

Міністерство охорони здоров'я України

Запорізький державний медичний університет

Факультет II медичний

УДК: 616.24 – 007.272 – 036.1 - 092

Баранчук Ірина Василівна

Група 2

**Роль протизапальних чинників в патогенезі неалкогольної жирової
хвороби печінки**

Кваліфікаційна робота магістра

зі спеціальності

224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Освітня програма «Лабораторна діагностика»

Науковий керівник:

завідувач кафедри
внутрішніх хвороб-3,
д. мед. н., професор
Доценко Сергій Якович

Запоріжжя 2023

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Факультет II медичний

Кафедра внутрішніх хвороб -3

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Освітня програма «Лабораторна діагностика»

Освітня програма вищої освіти України Другий магістерський рівень

Кваліфікація освіти, що присвоюється Магістр

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА МАГІСТРА

на тему

**Роль протизапальних чинників в патогенезі неалкогольної
жирової хвороби печінки**

Студент Баранчук Ірина Василівна група 2

КЕРІВНИК РОБОТИ завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3, доктор
медичних наук, професор Доценко Сергій Якович

(підпис)

РЕЦЕНЗЕНТ: завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації і
фармакотерапії та косметології Запорізького державного медичного
університету, доктор медичних наук, професор

Крайдашенко Олег Вікторович

(підпис)

Робота розглянута на засіданні кафедри (протокол від «02» лютого 2023 р. №
б) і допущена до захисту.

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ доктор медичних наук, професор Доценко Сергій
Якович

(підпис)

Запоріжжя 2023

РЕФЕРАТ

Магістерська робота: 63с., 5 рис., 17 табл., 52 джерела.

Актуальність. У вступній промові на церемонії відкриття саміту голова організаційного комітету, професор Віденського медичного університету (Австрія) Майкл Траунер (Michael Trauner) наголосив, що неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) сьогодні посідає провідне місце в структурі хронічних захворювань печінки в країнах не тільки Заходу, а й Далекého Сходу, Південної Азії, Близького Сходу та Латинської Америки[1]. НАЖХП найпоширеніше хронічних захворювань печінки, яке асоціюється з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом.

Патогенез та прогресування НАЖХП пов'язане з наявністю у пацієнтів надлишкової маси тіла та ожиріння: у пацієнтів з ІМТ більше 30 кг/м² досягає 80% і складає лише 16% у людей з нормальним ІМТ і без метаболічних факторів ризику[2]. Відповідно до результатів іншого дослідження поширеність НАЖХП серед практично здорових осіб є 10–15 % і підвищується у хворих на ожиріння до 70–80 %.

За визначенням ВООЗ ожиріння – це ненормальне або надмірне накопичення жиру, яке становить небезпеку для здоров'я[3]. На ожиріння страждають 21-31% чоловіків та 31-40% жінок. У 2008 році у світі зареєстровано 260 млн. хворих на ожиріння. На теперешній час в більшості країн західної Європи та США на ожиріння хворіють 20-25% населення (ІМТ > 30). Надлишкову масу тіла (ІМТ > 25) в індустріально розвинених країнах, окрім Японії та Китаю, має половина населення.

В багатьох країнах світу людей з ожирінням в середньому збільшилася у 2 рази. Експерти ВООЗ вважають, що до 2025 року хворих на ожиріння в світі складе 300 млн. осіб[4]. Відзначається збільшення кількості хворих на ожиріння також серед дітей.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на 2016 рік, — 58,4 % українців старше 18 років мають зайву вагу, а 25 % страждають на ожиріння.

Для прикладу, 1990 року, зайву вагу в Україні становило— 48,9 % населення[5].

На етапі стеатозу печінки, спостерігається нормальний або незначно підвищений рівень амінотрансфераз.

Розвиток НАЖХП обумовлений двома механізмами : перший механізм полягає в накопиченні тригліцеридів у печінці при інсуліновій резистентності, а другий — в утворенні вільних радикалів із подальшим вивільненням медіаторів та цитокінів[6]. Згідно з даними наукових досліджень, до можливих механізмів дії S-аденозилметіоніну(SAM) при НАЖХП належать: підвищення рівня глутатіону, індукція синтезу ІЛ-10 і супресія ФНП- α . Було встановлено, що цитокін ІЛ-6 індукує внутрішньоклітинне накопичення ліпідів шляхом посилення експресії гену та білку FABP. Результати дослідження показали, що TNF- α та ІЛ-6 дійсно підвищують рівень експресії білка транслокази ЖК CD36, ймовірно, на транскрипційному або посттранскрипційному рівнях, тобто не впливаючи на рівень експресії мРНК. Показано, що прозапальні цитокіни, зокрема ФНП- α та ІЛ-6, збільшують концентрацію тригліцеридів (ТГ) та ЛДНЩ в сироватці крові[7].

Останнім часом досліджується роль прозапального цитокіну інтерлейкін 15 (ІЛ-15) в розвитку та прогресуванні НАЖХП, а також ожиріння. Ряд досліджень показали, що ІЛ-15 впливає на вуглеводний та ліпідний метаболізм, а також на чутливість до інсуліну.

До цих його функцій належить збільшення засвоєння глюкози поперечно-посмугованими м'язами. Досліджено, що ІЛ-15 покращує синтез протеїну та зменшує розщеплення білків в м'язовій тканині. З іншого боку, ІЛ-15 покращує чутливість до інсуліну в тканинах, особливо у скелетних м'язах[8].

Мета роботи: покращити діагностику НАЖХП шляхом оцінки ризику прогресування захворювання на підставі визначення рівня прозапальних цитокінів та їх взаємозв'язків з клінічними характеристиками, показниками ліпідного, вуглеводного обміну та інструментальних досліджень печінки.

Задачі дослідження:

1. Вивчити особливості клінічної картини пацієнтів з НАЖХП та ожирінням.
2. Визначення рівня прозапальних цитокінів (СРБ, ІЛ-6, ІЛ-15) у сироватці крові пацієнтів з НАЖХП та ожирінням.
3. Визначити зв'язок між ІЛ-15 та прозапальними цитокінами у пацієнтів з НАЖХП та ожирінням.
4. Визначити прогностичне значення ІЛ-15 в оцінці ризику прогресування НАЖХП при ожирінні.

Об'єкт дослідження: неалкогольна жирова хвороба печінки.

Предметом дослідження: показники запальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-15, С-реактивний протеїн, показники вуглеводного обміну HbA1c, інсулін, НОМА.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, ультразвуковий метод, аналітико–статистичний аналіз.

Елементи наукової новизни. Поглиблені уявлення про зв'язок між ІЛ-15 та протизапальними цитокінами при НАЖХП з супутнім ожирінням. Доповнені знання про вплив ІЛ-15 на патогенез НАЖХП та доведено зв'язок між концентрацією ІЛ-15 і прогресуванням метаболічних порушень в печінці. Було доведено значення СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-15, як маркерів хронічного запалення, що можна вважати, як додатковий критерій при оцінці ступеню запалення при НАЖХП.

Практичне значення роботи. При обстеженні хворих на НАЖХП з супутнім ожирінням, встановили, що визначення ІЛ-15 як маркера хронічного запалення можна визначати для прогресування захворювання, що дає змогу лікарю покращити діагностику НАЖХП із ожирінням.

Перелік ключових слів: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, прозапальні цитокіни, інтерлейкін-15.

Перелік умовних скорочень

НАЖХП - неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ- неалкогольного стеатогепатиту
АлАТ- аланінамінотрансфераза
ГГТП – глутаматтранспептидази
СРБ- С-реактивний білок
ТГ- тригліцериди
ВЖК- вільні жирні кислоти
ІР- інсулінорезистентності
АсТ - аспартатамінотрансфераза
ІМТ - індекс маси тіла
ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності
ЛФ - лужна фосфатаза
МС - метаболічний синдром
УЗД – ультразвукове дослідження

ЗМІСТ

ВСТУП

8 стор.

РОЗДІЛ I	11 стор.
Огляд літератури	11 стор.
1.1. Неалкогольна жирова хвороба печінки і ожиріння	11 стор.
1.2. Патогенез НАЖХП	12 стор.
1.3. Інтерлейкін 15	16 стор.
1.4. Неалкогольна жирова хвороба печінки та порушення обміну ліпідів	18 стор.
РОЗДІЛ II	20 стор.
2.1. Матеріали і методи дослідження	20 стор.
2.2. Клінічні методи дослідження	26 стор.
2.3. Біохімічні методи дослідження	27 стор.
2.3.1. Стан вуглеводного обміну	27 стор.
2.3.2. Визначення концентрації С-реактивного білку	28 стор.
2.3.3. Визначення концентрації інтерлейкіну 6	28 стор.
2.3.4. Визначення концентрації інтерлейкіну 15	29 стор.
2.4. Функціональні методи дослідження	30 стор.
2.5. Статистична обробка даних	31 стор.
РОЗДІЛ III	33 стор.
3.1. Результати власних досліджень	33 стор.
3.2. Показники системного запалення у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням.	44 стор.
РОЗДІЛ IV	52 стор.
4.1. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	52 стор.
ВИСНОВКИ	57 стор.
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	58 стор.

За даними Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD), одним з причин, які призводять до трансплантації печінки, головним є НАСГ[9]. У 2019 р. вперше НАСГ випередив ХВГ типу В і С за частотою виникнення фіброзу та цирозу печінки (ЦП) та причин з необхідністю її трансплантації в групі жінок >50 років з ожирінням.

Поширеність НАЖХП, що виявлялась при сонографічному дослідженні, коливалось між 17 % і 46 % в залежності від досліджуваної популяції.

Діагноз НАЖХП та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) часто встановлюється вперше на основі виявлення підвищених показників аланінамінотрансферази (АлАТ) та глутаматтранспептидази (ГГТП). При гістологічній дослідженні у можливих донорів печінки виявлялось поширеність НАЖХП біля 20 % та 51 % у двох різних дослідженнях.

Сучасне поняття НАЖХП охоплює коло уражень печінки, що включає три основні форми: неалкогольний стеатогепатоз, неалкогольний стеатогепатит і цироз (як результат прогресуючого НАСГ)[10].

Якщо для скринінгу НАЖХП використовувати концентрації плазмових амінотрансфераз (АСТ / АЛТ), то встановлено, що поширеність НАЖБП в загальній популяції буде складати приблизно 15%-20%, але при використанні вже УЗ-дослідження печінки даний показник може підвищуватися і коливається в межах 20%-46%. При використанні вже ще більш точного методу діагностики – магнітно-резонансної томографії (МРТ) і спектроскопії (1H-MRS), встановлений показник поширеності 34% у загальній популяції.

Розповсюдженість НАЖХП у пацієнтів з ожирінням та підвищеними печінковими амінотрансферазами складає > 80%, що визначено за результатами дослідження[11].

Поширеність НАЖХП є вищою у пацієнтів із супутнім ожирінням у порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою, а також зростала пропорційно із збільшенням індексу маси тіла ($p=0,03$). Підвищення концентрації А1с також було пов'язано з більшою поширеністю НАЖХП і більш значним накопиченням тригліцеридів у печінці ($p \leq 0,01$). Показники

інсулінорезистентності, як системної (печінки / м'язи), так і жирової тканини (натще / після прийому їжі), у хворих на НАЖХП суттєво перевищували дані параметри пацієнтів без жирової дистрофії печінки ($p < 0,01$ для всіх показників).

Серед пацієнтів з НАЖХП у 27,8% були виявлені захворювання серцево-судинної системи (ССС) [12].

Наявність НАЖХП несе підвищений ризик загальної смертності та смертності, пов'язаної з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) і патологією печінки. У датському дослідженні після поправки на стать, наявність цукрового діабету і цироз, стандартизовані показники смертності, пов'язаної з НАЖХП, склали 2,3 (95% ІД: 2,1-2,6) для всіх причин, 19,7 (95% ІД: 15,3-25,0) – для гепатобіліарної патології, і 2,1 (95% ДІ 1,8-2,5) – для ССЗ.

Мета роботи: покращити діагностику НАЖХП шляхом оцінки ризику прогресування захворювання на підставі визначення рівня прозапальних цитокінів та їх взаємозв'язків з клінічними характеристиками, показниками ліпідного, вуглеводного обміну та інструментальних досліджень печінки.

Задачі дослідження:

1. Вивчити особливості клінічної картини пацієнтів з НАЖХП та ожирінням.
2. Визначення рівня прозапальних цитокінів (СРБ, ІЛ-6, ІЛ-15) у сироватці крові пацієнтів з НАЖХП та ожирінням.
3. Визначити зв'язок між ІЛ-15 та прозапальними цитокінами у пацієнтів з НАЖХП та ожирінням.
4. Визначити прогностичне значення ІЛ-15 в оцінці ризику прогресування НАЖХП при ожирінні.

Об'єкт дослідження: неалкогольна жирова хвороба печінки

Предметом дослідження: показники запальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-15, С-реактивний протеїн, показники вуглеводного обміну HbA1c, інсулін, НОМА.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, ультразвуковий метод, аналітико–статистичний аналіз.

Елементи наукової новизни. Поглиблені уявлення про зв'язок між ІЛ-15 та протизапальними цитокінами при НАЖХП з супутнім ожирінням. Доповнені знання про вплив ІЛ-15 на патогенез НАЖХП та доведено зв'язок між концентрацією ІЛ-15 і прогресуванням метаболічних порушень в печінці. Було доведено значення СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-15, як маркерів хронічного запалення, що можна вважати, як додатковий критерій при оцінці ступеню запалення при НАЖХП.

