ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГРИГА ВАСИЛЬ ІВАНОВИЧ

УДК: 616.379-008.64+616.36:615.08

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІІ ТИПУ ТА ЇХ ЛІКУВАННЯ

222 – «Медицина»
22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ В.І. Грига

Науковий керівник: Сірчак Єлизавета Степанівна, доктор медичних наук, професор

Ужгород – 2021

АНОТАЦІЯ

Грига В.І. Клініко-патогенетичні особливості ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу та їх лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії із галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», МОН України, Ужгород, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу та розробці ефективних схем їх лікування.

В основу дисертаційного дослідження покладено результати загальноклінічного та лабораторно-інструментального обстеження 186 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) на фоні цукрового діабету (ЦД) II типу та без ЦД II типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради, а також на диспансерному обліку у сімейного лікаря та дільничного терапевта протягом 2018-2021 років. Всі пацієнти, які перебували під нашим спостереженням, отримували базисну терапію ЦД II типу та НАЖХП, відповідно до вимог уніфікованих клінічних протоколів. Для досягнення поставленої мети наукове дослідження проводилось у два етапи. На I етапі наукового дослідження всіх хворих на НАЖХП поділено на дві групи залежно від наявності чи відсутності ЦД II типу, а саме – в I групу ввійшло 110 хворих на ЦД II типу та НАЖХП, II групу слало 76 пацієнтів із НАЖХП без ЦД II типу. З метою виявлення особливостей ураження печінки у хворих на ЦД II типу хворих поділено, в свою чергу, на дві підгрупи залежно від стадії ураження печінки: 1.1 підгрупу (n=41) та 2.1 (n=47) підгрупу обстежених склали пацієнти з неалкогольним жировим гепатозом (НАЖГ), а в 1.2 підгрупу (n=69) та у 2.2 (n=29) підгрупу ввійшли хворі з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). Для порівняння

отриманих результатів з нормою створена контрольна група практично здорових осіб, репрезентативна із групою порівняння за віком та статтю (n=20).

Результати антропометричного дослідження вказують на порушення індексу маси тіла (ІМТ) у більшості обстежених пацієнтів із НАЖХП, як у поєднанні з ЦД II типу, так і без нього. При цьому, у хворих з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) частіше діагностовано ожиріння I та II ступенів (у 50,7% та у 29,0% обстежених відповідно – $p<0,01$), тоді як у хворих на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ), особливо при його поєднанні з ЦД II типу, – частіше встановлено надмірна вага тіла (у 41,5% хворих – $p<0,01$).

Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на ЦД II типу проявляється переважно мінімальною та середньою ступенями активності (АЛТ у сироватці крові складає 164,9±5,1 ОД/л при 22,6±1,5 ОД/л у контрольної групи – $p<0,05$). При цьому, у хворих на ЦД II типу при НАЖХП вже на стадії ураження печінки, що відповідає НАЖГ, виявлено ознаки холестатичного синдрому, а також встановлено порушення пуринового обміну.

Аналіз мікробного складу фекалій в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖХП вказує на зміни в кількісному й якісному складі мікрофлори товстої кишки, що проявляється зниженням рівня *Bifidobacterium* (нижче 10^7), *Lactobacillus* (нижче 10^6), а також підвищенням кількості представників патогенної та умовно-патогенної мікрофлори. У обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖХП, особливо при НАСГ, діагностовано підвищення кількості *Klebsiella* (до 4,17±0,18 lg КУО/г), *Proteus* (до 2,74±0,30 lg КУО/г), *Clostridium* (до 5,61±0,11 lg КУО/г), патогенних *Staphylococcus* (до 4,95±0,17 lg КУО/г), а також грибів роду *Candida* (до 4,45±0,21 lg КУО/г).

Інструментальні показники порушення стану ендотелію підтверджують дисфункцію ендотелію (ДЕ) у хворих на ЦД II типу та НАЖХП. Зміни мають стадійний характер, прогресування ураження печінки від НАЖГ до НАСГ у хворих на ЦД II типу призводить до більш виражених змін показників ендотелійзалежної вазодилятації (ЕЗВД) та ендотелійнезалежної вазодилятації (ЕНВД).

