL-10, IL-1 β та hsCRP методом імуноферментного аналізу (ELISA). Експериментальні лабораторні дослідження в рамках дисертаційної роботи були проведені у співпраці з ЦНДЛ ХНМУ МОЗ України.

Для інструментальної верифікації діагнозу НАСГ проводили УЗД органів черевної порожнини з ультразвуковою стеатометрією та зсувнохвильовою еластографією печінки. З метою напівкількісної оцінки стеатозу аналізували ехо-ознаки жирових змін печінки за шкалою ультразвукового індикатора жирової хвороби печінки (US-FLI). Для визначення стадії фіброзу печінки розраховували індекси FIB-4 (Fibrosis-4), NFS (NAFLD Fibrosis Score) та APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio).

Були забезпечені необхідні умови для виконання дослідження: підібрана відповідна клінічна база, укладені договори про співробітництво з відповідними структурними підрозділами ХНМУ та іншими установами.

Усі пацієнти отримували рекомендації з модифікації способу життя, дієтичного харчування та режиму фізичних навантажень. Лікування гіпертонічної хвороби у пацієнтів з НАЖХП та ГХ проводили з урахуванням стадії та ступеня гіпертонії відповідно до наказу МОЗ України №384 (2012р.) та рекомендацій ESC/ ESH (2018р.) [213].

Результати тесту AUDIT <8 балів у всіх обстежених спростовували ймовірність алкогольного генезу стеатогепатиту: у групах з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП середні бали складали 1,90 (95% ДІ 1,66; 2,15) та 1,88 (95% ДІ 1,59; 2,17) відповідно ($p=0,957$) та не відрізнялись від контрольних результатів (2,00 (95% ДІ 1,41; 2,29); $p=0,996$, $p=0,960$).

Наявність супутньої ГХ у хворих з НАЖХП вносила певні девіації у клінічну маніфестацію захворювання, що проявлялося збільшенням частоти зустрічальності суб'єктивних ознак ураження печінки, проявів диспепсичного та астеничного синдрому, більш виразними змінами у суб'єктивному сприйнятті пацієнтами свого фізичного та психологічного стану.

Аналіз якості життя обстежених пацієнтів виявив, що у групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ результати показників фізичного та ментального благополуччя переважно знаходились на зниженому рівні (21-40% зі 100%), низькі та знижені бали рівня ЯЖ у цій групі зустрічались частіше ($df=1$, $\chi^2=110,498$, $p<0,001$). Сумарний фізичний компонент здоров'я (PCS) у пацієнтів з НАЖХП та ГХ був значно нижчим, ніж у групі з ізольованою НАЖХП (59,65% (95% ДІ 54,62; 64,59) проти 75,63% (95% ДІ 67,94; 76,41), $p<0,001$). У пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігалось зниження сумарного психічного компонента здоров'я (MCS) (33,08% (95% ДІ 27,80; 37,06) у порівнянні з групою з ізольованою НАЖХП (57,30% (95% ДІ 49,94; 59,18), $p<0,001$), а у групі контролю результати ледь сягали нижньої межі високого рівня ЯЖ (78,98% (95% ДІ 76,53; 82,65), $p<0,001$). Сумарні оцінки ЯЖ суттєво знижувались у пацієнтів з НАЖХП та ГХ з прогресуванням стеатозу печінки. Отримані дані підтвердили важливість пошуку скринінгових методів для ранньої діагностики НАСГ, оскільки відсутність суб'єктивних змін власної ЯЖ на

ранніх стадіях фіброзу печінки при НАЖХП та ГХ може призводити до несвоєчасного виявлення тяжких випадків перебігу захворювання та негативно впливати на прогноз пацієнтів з даною коморбідністю.

Достовірної різниці за показниками ІМТ ($p=0,477$), ОТ ($p=0,302$), ОС ($p=0,267$), індексами ІТС ($=0,395$) та ІТЗ ($p=0,176$) між пацієнтами з обох груп не було, однак зазначені показники хворих з НАЖХП перевищували параметри групи контролю. У пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ спостерігався перерозподіл градацій ризику ожиріння в бік підвищення за параметрами ІМТ ($df=1$, $\chi^2=4,152$, $p=0,042$), а також за умови надлишкової маси тіла (ІМТ 25,0-29,9) було виявлено переважання випадків більш вираженого стеатозу печінки (стадії S2 та S3; $df=2$, $\chi^2=11,719$, $p=0,003$) та фіброзу печінки (стадії F2 та F3; $df=3$, $\chi^2=14,311$, $p=0,003$). Таким чином, була підтверджена важлива роль ризику загального та абдомінального ожиріння у розвитку жирових змін печінки серед пацієнтів з НАЖХП, зокрема, антропометричне дослідження дозволило виявити інтенсифікацію ризику структурних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за умови підвищеного ризику ожиріння.

Під час аналізу метаболічних маніфестацій НАЖХП було виявлено достовірне підвищення ферментативної активності печінки як у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (АЛТ – 79,00 Од/л (95% ДІ 80,00; 86,98); АСТ – 75,05 Од/л (95% ДІ 68,13; 75,17)), так і у обстежених з ізольованою НАЖХП (АЛТ – 69,00 Од/л (95% ДІ 65,29; 70,79); 54,00 Од/л (95% ДІ 53,16; 56,99)) у порівнянні з групою контролю (АЛТ – 20,00 Од/л (95% ДІ 18,77; 23,92); АСТ – 16,5 Од/л (95% ДІ 15,36; 20,04)). У групі з НАЖХП та ГХ за активністю АЛТ та АСТ було достовірно більше випадків НАСГ помірної та високої активності (26 пацієнтів (41,27%) та 5 пацієнтів (7,94%) відповідно), у той час як у групі з ізольованим перебігом захворювання НАСГ помірної активності був лише у 4 пацієнтів (7,69%, $p<0,001$), а випадків тяжкої патології не було ($p<0,001$).

Рівні ГГТП були суттєво підвищені у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (64,00 Од/л (95% ДІ 63,31; 70,53), $p<0,001$) та ізольованим перебігом НАЖХП (57,83 Од/л (95% ДІ 55,08; 60,57), $p<0,001$) у порівнянні з контрольною групою

(28,15 Од/л (95% ДІ 23,84; 32,46)). Показники ЛФ, білірубіну та його фракцій, тимолової проби у пацієнтів з НАЖХП та ГХ значно перевищували аналогічні показники інших груп ($p < 0,001$). Також коефіцієнт де Рітиса (АСТ/АЛТ) > 1 був виявлений тільки у 12 пацієнтів з НАЖХП та ГХ, що може свідчити про негативний вплив ГХ на процеси фіброзування печінки при НАЖХП.

У групі НАЖХП та ГХ були виявлені прямі кореляції між печінковими трансаміазами та САТ ($r = 0,45$ та $r = 0,46$ для АЛТ і АСТ) і ДАТ ($r = 0,41$ та $r = 0,40$ для АЛТ і АСТ), що вказувало на зв'язок між активністю стеатогепатиту та ступенем ГХ у даної категорії пацієнтів. Також у пацієнтів з НАЖХП та ГХ був виявлений зв'язок між ІМТ та АЛТ ($r = 0,52$), АСТ ($r = 0,33$) і ГГТП ($r = 0,35$), між окружністю талії та АЛТ, АСТ, ЛФ і ГГТП ($r = 0,49$, $r = 0,34$, $r = 0,37$ та $r = 0,59$ відповідно), що доповнювало наукові дані щодо негативного впливу підвищеного ризику ожиріння на функціональний стан печінки.

Тільки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ було виявлено прямі взаємозалежності між печінковими трансаміазами та рівнем глюкози $r = 0,47$, $r = 0,36$ для АЛТ та АСТ) та НОМА-ІР ($r = 0,48$, $r = 0,43$ для АЛТ і АСТ). Також у цій групі були знайдені більш виразні взаємозалежності печінкових трансаміаз і ГГТП з загальним холестерином ($r = 0,34$, $r = 0,32$, $r = 0,30$ для АЛТ, АСТ і ГГТП відповідно), коефіцієнтом атерогенності ($r = 0,35$, $r = 0,31$, $r = 0,34$ для АЛТ, АСТ і ГГТП відповідно) та рівнем тригліцеридів ($r = 0,46$, $r = 0,39$, $r = 0,34$ для АЛТ, АСТ і ГГТП відповідно), що свідчило про погіршення стану печінки під впливом порушень вуглеводного та ліпідного метаболізмів.

У пацієнтів з НАЖХП та ГХ були виявлені більш виразні зміни показників ліпідного профілю (підвищення ЗХ, ХС ЛПДНЩ, коефіцієнт атерогенностей), і тільки в цій групі був суттєво зменшений рівень ХС ЛПВЩ (1,01 ммоль/л (95% ДІ 1,01; 1,09), $p < 0,001$), визначались прямі кореляції рівнів ЗХ та ТГ з цифрами САТ ($r = 0,49$ та $r = 0,53$ відповідно), а рівнів ЗХ та ХС ЛПДНЩ – з ДАТ ($r = 0,47$ та $r = 0,46$ відповідно), а також прямі взаємозалежності між показниками ліпідного обміну з ІМТ ($r = 0,43$, $r = 0,48$ та $r = 0,66$ для ЗХ, ХС ЛПДНЩ та ТГ відповідно). Таким чином, у пацієнтів з

перебігом НАЖХП на тлі ГХ були виявлені погіршення стану ліпідного обміну зі прогресуванням ГХ та підвищенням ризику ожиріння. Більш виразні взаємозалежності між показниками ліпідного та вуглеводного обміну спостерігались у пацієнтів з НАЖХП та ГХ: прямі кореляції були виявлені між рівнем глюкози та ЗХ, ХС ЛПДНЩ і ТГ ($r=0,54$, $r=0,50$ та $r=0,41$ відповідно). Отримані результати свідчать про негативний вплив супутньої ГХ на ліпідний обмін у пацієнтів з НАЖХП та свідчать про тісний взаємозв'язок між ліпідним та вуглеводним метаболізмом у даної категорії пацієнтів.

У пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП показник глікемії (5,87 ммоль/л (95% ДІ 5,76; 5,98)) свідчив про суттєве підвищення ризиків порушення вуглеводного обміну у порівнянні з групою з ізольованою НАЖХП (5,62 ммоль/л (95% ДІ 5,43; 5,60), $p<0,001$) та контрольними значеннями (4,52 ммоль/л (95% ДІ 4,48; 4,61), $p<0,001$). У групі обстежених з НАЖХП та ГХ було визначено значно більше випадків гіперглікемії (32 (50,80%) проти 3 (5,80%) у групі з ізольованою НАЖХП ($df=1$, $\chi^2 = 27,276$, $p<0,001$)). Рівні HbA1c також були вищими у групі з НАЖХП та ГХ (5,57% (95% ДІ 5,41; 5,55)) у порівнянні з пацієнтами з ізольованою НАЖХП (5,32% (95% ДІ 5,17; 5,32), $p<0,001$) та контрольними результатами (4,47% (95% ДІ 4,40; 4,53), $p<0,001$). Також про порушення вуглеводного метаболізму у пацієнтів з НАЖХП та ГХ свідчили рівні інсуліну 17,03 мкОД/л (95% ДІ 16,03; 17,25), що були достовірно вище, ніж у групі порівняння (13,84 мкОД/л (95% ДІ 13,42; 14,49), $p<0,001$) та контролю (11,40 мкОД/л (95% ДІ 11,27; 12,44), $p<0,001$). Результати НОМА-IR у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (4,67 ммоль/л $\times$ мкОД/мл (95% ДІ 4,17; 4,50)) перевищували показники групи порівняння (3,40 (95% ДІ 3,29; 3,55), $p<0,001$) та групи контролю (2,28 (95% ДІ 2,27; 2,52), $p<0,001$).