Практичне значення роботи. При обстеженні хворих на НАЖХП з супутнім ожирінням, встановили, що визначення ІЛ-15 як маркера хронічного запалення можна визначати для прогресування захворювання, що дає змогу лікарю покращити діагностику НАЖХП із ожирінням.

РОЗДІЛ І

Огляд літератури

1.1. Неалкогольна жирова хвороба печінки і ожиріння

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і його наступна прогресуюча форма – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є найбільш поширеними причинами хронічних захворювань печінки в економічно розвинених країнах і все більшого значення набувають в країнах, що розвиваються[13]. НАЖХП включає жирову дистрофію або неалкогольний стеатоз, жирову дистрофію з запаленням та пошкодженням гепатоцитів – НАСГ, розвиток фіброзу з можливістю подальшої прогресії в ЦП[14]. Дане захворювання асоціюється з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом[15].

НАЖХП може бути як проявом різних захворювань, так і самостійною патологією. Предвісниками важкого перебігу захворювання вважаються вік старше 45 років, ожиріння, ЦД 2 типу, генетичні чинники – здебільшого основні стигми метаболічного синдрому (МС)[16]. З підвищенням ступеня ожиріння та тяжкості ІР зростає ризик розвитку НАЖХП, підтверджується тісний зв'язок НАЖХП з розвитком МС.

Морфологічно виділяють 3 стадії прогресування НАЖХП, а саме: І – накопичення ліпідів без реакції запалення, II – розвиток запальної лімфомоноцитарної реакції, III – циротичні зміни на тлі надмірного накопичення ліпідів[17].

Розповсюдженість НАЖХП є вищою у хворих із супутнім ожирінням у порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою, а також зростала пропорційно із збільшенням індексу маси тіла ($p=0,03$). Підвищення концентрації А1с також було пов'язано з більшою поширеністю НАЖХП і більш значним накопиченням тригліцеридів у печінці ($p \leq 0,01$). Показники інсулінорезистентності, як системної (печінки / м'язи), так і жирової тканини (натще / після прийому їжі), у хворих на НАЖХП суттєво перевищували дані параметри пацієнтів без жирової дистрофії печінки ($p<0,01$ для всіх показників) [18].

Серед пацієнтів з НАЖХП у 27,8% були виявлені захворювання серцево-судинної системи (ССС).

Наявність НАЖХП несе підвищений ризик загальної смертності та смертності, пов'язаної з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) і патологією печінки[19]. У датському дослідженні після поправки на стать, наявність цукрового діабету і цироз, стандартизовані показники смертності, пов'язаної з НАЖХП, склали 2,3 (95% ІД: 2,1-2,6) для всіх причин, 19,7 (95% ІД: 15,3-25,0) – для гепатобіліарної патології, і 2,1 (95% ДІ 1,8-2,5) – для ССЗ[20].

1.2.Патогенез НАЖХП

Патогенез НАЖХП – складний багатофакторний процес. Навіть на теперішній час патогенез НАЖХП повністю нез'ясований[21]. Прийнята на теперішній час концепція патогенезу НАЖХП була запропонована ще у 1998 році. Згідно з нею механізм розвитку НАЖХП включає в себе два етапи. Перший етап – накопичення жиру в печінці, другий етап – розвиток запалення (НАСГ) та фіброзу[22].

Під час першого етапу, відомі три механізми накопичення ліпідів в печінці: надмірне надходження, синтез та недостатнє виведення з організму. Передусім накопичуються тригліцериди (ТГ). Надмірне надходження ліпідів пов'язане з незбалансованим харчуванням з переважанням жирів та вуглеводів, центральним типом ожиріння, при якому полегшується надходження вільних жирних кислот (ВЖК) через вісцеральні вени, 26 % тригліцеридів та холестерину у печінці — є результатом надлишкового їх синтезу органом[23].

Це відбувається через посилення активності синтетази жирних кислот під впливом, наприклад, інсулінорезистентності, токсинів, накопичення ацетилКоА. Недостатнє виведення жирів із печінки обумовлене порушенням формування ліпопротеїдів.

Під час другого етапу: порушене мітохондріальне окислення ліпідів. Оксидативний стрес приводить до прогресуванню стеатозу печінки до стеатогепатиту, фіброзу та некрозу з подальшим формуванням цирозу печінки. При стеатозі може проявитись так званий ефект ліпотоксичності[24].

Одну з провідних ролей у патогенезі НАЖХП відіграє порушення секреції адипоцитокінів. При НАЖХП, яка пов'язана з ожирінням, адипоцитокіни і медіатори запалення (лептин, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), адипонектин, інтерлейкіни-6, -8, -15 та ін., які надлишково секретуються жировою тканиною, можуть спричиняти розвиток інсулінорезистентності (ІР), а також самостійно впливати на процеси ангиогенезу та атерогенезу[25].

Крім того на розвитку НАЖХП можуть сприяти деякі ендогенні чинники, такі як: вроджені дефекти β -окиснення жирних кислот; ідіопатичний гемохроматоз; хвороба Вільсона – Коновалова; ліподистрофія; синдром мальабсорбції, який виникає внаслідок хірургічного лікування при ожирінні; синдром надмірного бактеріального росту (дисбактеріоз товстого кишечника, ендотоксемія) [26].

Ступінь жирової інфільтрації при НАЖХП оцінюється відповідно до відсотка гепатоцитів із жировими відкладеннями: при легкому ступені НАЖХП уражається менше 30% гепатоцитів, при помірному — до 60%, а за важкого ступеня НАЖХП — понад 60%[27].

Чинники, що сприяють формуванню та прогресуванню НАЖХП, включають в себе надлишковий синтез цитокінів, перекисне окислення ліпідів, дисфункцію органел гепатоцитів (особливо мітохондрій), виникнення реактивних форм кисню (РФК) і порушення функції рецепторів, що активуються активатором пероксисом (PPAR) [28].

В контексті інсулінорезистентності, розвиток НАЖХП залежить від «діалогу» між печінкою та периферійними тканинами, включаючи скелетну мускулатуру та жирову тканину, але молекулярні механізми даного феномену остаточно не з'ясовані[29].

У пацієнтів із ІР, підвищення липолізу в жировій тканині сприяє підвищенню концентрації вільних ЖК, які потім включаються в тригліцериди печінки. De novo літогенез печінці також активується за допомогою деяких гіпогенних факторів транскрипції, включаючи білки SREBP1c та

MLXIPL[30]. Опосередкована інсуліном активація SREBP1c сприяє підвищенню малонил-CoA, який також пригнічує окислення ЖК.

Вміст тригліцеридів (ТГ) при НАЖХП може досягати 40% від маси печінки (при нормі близько 5%)[31]. Накопичення ТГ у печінці може виникнути в результаті збільшення синтезу і надходження ВЖК із жирової тканини, зниження експорту ліпопротеїнів дуже низької щільності та/або окиснення жирів.

Спочатку жир накопичується в цитоплазмі гепатоцитів і відтісняє ядро до периферії клітини. У міру накопичення ТГ гепатоцити розриваються і утворюються позаклітинно розташовані жирові кісти. Сьогодні доведено, що провідна роль в прогресуванні доброякісної жирової дистрофії печінки, розвитку НАСГ і фіброзу печінки належить феномену ліпотоксичності, який розвивається при порушенні утилізації глюкози, як основного енергетичного субстрату[32].

Ліпотоксичність або накопичення жиру (жирні кислоти, триацилгліцерини, диацилгліцерилацилтрансферази і кераміди) в депо неадипозних тканин (серця, печінки, скелетних м'язів і підшлункової залози), почала розглядатись як потенційне обґрунтування розвитку інсулінорезистентності[33].

Ліпотоксичність є характерним для інсулінорезистентності результатом активації ліполізу з утворенням великої кількості ВЖК, таких, як - насиченої стеаринової та пальмітинової кислот. ВЖК не володіють власною токсичністю, але призводять до оксидативного стресу та активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран мітохондрій, інших органел і зовнішньої клітинної мембрани внаслідок їх бурхливого метаболізму в тканинах-мішенях: скелетних м'язів, кардіоміоцитах, тромбоцитах і печінки[34].

Безпосереднім результатом збільшення титрів ВЖК також є накопичення в організмі необхідних для їх транспорту ліпопротеїдів дуже низької (ЛПДНЩ) і низької щільності (ЛПНЩ), які одночасно служать

транспортними формами холестерину і активно беруть участь в атерогенезі. НАЖХП призводить до розвитку «ліпідного квартету» - варіанту високоатерогенної дисліпідемії з високими титрами тригліцеридів, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, низьким вмістом ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і великою концентрацією в плазмі небезпечних для ендотелію частинок - ліпопротеїдів проміжної щільності (ЛППП), молекулярна маса яких знаходиться між ЛПДНЩ і ЛПНЩ[35].

Підвищений вміст ВЖК в сироватці підтримує стан хронічної активації імунної системи і субклінічного запалення, а також є причиною гальмування активації Т-лімфоцитів, що робить пацієнтів з інсулінорезистентністю і ожирінням схильними до інфекційних ускладнень. Фіброз печінки є результатом хронічного пошкодження печінки і накопичення позаклітинних матриксних протеїнів[36]. Зв'язок між стеатозом, стеатогепатитом і розвитком фіброзу досі не вивчений. Перекисне окислення ліпідів в печінці може приводити до утворення потенційно токсичних проміжних продуктів, які можуть викликати запальні процеси в печінці.

Результати досліджень останніх років показали, що патогенез НАЖХП на тлі МС включає не тільки інсулінорезистентність, а й одним з нових виявлених механізмів формування НАЖХП є наявність системного запалення в організмі[37].

Численні запальні медіатори (TNF- α , IL-1, IL-6) і маркери (CRP-hs, фібриноген) високо корелюють зі ступенем ожиріння і маркерами IP, багато які є прогностичними критеріями серцево-судинного ризику.

Секретуємий в жировій тканині адипоцитами і клітинами стромы, TNF- α переважно реалізує свої ефекти локально в місцях синтезу діє так, що знижує чутливість жирової тканини до інсуліну, стимулює ліпогенез і зростання адипоцитів[38].

Відомо, що TNF- α здатний ініціювати некроз печінки, але в нормальних гепатоцитах некрозу не відбувається, т.к. TNF- α цільові гени основному експресуються на мінімальному рівні. Сироватковий рівень TNF- α

неоднаковий у пацієнтів зі стеатозом печінки і НАСГ і, як правило, вище у хворих з НАСГ, хоча різниця не завжди значима[39].

У печінці TNF- α пригнічує експресію генів, що беруть участь в поглинанні і метаболізмі глюкози, окисленні жирних кислот; збільшує експресію генів, залучених в синтез *de novo* холестерину і жирних кислот.

Підвищення рівня TNF- α у пацієнтів з НАЖХП пов'язано зі зменшенням синтезу адипонектину вісцеральним пулом жирової тканини[40]. Вважають, що додатковою причиною підвищеної продукції TNF- α може бути активації клітин Купфера під дією бактеріальних антигенів (кишкових ендотоксинів), що надходять по ворітної вени. За результатами водневого дихального тесту у 50-70% хворих НАСГ виявляють надлишкову проліферацію бактерій у тонкій кишці[41].

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

1.3.Інтерлейкін 15

Інтерлейкін 15 – цитокін, що належить до 1-го типу родини цитокінів та має 4- α -геліксну структуру, характерну для інших інтерлейкінів: ІЛ-2, ІЛ4, ІЛ-7, ІЛ-9, ІЛ-13 та ІЛ-21. Вперше інтерлейкін-15 був виявлений в надосадковій рідині епітеліальних клітин мавп лінії CV-1/EBNA завдяки його здатності стимулювати проліферацію мишачих Т-клітин. Інтерлейкін-15 реалізує свій біологічний ефект шляхом взаємодії з тримірним рецептором ІЛ-15R $\alpha\beta\gamma$. ІЛ-15 має інші властивості, які впливають на активацію та функціонування інших імунних клітин – наприклад, сприяння проліферації В-лімфоцитів, CD4- та CD8-лімфоцитів та природних клітин-кіллерів[42]. ІЛ-15 має також антиапоптозну дію на ці клітини.

Активність ІЛ-15 також стосується інших цитокінів – таких, як гамма-інтерферон (IFN- γ) та ФНП- α , а саме регулює їх секрецію та в присутності цих цитокінів потенціює їхню дію. Варто згадати про докази того, що зміни рівня

ІЛ-15 пов'язані зі змінами рівня ФНП- α , що наводить на думку про те, що при цьому типі захворювання ІЛ-15 та ФНП- α являють собою взаємопов'язаний регуляторний механізм.

З іншого боку підвищений синтез ІЛ-15 пов'язаний з такими аутоімуними захворюваннями, як цукровий діабет I та II типів, саркоїдоз, псоріаз, ревматоїдний артрит та запальне захворювання кишківника, а також виразковий коліт та хвороба Крона[43]. Саме тому вивчення взаємодії ІЛ-15 та ФНП- α при таких захворюваннях, як цукровий діабет є дуже важливим для розуміння того, як розвивається та підтримується прозапальний процес у цих пацієнтів. ІЛ-15 є плейотропним цитокіном у лімфоїдній та нелімфоїдній тканинах. Класифікували як інтерлейкін на основі 4- α -спіральної вторинної структури та його здатності імітувати функції ІЛ-2 *in vitro*[44].

Інтерлейкін 15 (ІЛ-15) продукується макрофагами, моноцитами, епітеліальними, гладко-м'язовими клітинами, по своїй дії близький до ІЛ2: активує макрофаги, підвищує синтез ними TNF- α . ІЛ-15 бере участь в активації Т-лімфоцитів антигенпредставленими клітинами, стимулює проліферацію і диференціювання Т- і В-лімфоцитів в клітини-ефектори, синтез цитокінів, імуноглобулінів, захищає гепатоцити від апоптозу. Вміст ІЛ-15 збільшується при запальних захворюваннях шлунку, тонкої і товстої кишки[45].