Виявлено підвищення рівня Р-селектину (одного із лабораторних маркерів ДЕ) у всіх обстежених нами пацієнтів. Причому відмічено стадійність підвищення його

концентрації у сироватці крові відповідно до прогресування ураження печінки (від НАЖГ до НАСГ) при ЦД II типу. Максимальний рівень Р-селектину виявлено у хворих на ЦД II типу та НАСГ (448,87±6,11 нг/мл, $p<0,01$), а мінімальний – у хворих на НАЖГ без ЦД II типу (227,11±5,65 нг/мл, $p<0,05$). Також виявлено збільшення показника ендотеліну-1 у сироватці крові, з максимально вираженим відхиленням від норми у хворих на ЦД II типу та НАСГ (до 1,21±0,011 фмоль/мл при нормі 0,30±0,04 фмоль/мл у контрольній групі – $p<0,01$).

Детальний аналіз лабораторних показників вказує на залежність між показниками ДЕ та ступенем вираженості дисбіозу товстої кишки (ТК) у хворих на НАЖХП, а саме – НАСГ та ЦД II типу. Виявлено, що дисбіоз III ст. корелює із всіма лабораторно-інструментальними показниками ДЕ. У хворих на НАСГ та ЦД II типу при II ст. дисбіозу товстої кишки встановлено кореляційну залежність середньої інтенсивності між вираженістю ЕНВД ($r=0,70$; $p<0,05$), фактором фон Віллебранда ($r=0,68$; $p<0,05$), та рівнем ендотеліну-1 ($r=0,64$; $p<0,05$).

Аналіз отриманих даних вказує на зміни в рівнях вільних амінокислот (ВАК) у сироватці крові обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖХП максимально виражені у пацієнтів 1.2 підгрупи (ЦД II типу та НАСГ). Виявлено зниження рівня триптофану (до 17,33±0,77 нмоль/мл – $p<0,01$), тирозину (до 30,10±1,12 нмоль/мл – $p<0,01$), метіоніну (до 9,06±0,45 нмоль/мл – $p<0,01$), лейцину (до 52,24±1,28 нмоль/мл – $p<0,05$), аргініну (до 32,17±2,09 нмоль/мл – $p<0,01$) та орнітину (до 172,18±4,16 нмоль/мл – $p<0,05$), а також незначним зменшенням концентрації аланіну, треоніну, серину та лізину ($p>0,05$). Ці зміни супроводжувались статистично достовірним збільшенням показників проліну (до 262,12±5,11 нмоль/мл – $p<0,01$), цистеїну (до 226,11±5,14 нмоль/мл – $p<0,05$), а також рівнів глутаміну, аспарагіну та валіну.

У хворих на ЦД II типу та НАЖХП встановлено значні відхилення від норми у показниках кровотоку при дослідженні магістральних судин головного мозку. Максимальні зміни кровотоку по екстракраніальних судинах головного мозку спостерігалися у пацієнтів на НАСГ у поєднанні з ЦД II типу. Також звертає на себе увагу асиметричне ураження судин головного мозку із більш вираженим дефіцитом кровотоку зліва при ЦД II типу та НАЖХП, що частіше спостерігалося у хворих на

стадії НАСГ. Найбільш значущі гемодинамічні зміни виявлені по загальній сонній артерії та в 3 сегменті вертебральної артерії у хворих 1.2 підгрупи. Зокрема виявлено зниження пікової систолічної швидкості (ПСШ) до 37,9±1,0 см/с справа, та до 37,1±0,7 см/с зліва, зниження максимальної швидкості кровотоку (ТАМХ) – до 19,3±1,4 см/с справа, та до 15,4±1,5 см/с зліва по загальній сонній артерії; зниження ПСШ до 32,6±0,7 см/с справа, та до 30,0±0,4 см/с зліва, зниження ТАМХ – до 14,0±0,5 см/с справа, та до 13,2±0,8 см/с зліва по 3 сегменту вертебральної артерії.