У пацієнтів з НАЖХП та ГХ вміст глюкози крові збільшувався при підвищенні САТ ($r=0,32$, $p<0,05$) та ДАТ ($r=0,26$, $p<0,05$), були виявлені прямі кореляції між маркерами ожиріння та рівнем глюкози, НОМА-IR та HbA1c (для ІМТ: $r=0,39$, $r=0,69$, $r=0,38$; для ОТ: $r=0,53$, $r=0,52$, $r=0,52$ відповідно).

Отримані результати свідчать про виразні зміни рівнів маркерів пошкодження гепатоцитів та холестатичних змін, порушення ліпідного та вуглеводного метаболізму у всіх пацієнтів з НАЖХП, зокрема, за умови супутньої ГХ. Доведено, що важливу роль у розвитку дисфункції печінки, дисліпідемії, гіперглікемії та інсулінорезистентності у пацієнтів з НАЖХП та ГХ відіграють збільшення віку та стажу захворювань, а також додаткові метаболічні ризики у вигляді надлишкової маси тіла та збільшення окружності талії як індикатора абдомінального ожиріння.

Було визначено, що у групі з НАЖХП та ГХ частіше зустрічаються ехо-ознаки гепатомегалії (92,06%), дифузного підвищення ехогенності печінки (100%), порушення судинного малюнка (92,06%), що може свідчити про розвиток додаткових патологічних змін печінки під впливом супутньої ГХ.

Результати ультразвукографічного тесту US-FLI у групі з НАЖХП та ГХ були вдвічі вищими у порівнянні з пацієнтами з ізолюваним перебігом НАЖХП (6 балів (95% ДІ 5,24; 6,12) проти 3 балів (95% ДІ 2,91; 3,74) відповідно, $p < 0,001$). Високий ризик стеатозу та розвитку НАСГ (оцінки ≥ 4 балів за US-FLI) був характерним для групи НАЖХП та ГХ (87,30% проти 36,54% у пацієнтів з ізолюваною НАЖХП, $df=1$, $\chi^2=31,998$, $p<0,001$). Отримані результати можуть свідчити про підвищений ризик жирових змін печінкової паренхіми та, відповідно, розвитку НАСГ за умови супутньої ГХ.

У пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою з ізолюваною НАЖХП були виявлені значно вищі ризики фіброзу печінки за результатами тесту NFS (-1,619 (95% ДІ -1,656; -1,158) проти -2,448 (95% ДІ -2,541; -2,106), $p<0,001$), FIB-4 (1,96 (95% ДІ 1,95; 2,19) проти 1,40 (95% ДІ 1,37; 1,51), $p<0,001$) та APRI (1,11 (95% ДІ 1,11; 1,26) проти 0,72 (95% ДІ 0,71; 0,79), $p<0,001$). У пацієнтів з НАЖХП та ГХ переважали випадки помірного ризику фіброзу печінки за індексами FIB-4 ($df=1$, $\chi^2=12,672$, $p<0,001$) та NFS ($df=1$, $\chi^2=10,420$, $p=0,002$), та високого ризику – за індексом APRI ($df=1$, $\chi^2=53,958$, $p<0,001$). Спостерігався достовірний перерозподіл градацій ризику фіброзу печінки у сторону його посилення за усіма індексами у пацієнтів з

коморбідністю НАЖХП та ГХ ($df=2$, $\chi^2=21,203$, $p<0,001$; $df=2$, $\chi^2=14,096$, $p<0,001$; $df=2$, $\chi^2=60,524$, $p<0,001$ для тестів FIB-4, NFS та APRI відповідно).

Ехо-ознаки стеатозу печінки значно погіршувались зі збільшенням ІМТ ($r=0,80$), а також помірно прогресували зі збільшенням стадії ГХ ($r=0,45$), НОМА-IR ($r=0,47$), рівнів АЛТ ($r=0,46$), білірубіну ($r=0,53$), тимолової проби ($r=0,52$) та рівня тригліцеридів ($r=0,53$). Також було виявлене підвищення ризиків розвитку стеатозу та фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ з прогресуванням ГХ ($r=0,45$, $r=0,56$, $r=0,32$, $r=0,32$ для кореляцій US-FLI, NFS, FIB-4, APRI зі стадією ГХ відповідно, $r=0,37$, $r=0,43$ для кореляцій US-FLI, NFS зі ступенем ГХ) та підвищенням кардіоваскулярного ризику ($r=0,38$, $r=0,39$, $r=0,44$, $r=0,36$ для US-FLI, NFS, FIB-4, APRI відповідно), підвищенням АТ ($r=0,50$, $r=0,37$, $r=0,29$ для кореляцій між NFS, FIB-4, APRI та САТ і $r=0,31$, $r=0,39$, $r=0,27$ для кореляцій з ДАТ відповідно), збільшенням ІМТ ($r=0,80$, $r=0,56$, $r=0,41$ для US-FLI, NFS, APRI відповідно), ступенем інсулінорезистентності ($r=0,47$ для кореляції між US-FLI та НОМА-IR) та інтенсифікацією пошкодження гепатоцитів ($r=0,46$, $r=0,33$, $r=0,46$, $r=0,75$ для кореляцій між US-FLI, NFS, FIB-4, APRI та АЛТ і $r=0,36$, $r=0,33$, $r=0,67$, $r=0,86$ для кореляцій між US-FLI, NFS, FIB-4, APRI та АСТ відповідно). Також у пацієнтів з ізольованою НАЖХП результати неінвазивних тестів стеатозу та фіброзу печінки проявляли прямі кореляції з ІМТ ($r=0,51$, $r=0,48$ для US-FLI, NFS), рівнем тромбоцитів ($r=0,47$, $r=0,73$, $r=0,70$, $r=0,86$ для US-FLI, NFS, FIB-4, APRI), активністю печінкових трансаміназ ($r=0,39$, $r=0,29$, $r=0,42$ для кореляцій тестів US-FLI, NFS, APRI з АЛТ та $r=0,31$, $r=0,32$, $r=0,50$ для кореляцій тестів US-FLI, FIB-4, APRI з АСТ відповідно), вмістом загального білірубіну ($r=0,31$, $r=0,28$, $r=0,36$ для US-FLI, NFS, APRI) та показників ліпідного обміну ($r=0,40$ для кореляції результатів US-FLI з рівнем ТГ).

Отримані дані свідчать про те, що наявність супутньої ГХ у пацієнтів з НАЖХП підсилює зміни ультрасонографічного профілю печінки, і коморбідний перебіг НАЖХП частіше маніфестує більш виразними девіаціями кількісних та якісних ультразвукових параметрів та ознак жирових

змін печінки за результатами тесту US-FLI. У пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігається достовірний перерозподіл градацій ризику структурних змін печінки у бік його посилення у порівнянні з хворими на ізольовану НАЖХП, причому ймовірність розвитку стеатозу та фіброзу печінки значною мірою збільшується за умови підвищення ризику ожиріння, порушення вуглеводного та ліпідного обміну та інтенсифікації пошкодження гепатоцитів. Окрім того, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ виявлявся більш чіткий зв'язок між ультрасонографічними та клініко-лабораторними маркерами порушень печінкової паренхіми, що свідчить про більшу точність неінвазивних методик визначення стеатозу та фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

Активність калістатину у пацієнтів з НАЖХП та ГХ була значно зниженою у порівнянні з групою з ізольованим перебігом НАЖХП та контрольними результатами: плазматичні рівні біомаркера становили 65,03 нг/мл (95% ДІ 61,38; 68,68), 83,42 нг/мл (95% ДІ 81,89; 84,94) та 111,70 нг/мл (95% ДІ 106,14; 113,22) відповідно ($p < 0,001$), що свідчило про суттєві порушення протизапальних захисних механізмів під впливом стійкого підвищення артеріального тиску у пацієнтів з НАЖХП. Рівень IL-10 у групі НАЖХП та ГХ також сягав мінімальних значень (12,69 пг/мл (95% ДІ 11,93; 12,95) проти 14,34 пг/мл (95% ДІ 13,27; 14,34) у групі з ізольованою НАЖХП ($p < 0,001$) та 16,19 пг/мл (95% ДІ 15,15; 17,74) у групі контролю ($p < 0,001$)).

Зворотні девіації спостерігались при дослідженні вмісту прозапальних агентів. Так, у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ було виявлене суттєве підвищення рівня IL-1 β (17,55 пг/мл (95% ДІ 17,06; 19,73) проти 15,72 пг/мл (95% ДІ 15,25; 17,44) у групі з ізольованою НАЖХП ($p < 0,001$) та 8,26 (95% ДІ 7,79; 8,46) у групі контролю ($p < 0,001$)). У пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігалось підвищення рівня СРП (7,90 мг/л (95% ДІ 7,96-8,75) проти 6,55 мг/л (95% ДІ 6,47-7,57) у групі з ізольованою НАЖХП ($p < 0,001$) та 2,07 мг/л (95% ДІ 1,83-2,85 мг/л) у контрольній групі ($p < 0,001$)), що свідчило про розвиток системного запального процесу у пацієнтів з даною коморбідністю.

З прогресуванням супутньої ГХ баланс прозапальних та захисних біомаркерів у пацієнтів з НАЖХП суттєво змінювався. Рівні калістатину у пацієнтів з НАЖХП зменшувались з прогресуванням ГХ ($r=-0,52$), вміст протеїну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ І стадії перевищував результати представників групи з ГХ ІІ стадії (71,82 нг/мл (95% ДІ 70,16; 79,51) проти 58,62 нг/мл (95% ДІ 55,81; 64,45) відповідно, $p<0,001$). Вміст калістатину відрізнявся між пацієнтами з НАЖХП та ГХ ІІ стадії, 1 ступеня (81,25 нг/мл (95% ДІ 67,91; 94,09)) і НАЖХП та ГХ ІІ стадії, 2 ступеня (60,40 нг/мл (95% ДІ 56,79; 64,01), $p=0,011$). Вміст IL-10 також проявляв зворотні кореляції зі ступенем ГХ ($r=-0,32$), що підтверджувало зниження протизапальної активності біомаркерів з прогресуванням ГХ у пацієнтів з НАЖХП.

Рівні IL-1 β та СРП, навпаки, підвищувались з переходом до наступної стадії ГХ у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП ($r=0,33$ та $r=0,29$ відповідно) і були вище у пацієнтів з НАЖХП та ГХ ІІ стадії (19,47 пг/мл (95% ДІ 17,93; 21,37) та 8,2 мг/л (95% ДІ 8,8; 11,2) відповідно) у порівнянні з пацієнтами з НАЖХП та ГХ І стадії (14,65 пг/мл (95% ДІ 14,16; 17,63), $p=0,010$ та 7,1 мг/л (95% ДІ 6,42; 8,80) відповідно, $p=0,017$). З підвищенням ступеня ГХ спостерігалось суттєве підвищення агресивного впливу IL-1 β ($r=0,42$) та маркера запалення СРП ($r=0,27$). Також на виразність запального процесу мали прямий вплив показники АТ ($r=0,53$ та $r=0,48$ для взаємозалежностей СРП з САТ і ДАТ відповідно) та меншою мірою – додатковий кардіоваскулярний ризик ($r=0,24$ для СРП) у групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

За умови збільшення ІМТ у групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ було виявлено суттєве зниження вмісту калістатину ($r=-0,58$; 71,06 нг/мл (95% ДІ 67,57; 78,16) та 59,21 нг/мл (95% ДІ 56,39; 65,28) у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла відповідно, $p<0,001$) та IL-10 ($r=-0,27$; 13,14 пг/мл (95% ДІ 12,42; 13,82) та 12,41 пг/мл (95% ДІ 11,40; 12,72) відповідно, $p=0,012$), а також підвищення рівнів IL-1 β пг/мл (15,11 (95% ДІ 14,31; 17,57) та 19,75 пг/мл (95% ДІ 17,95; 21,48) відповідно, $p=0,037$) та СРП (7,80 мг/л (95% ДІ 6,94; 8,30) та 8,50 мг/л (8,71; 11,33) відповідно, $p<0,001$). У пацієнтів з

надлишковою масою тіла з групи ізольованого перебігу НАЖХП суттєво зменшувались тільки плазматичні рівні калістатину (86,37 нг/мл (95% ДІ 83,35; 88,03) та 80,76 нг/мл (95% ДІ 79,49; 82,80) відповідно, $p=0,002$). Отримані дані свідчили про зміни біомаркерного статусу в бік прозапального профілю у пацієнтів з НАЖХП та ГХ та поглиблення даних порушень з прогресуванням супутньої гіпертонії та підвищення ризику ожиріння.