ІЛ-15 викликає зниження синтезу триацилгліцеридів та пригнічує зберігання триацилгліцериду в жировій тканині, а його присутність пов'язана зі зниженням маси та регулюванням жирової клітковини. З іншого боку, ІЛ-15 може перешкоджати регулюванню маси абдомінальної жирової тканини. Така дія спостерігалася у дорослих щурів, яким вводили ІЛ-15 протягом 7 днів, що призвело до зменшення маси білої жирової тканини. З іншого боку, нещодавні дослідження показали, що введення ІЛ-15 мишам з ожирінням та дефіцитом лептину викликає зменшення білої жирової тканини й активності ліпопротеїн-ліпази, що, однак, не впливає на споживання їжі[46].

1.4. Неалкогольна жирова хвороба печінки та порушення обміну ліпідів

Ліпіди і фосфоліпіди відіграють важливу роль у клітинному метаболізмі. Відомості про зміну ліпідів сироватки крові у хворих з НАЖХП нечисленні, в основному вони стосуються вивчення окремих ліпідних показників, а не одночасного дослідження показників ліпідно-фосфоліпідного спектра та їх корекції[47].

Серед факторів, які можуть пояснити підвищений ризик ССЗ у пацієнтів з НАЖХП, знаходяться: посилення ліполізу та секреції ХС ЛПДНЩ секреції, атерогенний ліпідний профіль, тобто збільшення дрібних щільних фракцій ЛПНЩ і зменшення фракцій ЛПВЩ та інші[40]. Крім кількісного зниження концентрації ЛПВЩ, відбуваються і якісні зміни, що може внести істотний внесок у формування атерогенного ризику при НАЖХП, розуміння якого зможе допомогти визначити патогенетичні ланки між НАЖХП та підвищенням ризику ССЗ[48].

У пацієнтів з НАЖХП часто виявляється типова атерогенна дисліпідемія, яка характеризується високими рівнями тригліцеридів і низькими - ЛПВЩ, що разом з інсулінорезистентністю і вісцеральним ожирінням грають важливу роль в прогресуванні атеросклерозу[49]. Також у хворих НАЖХП часто виявляється високий рівень ЛПНЩ, зокрема, дрібних щільних ЛПНЩ, які є більш атерогенними ніж частинки ЛПНЩ типу А, а також підвищення рівня окислених високоатерогенних ЛПНЩ[50]. Більш того, в недавно проведеному великому, багатонаціональному дослідженні було показано, що НАЖХП була пов'язана із атерогенними змінами ліпідограми (підвищення концентрації тригліцеридів і зниженням – ЛПВЩ), що свідчить про можливу незалежний патофізіологічний зв'язок між НАЖХП і дисліпідемією.

Основну патогенетичну роль, що сприяє прогресування атеросклерозу, відіграє надлишковий синтез печінкою великих частинок ЛПДНЩ, збагачених ТГ[51]. Крім того, надлишкова кількість жирової тканини сприяє

підвищеному притоку вільних жирних кислот з жирової тканини в печінку, де вони знову естерифікуються в тригліцериди з подальшим підвищення секреції ЛПДНЩ в кровотік.

ЛПДНЩ та ЛПНЩ вважаються основними факторами кардіоваскулярного ризику, і є мішенню для терапевтичних втручань, що направлені на зниження рівня ліпідів[52]. Однак результати проведених нещодавно досліджень показали, що рівень ЛПНЩ, особливо в межах рекомендованого діапазону, є недостатніми для визначення кардіоваскулярного ризику.

РОЗДІЛ II

2.1. Матеріали і методи дослідження

Дослідження було проведено на базі КНП Запорізької обласної клінічної лікарні ЗОР (центр гастроентерології і ендоскопії).

Загальна характеристика обстежуваних.

У дослідження включено 105 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з нормальною масою тіла та ожирінням. Діагноз «Неалкогольна жирова хвороба печінки» встановлювали згідно діючої настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014), рекомендацій «Діагностика та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: практичне керівництво Американської Асоціації з вивчення хвороб печінки Коледжу Гастроентерології, та Американської Гастроентерологічної Асоціації» (2012) та EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease (2016).

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

Всім суб'єктам, що були включені до досліджень, було проведено ретельне обстеження, що включало збір скарг, вивчення анамнезу шляхом опитування з метою з'ясування причинно значущих факторів для розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки та ожиріння. Всім хворим було проведено традиційні методи дослідження, що включають аналіз антропометричних параметрів (ІМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОС), вимір рівня САТ і ДАТ, біохімічний аналіз крові (АСТ, АЛТ, загальний білірубін, ЛФ, загальний білок і його фракції, загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ), діагностика порушень толерантності до вуглеводів і ЦД (глюкоза в плазмі крові натще і через 2 години після навантаження 75 м глюкози), УЗ-дослідження органів черевної порожнини з метою оцінки ступеню стеатозу печінки.

При наборі клінічного матеріалу керувалися наступними критеріями виключення: зловживання алкоголем (споживання >50 г етанолу/тиждень для чоловіків, >30 г етанолу/тиждень для жінок протягом останнього року); ознаки хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекцією; наявність аутоімунного та/або медикаментозного гепатиту. До групи

обстеження не включали пацієнтів з наявністю хвороби Коновалова-Вільсона, ідіопатичного гемохроматозу, природженою недостатністю $\alpha 1$ -антитрипсина. У дослідження також не були включені пацієнти з важкими стадіями фіброзу печінки і цирозом, хворі з декомпенсацією цукрового діабету, та ті, що потребують інсулінотерапії.

Медіана та інтерквартильний розмах віку пацієнтів з НАЖХП в основній групі складала 45,00 [37,00; 52,50] років.

Загальна характеристика обстежених хворих за віком та статтю наведена в (Табл. 2.2.1.)

Таблиця 2.1.1.

Розподіл основної групи хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки за віком і статтю

Стать	Вікові групи				Загальна кількість
	Вік 20-29 років	Вік 30-39 років	Вік 40-49 років	Вік 50-59 років	
Чоловіча	3	13	18	21	55
Жіноча	10	7	14	19	50
Загальна кількість	13	20	32	40	105

Враховуючи розподіл хворих за віком та статтю, можна зробити висновок, що НАЖХП зустрічається у всіх вікових групах та в рівній кількості серед жінок та чоловіків. Обстежені склали групу, репрезентативну за всіма віковими періодами та гендерним розподілом. Усі пацієнти були молодшими за 60 років – тобто репрезентували молодшу та середню вікові групи за класифікацією ВООЗ, що мають найбільшу соціальну активність. Більшість хворих із числа обстежених – $n=40$ (38,10%) були у віці від 50 до 59 років.

У контрольну групу увійшли 23 особи, які не мали жодних скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку системи органів травлення, ознак стеатозу печінки та з нормальною вагою тіла. Ця категорія становила 17,97% обстежених. Групу контролю склали 12 чоловіків (52,20%), та 11 жінок (47,80%). Медіана та інтерквартильний розмах віку обстежених склали 38,00 [36,00; 41,00] років. Тобто контрольна група була репрезентативною за

гендерним та віковим складом когорті хворих на НАЖХП. Аналіз антропометричних показників цієї групи виявив, що ІМТ обстежених пацієнтів відповідав 22,32 [21,63; 23,51] кг/м².

В залежності від наявності ожиріння хворі були розділені на дві основні групи. У групу I увійшли хворі на НАЖХП та нормальною вагою, що за кількістю склало 52 пацієнта (49,52% від усіх обстежених). До групи II було включено 53 пацієнта із НАЖХП та супутнім ожирінням (50,48% від усіх обстежених). Тобто групи були відповідні за кількісним складом (Рис. 2.1.1).

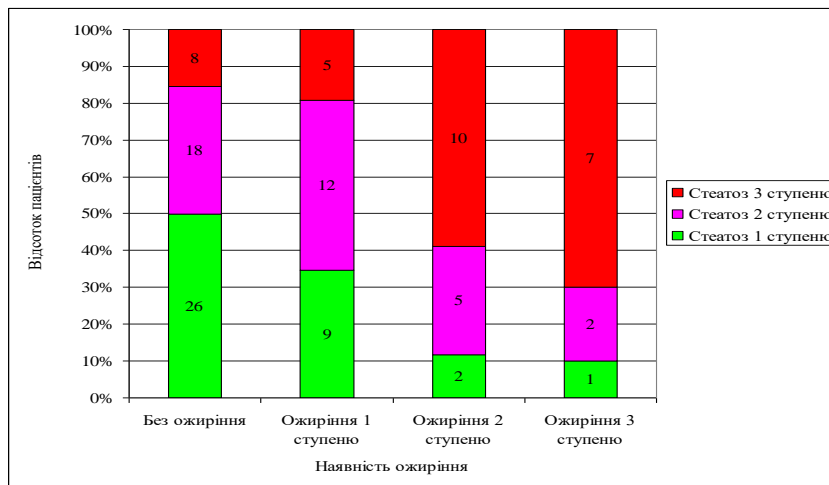


Рис. 2.1.1 Розподіл хворих на НАЖХП за ступенем стеатозу печінки в залежності від наявності ожиріння.

Данні про інші ультрасонографічні ознаки різних ступенів жирової інфільтрації печінки пацієнтів обстежених груп наведено в (табл. 2.1.2.)

Таблиця 2.1.2.

Ультрасонографічні ознаки стеатозу печінки у хворих I та II груп

Дані УЗД	Група I, n (%)	Група II, n (%)
Збільшення печінки:		
– печінка не збільшена	6 (11,54 %)	0 (0,00 %)
– збільшення печінки до 1 см	24 (46,15 %)	29 (54,72 %)
– збільшення печінки від 1 до 2 см	20 (38,46 %)	17 (32,08 %)
– збільшення печінки від 2 до 3 см	2 (3,85 %)	7 (13,21 %)
За поширеністю та формою		

інфільтрації: – дифузний стеатоз	50 (96,15 %)	49 (92,45 %)
– вогнищевий стеатоз	2 (3,85 %)	4 (7,55 %)

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

У хворих II групи за даними УЗД виявлено, що у 29 випадків (54,72%) спостерігалось збільшення печінки до 1 см; збільшення від 1 до 2 см мало місце у 17 (32,08 %) хворих, збільшення печінки від 2 до 3 см спостерігалось у 7 (13,21 %) хворих; зміни структури печінки без збільшення її розмірів виявлено лише виявлені не були. У переважного числа 49 (92,45 %) хворих був виявлений дифузний стеатоз печінки, вогнищевий стеатоз – лише у 2 (7,55 %) пацієнтів.

Проведення біохімічних аналізів крові наведені в (Табл. 2.1.3.)

Таблиця 2.1.3.

Біохімічні показники у обстежених хворих

Показники, од. вимірювання	Група I, (n = 52)	Група II, (n = 53)	Контрольна група, (n = 23)
АЛТ, Од/л	34,60 ± 4,15	38,25 ± 2,15	24,0 ± 2,3
АСТ, Од/л	36,10 ± 2,13	38,60 ± 2,37	25,15 ± 2,0
Загальний білірубін,	10,35 ± 0,34	15,9 ± 0,14	6,6 ± 0,25

ммоль/л			
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,10 ± 1,8	4,20 ± 1,34	3,25 ± 0,91
Тимолова проба, одSH	1,94 ± 0,09	1,75 ± 0,08	1,08 ± 0,08
Тимолова проба, одSH	1,94 ± 0,09	1,75 ± 0,08	1,08 ± 0,08
Лужна фосфатаза, нмоль/с.л.	1980,00 ± 110,00	2010,00 ± 58,00	1614 ± 81,00

Примітка: *- $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю;

** - $p < 0,05$ при порівнянні з хворими НАЖХП та нормальною вагою;

*** - $p < 0,05$ при порівнянні з хворими НАЖХП та ожиріння.

Отримані результати показали, що середні значення показників, що відображують функціональний стан печінки – рівень загального білка та його фракцій у сироватці крові, рівень загального білірубіну та його фракцій, лужної фосфатази, тимолової проби, показники коагулограми, у хворих обох груп не перевищували показників норми.

Таблиця 2.1.4.

Розподіл основної групи за тривалістю захворювання

Стать	Тривалість захворювання			Загальна кількість
	тривалість захворювання від 0 до 5 років	тривалість захворювання від 5 до 10 років	тривалість захворювання більше 10 років	
Жіноча	14	23	18	55
Чоловіча	16	18	16	50
Загальна кількість	30	41	34	105

Продовження табл. 2.1.4

У більшості хворих (39,05%) скарги тривали від 5 до 10 років. У 30 пацієнтів (28,57%) клінічні прояви маніфестували менше ніж 5 років тому. У 34 випадках (32,38%) тривалість захворювання перевищувала 10 років. Таким чином, в основній групі наведені усі терміни захворювання, що дозволяє інтерпретувати когорту як однорідну за даним критерієм (табл.2.1.4.).

У більшості хворих обох груп спостерігались супутні патологічні стани. Найбільш часто зустрічались: хронічний панкреатит, хронічний гастрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Серед кардіологічної патології найбільш частими нозологіями були: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба. У 45 хворих було діагностовано цукровий діабет 2 типу, а у 2 пацієнта – порушення толерантності до глюкози. У (табл.2.1.5.) наведена кількісна характеристика даних нозологій у хворих на НАЖХП.