Нейропсихометричне тестування дало змогу визначити когнітивні порушення та встановити їх вираженість у хворих на ЦД II типу та НАЖХП. Доведено, що всі обстежені нами пацієнти мали когнітивні порушення переважно легкого та помірного ступенів вираженості, що варифіковані за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій. Максимально виражені порушення визначалися у сфері уваги та концентрації, пам'яті, дещо менш виражені – зорово-конструктивні, особливо серед хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД II типу. У хворих I групи спостерігалося порушення інтелекту у вигляді деменції легкого ступеня, з максимальним відхиленням від норми за шкалою MMSE (Mini-Mental State Examination) у пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ЦД II типу (21,1±0,5 бали – $p<0,01$). На послаблення уваги, підвищену втомлюваність, забудькуватість вказують результати тесту Лурія А.Р. у всіх обстежених нами пацієнтів. Знижений рівень стресостійкості має місце за результатами Бостонського тесту у всіх обстежуваних нами пацієнтів I та II груп ($p<0,01$). При цьому, у хворих з НАСГ у поєднанні з ЦД II типу встановлено найнижчий рівень опірності до стресів (58,4±1,9 бали – $p<0,01$). Виражені порушення пам'яті та неможливість тривалий час зосереджуватися на конкретних завданнях, зниження працездатності, швидку втомлюваність діагностовано за допомогою тестів Бентона, Шульте та «Малювання годинника». Нездатність до ефективного переключення уваги при зміні умов навколишнього оточення встановлено за результатом Вісконсінського тесту сортування карток у вигляді збільшення персеверативних відповідей при виконанні даного тесту, що можуть несприятливо впливати на вербальні функції в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖХП з

максимально вираженим відхиленням від норми у пацієнтів 1.2 підгрупи (хворі на ЦД II типу та НАСГ).

На II етапі наукового дослідження хворих I групи, в межах підгруп, поділено на класи А та В, залежно від призначеного комплексного лікування:

- 1.1 А підгрупа (n=20) та 1.2 А підгрупа (n=30) хворих отримували лише базисну терапію (БТ) протягом 1 місяця;
- 1.1 В підгрупі (n=21) та 1.2 В підгрупі (n=39) хворим на фоні БТ додатково призначено комбінований пробіотик та мелатонін (МТ) протягом 1 місяця.

Базисна терапія пацієнтів на ЦД II типу та НАЖХП включала метформін в індивідуальному дозуванні, а також урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) на фоні модифікації способу життя та дієтичних рекомендацій, а також препарат 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат.

Після курсу комплексної терапії встановлено зменшення вираженості загальної слабкості та сонливості у хворих на ЦД II типу та НАЖХП із максимальним позитивним ефектом у пацієнтів, що додатково до БТ отримували МТ та комбінований пробіотик (у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп), а саме – зменшення загальної слабкості на 29,6% та 54,4% та на 19,5% та 27,1% сонливості відповідно ($p<0,01$). Повторне лабораторне дослідження після курсу проведеного лікування встановило зменшення вираженості холестатичного та цитолітичного синдромів. Слід зазначити більш виражену позитивну динаміку активності АЛТ та АСТ у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп після одно місячного лікування, поряд з цим у пацієнтів із ЦД II типу та НАСГ не досягнуто нормалізації даних показників. Отже, запропонована нами схема лікування є ефективною та безпечною, але для досягнення повної клініко-лабораторної ремісії у таких пацієнтів її слід призначати на більш тривалий період.

Виявлено позитивну динаміку у кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки, а саме нормалізацію кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, що супроводжувалось зниженням кількості *Proteus*, *Candida*, *Clostridium*, *Klebsiella* та патогенних стафілококів. Максимальні позитивні зміни встановлено у підгрупах хворих, які приймали додатково МТ та комбінований пробіотик. Нормалізація дисбіозу ТК у хворих на ЦД II типу та НАЖХП на фоні прийому МТ та комбінованого

пробіотика призводить до нормалізації показників α_1-АТ у сироватці крові, калі та фекального кліренсу, що свідчить про зменшення проникності кишечника. Вказані позитивні зміни є більш вираженими у разі раннього початку лікування, вже на стадії НАЖГ у хворих на ЦД II типу.

На фоні проведеного комплексного лікування виявлено нормалізацію рівнів вільних амінокислот у сироватці крові. У хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп зареєстровано статистично достовірне збільшення показника триптофану (до 60,11±0,43 нмоль/мл – $p<0,01$ та до 37,25±0,47 нмоль/мл – $p<0,01$ відповідно), аргініну (до 78,78±0,89 нмоль/мл – $p<0,05$ та до 62,15±1,89 нмоль/мл – $p<0,01$ відповідно), орнітину (до 231,11±4,26 нмоль/мл – $p<0,05$ та до 204,16±3,38 нмоль/мл – $p<0,05$ відповідно), а також – зниження концентрації проліну (до 160,01±4,04 нмоль/мл – $p<0,05$ та до 220,05±4,07 нмоль/мл – $p<0,05$ відповідно).