Звертала на себе увагу наявність зворотніх взаємозалежностей між антропометричними індикаторами надлишкової маси тіла та протизапальними агентами у пацієнтів з НАЖХП. З підвищенням ІМТ у представників групи поєднання НАЖХП та ГХ значно знижувався рівень калістатину ($r=-0,58$; $p<0,001$) та ІЛ-10 ($r=-0,27$). Водночас зі збільшенням маси тіла у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП підвищувалась активність ІЛ-1 β ($r=0,32$), що може свідчити про дисбаланс агресивних та захисних факторів розвитку запалення при розвитку НАЖХП та ГХ на тлі підвищеного ризику ожиріння.

Також були виявлені прямі кореляції між рівнем тромбоцитів та вмістом калістатину ($r=0,30$) та ІЛ-10 ($r=0,29$), а зворотні – з рівнем СРП ($r=-0,56$), що може вказувати на наявність залежності між активністю запального процесу та з компонентами гемостазу у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП.

З погіршенням стану вуглеводного обміну у пацієнтів з НАЖХП спостерігалось поглиблення запальних процесів, що більш виразно проявлялось за умови коморбідного перебігу патології. За умови підвищення глікемії та рівня глікованого гемоглобіну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігалось зниження рівня калістатину ($r=-0,31$, $r=-0,28$ відповідно) та підвищення вмісту СРП ($r=0,49$ та $r=0,51$ відповідно). Були визначені зворотні кореляції індексу НОМА-ІР з рівнем калістатину ($r=-0,29$), а прямі – з вмістом ІЛ-1 β ($r=0,31$) та СРП ($r=0,60$). Також з появою прозапального статусу у пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігались більш виразні негативні зміни лабораторних показників структурного та функціонального стану печінки ($r=-0,69$ та $r=-0,55$, $r=-0,43$, $r=-0,47$, $r=-0,43$, $r=-0,41$ для АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, загального білірубіну та тимолової проби відповідно). У пацієнтів з НАЖХП

та ГХ також було визначено посилення патологічних змін ліпідного метаболізму на тлі підвищення запальної активності ($r=0,60$ для СРП та ЗХ, $r=0,46$ для СРП та ХС ЛПНЩ, $r=0,61$ для СРП та ХС ЛПДНЩ, $r=0,42$ для IL- 1β та ТГ, $r=0,37$ для СРП та ТГ, $r=-0,46$ для IL- 1β та ХС ЛПВП, $r=-0,46$ для СРП та ХС ЛПВП).

Таким чином, патологічні зміни досліджуваних біомаркерів у пацієнтів з НАЖХП певною мірою відображали інтенсивність порушень гепатоцитів, змін вуглеводного та ліпідного метаболізму, причому діагностичне значення протизапальних агентів, зокрема, калістатину, та маркерів запалення посилювалось за умови приєднання до НАЖХП супутньої ГХ.

Було виявлено зворотні взаємозалежності між плазматичними рівнями калістатину і СРП ($r=-0,89$ і $r=-0,61$ у групах з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП відповідно), що ймовірно дозволяє робити висновки щодо вмісту калістатину у пацієнтів з НАЖХП за даними кількісного визначення С-реактивного протеїну, причому більш точно – за умови приєднання ГХ до основного захворювання. Також було визначено сильні кореляції між рівнем калістатину та досліджуваними цитокінами у групі з НАЖХП та ГХ ($r=0,74$ з IL-10 та $r=-0,65$ з IL- 1β). Отримані результати свідчать про діагностичну цінність калістатину у визначенні вираженості системного запалення у пацієнтів з НАЖХП, особливо, за умови коморбідності з ГХ.

Зниження рівнів калістатину було асоційованим з прогресуванням фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП, причому за умови приєднання супутньої ГХ відповідні взаємозалежності були визначені як сильні ($r=-0,70$, $r=-0,67$; $r=-0,64$ для групи НАЖХП та ГХ, $r=-0,48$, $r=-0,43$; $r=-0,32$ для групи з ізольованою НАЖХП з результатами індексів NFS, FIB-4 та APRI відповідно). Помірні зворотні взаємозалежності тестів з рівнем IL-10 ($r=-0,28$, $r=-0,39$, $r=-0,30$ з результатами NFS, FIB-4, APRI відповідно) та прямі з IL- 1β ($r=0,29$ з результатами NFS) та СРП ($r=0,45$, $r=0,40$, $r=0,52$ з NFS, FIB-4, APRI відповідно) були визначені у групі з НАЖХП та ГХ. Таким чином, зменшення плазматичного рівня калістатину з високою діагностичною здатністю свідчило

про порушення балансу прозапальних та протизапальних цитокінів у пацієнтів з НАЖХП. Отримані дані дають можливість розглядати калістатин як біомаркер тяжкості перебігу НАЖХП у пацієнтів з даною коморбідністю з більшою діагностичною значимістю, ніж IL-10, IL-1 β та СРП.

Під час ультразвукової стеатометрії було визначено, що коефіцієнт затухання (КЗ; АС-Median) був найвищим у групі з НАЖХП та ГХ (2,55 дБ/см (95% ДІ 2,50; 2,65)), у той час як у групах з ізольованою НАЖХП та контролю показник був суттєво нижче (2,24 дБ/см (95% ДІ 2,31; 2,43), $p < 0,001$; 1,82 дБ/см (95% ДІ 1,72; 1,90), $p < 0,001$, відповідно). За допомогою зсувнохвильової еластографії у пацієнтів з НАЖХП та ГХ були виявлені більш значні ознаки фіброзу печінки за показником жорсткості печінкової паренхіми (ЖПП; E) – 7,24 кПа (95% ДІ 7,09; 7,84) проти 5,97 кПа (95% ДІ 5,61; 6,53; $p < 0,001$) у пацієнтів з ізольованою НАЖХП та 5,02 кПа (95% ДІ 4,94; 5,21; $p < 0,001$) у групі контролю. Таким чином, було виявлено, що наявність супутньої ГХ у пацієнтів з НАЖХП асоціюється зі значно більшою вираженістю жирової інфільтрації та фібротичною трансформацією паренхіми печінки.

У пацієнтів з НАЖХП та ГХ були виявлені більш виразні зворотні кореляції калістатину та IL-10 з КЗ ($r = -0,66$, $r = -0,43$ відповідно) і ЖПП ($r = -0,76$, $r = -0,58$ відповідно), а також прямі взаємозалежності IL-1 β з маркерами стеатозу і фіброзу печінки ($r = 0,53$ та $r = 0,53$ відповідно). Рівень СРП проявляв однакову пряму залежність з вираженістю стеатозу та фіброзу печінки пацієнтів з НАЖХП та ГХ ($r = 0,33$ для КЗ та ЖПП).

У пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ спостерігалось зниження вмісту калістатину з прогресуванням жирових змін печінкової паренхіми: від S1 (73,65 нг/мл (95% ДІ 71,56; 79,68)) до S2 (61,68 нг/мл (95% ДІ 59,55; 70,21), $p < 0,001$) та S3 (49,96 нг/мл (95% ДІ 46,00; 58,11), $p = 0,002$). Рівень цитокіну IL-10 також достовірно знижувався у пацієнтів з НАЖХП та ГХ зі збільшенням вираженості жирової інфільтрації печінки як зі стадії S1 (13,60 пг/мл (95% ДІ 12,57; 14,19)) до S2 (12,51 пг/мл (95% ДІ 11,82; 13,19), $p = 0,030$), так і зі стадії S2 до S3 (11,12 пг/мл (95% ДІ 10,03; 12,18), $p = 0,036$). Також було визначене

суттєве підвищення прозапальної активності IL-1 β у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП за умови прогресування жирової дистрофії як зі стадії S1 (14,35 пг/мл (95% ДІ 14,09; 17,45)) до S2 (18,21 пг/мл (95% ДІ 15,92; 19,73), $p=0,041$), так і зі стадії S2 до S3 (21,96 пг/мл (95% ДІ 19,71; 25,60), $p=0,014$).

У пацієнтів з НАЖХП та ГХ було визначено зменшення вмісту калістатину з прогресуванням фіброзу печінки зі стадії F0 (95,51 нг/мл (95% ДІ 86,42; 101,98)) до F1 (73,37 нг/мл (95% ДІ 69,80; 77,08), $p<0,001$), F2 (59,21 нг/мл (95% ДІ 56,72; 63,91), $p<0,001$) F3 (43,84 нг/мл (95% ДІ 37,33; 49,65);), $p=0,001$). Також з поглибленням фіброзу печінки у цій групі обстежених спостерігалось підвищення активності IL-1 β зі зниженням вмісту IL-10.

Отримані результати свідчили про посилення прозапальної активності з одночасним зниженням захисної дії калістатину та цитокінів з прогресуванням стеатозу печінки у пацієнтів з НАЖХП та потенціювання зазначених девіацій за умови приєднання ГХ до захворювання печінки. Також проведений аналіз дозволив зробити висновки про важливу діагностичну роль калістатину та інших досліджуваних біомаркерів у виявленні жирових та фібротичних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП за умови стійкого підвищення АТ.

За допомогою факторного аналізу даних обстеження пацієнтів з НАЖХП та ГХ було виділено п'ять головних компонент: фактор запальних і фібротичних змін печінки (калістатин, IL-1 β , IL-10, E); фактор лабораторної активності стеатогепатиту (АЛТ, АСТ); фактор ступеня артеріальної гіпертензії (САТ, ДАТ); фактор гепатомегалії (ТПЧ, ТЛЧ, ТХЧ); фактор абдомінального ожиріння (ОТ). Було виявлено важливе значення показників АТ, лабораторних маркерів активності стеатогепатиту та рівнів біомаркерів у визначенні вираженості фіброзування печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП та ГХ. Найбільш значуще факторне навантаження за комбінацією показників калістатину та цитокінів (IL-1 β , IL-10) і результатів вимірювання ЖПП свідчить про важливий внесок поєднання лабораторних та інструментальних неінвазивних методів діагностики НАЖХП в оцінці тяжкості перебігу захворювання за умови його поєднання з ГХ.

Усі пацієнти з НАЖХП та ГХ були поділені на три кластери, представники яких відрізнялись за цифрами АТ, рівнями АЛТ, АСТ, калістатину, IL-10, IL-1 β , hsCRP, ехо-ознаками гепатомегалії та жорсткістю печінкової паренхіми. Відповідно до результатів аналізу, підвищення САТ і ДАТ, збільшення вмісту АЛТ, АСТ зі зниженням активності протизапальних агентів та ознаками гепатомегалії можна розглядати як основні предиктори вираженого фіброзу печінки. Водночас низьку активність АЛТ і АСТ, високий вміст калістатину та IL-10, відсутність ехо-ознак збільшення печінки, ймовірно, можна вважати ознаками низького ризику печінкового фіброзування у пацієнтів з НАЖХП та ГХ.

Серед усіх виявлених індикаторів патологічних змін печінкової паренхіми особливо важливим був плазматичний рівень калістатину (61,18 нг/мл (95% ДІ 56,99; 67,83); 57,80 нг/мл (95% ДІ 50,25; 67,94) та 70,29 нг/мл (95% ДІ 66,44; 77,62) у 1, 2 і 3 кластері відповідно). Було доведено, що зниження активності калістатину, зокрема, зі зменшенням рівня IL-10 та ознаками гепатомегалії, свідчать про високі ризики прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ навіть за умови незначного підвищення САТ та ДАТ та мінімальної активності НАСГ за рівнями АЛТ і АСТ.