Таблиця 2.1.5.

Наявність порушень вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП

Наявність порушень вуглеводного обміну	Хворі на НАЖХП		Загальна кількість
	Група I (N=52)	Група II (N=53)	
Порушень вуглеводного обміну не виявлено	42	16	58
Цукровий діабет 2 типу	8	37	45
Порушення толерантності до глюкози	2	0	2
Загальна кількість	52	53	105

При об'єктивному загально-клінічному обстеженні було виявлено низку перкуторних та пальпаторних ознак неалкогольної жирової хвороби печінки. У всіх хворих на НАЖХП при перкусії було визначено ознаки гепатомегалії. У всіх хворих НАЖХП при пальпації було виявлено зміни: край печінки визначали як закруглений, стовшений, рівний, м'якоеластичної консистенції; у більшості хворих пальпація правого підребер'я не спричиняла болю (86,67%).

Отримані результати узгоджуються з літературними даними щодо більшої розповсюдженості НАЖХП у хворих на ожиріння. Нераціональне харчування та зниження фізичної активності сприяють порушенню розподілу жирової тканини: у цьому випадку в печінку надходить надмірна кількість жирів і вуглеводів, які перетворюються в жирні кислоти, що є субстратом для синтезу ТГ і ЛПНЩ, які накопичуються в гепатоцитах і формують жирову дистрофію печінки.

2.2. Клінічні методи дослідження

Клінічні та біохімічні дослідження проводились в клініко-діагностичній лабораторії ДУ „Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України” (Свідоцтво про атестацію №100-133/2012 чинний до 17.05.2016 р.).

Клінічне обстеження хворих включало оцінку параметрів об’єктивного огляду: зокрема антропометричні дані та артеріальний тиск (АТ).

Визначення антропометричних показників включало вимірювання зросту (Р) в метрах (м); визначення маси тіла (МТ) в кілограмах (кг) за допомогою ваг медичних РП-150, № 175304/80. Розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) проводилося за формулою Кетле, де МТ - маса тіла, кг; Р - зріст, м:

$$ІМТ = МТ / Р^2$$

Вимірювання довжини окружності талії (ОТ) проводилося гнучкою стрічкою на рівні пупка та довжини окружності стегон (ОС) на рівні трохантерних відростків.

2.3. Біохімічні методи дослідження

Клінічні та біохімічні дослідження проводились в клініко-діагностичній лабораторії ДУ „Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України” (Свідоцтво про атестацію №100-133/2012 чинний до 17.05.2016 р.).

2.3.1. Стан вуглеводного обміну

Стан вуглеводного обміну оцінювали у хворих за рівнем глікемії натще та гликозильованого гемоглобіну. Концентрацію глюкози у зразках венозної крові визначали фотометричним методом (автоматичний біохімічний

аналізатор – фотометр загального призначення „Humalyzer 2000”, зав. № 18300 5397, Німеччина).

Для оцінки довгострокової компенсації вуглеводного обміну визначали концентрацію гликозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) з використанням набору “Реагент” (Україна) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та загального гемоглобіну за допомогою спектрофотометра „Spesol-11” (Германія).

Також за допомогою радіоімунологічного методу визначали рівні імунореактивного інсуліну з використанням стандартних наборів виробництва DRG Instruments GmbH (Германія).

Для кількісної оцінки ступеня вираженості інсулінорезистентності використовували математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assesment - HOMA) з визначенням індексу HOMA-IR за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{(\text{інсулін натще (м Од/мл)} \cdot \text{глюкоза натще (ммоль/л)})}{22,5}$$

Концентрацію загального холестерину та його фракцій: ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом на біохімічному аналізаторі “Humalyzer 2000” (зав. № 18300 5397, Німеччина) з використанням набору реактивів фірми “Human” та “Cormay” (Германія).

2.3.2. Визначення концентрації С-реактивного білку

Визначення рівнів СРБ у сироватці крові проводилося імуноферментним методом із застосуванням наборів реагентів hs-CRP ELISA KIT – DRG International Inc. (США) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до СРБ, додавали по 10 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями СРБ), та проб плазми крові (попередньо розведених 1:100), 100 мкл ензимного кон’югату, перемішували протягом 30 сек.

Інкубували 45 хв. При 18-25°C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв’язаних реагентів, вносили в них 100 мкл ТМВ-субстрату, інкубували 20 хв. При 18-25°C, реакція

зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі. При розрахунку кількості СРБ у пробах враховували фактор розведення.

2.3.3. Визначення концентрації інтерлейкіну 6

Визначення рівнів ІЛ-6 у сироватці крові проводилося імуноферментним методом із застосуванням наборів реагентів для імуноферментного визначення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові людей виробництва ЗАО «Вектор-Бест».

Метод визначення базується на трьостадійному «сандвіч» – варіанті твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моно- та поліклональних антитіл до ІЛ-6. Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла до ІЛ-6, що сорбовані на поверхні лунок роз'ємного полістирольного планшету, кон'югат поліклональних антитіл до ІЛ-6 з біотином та калібровочні зразки, що містять ІЛ-6.

На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубують у лунках з іммобілізованими антитілами. Наявний у зразках ІЛ-6 зв'язується з іммобілізованими антитілами, залишки ІЛ-6, що не зв'язалися, видаляють промивкою. ІЛ-6, що зв'язався, взаємодіє при інкубації з кон'югатом №1, компоненти кон'югату, що не зв'язалися, видаляються відмивкою. На третьому етапі кон'югат №1, що зв'язався, взаємодіє при інкубації з кон'югатом №2. Після 3 відмивки кількість кон'югату №2 визначають кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрена-перекису водню та хромогена-тетраметилбензидину.

Реакцію зупиняли шляхом додавання розчину стоп реагенту та вимірюють оптичну щільність розчину в лунках при довжині хвилі 450нм. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна концентрації ІЛ-6 у зразку. Діапазон вимірювання концентрації складає від 0 до 300 пг/мл. Концентрації ІЛ-6 у сироватці крові практично здорових осіб мають середнє значення 2 пг/мл та знаходяться у діапазоні від 0-10 пг/мл.

2.3.4. Визначення концентрації інтерлейкіну 15

Визначення рівнів ІЛ-15 у сироватці крові проводилося імуноферментним методом із застосуванням наборів реагентів для імуноферментного визначення концентрації ІЛ-15 сироватці крові людей виробництва «RayBiotech».

Метод визначення базується на трьостадійному «сандвіч» – варіанті твердофазного імуноферментного аналізу з використанням специфічних антитіл до ІЛ-15. Специфічними реагентами набору є антитіла до ІЛ-15, що сорбовані на поверхні лунок роз'ємного полістирольного планшету, кон'югат антитіл до ІЛ-15 з біотином та калібровочні зразки, що містять ІЛ-15.

На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубують у лунках з іммобілізованими антитілами. Наявний у зразках ІЛ-15 зв'язується з іммобілізованими антитілами, залишки ІЛ-15, що не зв'язалися, видаляють промивкою. ІЛ-15, що зв'язався, взаємодіє при інкубації з кон'югатом №1, компоненти кон'югату, що не зв'язалися, видаляються відмивкою.

На третьому етапі кон'югат №1, що зв'язався, взаємодіє при інкубації з кон'югатом №2. Після 3 відмивки кількість кон'югату №2 визначають кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хренаперекису водню та хромогена-тетраметилбензидину.

Реакцію зупиняють шляхом додавання розчину стоп реагенту та вимірюють оптичну щільність розчину в лунках при довжині хвилі 450нм. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна концентрації ІЛ-15 у зразку. Діапазон вимірювання концентрації складає від 0 до 300 пг/мл. Концентрації ІЛ-15 у сироватці крові практично здорових осіб мають середнє значення 2 пг/мл та знаходяться у діапазоні від 0-10 пг/мл.

2.4. Функціональні методи дослідження

Функціональні дослідження були виконані у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики (свідоцтво про атестацію № 100-3709/2010, чинний до 18.07.2021 р.). Для діагностики неалкогольного стеатозу використовували ультразвуковий метод дослідження, який дозволяє не тільки оцінити стан печінки (як морфологічний компонент, так і акустичні

властивості), але й виявити відхилення з боку жовчного міхура, судин печінки та підшлункової залози. Наявність стеатогепатиту діагностували при поєднанні ультразвукових ознак жирової дистрофії печінки з підвищенням рівней печінкових трансаміназ.

Дослідження гепатобіліарної системи проводили на ультразвуковій діагностичній системі „Phillips IU”, США, №02XL20, конвексним мультичастотним датчиком (2-5) МГц. Визначали краніо-каудальні розміри правої та лівої частин печінки, довжину та ширину жовчного міхура, довжину та ширину селезінки.

Ступінь стеатозу печінки встановлювали за даними ультразвукового дослідження: ступінь I – незначне підвищення ехогенності паренхіми печінки, нормальна візуалізація внутрішньопечінкових судин і діафрагми; ступінь II – помірне диффузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, незначне порушення візуалізації внутрішньопечінкових судин та діафрагми; ступінь III – виражене підвищення ехогенності паренхіми печінки, візуалізація внутрішньопечінкових судин, діафрагми та задньої частини правої долі значно порушена або взагалі відсутня.

Велоергометрія (ВЕМ) проводилася всім хворим з метою визначення толерантності до фізичного навантаження. Проби з фізичним навантаженням проводили на діагностичному автоматизованому комплексі «BIOSET 6000» (Україна) в положенні хворого сидячи методом безперервного ступінчастого навантаження, починаючи з потужності 25 Вт із подальшим збільшенням на 25 Вт через кожні 3 хв до досягнення кінцевих точок проби навантаження.

До початку ВЕМ у всіх обстежених у спокої записували ЕКГ в 12 загальноприйнятих відведеннях, вимірювали АТ та ЧСС. Контроль ЕКГ при проведенні ВЕМ здійснювали безперервно візуально по екрану 2-канального осцилоскопа. Наприкінці кожної хвилини навантаження і в момент її 57 припинення реєстрували ЕКГ у відведеннях з V1 по V6 зі швидкістю 50 мм/с, вимірювали АТ і ЧСС. Усі ці параметри фіксували в кінці кожної хвилини

відновного періоду тривалістю 10 хвилин. Показаннями до припинення навантаження вважали:

- напад стенокардії;
- зміщення сегмента S-T більш ніж на 1 мм від ізолінії;
- поява ознак порушення ритму і провідності;
- відмова хворого від продовження дослідження;
- досягнення субмаксимальної ЧСС.

Аналіз результатів ВЕМ включав такі параметри: толерантність до фізичного навантаження, фізичний стан за К.Купером, тривалість виконаної роботи, обсяг виконаної роботи, подвійне множення у стані спокою і при максимальному навантаженні, кількість METів.

2.5. Статистична обробка даних

Статистична обробка даних виконувалась за допомогою пакету статистичних програм "SPSS 17.0". Обчислення середньої величини M , середньої похибки середньої величини m , критерію достовірності t , значення достовірності p для незалежних вибірок при порівнянні вихідних даних, при аналізі динаміки досліджуваних показників – з використанням t -критерію для зв'язаних вибірок.

Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона, використовуючи програму SPSS (version 17.0 for Windows; SPSS, Chicago, IL). Розходження між порівнюваними показниками вважались достовірними, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95.

РОЗДІЛ III

3.1. Результати власних досліджень

При аналізі суб'єктивних проявів захворювання у пацієнтів з НАЖХП (Рис.3.1.2.) були виділені скарги, обумовлені абдомінально-больовим синдромом (біль та дискомфорт у правому підребер'ї), диспептичні явища (здугтя та урчання у животі); симптоми астено-невротичного характеру (стомлюваність неадекватно до фізичного навантаження, загальна слабкість, підвищена дратівливість, порушення сну, пітливість, почуття жару). У більшості випадків скарги (97,14%, 102/105) пацієнтів носили змішаний характер, а їх інтенсивність значно варіювала. Частіше скарги носили

постійний характер, але в деяких випадках хворі пов'язували погіршення стану з фізичними навантаженнями (25,71%, 27/105).

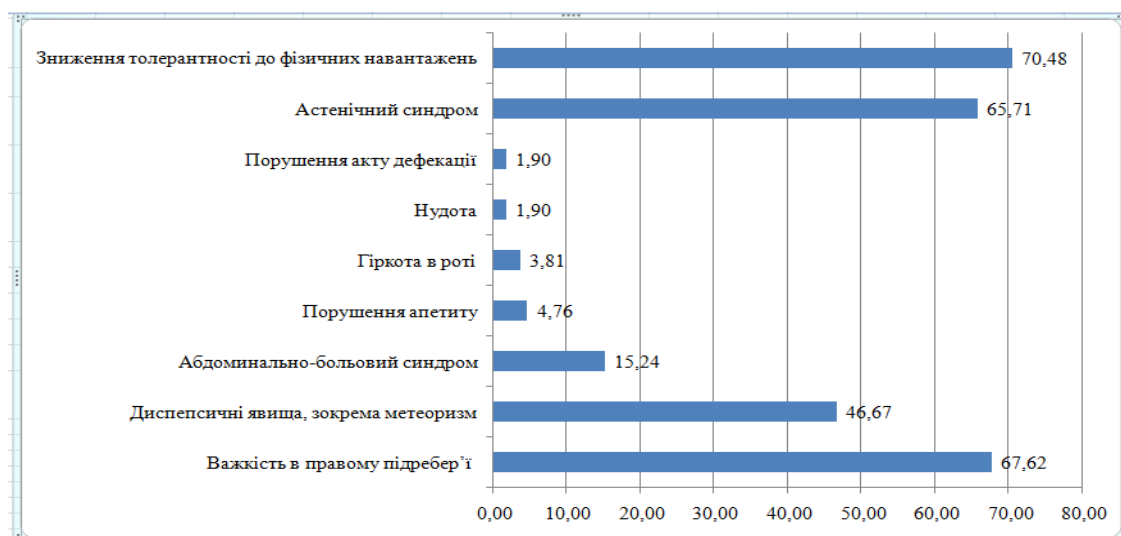


Рисунок 3.1.2 Структура суб'єктивних проявів з боку шлунково-кишкового тракту у хворих НАЖХП.