Продемонстровано значне зменшення вираженості депресії, тривожності на фоні нормалізації мікробного складу товстої кишки, що в свою чергу, сприяло нормалізації порушень амінокислотного дисбалансу у сироватці крові при тривалому прийомі комбінованого пробіотика у хворих на ЦД II типу та НАЖХП, з максимальним терапевтичним ефектом на стадії ураження печінки, що відповідає НАЖГ. Повторне нейропсихометричне тестування, проведене після курсу комплексного лікування, вказує, що препарати, які призначаються у складі БТ у хворих на ЦД II типу та НАЖХП для нормалізації функціонального стану печінки та вуглеводного обміну не впливають на когнітивний статус таких хворих. Додавання до БТ комбінованого пробіотика та нейрогормону мелатоніну суттєво покращує когнітивний дефіцит у даних пацієнтів. Доведено, що мелатонін ефективно підвищує концентраційну здатність, пам'ять, стресостійкість, а також знижує втомлюваність, покращуючи при цьому працездатність у пацієнтів.

Слід зазначити, що додаткове призначення МТ хворим на ЦД II типу у поєднанні з НАЖХП сприяло більш вираженій позитивній динаміці змін показників вуглеводного обміну. Встановлено статистично достовірне зниження рівнів глюкози, HbA1c (до 6,68±0,24% – $p<0,01$ у хворих на НАСГ 1.2 В підгрупи), інсуліну (до 17,15±0,56 Од/л – $p<0,05$ у хворих на НАСГ 1.2 В підгрупи та до 13,72±0,44 Од/л –

$p<0,05$ у хворих на НАЖГ 1.1 В підгрупи) та індексу HOMA-IR (до 3,14±0,41 – $p<0,01$ у хворих на НАЖГ 1.1 В підгрупи та до 5,05±0,11 – $p<0,01$ у хворих на НАСГ 1.2 В підгрупи).

Таким чином, у хворих на ЦД II типу ураження печінки частіше виявляється на стадії НАСГ, що проявляється стійким підвищенням цитолітичних ферментів у сироватці крові, переважно АЛТ. Виявлений дисбіоз ТК II та III ст. у пацієнтів на ЦД II типу та НАЖХП супроводжується амінокислотним дисбалансом у сироватці крові (підвищення концентрації проліну та зниження рівнів триптофану, аргініну та орнітину). Ці зміни виникають на фоні збільшеної проникності кишкової стінки та порушення його бар'єрної функції, про що свідчить зростання кліренсу α_1-АТ переважно у пацієнтів із ЦД II типу та НАСГ. Когнітивний дефіцит та порушення психоемоційної сфери, що проявляється депресивними розладами (за даними нейропсихометричного тестування), виникає внаслідок сповільнення кровотоку по магістральним судинам головного мозку на фоні ДЕ. На роль формування психоемоційних розладів у хворих на ЦД II типу та НАЖХП амінокислотного дисбалансу (зниження показника триптофану) вказує покращення емоційної сфери у даних пацієнтів на фоні комплексного лікування, що включає препарат МТ та комбінованого пробіотика. Дана схема терапії є ефективною, оскільки впливає не тільки на динаміку дисбіозу ТК, а й сприяє зменшенню вираженості запалення у ТК (зниження рівня α_1-АТ у калі та сироватці крові), що позитивно впливає на рівень біологічно активних речовин, які впливають на стан судинного ендотелію, а також призводить до більш вираженого позитивного впливу на розлади вуглеводного й ліпідного обмінів у хворих на ЦД II типу та НАЖХП.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлена доцільність проведення еластометрії печінки та фібротестів у хворих на ЦД II типу для визначення функціонального стану печінки та стадії її ураження. Вперше хворим на ЦД II типу та НАЖХП проведено визначення рівня α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі, а також розраховано кліренс α_1-антитрипсину. Доведено його інформативність для дослідження порушень кишечного бар'єра у даних пацієнтів. Вперше встановлено

взаємозв'язок між зміною концентрації Р-селектину у сироватці крові та вираженістю ДЕ у хворих на ЦД II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки. Вперше доведено роль зниження рівня триптофану сироватки крові, що виникає на фоні дисбіозу товстої кишки та порушення кишечного бар'єра, у формуванні психоемоційних та депресивних проявів у хворих на ЦД II типу та НАЖХП. Вперше доведено доцільність використання комбінованого пробіотика для корекції нейровегетативних та когнітивних порушень у пацієнтів із ЦД II типу та НАЖХП. Запропонований диференційований підхід до лікування хворих на ЦД II типу та НАЖХП залежно від ступеня ураження печінки, дисбіотичних змін, вираженості ДЕ та амінокислотного дисбалансу, а також нейровегетативних та когнітивних порушень.