Під час регресійного аналізу калістатин показав відмінні та дуже хороші діагностичні характеристики у діагностиці розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (AUC=0,975, $p=0,003$, чутливість (SE)=95%, специфічність (SP)=100%; AUC=0,881, $p<0,001$; SE=95%, SP=76,9%) та з ізольованою НАЖХП (AUC=0,867, $p<0,001$; SE=76,5%, SP=81,0%; AUC=0,889, $p<0,001$, SE=92,3%, SP=81,3%). Інтерлейкін-10 (AUC=0,769, $p=0,012$, SE=70%, SP=64,1%; AUC=0,710, $p=0,009$, SE=94,4%, SP=69,2%), IL-1 β (AUC=0,752, $p=0,02$, SE=71,8%, SP=75,0%; AUC=0,788, $p=0,007$, SE=84,6%, SP=66,7%) показав добрі діагностичні характеристики для виявлення прогресування фіброзу печінки в обох групах пацієнтів, а hsCRP виявив дуже добрі прогностичні здібності, але лише у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (AUC=0,849, $p<0,001$, SE=71,8%; SP=75,0%). Таким чином, за

результатами побудови логістичних регресій та ROC-аналізу найбільш діагностично значущим біомаркером виявився калістатин, зниження рівнів біомаркера $<66,4$ нг/мл з високою ймовірністю свідчили про початок фіброзування, а вміст калістатину $<64,5$ нг/мл – про прогресування фіброзу печінки зі стадії F1 до F2-F3. Однак одночасне визначення калістатину, IL-1 β , IL-10 та СРП дозволило передбачити виникнення (AUC=1,000, SE=100%, SP=100%, $p=0,002$) та прогресування (AUC=0,874, SE=82,1%, SP=85,0%, $p<0,001$) фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, а також прогнозувати відповідні ризики у пацієнтів з ізольованою НАЖХП (AUC=0,874, SE=94,1%, SP=71,4%, $p<0,001$; AUC=0,889, SE=84,6%, SP=94,4%, $p<0,001$, відповідно). Показники діагностичної значущості тесту в діагностиці розвитку F1 стадії фіброзу печінки в групі з НАЖХП і ГХ дозволили запропонувати визначення комбінації біомаркерів для виявлення початкових фібротичних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з даною коморбідністю.

Таким чином, до заходів комплексного обстеження пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою поряд зі стандартними клініко-лабораторними методами рекомендовано включити визначення плазматичного рівня калістатину з одночасним дослідженням вмісту цитокінів IL-10, IL-1 β та високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP). Доповнені рекомендації для визначення ступеня жирових та фібротичних змін печінки, згідно з якими пацієнтам з НАЖХП та ГХ пропонується одночасно з проведенням УЗД ОЧП, ультразвуковою стеатометрією та зсувнохвильовою еластографією розраховувати ультразвуковий індекс US-FLI та лабораторні тести FIB-4, NFS, APRI, що дозволяє сімейному лікарю, лікарю-терапевту та лікарю-гастроентерологу розширити можливості неінвазивної діагностики НАЖХП з достатньою точністю прогнозування ризику виникнення або прогресування фіброзу печінки, зокрема, за умови перебігу захворювання на тлі ГХ.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної науково-практичної задачі внутрішньої медицини щодо оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби на підставі встановлення патогенетичної ролі та прогностичного значення калістатину, маркерів системного запалення з одночасною оцінкою показників ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії у розвитку та перебігу зазначеної коморбідної патології.

2. Клінічний перебіг НАЖХП за коморбідності з гіпертонічною хворобою асоціюється з достовірним збільшенням частоти зустрічальності астеничного ($df=1$, $\chi^2=33,839$, $p<0,001$) та диспепсичного ($df=1$, $\chi^2=12,294$, $p<0,001$) синдромів, суб'єктивних ознак ураження печінки ($df=1$; $\chi^2=6,849$, $p=0,009$), зниженням оцінок фізичного ($df=4$, $\chi^2=50,111$, $p<0,001$) та ментального благополуччя ($df=4$, $\chi^2=49,277$, $p<0,001$), переважанням випадків надлишкової маси тіла (65,08% проти 46,15%, $p=0,042$) та підвищеним ризиком ожиріння за індексом маси тіла ($df=1$, $\chi^2=4,152$, $p=0,042$). Профіль лабораторної маніфестації НАЖХП у даної групи пацієнтів характеризується посиленням ферментативної активності печінки – АЛТ (79,00 Од/л, $p<0,001$), АСТ (75,05 Од/л, $p<0,001$), переважанням випадків помірної (41,27%; $df=1$, $\chi^2=16,652$, $p<0,001$) та високої (7,94%; $df=1$, $\chi^2=16,657$, $p<0,001$) активності неалкогольного стеатогепатиту, підвищенням рівня загального холестерину (6,78 ммоль/л, $p<0,001$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (4,11 ммоль/л, $p<0,001$) з одночасним зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (1,01 ммоль/л, $p<0,001$), переважанням випадків гіперглікемії ($df=1$, $\chi^2=27,276$, $p<0,001$), підвищенням вмісту глікованого гемоглобіну (5,57%, $p<0,001$), інсуліну (17,03 мкОД/л, $p<0,001$), збільшенням індексу НОМА-IR (4,67 ммоль/л $\times$ мкОД/мл, $p<0,001$).

3. У пацієнтів з НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби спостерігається виразне пригнічення захисної активності калістатину (65,03 нг/мл, $p<0,001$) та зниження вмісту інтерлейкіну-10 (12,69 пг/мл, $p<0,001$) з

одночасним підвищенням вмісту інтерлейкіну-1 β (17,55 пг/мл, $p<0,001$) та високочутливого С-реактивного протеїну (7,90 мг/л, $p<0,001$), що підтверджує важливу роль хронічного системного запалення в патогенезі НАЖХП та негативний вплив гіпертонічної хвороби на її перебіг.

4. Коморбідність НАЖХП та гіпертонічної хвороби обумовлює переважання якісних (ознаки гепатомегалії, дифузна гіперехогенність печінки, дифузне ущільнення печінкової паренхіми) та більш виразні зміни кількісних (товщина правої, лівої та хвостатої часток печінки) ехо-ознак стеатозу, підвищення результатів тесту US-FLI ($p<0,001$), збільшення коефіцієнту затухання за результатами ультразвукової стеатометрії ($p<0,001$) та жорсткості печінкової паренхіми за даними зсувнохвильової еластографії ($p<0,001$), перерозподіл градацій стадій фіброзу печінки у бік посилення за результатами тестів NFS ($df=2$, $\chi^2=14,096$, $p<0,001$), FIB-4 ($df=2$, $\chi^2=21,203$, $p<0,001$) та APRI ($df=2$, $\chi^2=60,524$, $p<0,001$).

5. При коморбідності НАЖХП та гіпертонічної хвороби пригнічення захисної активності калістатину спостерігається за умов прогресування стадії ($r=-0,52$) та ступеня гіпертонічної хвороби ($r=-0,52$), підвищення індексу маси тіла ($r=-0,58$), рівнів АЛТ ($r=-0,69$), АСТ ($r=-0,55$), глюкози ($r=-0,43$), глікованого гемоглобіну ($r=-0,28$), індексу НОМА-IR ($r=-0,29$), вмісту тригліцеридів ($r=-0,50$), високочутливого С-реактивного протеїну ($r=-0,89$), розвитку цитокінового дисбалансу з переважанням імунозапальних реакцій ($r=0,74$ для IL-10 та $r=-0,65$ для IL-1 β), прогресування стеатозу ($r=-0,66$ для коефіцієнта затухання, $p<0,001$) і фіброзу печінки ($r=-0,76$ для показника жорсткості печінкової паренхіми, $p<0,001$).

6. Основними предикторами фіброзування печінкової паренхіми, за даними розробленої математичної моделі прогнозування перебігу НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби, є зниження вмісту калістатину та інтерлейкіну-10, збільшення рівнів інтерлейкіну-1 β , високочутливого С-реактивного протеїну, АЛТ, АСТ, підвищення артеріального тиску, наявність сонографічних ознак гепатомегалії та збільшення параметру окружності талії. Зниження рівню

калістатину менше 66,4 нг/мл з високою ймовірністю свідчить про початок процесів фіброзування, а вміст біомаркера нижче 64,5 нг/мл – про прогресування фіброзу печінки зі стадії F1 до F2-F3, причому комплексне визначення калістатину, інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-1 β та високочутливого С-реактивного протеїну дозволяє з максимальною точністю прогнозувати виникнення фіброзу печінки (AUC=1,000, SE=100%, SP=100%, p=0,002) та оцінювати ризики його прогресування (AUC=0,874, SE=82,1%, SP=85,0%, p<0,001) у даної когорти пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації визначення виразності стеатозу та фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ рекомендовано обчислювати неінвазивні індекси FIB-4, NFS, APRI та US-FLI у комплексі з ультразвуковим дослідженням органів черевної порожнини, ультразвуковою стеатометрією зі стадіюванням за шкалою NAS та зсувнохвильовою еластографією з використанням таблиці відповідності шкалі METAVIR.

2. Пацієнтам з НАЖХП та ГХ I-II стадії 1-2 ступеня для ранньої діагностики та прогнозування перебігу основного захворювання доцільно визначати плазматичний рівень калістатину з одночасним дослідженням вмісту IL-10, IL-1 β та кількісним аналізом С-реактивного протеїну (hsCRP).

3. Зниження рівнів калістатину <66,4 нг/мл з високою ймовірністю слід вважати ознакою початку процесів фіброзування, а <64,5 нг/мл – маркером прогресування фіброзу печінки зі стадії F1 до F2-F3, причому дані девіації з одночасним зменшенням вмісту IL-10 <12,8 пг/мл та підвищенням рівнів IL-1 β >17,4 пг/мл та CRP >10,5 мг/л є підставою для діагностики тяжкого перебігу НАЖХП на тлі ГХ.

4. Лабораторний моніторинг рівня калістатину плазми крові необхідно забезпечити пацієнтам з НАЖХП та ГХ за умов прогресування гіпертонії, збільшення ІМТ, підвищення рівнів печінкових трансаміназ, глюкози, розвитку інсулінорезистентності, виникнення або прогресування дисліпідемії як маркерів фіброзування печінкової паренхіми.

5. Оцінку тяжкості перебігу НАЖХП у пацієнтів з гіпертонічною хворобою рекомендовано проводити із застосуванням розробленої мультифакторної математичної моделі з використанням градацій предикторів розвитку та прогресування фіброзу печінки – калістатину, IL-10, IL-1 β та CRP.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабак ОЯ, Лапшина КА, Черняк АМ. Комплексне лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: досвід застосування гепатопротекторів. *Сучасна гастроентерологія*. 2018;2(100):32-36.
2. Фадєєнко ГД, Кушнір ІЕ, Чернова ВМ та ін. Взаємозв'язок між рівнем сироваткових маркерів запалення та метаболічними порушеннями при неалкогольній жировій хворобі печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2018;5:7-12. doi:10.30978/MG-2018-5-7.
3. Younossi Z, Anstee QM, Marietti 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
4. Drożdż K, Nabrdalik K, Hajzler W, et al. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), Diabetes, and Cardiovascular Disease: Associations with Fructose Metabolism and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;14(1):103. doi:10.3390/nu14010103.
5. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:16. doi:10.21037/tgh.2019.09.08.
6. Sun W, Cui H, Li N, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol Res*. 2016;46(9):862-870. doi:10.1111/hepr.12647.
7. Shalimova A, Buriakovska O, Isayeva A. The relation between antihypertensive drugs and sleep disorders in patients with hypertension. *Journal of Hypertension*. 2021;39:e363. 10.1097/01.hjh.0000748740.02542.7b.
8. Ma C, Yan K, Wang Z, et al. The association between hypertension and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): literature evidence and systems biology analysis. *Bioengineered*. 2021;12(1):2187-2202. doi:10.1080/21655979.2021.1933302.