Детальний аналіз структури клінічної симптоматики, характерної для захворювань шлунково-кишкового тракту у хворих на НАЖХП визначив малосимптомний перебіг даного захворювання: більше ніж у половини хворих на НАЖХП (67,62%) спостерігались скарги на важкість в правому підребер'ї. Такі симптоми, як диспепсичні прояви, зокрема метеоризм, та абдоминально-больовий синдром у хворих на НАЖХП спостерігались рідше: у 46,67% та 15,24% випадків; найменш часто хворі скаржились на порушення апетиту, гіркоту в роті, нудоту, схильність до порушення акту дефекації (закрепи або схильність до діареї).

У більшості обстежених хворих на НАЖХП незалежно від наявності ожиріння було виявлено загальні скарги, що характеризувались астенічним синдромом: пацієнти відмічали швидку втомлюваність, безсилля, зміну настрою з рисами примхливості та невдоволення, слабкість, порушення сну, втрату здатності до тривалого розумового та фізичного напруження. Хворі на НАЖХП також скаржились на зниження толерантності до фізичних навантажень.

Порівняльний аналіз суб'єктивних проявів у хворих НАЖХП в залежності від наявності ожиріння, проведений з використанням критерію χ^2 (Chisquare) представлений в (табл. 3.1.6.). Отримані дані свідчать, що спостерігається виразна тенденція до зростання кількості хворих, які мають скарги характерні для захворювань шлунково-кишкового тракту і, в першу чергу, печінки в когорті хворих із супутнім ожирінням.

Таблиця 3.1.6.

Структура скарг у хворих НАЖ+ХП із супутнім ожирінням та пацієнтів НАЖХП та нормальною вагою

Показник	Група I		Група II	
	N	%	N	%
Важкість в правому підребер'ї	28	53,85%*	43	81,13%*
Диспепсичні явища, зокрема метеоризм	20	38,46%	29	54,71%
Абдоминально-больовий синдром	5	9,62%	11	20,76%
Порушення апетиту	2	3,84%	3	5,66%
Гіркота в роті	2	3,84%	2	3,77%
Нудота	1	1,92%	1	1,89%
Порушення акту дефекації	1	1,92%	1	1,89%
Астенічний синдром	27	51,92%*	42	79,25%*
Зниження толерантності до фізичних навантажень	33	63,46%	41	77,36%

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні, рівень значимості критерію χ^2 (Chisquare).

Однак, статистично значущі відмінності скарг у пацієнтів НАЖХП з ожирінням у порівнянні з хворими НАЖХП с нормальною вагою отримані тільки за таких проявів, як біль у правому підребер'ї та астенічний синдром.

Однією з клінічних особливостей НАЖХП – є малосимптомний, практично безсимптомний, перебіг, а визначена симптоматика НАЖХП неспецифічна, що відповідає даним літератури. У деяких випадках хворі НАЖХП скарги обмежуються лише відчуттями дискомфорту в епігастральній ділянці або проявів диспепсії.

Таким чином, отримані дані відповідають результатам інших досліджень, що демонструють малосимптомний перебіг НАЖХП, проте ожиріння сприяє більш вираженій клінічній симптоматиці. Основні клінічні симптомокомплекси у хворих на НАЖХП включають астеничний, абдомінально-больовий та диспепсичний синдроми, які статистично достовірно зустрічаються у хворих із супутнім ожирінням. Прогресування ожиріння асоційовано зі зростанням ступеню стеатозу.

Основні антропометричні характеристики обстежених хворих НАЖХП наведені в (табл. 3.1.7)

Таблиця 3.1.7.

Основні антропометричні характеристики обстежених хворих

Показник	Група I, (N=52)	Група II, (N=53)	Група контролю (N=23)
ОТ, см	74,50 [65,00; 84,00] **,*	104,00 [98,00; 108,56]***	69,00 [65,00; 75,00]***
ОТ/ОС, ум. од.	0,83 [0,76; 0,92]*	1,03 [0,98; 1,09]	0,79 [0,77; 0,84]

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю;
 ** - $P < 0,05$ при порівнянні з хворими НАЖБП і нормальною масою тіла;
 *** - $P < 0,05$ при порівнянні з хворими НАЖБП і супутнім ожирінням.

Нами виявлені кореляційні зв'язки між антропометричними показниками та ступенем стеатозу печінки (Табл. 3.1.8.).

Таблиця 3.1.8.

Кореляційні зв'язки між антропометричними показниками та ступенем стеатозу печінки

Показники	Ступінь стеатозу	
	Група I	Група II
ІМТ	$r=0,21$	$r=0,41^*$
ОТ	$r=-0,09$	$r=0,43^*$
ОС	$r=-0,32$	$r=0,07$

ОТ/ОС	$r=0,41^*$	$r=0,53^*$
-------	------------	------------

Примітка: * - $p < 0,05$

В групі I був визначений статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ступенем стеатозу та співвідношенням ОТ/ОС ($r=0,41$, $p < 0,05$). Кореляційні зв'язки між ступенем стеатозу печінки та ІМТ ($r=0,21$), між ступенем стеатозу та ОТ ($r=-0,09$), між ступенем стеатозу та ОС ($r=-0,32$) статистичної значущості не мали ($p > 0,05$).

В групі II був визначений статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ступенем стеатозу та ІМТ ($r=0,41$, $p < 0,05$), між ступенем стеатозу печінки та ОТ ($r=0,43$, $p < 0,05$) та співвідношенням ОТ/ОС ($r=0,53$, $p < 0,05$). Кореляційний зв'язок між ступенем стеатозу печінки та ОС ($r=0,07$) статистичної значущості не мав ($p > 0,05$).

Отримані дані підтверджують результати інших досліджень, в яких було показано, що поширеність НАЖХП зростає по мірі підвищення ІМТ, а наявність ожиріння і абдомінальний тип розподілу жирової тканини сприяють формуванню НАЖХП.

При проведенні ВЕМ було встановлено, що у всіх пацієнтів обох груп та групи контролю проби були негативними. Результати дослідження фізичного стану за К.Купером наведені в (табл. 3.1.9.)

Таблиця 3.1.9.

Розподіл обстежених хворих за фізичним станом

Фізичний стан за К. Купером	Група I, N = 53	Група II, N = 52
Дуже поганий	0 (0%)*	8 (15,09%)*
Поганий	21 (40,38%)*	32 (60,38%)*
Задовільний	28 (53,84%)*	13 (24,53%)*
Добрий	3 (5,77%)*	0 (0%)*
Дуже добрий	0 (0%)	0 (0%)

Примітка: 1.*) - різниця достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні показників між групами.

При дослідженні показників вуглеводного обміну, було встановлено, що рівень глікемії у групі контролю натще у пацієнтів з НАЖХП зростав у порівнянні з групою контролю (табл. 3.1.10.).

Таблиця 3.1.10

Показники вуглеводного обміну у хворих НАЖХП і здорових добровольців

Показник	Група I (N=52)	Група II (N=53)	Група контролю (N=23)
Глікемія натще, ммоль/л	5,01 [4,71; 5,52]***,*	5,63 [5,20; 6,00]**,*	4,21 [3,98; 4,79]***,**
Інсулін, ммоль/л	14,07 [10,66; 22,54]***,*	24,52 [17,18; 28,81]**,*	6,83 [5,82; 8,16]***,**
НОМА	3,43 [2,35; 4,95]***,*	5,82 [4,25; 8,02]**,*	1,26 [1,08; 1,84]***,**

Примітка: *- $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю;

** - $p < 0,05$ при порівнянні з хворими групи I;

*** - $p < 0,05$ при порівнянні з хворими групи II.

На тлі підвищення глікемії у пацієнтів НАЖБП незалежно від наявності ожиріння спостерігалось підвищення концентрацій інсуліну. В групі контролю рівень інсуліну складав 6,83 [5,82; 8,16]. У хворих групи II були виявлені максимальні рівні інсуліну, які склали 24,52 [17,18; 28,81] мкОд / мл і статистично достовірно перевищували цей показник хворих НАЖХП без ожиріння - 14,07 [10,66; 22,54] мкОд / мл ($p < 0,05$). При порівнянні середній вміст інсуліну в сироватці крові хворих НАЖХП без ожиріння статистично достовірно перевищував відповідний показник групи контролю (14,07 [10,66;

22,54] мкОд/мл проти 6,83 [5,82; 8,16] мкОд/мл, $p < 0,05$). Результати кореляційного аналізу наведені в (табл. 3.1.11.)

Таблиця 3.1.11.

Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного спектру та ступенем стеатозу печінки

Показники	Ступінь стеатозу	
	Група I	Група II
Глікемія натще	$r=0,08$	$r=0,30^*$
Інсулін	$r=0,63^*$	$r=0,72^*$
НОМА	$r=0,76^*$	$r=0,78^*$

Примітка: * - $p < 0,05$

В групі I були визначені статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ступенем стеатозу та концентрацією інсуліну в сироватці крові ($r=0,63$, $p < 0,05$), а також сильний прямий кореляційний зв'язок між ступенем стеатозу та індексом НОМА ($r=0,76$, $p < 0,05$). Кореляційна залежність ступеня стеатозу печінки від рівнем глікемії ($r=0,08$) статистичної значущості не мала.

В групі II були визначені статистично достовірні сильний прямий кореляційний зв'язок між ступенем стеатозу та концентрацією інсуліну в сироватці крові ($r=0,72$, $p < 0,05$), а також сильний прямий кореляційний зв'язок між ступенем стеатозу та індексом НОМА ($r=0,78$, $p < 0,05$). Проте на відміну від групи I у пацієнтів з групи II спостерігалась статистично значуща кореляційна залежність середньої сили ступеня стеатозу печінки від рівня глікемії ($r=0,30$, $p < 0,05$).

Вивчення показників метаболізму жирів показало, що у хворих з обох груп спостерігались ознаки порушення ліпідного обміну (табл.3.1.12.)

Таблиця 3.1.12.

Показники обміну ліпідів у хворих НАЖХП і здорових добровольців

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

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю;

** - $p < 0,05$ при порівнянні з хворими НАЖХП та нормальною вагою;

*** - $p < 0,05$ при порівнянні з хворими НАЖХП та ожиріння.

Концентрації ХС у хворих НАЖХП становили 5,64 [5,06; 7,06] ммоль / л в групі пацієнтів з супутнім ожирінням і 4,91 [4,38; 5,49] ммоль / л - у хворих с нормальною масою тіла; при цьому в контрольній групі вміст ЗХС в сироватці крові складав 4,49 [4,04; 5,07] ммоль / л і не виходило за межі реферативних значень. Порівняння середніх дозволило виявити, що у хворих з НАЖХП на тлі ожиріння вміст ХС в сироватці крові був вірогідно вищим при порівнянні з показниками групи хворих з нормальною масою тіла ($p < 0,05$). У хворих останньої категорії концентрація ХС також достовірно перевищувала середні значення ХС групи контролю ($p < 0,05$).

Також у хворих НАЖБП спостерігалось підвищення рівня ХС ЛПНЩ, яке у пацієнтів з супутнім ожирінням становили 3,69 [3,20; 4,71] ммоль / л, а у хворих з жировою дистрофією печінки і нормальною масою тіла - 2,99 [2,65; 3,68] ммоль / л. У здорових добровольців концентрації ХС ЛПНЩ не виходили

за рамки нормальних значень і становили 2,42 [1,98; 2,68] ммоль / л. При порівнянні груп виявлено, що у пацієнтів з супутнім ожирінням показники ХС ЛПНГ статистично достовірно перевищували даний параметр групи хворих з нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

Було виявлено також значуще зниження концентрації ХС ЛПВЩ в групах хворих на НАЖХП. У групі хворих з супутнім ожирінням концентрація ЛПВЩ була мінімальною і становила 0,95 [0,93; 1,16] ммоль / л, а групі хворих с НАЖБП і нормальною масою тіла - 1,07 [1,03; 1,45] ммоль / л, а виявлена різниця досягала статистичної значущості ($p < 0,05$).

Результати кореляційного аналізу наведені в (табл. 3.1.13.)

Таблиця 3.1.13

Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного спектру та ступенем стеатозу печінки

Показники	Ступінь стеатозу	
	Група I	Група II
ЗХС	$r=0,37^*$	$r=0,43^*$
ТГ	$r=0,48^*$	$r=0,69^*$
ЛПНЩ	$r=0,26^*$	$r=0,27^*$
ЛПДНЩ	$r=0,61^*$	$r=0,57^*$
ЛПВЩ	$r=-0,24^*$	$r=-0,26$

Примітка: * - $p < 0,05$

В групі I були визначені статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ступенем стеатозу та концентрацією ЗХС в сироватці крові ($r=0,37$, $p < 0,05$), між ступенем стеатозу та рівнями ТГ ($r=0,48$, $p < 0,05$), між ступенем стеатозу та концентрацією ЛПДНЩ ($r=0,61$, $p < 0,05$). Між ступенем стеатозу та вмістом ЛПНЩ в сироватці крові був визначений прямий кореляційний зв'язок слабкої сили ($r=0,26$, $p < 0,05$). Кореляційна залежність ступеня стеатозу печінки від вмісту ЛПВЩ ($r=-0,24$, $p < 0,05$) була слабкою та зворотною.