9. Yao ZC, Chen ZG, Yang Q et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of hypertension and prehypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10:6876-6882.
10. Tapper EB, Lok AS. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2017;377(8):756-768. doi:10.1056/NEJMra1610570
11. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053-6062. doi:10.3748/wjg.v25.i40.6053.
12. Marc L, Mihaescu A, Lupusoru R, et al. Liver Steatosis: Better Predictor of CKD in MAFLD Than Liver Fibrosis as Determined by Transient Elastography With Controlled Attenuation Parameter. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:788881. doi:10.3389/fmed.2021.788881.
13. Tincopa MA. Diagnostic and interventional circulating biomarkers in nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;3(4):e00177. doi:10.1002/edm2.177.
14. Lee J, Vali Y, Boursier J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int*. 2021;41(2):261-270. doi: 10.1111/liv.14669.
15. 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):305-315. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.013.
16. Narayan J, Das HS, Nath P, et al. Endothelial Dysfunction, a Marker of Atherosclerosis, Is Independent of Metabolic Syndrome in NAFLD Patients. *Int J Hepatol*. 2020;2020:1825142. Published 2020 Jul 17. doi:10.1155/2020/1825142.
17. Masarone M, Rosato V, Dallio M, et al. Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:9547613. doi:10.1155/2018/9547613.
18. Yang J, Fernández-Galilea M, Martínez-Fernández L, et al. Oxidative Stress and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation. *Nutrients*. 2019;11(4):872. doi:10.3390/nu11040872.

19. Divella R, Mazzocca A, Daniele A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Adipocytokines Network in Promotion of Cancer. *Int J Biol Sci.* 2019;15(3):610-616. doi:10.7150/ijbs.29599.
20. Haldar D, Kern B, Hodson J, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol.* 2019;71(2):313-322. doi:10.1016/j.jhep.2019.04.011.
21. Auguet T, Bertran L, Binetti J, et al. Relationship between IL-8 Circulating Levels and TLR2 Hepatic Expression in Women with Morbid Obesity and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4189. doi:10.3390/ijms21114189.
22. Tan EE, Hopkins RA, Lim CK, et al. Dominant-negative NFKBIA mutation promotes IL-1 β production causing hepatic disease with severe immunodeficiency. *J Clin Invest.* 2020;130(11):5817-5832. doi:10.1172/JCI98882.
23. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, et al. Novel protective role of kallistatin in obesity by limiting adipose tissue low grade inflammation and oxidative stress. *Metabolism.* 2018;87:123-135. doi:10.1016/j.metabol.2018.04.004.
24. Chao J, Li P, Chao L. Kallistatin in Sepsis: Protective Actions and Potential Therapeutic Applications. *Sepsis.* 2017:35-46. doi:10.5772/67988.
25. Nallagangula KS, Shashidhar KN, Lakshmaiah V, et al. Cirrhosis of liver: Interference of serpins in quantification of SERPINA4 - A preliminary study. *Practical laboratory medicine.* 2017;9:53-57. doi:10.1016/j.plabm.2017.10.002.
26. Borges-Canha M, Neves JS, Libânio D, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiac function and structure – a meta-analysis. *Endocrine.* 2019;66(3):467-476 doi:10.1007/s12020-019-02070-0.
27. Choudhary NS, Duseja A. Screening of Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Whom and How?. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(4):506-514. doi:10.1016/j.jceh.2019.02.005.
28. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the

management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.

29. Babor T, Robaina K. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): A review of graded severity algorithms and national adaptations. *IJADR*. 2016;5(2):17. doi:10.7895/ijadr.v5i2.222.

30. Altamirano J, Qi Q, Choudhry S, et al. Non-invasive diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:31. doi:10.21037/tgh.2019.11.14

31. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Алкогольний гепатит». Фрагмент: первинна медична допомога. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №826 від 06 листопада 2014 року. К.: ПП ВМБ; 2014.

32. Lucas C, Lucas G, Lucas N, et al. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;4(3):165-174. doi:10.5114/ceh.2018.78120.

33. Журавльова ЛВ, Огнєва ОВ, Журавльова АК. *Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки: навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики*. Харків: ХНМУ; 2018.

34. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World Journal of Hepatology*. 2017;9(16):715. doi:10.4254/wjh.v9.i16.715.

35. Golabi P, Sayiner M, Fazel Y, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Current complications and challenges in nonalcoholic steatohepatitis screening and diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(1):63-71. doi:10.1586/17474124.2016.1099433.

36. Maida M, Macaluso FS, Salomone F, et al. Non-Invasive Assessment of Liver Injury in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Literature. *Curr Mol Med*. 2016;16(8):721-737. doi:10.2174/1566524016666161004143613.

37. Dufour JF, Scherer R, Balp MM, et. al. The global epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and associated risk factors—A targeted

- literature review. *Endocrinol Metab.* 2021;3:100089. doi:10.1016/j.endmts.2021.100089.
38. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
 39. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int.* 2020;40(6):1254-1261. doi: =10.1111/liv.14478.
 40. Yilmaz Y, Byrne CD, Musso G. A single-letter change in an acronym: signals, reasons, promises, challenges, and steps ahead for moving from NAFLD to MAFLD. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(4):345-352. doi:10.1080/17474124.2021.1860019.
 41. Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(7):387-388. doi:10.1038/s41575-020-0316-6.
 42. Aneni EC, Bittencourt MS, Teng C, et al. The risk of cardiometabolic disorders in lean non-alcoholic fatty liver disease: A longitudinal study. *Am J Prev Cardiol.* 2020;4:100097. doi:10.1016/j.ajpc.2020.100097.
 43. Park J, Lee EY, Li J, et al. NASH/liver fibrosis prevalence and incidence of non-liver comorbidities among people with NAFLD and incidence of NAFLD by metabolic comorbidites: Lessons from South Korea. *Dig Dis.* 2021;39(6):634–645. doi: 10.1159/000514953.
 44. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, et al. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(1):22-27. doi:10.1097/TP.0000000000002484.
 45. Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):739-752. doi:10.1016/S2468-1253(20)30077-7. Epub 2020 May 12.

46. Lu FB, Zheng KI, Rios RS et al. Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(12):2041-2050. doi:10.1111/jgh.15156.
47. Zou J, Xiong H, Zhang H, et al. Association between the cardiometabolic index and non-alcoholic fatty liver disease: insights from a general population. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):20. Published 2022 Jan 12. doi:10.1186/s12876-022-02099-y.
48. Younes R, Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. *Semin Liver Dis*. 2019;39(1):86-95. doi:10.1055/s-0038-1677517.
49. Melton E, Qiu H. Interleukin-1 β in Multifactorial Hypertension: Inflammation, Vascular Smooth Muscle Cell and Extracellular Matrix Remodeling, and Non-Coding RNA Regulation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8639. doi:10.3390/ijms22168639.
50. Trépo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic. *J Hepatol*. 2020;72(6):1196-1209. doi:10.1016/j.jhep.2020.02.020.
51. Jonas W, Schürmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Mol Metab*. 2021;50:101111. doi:10.1016/j.molmet.2020.101111.
52. Kim DY, Park JY. Genetic risk factors associated with NAFLD. *Hepatoma Res*. 2020;6:85. doi:10.20517/2394-5079.2020.96
53. Persico M, Masarone M, Damato A, et al. Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):35. doi:10.1186/s12876-017-0592-y.
54. Фадєєнко ГД, Колеснікова ОВ, Соломенцева ТА. Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту. *Сучасна гастроентерологія*. 2018;1:53-60.
55. Бака О, Скурат К, Франкова І, та ін. Оцінка ЯЖ та психологічного стану у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та надмірною вагою. *Психосоматична медицина та загальна практика*. 2019;3(4):e0304172.

56. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021.
57. Amor AJ, Perea V. Dyslipidemia in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(2):103-108. doi:10.1097/MED.0000000000000464.
58. Niriella MA, Ediriweera DS, Kasturiratne A, et al. Outcomes of NAFLD and MAFLD: Results from a community-based, prospective cohort study. *PLoS One*. 2021 Feb 3;16(2):e0245762. doi:10.1371/journal.pone.0245762.
59. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology*. 2019;70(4):1457-1469. doi:10.1002/hep.30626.
60. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158:1611-1625. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.043.
61. De Vries M, Westerink J, Kaasjager KHAH, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3842-3853. doi:10.1210/clinem/dgaa575.
62. Younossi ZM, Nouredin M, Bernstein D, et al. Role of Noninvasive Tests in Clinical Gastroenterology Practices to Identify Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis at High Risk of Adverse Outcomes: Expert Panel Recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(2):254-262. doi:10.14309/ajg.0000000000001054.
63. Notarnicola M, Osella AR, Caruso MG, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on New Biomarkers and Lifestyle Interventions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3899. doi:10.3390/ijms22083899.
64. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-133. doi:10.1002/hep.29466.

65. Carlos FF, Trigueiro APR, de Sousa AWP, et al. Role of cytokines in pathogenesis and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;10(3):126–130.
66. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:60. doi:10.1186/s13098-020-00570-y.
67. Niederseer D, Wernly B, Aigner E, et al. NAFLD and Cardiovascular Diseases: Epidemiological, Mechanistic and Therapeutic Considerations. *J Clin Med*. 2021;10(3):467. doi:10.3390/jcm10030467.
68. Chiriac S, Stanciu C, Girleanu I, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:6696857. doi:10.1155/2021/6696857.
69. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691-1705. doi:10.1136/gutjnl-2020-320622.
70. Hernandez Roman J, Siddiqui MS. The role of noninvasive biomarkers in diagnosis and risk stratification in nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;3(4):e00127. doi:10.1002/edm2.127.
71. Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(7):921-937. doi:10.1007/s00392-020-01709-7.
72. Mahfood HT, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(1):S209-S216. doi:10.1016/j.dsx.2016.12.033.
73. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):948-963. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.050.

74. Rosato V, Masarone M, Dallio M, et al. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18):3415. doi:10.3390/ijerph16183415.
75. Nelson SM, Hoskins JD, Lisanti C, et al. Ultrasound Fatty Liver Indicator: A Simple Tool for Differentiating Steatosis From Nonalcoholic Steatohepatitis: Validity in the Average Obese Population. *J Ultrasound Med*. 2020;39(4):749-759. doi:10.1002/jum.15154.
76. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*. 2017;66(2):390-397. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.022.
77. Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension*. 2020;75(2):275-284. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419.
78. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020;323(12):1175-1183. doi:10.1001/jama.2020.2298.
79. Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:33386. doi:10.1038/srep33386.
80. Fracanzani AL, Petta S, Lombardi R, et al. Liver and Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1604-1611.e1. doi:10.1016/j.cgh.2017.04.045.
81. Xu S, Chen L, Hong D, et al. Mean Arterial Pressure Is Related to Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease among the Nonobese Female with Normal Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: A Large Cohort Study in China. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:3580840. doi:10.1155/2020/3580840.
82. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated?. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(9):979-985. doi:10.1097/MEG.0000000000001191.

83. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, et al. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2215. doi:10.3390/ijms20092215.
84. Bonnet F, Gastaldelli A, Pihan-Le Bars F, et al. Gamma-glutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies. *J Hypertens*. 2017;35(3):493-500. doi:10.1097/HJH.0000000000001204.
85. Tiwari-Heckler S, Gan-Schreier H, Stremmel W, et al. Circulating Phospholipid Patterns in NAFLD Patients Associated with a Combination of Metabolic Risk Factors. *Nutrients*. 2018;10(5):649. doi:10.3390/nu10050649.
86. Eslam M, George J. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(1):40-52. doi:10.1038/s41575-019-0212-0.
87. Hu PF, Zeng X, Zou ZY, et al. The presence of NAFLD in nonobese subjects increased the risk of metabolic abnormalities than obese subjects without NAFLD: a population-based cross-sectional study. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10(6):811-824. doi:10.21037/hbsn-20-263.
88. Tofano RJ, Barbalho SM, Bechara MD, et al. Hypertension, C Reactive Protein and Metabolic Profile: What is the Scenario in Patients Undergoing Arteriography?. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):BC19-BC23. doi:10.7860/JCDR/2017/26595.10456.
89. Liu P, Tang Y, Guo X, et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and hypertension from the Dongfeng-Tongji cohort study. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(9):660-670. doi:10.1016/j.jash.2018.06.013.
90. Gawrieh S, Wilson LA, Cummings OW, et al. Histologic Findings of Advanced Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Who Have Normal Aminotransferase Levels. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(10):1626-1635. doi:10.14309/ajg.0000000000000388.
91. Pitisuttithum P, Chan WK, Piyachaturawat P, et al. Predictors of advanced fibrosis in elderly patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver

disease: the GOASIA study. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):88. Published 2020 Apr 6. doi:10.1186/s12876-020-01240-z.