В групі II були визначені статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ступенем стеатозу та концентрацією ЗХС в сироватці крові ($r=0,43$, $p < 0,05$), між ступенем стеатозу та рівнями ТГ ($r=0,69$, $p < 0,05$), між ступенем стеатозу та концентрацією ЛПДНЩ ($r=0,47$, $p < 0,05$). Між ступенем стеатозу та вмістом ЛПНЩ в сироватці крові був визначений прямий кореляційний зв'язок слабкої сили ($r=0,27$, $p < 0,05$). Кореляційна залежність ступеня стеатозу печінки від вмісту ЛПВЩ ($r=-0,26$, $p < 0,05$) була слабкою та зворотною.

У всіх групах хворих з НАЖХП не залежно від наявності ожиріння спостерігались зміни рівнів апо-А1 в сироватці крові (Рис. 3.1.3.).

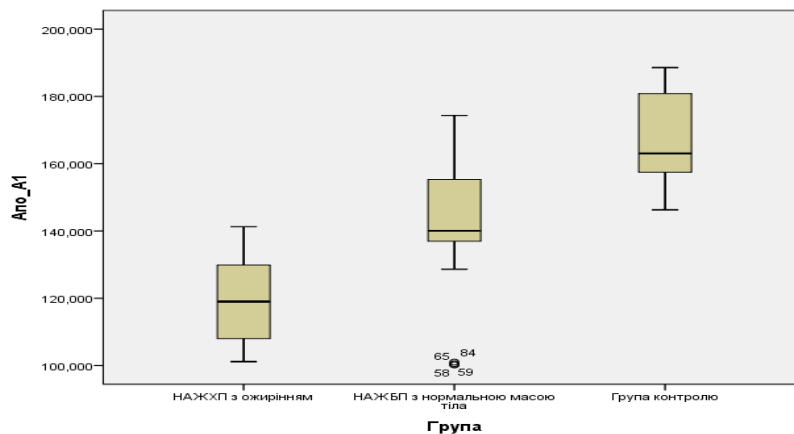


Рисунок 3.1.3. Концентрація апо-А1 у хворих хворих НАЖХП з нормальною вагою, НАЖХП з ожирінням у порівнянні з контрольною групою.

У групі хворих НАЖХП із супутнім ожирінням концентрація апо-А1 була найнижчою - 119,02 [108,01; 129,89] мг / дл. У пацієнтів з НАЖХП та нормальною масою тіла вміст апо-А1 був вірогідно вищим і становив 140,07 [136,75; 155,82] мг / дл ($p < 0,05$). При порівнянні із групою контролю у хворих НАЖХП і нормальною масою тіла спостерігалось статистично значуще зниження рівня апо-А1 (140,07 [136,75; 155,82] мг / дл проти 163,05 [156,43; 181,37] мг / дл, відповідно; $p < 0,05$).

Рівень апо-А1 знаходився в зворотній залежності від вираженості ожиріння, що відображає виявлений негативний помірний кореляційний

зв'язок між концентраціями апо-А1 і ІМТ ($r = -0,55, p < 0,05$), ОТ ($r = -0,58, p < 0,05$) і ОТ / ОС ($r = -0,63, p < 0,05$).

Дослідження концентрацій апо-В показало зворотну тенденцію (Рис. 3.1.4.).

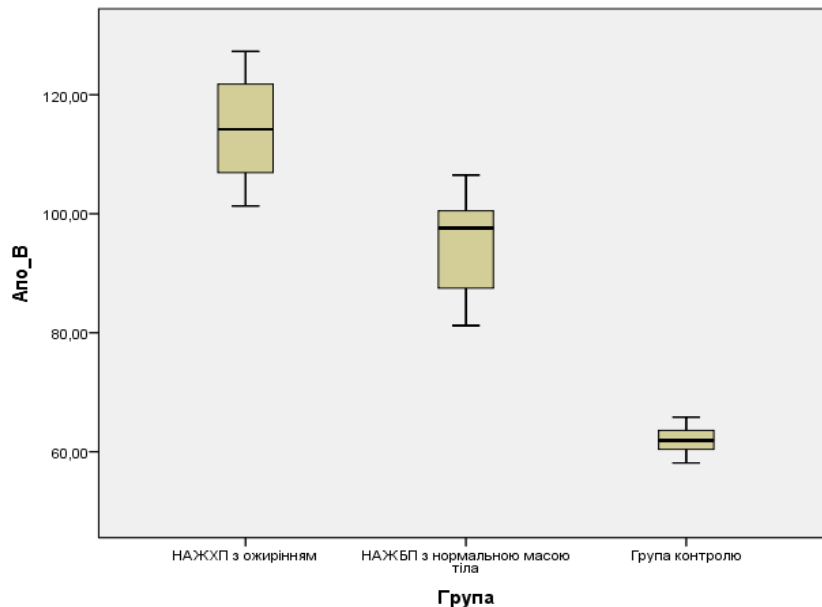


Рисунок 3.1.4. Концентрація апо-В у хворих о хворих НАЖХП з нормальною вагою, НАЖХП з ожирінням у порівнянні з контрольною групою.

У хворих с НАЖХП спостерігалось підвищення концентрацій апо-В у порівнянні з групою контролю. У хворих с НАЖХП в поєднанні з ожирінням в порівнянні пацієнтами с НАЖХП та нормальною масою тіла рівень апо-В був статистично значимо вище (114,2 [106,85; 121,85] мг / дл проти 97,6 [87,3; 100,60] мг / дл, відповідно, $p < 0,05$). У групі хворих с НАЖХП і нормальною масою тіла вміст апо-В також перевищував аналогічний показник у групі контролю (97,6 [87,3; 100,60] мг / дл проти 61,90 [60,10; 63,80] мг / дл, $p < 0,05$). Показник апо-В зростав по мірі збільшення ІМТ ($r = + 0,81, p < 0,05$), а також ОТ / ОС ($r = + 0,82, p < 0,05$), ОТ ($r = + 0,76, p < 0,05$).

Співвідношення апо-В і апо-А1 (апо-В / А1) також зростало у хворих НАЖХП і досягала максимальних значень в групі хворих з супутнім ожирінням, у яких становила 0,98 [0,82; 1,13].

При вивченні кореляційних взаємозв'язків була показана негативна залежність рівнів апо-А1 від ступеню стеатозу печінки. Таким чином,

отримані дані свідчать, що клінічна картина НАЖХП та ожиріння характеризується малосимптомним перебігом та відсутністю характерної клінічної картини, що відповідає літературним даним; проте у хворих із супутнім ожирінням спостерігається більш виражений астеничний синдром та абдомінально-больовий синдром, а також нижчий рівень толерантності до фізичних навантажень та фізичний стан.

Крім того, результати дослідження продемонстрували, що про розвиток у хворих НАЖХП метаболічних порушень: відхилень показників вуглеводного обміну, що відображають формування синдрому інсулінорезистентності, та ліпідного гомеостазу – основних патогенетичних ланок формування НАЖХП. Метаболічні порушення прогресивно погіршуються у хворих із супутнім ожирінням, особливо при формуванні абдомінального його типу, що підтверджується літературними даними.

3.2 Показники системного запалення у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням.

Для вивчення інтенсивності системного запалення у всіх хворих були визначені концентрації таких маркерів запалення як високочутливий СРБ, інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та інтелейкін-15 (ІЛ-15) (Рис. 3.2.5).

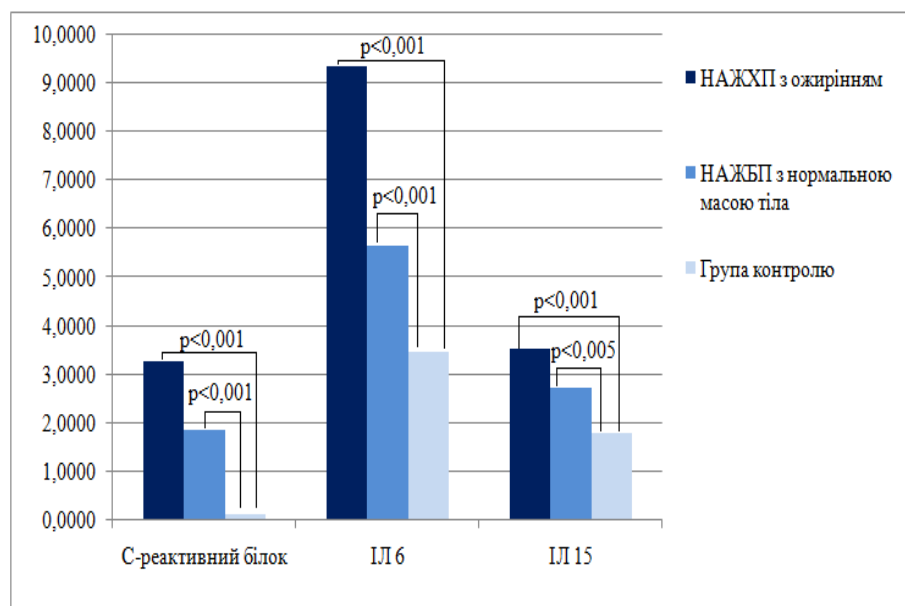


Рис. 3.2.5. Рівень СРБ (мг/мл), ІЛ-6 (пг/мл) та ІЛ-15 (пг/мл) сироватки крові хворих НАЖХП з нормальною вагою, НАЖХП з ожирінням у порівнянні з контрольною групою.

При аналізі концентрацій маркерів системного запалення в сироватці крові хворих обох обстежених груп у порівнянні з групою контролю були отримані наступні результати (табл. 3.2.14)

Таблиця 3.2.14.

Маркери системного запалення у хворих НАЖБП і здорових добровольців.

Показник	Група I (N=52)	Група II (N=53)	Група контролю (N=23)
С-реактивний білок, мг/л	1,85 [1,50; 3,16] ***,*	3,26 [2,19; 3,87] **,*	0,02 [0,01; 0,20] ***,**
Інтерлейкин-6, пг/мл	5,64 [3,56; 7,56] ***,*	9,35 [6,78; 15,23] **,*	3,48 [2,81; 4,78] ***,**

Примітка: *- $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю;

** - $p < 0,05$ при порівнянні з хворими НАЖХП та нормальною вагою;

*** - $p < 0,05$ при порівнянні з хворими НАЖХП та ожирінням.

Дослідження рівнів СРБ показало, що в контрольній групі даний показник становив 0,02 [0,01; 0,20] мг / л і досягав найменші значення (Табл. 3.3.14). Порівняння середніх груп продемонструвало, що у хворих НАЖХП з нормальною масою тіла зміст даного білка запалення становило 1,85 [1,50; 3,16] мг / л і достовірно перевищувало його рівень в групі контролю ($p < 0,05$). Найбільші значення СРБ були виявлені в групі хворих НАЖХП з супутнім ожирінням, в якій концентрація СРБ становила 3,26 [2,19; 3,87] мг / л.

Порівняння груп показало, що подібно до СРБ концентрація ІЛ-6 була найменшою в контрольній групі і становила 3,48 [2,81; 4,78] пг / мл. У пацієнтів з НАЖХП і нормальною вагою концентрація ІЛ-6 становила 5,64 [3,56; 7,56] пг / мл і достовірно відрізнялася від відповідного показника групи

контролю ($p < 0,05$). У свою чергу в групі хворих НАЖХП з супутнім ожирінням середній вміст ІЛ-6 досягав 9,35 [6,78; 15,23] пг / мл, і достовірно перевищував значення ІЛ-6 як групи хворих НАЖХП з нормальною масою тіла, так і групи контролю ($p < 0,05$).

При обстеженні хворих статевих відмінностей рівнів СРБ в жодній групі виявлено не було (табл. 3.2.15).

Таблиця 3.2.15.

Концентрація СРБ в залежності від статі у хворих НАЖХП та із супутнім ожирінням

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

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

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

Також в обох групах гендерних відмінностей не було виявлено при дослідженні і рівнів ІЛ-6 (табл. 3.2.16).

Таблиця 3.2.16.

Концентрація ІЛ-6 в залежності від статі у хворих НАЖХП та із супутнім ожирінням

Стать	ІЛ-6, пг/мл	
	Група I N = 52	Група II, N = 53
Чоловіки	5,84 [4,63; 7,79]	8,78 [7,20; 14,93]

Жінки	4,15 [3,25; 7,37]	9,92 [5,67; 18,61]
-------	-------------------	--------------------

В групі I концентрація ІЛ-6 складала 5,84 [4,63; 7,79] пг/мл серед чоловіків, та 4,15 [3,25; 7,37] пг/мл серед жінок. При порівнянні середніх між когортами чоловіків та жінок статистичної достовірності виявити не вдалось ($p > 0,05$).

В групі II спостерігалась подібна тенденція: концентрація ІЛ-6 складала 8,78 [7,20; 14,93] пг/мл серед чоловіків, та 9,92 [5,67; 18,61] пг/мл серед жінок. При порівнянні середніх між когортами чоловіків та жінок статистичної достовірності виявити не вдалось ($p > 0,05$).

Також у обстежених хворих не було виявлено і статистично достовірних відмінностей вмісту СРБ в залежності від віку (табл. 3.2.17).

Таблиця 3.2.17

Вміст СРБ в сироватці крові хворих в залежності від віку, пг/мл (Ме [25%;75%])

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

Продовження табл. 3.2.17

Примітка: *- $p < 0,05$ при порівнянні з іншими віковими групами.