92. Kim MJ. Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Cardio-metabolic Syndrome and Hypertension: One Concept Fits Multi-systemic Presentations. *Korean Circ J.* 2020;50(8):706-708. doi:10.4070/kcj.2020.0217.

93. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, et al. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5888. doi:10.3390/ijms21165888.

94. Kanwal F, Kramer JR, Li L, et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2020;71(3):808-819. doi:10.1002/hep.31014.

95. Liu Y, Zhong GC, Tan HY, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):11124. doi:10.1038/s41598-019-47687-3.

96. Przybyszewski EM, Targher G, Roden M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Clin. Liver Dis.* 2021;17(1):19–22. doi:10.1002/cld.1017.

97. Liu K, Xu W, Wong VW. Serum biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease: Are we there yet?. *Hepatology.* 2017;65(1):8-11. doi:10.1002/hep.28840.

98. Giraudi PJ, Stephenson AM, Tiribelli C, et al. Novel high-throughput applications for NAFLD diagnostics and biomarker discovery. *Hepatoma Res.* 2021;7:2. doi:10.20517/2394-5079.2020.92.

99. Arab JP, Barrera F, Arrese M. The evolving role of liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology.* 2018;17(6):899-902. doi:10.5604/01.3001.0012.7188.

100. Ooi GJ, Mgaith S, Eslick GD, et al. Systematic review and meta-analysis: non-invasive detection of non-alcoholic fatty liver disease related fibrosis in the obese. *Obesity Reviews.* 2017;19(2):281–294. DOI:10.1111/obr.12628.

101. Karavaş E, Karakeçili F, Balcı M. A Comparison of Needle Types and Biopsy Techniques used in Liver Biopsies of Chronic Hepatitis B Patients. *J Viral Hepat.* 2019;25:1-5. doi:10.4274/vhd.2019.0030.

102. Im WH, Song JS, Jang W. Noninvasive staging of liver fibrosis: review of current quantitative CT and MRI-based techniques. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;10.1007/s00261-021-03181-x. doi:10.1007/s00261-021-03181-x.
103. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep*. 2020;2(2):100067. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100067.
104. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21. doi:10.1002/hep.20701.
105. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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):328-357. doi:10.1002/hep.29367.
106. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-293. doi:10.1002/hep.510240201.
107. Heyens LJM, Busschots D, Koek GH, et al. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:615978. doi:10.3389/fmed.2021.615978.
108. Dumortier J, Ficarelli S, Boillot O. Portal Vein Thrombosis after Percutaneous Liver Biopsy. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021;30(3):326. doi:10.15403/jgld-3741.
109. Coral GP, Antunes AD, Serafini AP, et al. Liver biopsy: importance of specimen size in the diagnosis and staging of chronic viral hepatitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58:10. doi:10.1590/S1678-9946201658010.
110. Tublin ME, Blair R, Martin J, et al. Prospective Study of the Impact of Liver Biopsy Core Size on Specimen Adequacy and Procedural Complications. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(1):183-188. doi:10.2214/AJR.17.17792.

111. Halla MR, Fawzy AA, Nabila AEM, et al. Evaluation of kallistatin as a biomarker in chronic hepatitis c patients. *WJPPS*. 2017;6(9):150-174. doi:10.20959/wjpps20179-10058.
112. Vernuccio F, Rosenberg MD, Meyer M, et al. Negative Biopsy of Focal Hepatic Lesions: Decision Tree Model for Patient Management. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(3):677-685. doi:10.2214/AJR.18.20268.
113. Li Q, Lu C, Li W, et al. Evaluation of eLIFT for Non-invasive Assessment of Liver fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Sci Rep*. 2017;7:5429. doi:10.1038/s41598-017-05718-x.
114. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des*. 2018;24(38):4574-4586. doi:10.2174/1381612825666190117102111.
115. Li L, Ye Y, Ran Y, et al. A non-invasive model for predicting liver fibrosis in HBeAg-positive patients with normal or slightly elevated alanine aminotransferase. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(17):e25581. doi:10.1097/MD.00000000000025581.
116. Salvati A, Faita F, Cavallone D, et al. Steatosis/steatohepatitis: how sustainable is the non-invasive instrumental differential diagnosis in clinical practice?. *Hepatoma Res*. 2021;7:14. doi:10.20517/2394-5079.2020.115.
117. Hyodo T, Yada N, Hori M, et al. Multimaterial Decomposition Algorithm for the Quantification of Liver Fat Content by Using Fast-Kilovolt-Peak Switching Dual-Energy CT: Clinical Evaluation. *Radiology*. 2017;283(1):108-118. doi:10.1148/radiol.2017160130.
118. Schaapman JJ, Tushuizen ME, Coenraad MJ, et al. Multiparametric MRI in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Magn Reson Imaging*. 2021;53(6):1623-1631. doi:10.1002/jmri.27292.
119. Li Q, Dhyani M, Grajo JR, et al. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2018;10(8):530-542. doi:10.4254/wjh.v10.i8.530.

120. McDonald N, Eddowes PJ, Hodson J, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for quantitation of liver disease: a two-centre cross-sectional observational study. *Sci Rep*. 2018;8(1):9189. doi:10.1038/s41598-018-27560-5.
121. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016;150(3):626-637.e7. doi:10.1053/j.gastro. 2015.11.048.
122. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, et al. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand?. *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7236-51. doi:10.3748/wjg.v22.i32.7236.
123. Lee SJ, Kim SU. Noninvasive monitoring of hepatic steatosis: controlled attenuation parameter and magnetic resonance imaging-proton density fat fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(6):523-530. doi:10.1080/17474124.2019.1608820.
124. Lv S, Jiang S, Liu S, et al. Noninvasive Quantitative Detection Methods of Liver Fat Content in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(2):217-221. doi:10.14218/JCTH.2018.00021.
125. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Diabetologia (SID), Società Italiana dell'Obesità (SIO). NAFLD in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Eat Weight Disord*. 2021;10.1007/s40519-021-01287-1. doi:10.1007/s40519-021-01287-1.
126. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases. *Metabolism*. 2017;72:57–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.04.003>.

127. Gleeson J, Barry J, O'Reilly S. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2296. doi:10.1056/NEJMc1712445.
128. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, et al. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence?. *J Hepatol*. 2018;68(2):335-352. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.021.
129. Iruzubieta P, González M, Cabezas J, et al. Diagnosis and Characterization of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Liver Research and Clinical Management*. InTechOpen; London, UK: 2018. doi:10.5772/intechopen.72668.
130. Xavier SA, Monteiro SO, Arieira CM, et al. US-FLI score - Is it possible to predict the steatosis grade with an ultrasonographic score?. *Mol Genet Metab*. 2021;132(3):204-209. doi:10.1016/j.ymgme.2021.01.007.
131. Степанов Ю, Завгородня Н, Завгородня О, та ін. Неінвазивна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей: роль зсувнохвильової еластографії та стеатометрії. *Здоров'я Дитини*, 2020;15(6):409-419. doi:10.22141/2224-0551.15.6.2020.215526.
132. Ismaiel A, Leucuta DC, Popa SL, et al. Noninvasive biomarkers in predicting nonalcoholic steatohepatitis and assessing liver fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Panminerva Med*. 2021;63(4):508-518. doi:10.23736/S0031-0808.20.04171-3.
133. Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M, et al. Non-invasive evaluation of the liver disease severity in children with chronic viral hepatitis using FibroTest and ActiTest - comparison with histopathological assessment. *Clin Exp Hepatol*. 2017;3(4):187-193. doi:10.5114/ceh.2017.71079.
134. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, et al. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1369-1379. doi:10.1053/j.gastro.2018. 01.005.
135. Guerra-Ruiz AR, Casals G, Iruzubieta P, et al. Biochemical assessment of metabolic associated fatty liver disease. *Advances in Laboratory Medicine*. 2021;2:199-208. doi:10.1515/almed-2021-0009.

136. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26. doi:10.1053/jhep.2003.50346.
137. Schmitz SM, Kroh A, Ulmer TF, et al. Evaluation of NAFLD and fibrosis in obese patients - a comparison of histological and clinical scoring systems. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):254. doi:10.1186/s12876-020-01400-1.
138. Fathia AM, Khaled GAW. Physiological potential of cytokines and liver damages. *Hepatoma Res*. 2016;2:131-43. doi:10.20517/2394-5079.2015.58.
139. Sohrabi M, Gholami A, Amirkalali B, et al. Is melatonin associated with pro-inflammatory cytokine activity and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients?. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2021;14(3):229-236.
140. Goyale A, Jain A, Smith C, et al. Assessment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) severity with novel serum-based markers: A pilot study. *PLoS One*. 2021;16(11):e0260313. doi:10.1371/journal.pone.0260313.
141. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020;217(1):e20190418. doi:10.1084/jem.20190418.
142. He L, Deng L, Zhang Q, et al. Diagnostic value of CK-18, FGF-21, and related biomarker panel in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9729107. doi:10.1155/2017/9729107.
143. Wei Y, Zhao Z, Wang Z, et al. Relationships between IL-1 β , TNF- α genetic polymorphisms and HBV infection: A meta-analytical study. *Gene*. 2021;791:145617. doi:10.1016/j.gene.2021.145617.
144. Lima VV, Zemse SM, Chiao CW, et al. Interleukin-10 limits increased blood pressure and vascular RhoA/Rho-kinase signaling in angiotensin II-infused mice. *Life Sci*. 2016 Jan 15;145:137-43. doi:10.1016/j.lfs.2015.12.009.
145. Ben Dhifallah I, Ayouni K, Najjar G, et al. Interleukin IL-1B gene polymorphism in Tunisian patients with chronic hepatitis B infection: Association with replication levels. *Microbiol Immunol*. 2020;64(7):512-519. doi:10.1111/1348-0421.12774.

146. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8-27. doi:10.1111/imr.12621.
147. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. doi:10.1056/NEJMoal707914.
148. Niederreiter L, Tilg H. Cytokines and fatty liver diseases. *Liver Research.* 2018;2(1):14–20. doi:10.1016/j.livres.2018.03.003.
149. Del Campo JA, Gallego P, Grande L. Role of inflammatory response in liver diseases: Therapeutic strategies. *World J Hepatol.* 2018;10(1):1-7. doi:10.4254/wjh.v10.i1.1.
150. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, et al. The role of IL-1 in general pathology. *Inflamm Regen.* 2019;39:12. doi:10.1186/s41232-019-0101-5.
151. Barbier L, Ferhat M, Salamé E, et al. Interleukin-1 Family Cytokines: Keystones in Liver Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2014. Published 2019 Aug 27. doi:10.3389/fimmu.2019.02014.
152. Luan J, Chen W, Fan J, et al. GSDMD membrane pore is critical for IL-1 β release and antagonizing IL-1 β by hepatocyte-specific nanobiologics is a promising therapeutics for murine alcoholic steatohepatitis. *Biomaterials.* 2020;227:119570. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.119570.
153. Sultan M, Ben-Ari Z, Masoud R, et al. Interleukin-1 α and Interleukin-1 β play a central role in the pathogenesis of fulminant hepatic failure in mice. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184084. doi:10.1371/journal.pone.0184084.
154. Gallego-Durán R, Montero-Vallejo R, Maya-Miles D, et al. Analysis of Common Pathways and Markers From Non-Alcoholic Fatty Liver Disease to Immune-Mediated Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:667354. doi:10.3389/fimmu.2021.667354.
155. Bzowej NH. Nonalcoholic steatohepatitis: the new frontier for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23(2):169-174. doi:10.1097/MOT.0000000000000502.

156. Amirpour-Rostami S, Kazemi Arababadi M. IL-18 and IL-1 β Gene Polymorphisms: The Plausible Risk Factors for Chronic Hepatitis B. *Viral Immunol.* 2019;32(5):208-213. doi:10.1089/vim.2018.0155.
157. Molyvdas A, Georgopoulou U, Lazaridis N, et al. The role of the NLRP3 inflammasome and the activation of IL-1 β in the pathogenesis of chronic viral hepatic inflammation. *Cytokine.* 2018;110:389-396. doi:10.1016/j.cyto.2018.04.032.
158. ElSheshtawy NM, Nour MS, Hefny Z, et al. Gene polymorphisms of Interleukin 1 β and Metalloproteinase 3 in Hepatitis C Infected Patients and Hepatocellular Carcinoma Patients. *Egypt J Immunol.* 2017;24(1):1-8.
159. Amir M, Czaja MJ. Inflammasome-mediated inflammation and fibrosis: It is more than just the IL-1 β . *Hepatology.* 2018;67(2):479-481. doi:10.1002/hep.29491.
160. Bocsan IC, Milaciu MV, Pop RM, et al. Cytokines Genotype-Phenotype Correlation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:4297206. doi:10.1155/2017/4297206.
161. Hashem RM, Mahmoud MF, El-Moselhy MA, et al. Interleukin-10 to tumor necrosis factor-alpha ratio is a predictive biomarker in nonalcoholic fatty liver disease: interleukin-10 to tumor necrosis factor-alpha ratio in steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(10):995-1001. doi:10.1097/MEG.0b013e3282fdf65f.
162. Опарин АА, Опарин АГ, Федченко ЮГ, та ін. Ультразвуковое исследование печени в норме и патологии. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини.* 2016;2:43-54. doi:10.15407/internalmed2016.02.041.
163. Шелест Б. Медіатори запалення та антропометричні параметри в прогресуванні артеріальної гіпертензії з коморбідною патологією. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2018;3;6(15):193-198. doi:10.26693/jmbs03.06.193

164. Steen EH, Wang X, Balaji S, et al. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(4):184-198. doi:10.1089/wound.2019.1032.
165. Foroughi M, Maghsoudi Z, Khayyatzadeh S, et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver. *Adv Biomed Res*. 2016;5:28. doi:10.4103/2277-9175.176368.
166. Бабак ОЯ, Зайцева ММ. Оцінювання показників кардіогемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу. *Запорожский медицинский журнал*. 2018;20(3):305-308.
167. Lee J, Yoon K, Ryu S, et al. High-normal levels of hs-CRP predict the development of non-alcoholic fatty liver in healthy men. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172666. doi:10.1371/journal.pone.0172666.
168. Kuroda R, Nogawa K, Watanabe Y, et al. Association between High-Sensitive C-Reactive Protein and the Development of Liver Damage in Japanese Male Workers. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):2985. doi:10.3390/ijerph18062985.
169. Фадеенко ГД, Кушнир ИЭ, Можина ТЛ, та ін. Роль сывороточных биомаркеров в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2019;3:58-65. doi:10.30978/MG-2019-3-58.
170. Nallagangula KS, Nagaraj SK, Venkataswamy L, et al. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Sci OA*. 2017;4:FSO250. doi:10.4155/fsoa-2017-0083.
171. Chen M, Xia W. Proteomic Profiling of Plasma and Brain Tissue from Alzheimer's Disease Patients Reveals Candidate Network of Plasma Biomarkers. *J Alzheimers Dis*. 2020;76:349-368. doi:10.3233/JAD-200110.
172. Kim T, Suh GJ, Kwon WY, et al. Lower serum kallistatin level is associated with 28-day mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2018;48:328-333. doi:10.1016/j.jcrc.2018.09.008.

173. Przybyłowski P, Wasilewski G, Koc-Żórawska E, et al. Kallistatin Concentration And Hypertension In Heart Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2018;50(7):2105-2109. doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.167.
174. Chao J, Tillman DM, Wang MY, et al. Identification of a new tissue-kallikrein-binding protein. *Biochem J.* 1986;239(2):325-331. doi:10.1042/bj2390325.
175. Yiu WH, Li Y, Lok SWY, et al. Protective role of kallistatin in renal fibrosis via modulation of Wnt/ β -catenin signaling. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(3):429-446. doi:10.1042/CS20201161.
176. Chao J, Guo Y, Li P, Chao L. Opposing Effects of Oxygen Regulation on Kallistatin Expression: Kallistatin as a Novel Mediator of Oxygen-Induced HIF-1-eNOS-NO Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017;1–8. doi:10.1155/2017/5262958.
177. Chao J, Li P, Chao L. Kallistatin: double-edged role in angiogenesis, apoptosis and oxidative stress. *Biol Chem.* 2017;398(12):1309-1317. doi:10.1515/hsz-2017-0180.
178. Chao J, Li P, Chao L. Kallistatin suppresses cancer development by multi-factorial actions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;113:71-78. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.03.011.
179. Nowicki GJ, Ślusarska B, Polak M, et al. Relationship between Serum Kallistatin and Afamin and Anthropometric Factors Associated with Obesity and of Being Overweight in Patients after Myocardial Infarction and without Myocardial Infarction. *J Clin Med.* 2021;10(24):5792. doi:10.3390/jcm10245792.
180. Chao J, Guo Y, Li P, et al. Role of Kallistatin Treatment in Aging and Cancer by Modulating miR-34a and miR-21 Expression. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5025610. doi:10.1155/2017/5025610.
181. Gateva A, Assyov Y, Velikova T, et al. Increased kallistatin levels in patients with obesity and prediabetes compared to normal glucose tolerance. *Endocrine Research.* 2017;42(2):163-168. doi:10.1080/07435800.2017.1286671.

182. McBride JD, Liu X, Berry WL, et al. Transgenic expression of a canonical Wnt inhibitor, kallistatin, is associated with decreased circulating CD19+ B lymphocytes in the peripheral blood. *Int J Hematol*. 2017;105(6):748-757. doi:10.1007/s12185-017-2205-5.
183. Mkaouar H, Akermi N, Kriaa A, et al. Serine protease inhibitors and human wellbeing interplay: new insights for old friends. *PeerJ*. 2019;7:e7224. doi:10.7717/peerj.7224.
184. Rybtsova N, Berezina T, Kagansky A, et al. Can Blood-Circulating Factors Unveil and Delay Your Biological Aging?. *Biomedicines*. 2020;8(12):615. doi:10.3390/biomedicines8120615.
185. Güralp O, Tüten N, Gök K, et al. Serum kallistatin level is decreased in women with preeclampsia. *J Perinat Med*. 2020;49(1):60-66. doi:10.1515/jpm-2020-0142.
186. Eckard AR, Cho S, O'Riordan MA, et al. Kallistatin levels in HIV-infected patients and effects of statin therapy. *Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2017;22(1):55–62. doi:10.1080/1354750X.2016.1204002.
187. Ma L, Wu J, Zheng Y, et al. Heparin Blocks the Inhibition of Tissue Kallikrein 1 by Kallistatin through Electrostatic Repulsion. *Biomolecules*. 2020;10(6):828. doi:10.3390/biom10060828.
188. Xing Q, Zhang G, Kang L, et al. The Suppression of Kallistatin on High-Glucose-Induced Proliferation of Retinal Endothelial Cells in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res*. 2017;57(3):141-149. doi:10.1159/000447776.
189. Yao Y, Li B, Liu C, et al. Reduced plasma kallistatin is associated with the severity of coronary artery disease, and kallistatin treatment attenuates atherosclerotic plaque formation in mice. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21). doi:10.1161/JAHA.118.009562.
190. Chao J, Guo Y, Chao L. Protective Role of Endogenous Kallistatin in Vascular Injury and Senescence by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:4138560. doi:10.1155/2018/4138560.

191. Yiu WH, Wong DWL, Wu HJ, et al. Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress. *Kidney International*. 2016;89(2):386–398. doi:10.1038/ki.2015.331
192. Mowry CJ, Alonso C, Iruarrizaga-Lejarreta M, et al. Utility of Metabolomic Biomarkers to Identify Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Liver Transplant Recipients. *Transplant Direct*. 2021;7(12):e784. doi:10.1097/TXD.0000000000001227.
193. Muhammad F, Avalos PN, Mursalin MH, et al. Kallistatin Attenuates Experimental Autoimmune Uveitis by Inhibiting Activation of T Cells. *Front Immunol*. 2020;11:975. doi:10.3389/fimmu.2020.00975.
194. Huang XP, Wang X, Xie XL, et al. Cell surface expression of nucleolin mediates the antiangiogenic and antitumor activities of kallistatin. *Oncotarget*. 2017;9(2):2220-2235. doi:10.18632/oncotarget.23346.
195. Lin WC, Chen CW, Chao L, et al. Plasma kallistatin in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178387. doi:10.1371/journal.pone.0178387.
196. Huang X, Wang X, Xie X, et al. Kallistatin protects against bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation. *Am J Transl Res*. 2017;9(3):999-1011.
197. Ma C, Yin H, Zhong J, et al. Kallistatin exerts anti-lymphangiogenic effects by inhibiting lymphatic endothelial cell proliferation, migration and tube formation. *International Journal of Oncology*. 2017;50(6):2000-2010. doi:10.3892/ijo.2017.3972.
198. Tatar E, Bozaci I, Aykas A, et al. The Relationship Among Serum Kallistatin, Cardiovascular Markers and Mortality in Geriatric Patients with Acute Kidney Injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(1):SP233. doi:10.1093/ndt/gfz103.sp233.
199. Li B, Sheng Z, Liu C, et al. Kallistatin Inhibits Atherosclerotic Inflammation by Regulating Macrophage Polarization. *Human Gene Therapy*. 2019;30(3):339-351. doi:10.1089/hum.2018.084.

200. Wang G, Zou J, Yu X, et al. The antiatherogenic function of kallistatin and its potential mechanism. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2020;52(6):583-589. doi:10.1093/abbs/gmaa035.
201. Guo Y, Li P, Gao L, et al. Kallistatin reduces vascular senescence and aging by regulating microRNA-34a-SIRT1 pathway. *Aging Cell*. 2017;16(4):837-846. doi:10.1111/acer.12615.
202. Jung YS, Kwon WY, Suh GJ, et al. Low serum Kallistatin level was associated with poor neurological outcome of out-of-hospital cardiac arrest survivors: Proteomics study. *Resuscitation*. 2018;128:6-10. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.04.025.
203. Sirchak YS, Opalenyk SM, Petrichko OI, et al. Effect of kallistatin and ghrelin on the formation of endothelial dysfunction in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis. *Wiad Lek*. 2019;72(11 cz 1):2085-2088.
204. Ma C, Luo C, Yin H, et al. Kallistatin inhibits lymphangiogenesis and lymphatic metastasis of gastric cancer by downregulating VEGF-C expression and secretion. *Gastric Cancer*. 2018;21(4):617-631. doi:10.1007/s10120-017-0787-5.
205. Wu H, Li R, Zhang Z, et al. Kallistatin inhibits tumour progression and platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):125. doi:10.1186/s13048-019-0601-6.
206. Prystupa A, Kiciński P, Luchowska-Kocot D, et al. Factors influencing serum chemerin and kallistatin concentrations in patients with alcohol-induced liver cirrhosis. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2019;26(1):143-147. doi:10.26444/aaem/100536.
207. He Y, Han Y, Xing J, et al. Kallistatin correlates with inflammation in abdominal aortic aneurysm and suppresses its formation in mice. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(2):107-123. doi:10.21037/cdt.2019.12.08.
208. Al-Shimaa MA, Moustafa SA, Noha MS, et al. Evaluation of clinical significance of kallistatin and macrophage inflammatory protein-1b for the diagnosis of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Egyptian patients. *Research*

Journal of Pharmacy and Technology. 2019;12(1):43-49. doi:10.5958/0974-360X.2019.00009.X.