Подібно до СРБ, статистично достовірних відмінностей вмісту ІЛ-6 в залежності від віку виявлено не було в жодній групі (Табл. 3.2.18).

Таблиця 3.2.18.

Вміст ІЛ-6 в сироватці крові хворих в залежності від віку, пг/мл (Ме [25%;75%])

Вік хворих	Група I,	Група II,
------------	----------	-----------

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

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні показників в різних вікових групах.

При порівнянні рівнів прозапальних цитокінів сироватки крові у хворих обох груп в залежності від тривалості захворювання було продемонстровано, що статистично значущі відмінності концентрацій були відсутні (табл. 3.2.19.)

Таблиця 3.2.19.

Вміст СРБ та ІЛ–6 в сироватці крові хворих в залежності від тривалості захворювання, пг/мл (Me [25%;75%])

Тривалість захворювання	СРБ, пг/мл (Me [25%; 75%])		ІЛ–6, пг/мл (Me [25%;75%])	
	Група I, n=52	Група II, n=53	Група I, n=52	Група II, n=53
До 5 років	1,70 [1,37; 2,54]	2,95 [2,78; 2,95]	4,88 [3,41; 7,74]	8,63 [7,47; 8,63]
Від 5 до 10 років	2,09 [1,51; 3,20]	3,30 [2,11; 3,78]	5,70 [3,99; 7,56]	8,73 [5,41; 14,89]
Більше 10 років	2,77 [1,15; 3,46]	3,25 [1,87; 4,13]	6,53 [3,92; 12,04]	9,83 [6,58; 16,94]

Продовження табл. 3.2.19.

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні показників в групах з різною тривалістю захворювання.

Кореляційні зв'язки між рівнем СРБ і ІЛ-6 в сироватці крові та активністю цитолітичних ферментів у хворих НАЖХП та в поєднанні з ожирінням наведені в (табл. 3.2.20.)

Таблиця 3.2.20.

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

Показники		Група I (N=52)	Група II (N=53)
СРБ	АЛТ	$r = -0,15$	$r = 0,27$
	АСТ	$r = -0,23$	$r = 0,17$
ІЛ-6	АЛТ	$r = 0,15$	$r = 0,21$
	АСТ	$r = -0,05$	$r = 0,13$

Примітка: * – $p < 0,05$

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

Проте, нами було виявлено залежність прозапальних цитокінів зі ступенем стеатозу печінки (табл. 3.2.21.).

Таблиця 3.2.21.

Кореляційні зв'язки між показниками маркерами системного запалення та ступенем стеатозу печінки

Показники	Ступінь стеатозу	
	Група I	Група II
СРБ	$r = 0,59^*$	$r = 0,69^*$
ІЛ-6	$r = 0,51^*$	$r = 0,76^*$

Примітка: * - $p < 0,05$

В групі I кореляційний аналіз виявив наявність статистично достовірного прямого кореляційного зв'язку середньої сили між ступенем

стеатозу та СРБ ($r=0,59$, $p<0,05$) та між ступенем стеатозу печінки та ІЛ-6 ($r=0,51$, $p<0,05$).

В групі ІІ дослідження кореляційних взаємозв'язків визначило наявність статистично достовірного прямого кореляційного зв'язку середньої сили між ступенем стеатозу та СРБ ($r=0,69$, $p<0,05$) та прямого сильного кореляційного зв'язку між ступенем стеатозу печінки та ІЛ-6 ($r=0,76$, $p<0,05$).

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

Проведені нами дослідження дозволяють зробити висновки, що рівень прозапальних цитокінів у хворих НАЖХП та в поєднанні з ожирінням не залежить від статі та віку. Рівень СРБ та ІЛ-6 вірогідно зростає у хворих НАЖХП по мірі формування абдомінального типу ожиріння, що пов'язано з прогресуванням адипоцитарної дисфункції.

У пацієнтів з супутнім ЦД 2 типу рівень прозапальних цитокінів був достовірно вище при тривалості хвороби більше 5 років, що свідчить про більш швидке прогресування захворювання на тлі метаболічних порушень.

Дослідження ще одного прозапального маркера, а саме ІЛ-15, показано, що мінімальні концентрації ІЛ-15 спостерігалися в контрольній групі, і становили 1,79 [1,65; 1,88] пг / мл (Рис. 3.2.6).

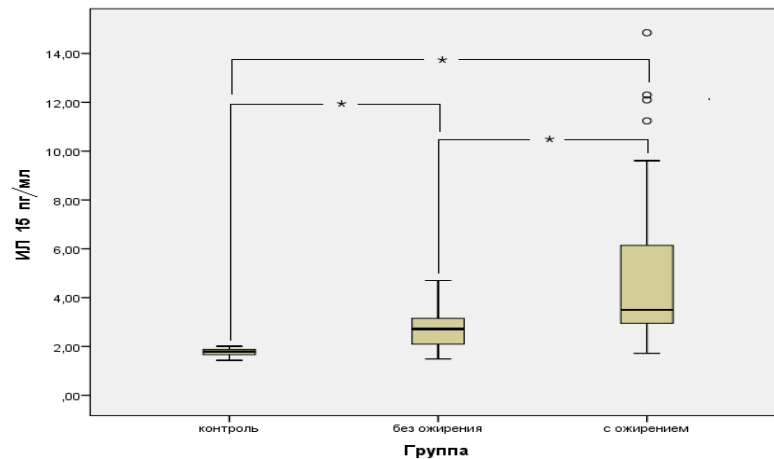


Рисунок 3.2.6. Концентрації ІЛ-15 у пацієнтів з НАЖБП і супутнім ожирінням, у хворих НАЖБП і нормальною масою тіла, а також у практично здорових добровольців.

* - $P < 0,05$, при порівнянні між групами відмінності статистично достовірні.

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

Таким чином, отримані дані свідчать про залучення процесів системного хронічного запалення в молекулярні механізми ектопічного відкладення жиру, зокрема формування жирової дистрофії печінки, що більш виражено у хворих із супутнім ожирінням. Надмірний синтез прозапальних цитокінів сприяє активації клітинних механізмів, що посилює надходження жирних кислот всередину клітини.

Визначено, що на вміст ІЛ-15 не впливають гендерні та вікові особливості. Виявлена тенденція до зростання рівня ІЛ-15 на тлі прогресування захворювання свідчить про роль даного цитокіну в

патофізіологічні процеси формування та прогресування НАЖХП на тлі ожиріння.

РОЗДІЛ IV

4.1. Аналіз та узагальнення результатів дослідження

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) найпоширеніше хронічних захворювань печінки, яке асоціюється з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом.

Під спостереженням знаходилось 105 хворих на НАЖХП, які в залежності від наявності ожиріння хворі були розподілені на групи: у групу I увійшли 52 пацієнта з НАЖХП та нормальною вагою, а до групи II було включено 53 пацієнта із НАЖХП та супутнім ожирінням.

Медіана та інтерквартильний розмах віку пацієнтів з НАЖХП в основній групі складала 45,00 [37,00; 52,50] років. До групи I було включено 44 чоловіків (44,2 %) та 29 жінок (55,8%); медіана та інтерквартильний розмах віку пацієнтів групи I складала 44,50 [35,25; 51,75] років. До групи II було включено 32 пацієнтів чоловічої статі (60,4 %), та 21 - жіночої (39,6%); медіана та інтерквартильний розмах віку пацієнтів групи II складала 46,00 [37,00; 53,00] років.

Визначення рівнів ІЛ-15 у сироватці крові проводилося імуноферментним методом із застосуванням наборів реагентів для імуноферментного визначення концентрації ІЛ-15 сироватці крові людей виробництва «RayBiotech» (аналізатор імуноферментних реакцій АІФР-01 УНІПЛАН, 2001 р.).

Визначення вмісту високочутливого СРБ здійснювали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів HS - CRP ELISA KIT – DRG International Inc. (США) (аналізатор імуноферментних реакцій АІФР-01 УНІПЛАН, 2001 р.).

ІЛ-6 у сироватці крові проводилося імуноферментним методом із застосуванням наборів реагентів для імуноферментного визначення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові людей виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (Російська федерація) (аналізатор імуноферментних реакцій АІФР-01 УНІПЛАН, 2001 р.).

Дослідження активності печінкових трансаміназ в сироватці крові показало, що середні значення показників, що відображують функціональний стан печінки – рівні АЛТ та АСТ, рівні загального білірубіну та його фракцій, лужної фосфатази, тимолової проби у хворих обох груп не перевищували

показників норми, проте мали тенденцію до підвищення, яке не досягало статистичної значущості ($p > 0,05$).

Визначені закономірності обумовлені метою дослідження та складом груп з ціллю реалізації дизайну роботи, що було спрямоване на визначення прогресування стеатозу у хворих із супутнім ожирінням; тобто при складанні когорт було мінімізовано включення хворих із підвищеними печінковими трансаміназами, як маркерів цитолітичного синдрому та формування стеатогепатиту.

Дослідження кореляційних зв'язків показало наявність достовірної залежності між ступенем стеатозу печінки та важкістю змін ліпідного профілю. Тобто, в групі I були визначені статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ступенем стеатозу та концентрацією ЗХС в сироватці крові ($r=0,37$, $p < 0,05$), між ступенем стеатозу та рівнями ТГ ($r=0,48$, $p < 0,05$), між ступенем стеатозу та концентрацією ЛПДНЩ ($r=0,61$, $p < 0,05$). Між ступенем стеатозу та вмістом ЛПНЩ в сироватці крові був визначений прямий кореляційний зв'язок слабкої сили ($r=0,26$, $p < 0,05$). Кореляційна залежність ступеня стеатозу печінки від вмісту ЛПВЩ ($r=-0,24$, $p < 0,05$) була слабкою та зворотною.

Тобто, по мірі збільшення кількості жиру в печінці спостерігались прогресивні зміни ліпідного обміну, що мали атерогенний потенціал – що підтверджує результати іншого дослідження, що було проведене Makadia S.S. в 2013 році.

Вивчення вмісту СРБ в сироватці крові показало, що в контрольній групі практично здорових добровольців даний показник досягав найменші значення. Порівняння середніх груп продемонструвало, що у хворих НАЖХП з нормальною масою тіла вміст даного білка запалення достовірно перевищував його рівень в групі контролю ($p < 0,05$). Найбільші значення СРБ були виявлені в групі хворих НАЖБП з супутнім ожирінням ($p < 0,05$).

Подібно до СРБ, концентрація ІЛ-6 була найменшою в контрольній групі, і у пацієнтів з НАЖХП і нормальною вагою концентрація ІЛ-6

достовірно відрізнялася від відповідного показника групи контролю ($p < 0,05$). В свою чергу в групі хворих НАЖХП з супутнім ожирінням середній вміст ІЛ-6 достовірно перевищував значення ІЛ-6 як групи хворих НАЖХП з нормальною масою тіла, так і групи контролю ($p < 0,05$).

Концентрації СРБ та ІЛ-6 прогресивно зростали по мірі підвищення ступеню стеатозу печінки: в групі з ізольованим перебігом НАЖХП кореляційний аналіз виявив наявність статистично достовірного прямого зв'язку середньої сили між ступенем стеатозу та СРБ ($r=0,59$, $p < 0,05$) і між ступенем стеатозу печінки та ІЛ-6 ($r=0,51$, $p < 0,05$). В групі із коморбідним перебігом НАЖХП та ожиріння дослідження кореляційних взаємозв'язків визначило наявність статистично достовірного прямого кореляційного зв'язку середньої сили між ступенем стеатозу та СРБ ($r=0,69$, $p < 0,05$) та прямого сильного кореляційного зв'язку між ступенем стеатозу печінки та ІЛ-6 ($r=0,76$, $p < 0,05$).

Дослідження концентрацій ІЛ-15 показало, що мінімальний вміст ІЛ-15 спостерігався в контрольній групі, і становив 1,79 [1,65; 1,88] пг/мл. При порівнянні груп було виявлено, що максимальні концентрації даного цитокіну спостерігалися у пацієнтів з НАЖХП і супутнім ожирінням та становили 3,50 [2,94; 6,21] пг / мл і достовірно перевищували цей показник групи хворих НАЖХП при нормальній масі тіла, $p < 0,05$. Зміст в сироватці крові ІЛ-15 у хворих НАЖХП без супутнього ожиріння становила 2,71 [2,09; 3,15] пг / мл і також достовірно перевищувала його середню концентрацію в групі здорових добровольців, $p < 0,05$.

Рівні ІЛ-15 у чоловіків і жінок практично не відрізнялись. Так в групі І концентрація ІЛ-15 серед чоловіків складала 2,90 [2,10; 3,25] пг/мл, та 2,69 [2,08; 2,92] пг/мл серед жінок. При порівнянні середніх між когортами чоловіків та жінок статистична достовірність була відсутньою ($p > 0,05$). В групі із коморбідним перебігом НАЖХП та ожиріння спостерігалась також концентрація ІЛ-15 складала 3,39 [3,02; 5,90] пг/мл серед чоловіків, та 3,62

[2,72; 6,61] пг/мл серед жінок. Та порівняння середніх між когортами чоловіків та жінок статистичної достовірності не виявило ($p > 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про залучення процесів системного хронічного запалення в молекулярні механізми ектопічного накопичення жиру, зокрема формування жирової дистрофії печінки, що більш виражено у хворих із супутнім ожирінням. Визначено, що на вміст ІЛ-15 не впливають гендерні та вікові особливості. Виявлена тенденція до зростання рівня ІЛ-15 на тлі прогресування захворювання свідчить про роль даного цитокіну в патофізіологічні процеси формування та прогресування НАЖХП на тлі ожиріння.

Отримані дані підтверджують результати експериментальної роботи, яка продемонструвала, що ІЛ-15 сприяє формуванню стеатозу печінки. Визначені закономірності можуть бути пояснені формуванням мітохондріальної дисфункції гепатоцитів через пригнічення ІЛ-15 експресії гену PPAR- α та посилення - PPAR- γ , що сприяє внутріклітинному накопиченню жирів та формуванню патологічних змін в печінці. ІЛ-15 сприяє посиленню експресії CD36 – транспортного білку, що забезпечує надходження ЖК всередину клітини через мембрану. ІЛ-15 негативно впливає на процеси окислення ЖК в мітохондріях, знижуючи рівень витрат кисню гепатоцитів. Перелічені патофізіологічні процеси в комплексі сприяють накопиченню жиру в гепатоцитах з формуванням жирової дистрофії печінки.

Достовірне підвищення вмісту ІЛ-15 у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням протиречить даним, які свідчать про підвищення ІЛ-15 саме у хворих з нормальною вагою і підтверджує роль надмірного розвитку жирової тканини в регуляції метаболізму даного цитокіну, що може бути обумовлено більш високим відсотком хворих з прогресивними ступенями стеатозу печінки серед пацієнтів даної категорії. Порівняння когорт хворих з однаковим ступенем стеатозу з груп I та II виявило лише тенденцію до підвищення вмісту ІЛ-15 у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням і не досягло статистичної значущості ($p > 0,05$). Отримані дані можуть бути пояснені аутокринно-

паракринним механізмом дії ІЛ-15, тобто реалізацією біологічних функцій даного цитокіну саме в локаціях його синтезу.

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

ВИСНОВКИ

1. У хворих НАЖХП з супутнім ожирінням найбільш частими клінічними проявами є тяжкість в правому підребер'ї (81,13%) і системні симптоми: астеничний синдром (79,25%) і зниження толерантності до фізичних навантажень (77,36%). У даній категорії хворих спостерігається зниження загальної фізичної витривалості (6,40 [5,30; 7,35] MET) в порівнянні

з групою хворих з ізольованим перебігом НАЖХП (7,75 [7,10; 9,03] МЕТ, $p < 0,01$) і групою контролю (9,5 [9,00; 10,80] МЕТ, $p < 0,01$). Доведено вплив фізичної витривалості на ступінь вираженості стеатозу печінки у хворих з поєднаною патологією: НАЖХП і ожиріння ($N = 29,60$, $p < 0,001$), і ізольованим перебігом НАЖХП ($N = 29,60$, $p < 0,001$).

2. У хворих з коморбідним плинном НАЖХП і ожиріння в порівнянні з ізольованим перебігом НАЖХП спостерігається достовірне підвищення активності маркерів системного запалення: СРБ на 1,41 мг / мл ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 3,71 пг / мл ($p < 0,05$) та ІЛ-15 на 0,79 пг / мл ($p < 0,05$). Визначено вплив ІЛ-15 на формування і прогресування жирової дистрофії печінки як у хворих з поєднаною патологією НАЖХП і ожиріння ($N = 44,75$, $p < 0,01$) так і ізольованим перебігом НАЖХП ($N = 30,71$, $p < 0,01$).

3. Визначено участь ІЛ-15 в патофізіологічних процесах формування резистентності до інсуліну: у хворих НАЖХП в поєднанні з ожирінням виявлено вплив ІЛ-15 на концентрації глюкози ($N = 10,97$, $p < 0,05$), інсуліну ($N = 30,48$, $p < 0,01$) і індексу НОМА ($N = 44,58$, $p < 0,01$).

4. Визначено залученість ІЛ-15 в зміни ліпідного обміну - основну патофізіологічну ланку формування та прогресування НАЖХП на тлі ожиріння: у хворих НАЖХП в поєднанні з ожирінням виявлено вплив ІЛ-15 на концентрації ХС ($N = 17,98$, $p < 0,05$), на рівні ТГ ($N = 29,37$, $p < 0,05$), на утримання ХС ЛПДНЩ ($N = 17,09$, $p < 0,05$) і співвідношення апо-В / А1 ($N = 29,33$, $p < 0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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

2. Гряділь Т., Мигович І. Ожиріння – як видимий вбивця, якого ми не помічаємо (частина 1) [Електронний ресурс] / Тарас Гряділь, Іван Мигович

// Ужгородський національний університет. – 2021. – Частина 1. - Режим доступу : <https://www.uzhnu.edu.ua/uk/news/ozhur.htm>

3. Чопей І. В. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки / І. В. Чопей // Медичні перспектив. – 2015. - №17. – С. 78-84.

4. Скибчик В. А. Неалкогольна жирова хвороба печінки : сучасна діагностика / В. А. Скибчик // Гепатологія. – 2015. – №3. - С. 52-56.

5. Журавльова Л. В. Методичні вказівки для самостійної роботи студентів з дисципліни «Внутрішня медицина (в тому числі з ендокринологією) студенти 4 курсу I, II, III медичних факультетів, V та VI факультетів по підготовці іноземних студентів / Л. В. Журавльова // – 2016. – 38 с.

6. Динник Н. В. Сучасний алгоритм діагностики і тактика лікування неалкогольної жирової хвороби печінки / Н. В. Динник // Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. – 2018. - № 1. - С. 1-5.

7. Боброва І. А. Хронічні захворювання печінки : сучасні можливості медикаментозної корекції симптомів / І. А. Боброва // Гастроентерологія. – 2020. - № 6. – С. 61.

8. Ягмур В. Б. Неалкогольна жирова хвороба печінки : сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування / В. Б. Ягмур // Гастроентерологія. – 2013. - № 3 (49). – С. 138-147.

9. Пінський Л. Л. Неалкогольний стеатогепатит – міждисциплінарна проблема / Л. Л. Пінський // Здоров'я України. – 2020. - № 2. – С. 31-32.

10. Журавльова Л. В., Огнева О. В., Журавльова А. К. Навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики / Л. В. Журавльова, О. В. Огнева, А. К. Журавльова // Вид-во Харківського нац. мед. ун-ту. - 2018. – С. 9.

11. Просоленко К. О. Динаміка вмісту адипонектину, прозапальних цитокінів та деяких метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою при використанні

комбінованої терапії / К. О. Просоленко // Сучасна гастроентерологія. – 2016. - № 2(88). – С. 21-28.

12. Івачевська В. В. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з переддіабетом та цукровим діабетом 2 типу / В. В. Іванченко // дис... канд. мед. наук : 14.01.02. - 2017. - 207 с.

13. Єфіменко Т. І. Неалкогольна жирова хвороба печінки : час для змін / Т. І. Єфіменко // *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. – 2021. - № 4. – С. 334-345.

14. Чубірко К. І. Інсулінорезистентність та ожиріння / К. І. Чубірко // Україна. Здоров'я нації. – 2017. - № 2 (43). – С. 125-128.

15. Л. В. Кузнецова Імунологія / Кузнецова Л. В. // ТОВ «Меркьюрі Поділля». - 2013. - с.62.

16. Курінна О. Г. Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння шляхом визначення клініко-патогенетичної ролі прозапальної активації / О. Г. Курінна // Запорізький державний медичний університет. - 2018. - 187 с.

17. Філіпова О. Ю. Можливості корекції ліпідно-фосфоліпідних порушень у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння і патології міліарного тракту / О. Ю. Філіпова // *Медичні перспективи*. – 2019. - № 3. - С. 45-52.

18. Степанов Ю. М. Вплив маси тіла та супутньої патології біліарного тракту на розвиток і прогресування ліпідних порушень у хворих на неалкогольну жирому хворобу печінки у поєднанні з ожирінням / Ю. М. Степанова // Сучасна гастроентерологія. - 2016. - № 4. - С. 7–15.

19. Г. А. Соловйова Неалкогольна жирова хвороба печінки : лікування, засноване на патогенезі / Соловйова Г. А. // *Здоров'я України*. – 2020. - № 3. – С. 21.

20. Нікіфорова Я. В. Профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки / Я. В. Нікіфорова // Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія. – 2016. - № 2. – С. 51-53.
 21. Бака О. М. Цукровий діабет і неалкогольна жирова хвороба печінки - небезпечний дует / О. М. Бака // Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади. – 2021. - № 2. – С. 31.
 22. Степанов Ю. М. Overlap-синдром хвороби Вільсона й неалкогольної жирової хвороби печінки : чи можливе співіснування / Ю. М. Степанова // Гастроентерологія. – 2021. - № 1. - С. 42-48.
 23. Nseir W. Role of diet and lifestyle changes in non-alcoholic fatty liver disease / W. Nseir // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 28 (20). – P. 9338-9344.
 24. Asrih M. Inflammation as a potential link between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance / M. Asrih // J of Endocrinology. - 2013. – Vol. 218. – P. 25-36.
 25. Tuyama A. C. Non-alcoholic fatty liver disease / A. C. Tuyama // J. Diabetes. — 2012. — Vol. 4. — P. 266-280.
 26. Lonardo A. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD / A. Lonardo // Liver Int. — 2012. — Vol. 32. — P. 1242-1252.
 27. Pinto C. G. Physical activity as a protective factor for development of non-alcoholic fatty liver in men / C. G. Pinto // Einstein (Sao Paulo). - 2015. – Vol. 13. - С. 34-40.
 28. Zein C. O. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis : a randomized placebo-controlled trial / C. O. Zein // Hepatology. — 2011. — Vol. 54. — P. 1610-1619
 29. Cuschieri S. Getting to grips with the obesity epidemic in Europe / S. Cuschieri // SAGE Open Medicine. - 2016. – Vol. 4. – P. 56-76.
 30. Barrera F. Non-alcoholic fatty liver disease : more than just ectopic fat accumulation. / F. Barrera // GeorgeDrug Discov. – 2013. – Vol.10 (1–2) – P. 47-54.
-

31. Харченко Н. В. Неалкогольна жирова хвороба печінки / Н. В. Харченко // Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – 2014. - № 2. – С. 56-98.
32. Широбоков В. П. Мікробіом людини та сучасні методи його оздоровлення / В. П. Широбоков // Інфекційні хвороби. – 2014. – №2. – С. 64–69.
33. Пархоменко О. М. Кардіопротекція при ішемії міокарда. Можливості та перспективи / О. М. Пархоменко // Науково-практична конференція, 165 присвячена 140-річчю від дня народження М. Д. Стражеска. — 2016. - № 7. – С. 13-15.
34. Лутай М. І. Ефективність статинотерапії : доказова медицина і реальна клінічна практика / М. І. Лутай // Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. — 2016. — № 3(46). — С. 3.
35. P. Saccucci Role of Interleukin-15 Receptor α Polymorphisms in Normal Weight Obese Syndrome / P. Saccucci // The Journal of Clinical Investigation. – 2016. – Vol. 250(14). – P. 1250-1254.
36. Gundermann KJ Essential phospholipids in fatty liver : a scientific update. / KJ Gundermann // Clinical and Experimental Gastroenterology. – 2016. – Vol. 9. – P. 105-17.
37. Eslam M. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH / M. Eslam // Clinical impact. Journal of Hepatology. - 2018. - Vol. 68(2). – P. 268-79.
38. Філіппова О. Ю. Ліпідно-фосфоліпідні порушення у пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та ожирінням на тлі патології біліарного тракту залежно від маси тіла / О. Ю. Філіппова // Світ медицини та біології. - 2016. - № 3. - С. 85-90.
39. Grechanyk M. Lipid metabolism, endothelial function, parameters of elastic properties and inflammation in patients with coronary heart disease combined with hepatic steatosis depending from body mass index / M. Grechanyk // Atherosclerosis. – 2018. - Vol .275. - P. 148.
-

40. Cuschieri S. Getting to grips with the obesity epidemic in Europe / S. Cuschieri // *SAGE Open Medicine*. - 2016. - Vol 4. – P. 33.
 41. Keshel T. E. Exercise Training and Insulin Resistance / T. E. Keshel // *Keshel Obesity Weight Loss Ther.* - 2015. - Vol. 5. - P. 5–7.
 42. Sanyal D. Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes / D. Sanyal // *Endocrinol. Metabol.* - 2015. - Vol. 19. - P. 597–601.
 43. Day P. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / P. Day // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388–1402.
 44. Cruz-Jentoft A. J. Sarcopenia : revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft // *Age Ageing*. - 2019. - Vol. 48. - P. 16-31.
 45. Jeong H. M. Bone diseases in patients with chronic liver disease / H. M. Jeong // *Journal of Hepatology*. - 2019. - Vol. 20. - P. 4270.
 46. Pivtorak K. Bone component of body weight in patients with non-alcoholic fatty liver disease / K. Pivtorak // On-line conference «Problems of modern science and practice». – 2021. – P. 172-174.
 47. Younossi Z. M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes / Z. M. Younossi // *Hepatolog.* - 2016. – № 64 (1). – P.73-84.
 48. Dezsöfi A. Liver biopsy in children : position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / A. Dezsöfi // *Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2015. - № 60(3). – P. 408–420.
 49. Ozhan B. Insulin sensitivity indices : Fasting versus glucose-stimulated indices in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / B. Ozhan // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2015. - № 19. - P. 3450–3458.
 50. Middleton M. S. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M. S. Middleton // *Hepatology*. - 2018. - № 67(3). - P. 858–872.
-

51. Pacifico L. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents / L. Pacifico // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2014. - № 24(7). – P. 737-43.

52. Younossi Z. M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes / Z. M. Younossi // *Hepatolog.* - 2016 – № 64 (1). – P.73-84.