209. Mao Y, Qiao JD, Chen S, et al. Kallistatin Inhibits Anoikis Resistance and Metastasis of Ectopic Endometrium Cells by Modulating MnSOD and Caspase 3 Signaling. *Reprod Sci*. 2021;28(4):1012-1019. doi:10.1007/s43032-020-00421-1.

210. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(8):S177-81.

211. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 5-е видання, виправлене і доповнене. К.: ПП ВМБ; 2011.

212. Рекомендації з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій Української асоціації кардіологів, Всеукраїнського об'єднання «Проти гіпертензії», Української асоціації ендокринних хірургів, Асоціації нефрологів України. К.: ПП ВМБ; 2014.

213. Адаптована клінічна настанова «Артеріальна гіпертензія» Асоціації кардіологів України №128. К.: ПП ВМБ; 2017.

214. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

215. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(1):14-26. doi:10.1111/jch.12237.

216. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.

217. Машура ГЮ. Оптимізація діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію: дис....канд. мед. наук: 14.01.02 / Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет». Ужгород; 2017.

218. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-483.

219. Шевченко-Макаренко ОП. Вивчення ЯЖ хворих на хронічний вірусний гепатит С. *Медичні перспективи*. 2017;22(4):81-86.

220. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1999;45(2):295-300. doi:10.1136/gut.45.2.295.

221. Baioumi A. Comparing Measures of Obesity: Waist Circumference, Waist-Hip, and Waist-Height Ratios. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity*. 2019:29-40. doi:10.1016/b978-0-12-816093-0.00003-3.

222. Leung YS, Lee JJW, Lai MMP, et al. Association between obesity, common chronic diseases and health promoting lifestyle profiles in Hong Kong adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1624. doi:10.1186/s12889-020-09726-x.

223. Corrêa MM, Facchini LA, Thumé E, et al. The ability of waist-to-height ratio to identify health risk. *Rev Saude Publica*. 2019;53:66. doi:10.11606/s1518-8787.2019053000895.

224. Динник НВ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: можливості неінвазивної діагностики. *Практикуючий лікар*. 2015;3:36-40.

225. Mattos AZ, Mattos AA. Transient Elastography vs. Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index in Hepatitis C: A Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2017;16(3):349-357. doi:10.5604/16652681.1235477.

226. Evans J. *Straight forward statistics for the behavioral sciences*. CA: Brooks/Cole Pub. Co - Pacific Grove; 1996.
227. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 1978;8(4):283-98. doi:10.1016/s0001-2998(78)80014-2.
228. Hajian-Tilaki K. The choice of methods in determining the optimal cut-off value for quantitative diagnostic test evaluation. *Stat Methods Med Res*. 2018;27(8):2374-2383. doi:10.1177/0962280216680383.
229. Huang R, Fan JG, Shi JP, et al. Health-related quality of life in Chinese population with non-alcoholic fatty liver disease: a national multicenter survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):140. doi:10.1186/s12955-021-01778-w.
230. Lambis LA, Solana TJB, Gastelbondo BP, et al. Risk factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in a Colombian Caribbean population. *Rev. Col. Gastroenterol*. 2016, vol.31, n.2, pp.89-95.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Rozhdestvenska A., Babak O., Zhelezniakova N. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: clinical variability of comorbidity / A. Rozhdestvenska, O. Babak, N. Zhelezniakova // Inter Collegas. – 2020. – Т. 7, № 3. – Р. 131–138. doi:10.35339/ic.7.3.131–138. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
2. Рождественська А.О. Ультрасонографічний профіль маніфестації неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / А.О. Рождественська // Український терапевтичний журнал. – 2021. – № 1. – С. 26-34. doi:10.30978/UTJ2021-1-26. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
3. Zhelezniakova N.M., Rozhdestvenska A.O., Stepanova O.V. Diagnostic and prognostic potential of kallistatin in assessment of liver parenchyma changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension kallistatin in patients with NAFLD and hypertension / N.M. Zhelezniakova, A.O. Rozhdestvenska, O.V. Stepanova // Imaging. – 2021. – Т. 13, №. 2. – С. 152-159. doi:10.1556/1647.2021.00046. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
4. Рождественська А.О., Железнякова Н.М. Кластерний аналіз як метод оцінки тяжкості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / А.О. Рождественська, Н.М. Железнякова // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021.

– Т. 6, № 5 (33). – С. 239-246. doi:10.26693/jmbs 06.05.239. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

5. Рождественська А.О. Якість життя як індикатор впливу супутньої гіпертонічної хвороби на стан здоров'я пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки / А.О. Рождественська // Сучасна гастроентерологія. – 2021. – Т. 5, №121. – С. 34-42. doi:10.30978/MG-2021-5-46. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

6. Бабак О.Я., Железнякова Н.М., Рождественська А.О. Потенційна роль калістатину як нового біомаркера неінвазивної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби / О.Я. Бабак, Н.М. Железнякова, А.О. Рождественська // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2019. – №2. – С. 18-23. *(Здобувачка здійснила науковий пошук, аналіз інформації, оформлення статті).*

7. Zhelezniakova N., Rozhdestvenska A. Diagnostic capabilities of kallistatin, IL-10 and IL-1 β in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension / N. Zhelezniakova, A. Rozhdestvenska // Maltepe Tıp Dergisi. – 2021. – Т. 13, №. 2. – Р. 61-69. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

8. Zhelezniakova, N., Rozhdestvenska, A. IL-1 β and IL-10: diagnostic and prognostic potential of cytokines in the assessment of progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypertension / N. Zhelezniakova, A. Rozhdestvenska // EUREKA: Health Sciences. – 2021. – №5. – С. 17-26. doi:10.21303/2504-5679.2021.001854 *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Rozhdestvenska A., Zhelezniakova N. Kallistatin as a new non-invasive marker in patients with non-alcoholic fatty liver disease combined with hypertension / Anastasiia Rozhdestvenska, Natalia Zhelezniakova // Maltepe University International Student Congress: «Current and Emerging Diseases», Maltepe University, Istanbul, Turkey, 16-17 May. – 2019. – С. 58-59. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

10. Железнякова Н.М., Рождественская А.А., Визир М.А., Степанова О.В. Сдвиговолновая эластография как метод неинвазивной диагностики неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ожирением / Н.М. Железнякова, А.А. Рождественская, М.А. Визир, О.В. Степанова // Материалы международной научно-практической конференции «Ожирение: мультидисциплинарный подход к проблеме» (27-29 ноября 2019 г., Баку, Азербайджан). – 2019. – С. 59. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення тез).*

11. Rozhdestvenska A, Zhelezniakova N, Kurinna O. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Hypertension: Carbohydrate Metabolism and Liver Parenchyma Condition / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova, O. Kurinna // Metabolism: Clinical and Experimental. – 2021. – № 116 (supplement). – С. 51. doi:10.1016/j.metabol.2020.154594. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення тез).*

12. Rozhdestvenska A., Zhelezniakova N. Kallistatin: Diagnostic Value of the New Biomarker in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Hypertension / Anastasiia Rozhdestvenska, Natalia Zhelezniakova // Maltepe University International Student Congress: «COVID-19 & Health», Maltepe University, Istanbul, Turkey, 10-11 May. – 2021. – С. 86-87. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

13. Rozhdestvenska A., Zhelezniakova N. Features of carbohydrate metabolism indices in patients with non-alcoholic fatty disease and hypertension / Anastasiia Rozhdestvenska, Natalia Zhelezniakova // Official Abstract Book of Juvenes Pro Medicina 2021 Conference, Łódź, Poland, 14-16 May. – 2021. – P.418. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

14. Rozhdestvenska A, Zhelezniakova N. Kallistatin as a biomarker of metabolic disorders in patients with comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova // Abstract Book – 26th International Student Scientific Conference 21st – 23rd May 2021 (ISSC 2021). – Poland: Gdańsk, 2021. – P. 26. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

15. Rozhdestvenska A, Zhelezniakova N. Hypertension as an intensification factor of metabolic and inflammatory deviations in patients with non-alcoholic fatty liver disease / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova // Twenty-ninth Annual Scientific Congress Hong Kong College of Cardiology – Abstracts. Hong Kong: HKCC, 2021. – P. 43. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

16. A.Rozhdestvenska, N.Zhelezniakova. Kallistatin as a biomarker of non-alcoholic fatty liver disease progression in patients with hypertension. UEG Week 2021 Poster Presentations / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova // United European Gastroenterol J. – 2021. – № 9. – P. 649. doi:10.1002/ueg2.12144 *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

17. Rozhdestvenska A., Zhelezniakova N. Non-alcoholic fatty disease and hypertension: virtual presentations of comorbid pathology / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova // Regional Innovations. – 2021. – № 2. – P. 35-38. *(Здобувачка*

здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

18. Рождественська А.О. Діагностичні можливості біомаркерів у визначенні фіброзу печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою / А.О. Рождественська // Тези за матеріалами: XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя). – Запоріжжя, 2021. – С. 260-262. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

19. Anastasiia Rozhdestvenska, Natalia Zhelezniakova. Features of carbohydrate metabolism in patients with comorbidity of non-alcoholic fatty disease and hypertension / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova // American Heart Journal. – V. 242. – December 2021. – P. 163-164. doi:10.1016/j.ahj.2021.10.046. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

20. Rozhdestvenska A, Zhelezniakova N. Kallistatin, IL-10, IL-1 β and hsCRP in the diagnosis of non-alcoholic fatty disease on the background of hypertension / A. Rozhdestvenska, N. Zhelezniakova // Metabolism: Clinical and Experimental. – 2022. – № 128 (supplement). – 155033. doi:10.1016/j.metabol.2021.155033. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Конгрес "Maltepe University International Student Congress: Current and Emerging Diseases" (Стамбул, Туреччина, 16-17 травня 2019р.) – усна доповідь і публікація тез;
2. Міжнародна науково-практична конференція "Obesity: a multidisciplinary approach to the problem" (Баку, Азербайджан, 27-29 листопада 2019 р.) – публікація тез;
3. Науково-практична конференція "18th The World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (WCIRDC-18)" (Лос-Анджелес, США, 3-6 грудня 2020 р.) – стендова доповідь і публікація тез;
4. Конгрес "Maltepe University International Student Congress on Faculty of Medicine & School of Nursing E – MUISC 2020 – 2021" (Стамбул, Туреччина, 10-11 травня 2021р.) – усна доповідь;
5. Науково-практична конференція "26th International Student Scientific Conference (ISSC 2021)" (Гданськ, Польща, 21-23 травня 2021р.) – усна доповідь і публікація тез;
6. Науково-практична конференція "17th International and 59th Polish Juvenes Pro Medicina Conference" (Лодзь, Польща, 14-16 травня 2021р.) – усна доповідь і публікація тез;
7. Науково-практичний конгрес "20th Annual Scientific Congress Hong Kong College of Cardiology", (Гонконг, Китай, 9-11 липня 2021 р.) – стендова доповідь і публікація тез;
8. Науково-практична конференція "5th Annual Heart in Diabetes" (Філадельфія, США, 10-12 вересня 2021 р.) – стендова доповідь і публікація тез;
9. Науково-практична конференція "UEG Week Virtual 2021" (Відень, Австрія, 3-5 жовтня 2021 р.) – стендова доповідь і публікація тез;

10. XV Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, Україна, 19 листопада 2021 р.) – стендова доповідь і публікація тез;

11. Науково-практична конференція "19th Annual World Congress on Insulin Resistance Syndrome, Diabetes & Cardiovascular Disease (WCIRDC-19)" (Лос-Анджелес, США, 1-4 грудня 2021 р.) – стендова доповідь і публікація тез;

12. Науково-практична конференція "6th Annual Heart in Diabetes" (Філадельфія, США, 22-24 червня 2022 р.) – стендова доповідь і публікація тез;

13. Науково-практична конференція «The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2022 Kyoto)» (Кіото, Японія, 12-16 жовтня 2022 р.) – стендова доповідь.