Практичне значення одержаних результатів. Доведена інформативність проведення еластометрії печінки та фібротестів для раннього виявлення ураження печінки у хворих на ЦД II типу. Обґрунтована доцільність визначення рівня α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі, а також розрахунок кліренсу α_1-антитрипсину для виявлення порушень кишкового бар'єра у даних пацієнтів. Аргументована інформативність визначення динаміки рівня Р-селектину у сироватці крові, як вазодилятатора та маркера формування ДЕ у хворих на ЦД II типу та НАЖХП. Встановлена доцільність визначення змін кровотоку в судинах головного мозку у поєднанні з нейропсихометричним тестуванням та визначенням рівнів вільних амінокислот у сироватці крові для виявлення когнітивних порушень у хворих на ЦД II типу та НАЖХП. Виявлена доцільність призначення комбінованого пробіотика для корекції нейровегетативних та когнітивних порушень у хворих на ЦД II типу та НАЖХП. Доведена ефективність проведення комплексної терапії у хворих на ЦД II типу та НАЖХП із використанням МТ та комбінованого пробіотика для корекції змін ліпідного й вуглеводного обмінів, а також амінокислотного дисбалансу і когнітивних порушень.

Ключові слова: цукровий діабет II типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний жировий гепатоз, неалкогольний стеатогепатит, дисбіоз товстої кишки, α_1-антитрипсин, амінокислоти, дисфункція ендотелію, Р-селектин, психоемоційні порушення, комплексне лікування, мелатонін, комбінований пробіотик.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij I. Griga, Nelli V. Bedey, Ivan I. Pushkash (2020) *Changes in the level of α_1-antitrypsin in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, Nr 3, 508-511.

DOI: 10.36740/WLek202003119

https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2020/WLek202003119.pdf

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

2. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij I. Griga, Oksana I. Petrichko (2020) *Correction of autonomic and cognitive disturbances in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, Nr 10, 2198-2203.

DOI: 10.36740/WLek202010117

https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2020/WLek202010117.pdf

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

3. Sirchak Ye.S., Griga V.I., Kurchak N.Yu., Kutsenko A.Yu. (2019) *Changes in the brain vessels in patients with non-alcoholic fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders.* Гастроентерологія, Том 53, № 2, 33-40.

DOI: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168983

http://gastro.zaslavsky.com.ua/article/view/168983

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

4. Сірчак Є.С., Грига В.І., Пічкар Й.І., Гема-Багіна Н.М. (2019) *Корекція дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.* Український журнал медицини, біології та спорту, Том 4, № 5 (21), 186-191.

DOI: 10.26693/jmbs04.05.186

https://jmbs.com.ua/archive/4/5/186

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

5. Sirchak Ye.S., Boldizhar O.O., Griga V.I., Petrichko O.I. (2019) *Autonomic and cognitive disturbances in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus.* Гастроентерологія, Том 53, № 4, 40-46.

DOI: 10.22141/2308-2097.53.4.2019.182403

http://gastro.zaslavsky.com.ua/article/view/182403

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

6. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В., Пічкар Й.І. (2019) *Зміна рівнів амінокислот сироватки крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.* Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина", № 2 (60), 68-71.

https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/35130

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

7. Сірчак Є.С., Грига В.І., Петричко О.І., Олексик О.Т., Пічкар Й.І. (2020) *Дисфункція ендотелію та дисбіоз кишечника у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу.* Український журнал медицини, біології та спорту, Том 5, № 1 (23), 192-198.

DOI: 10.26693/jmbs05.01.192

https://jmbs.com.ua/archive/5/1/192

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

8. Сірчак Є.С., Грига В.І., Петричко О.І., Пічкар Й.І. (2020) *Ефективність використання Bifidobacterium infantis 35624 для лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Гастроентерологія, Том 54, № 1, 16-25.

DOI: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199136

http://gastro.zaslavsky.com.ua/article/view/199136

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

9. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В., Гольча А.І. (2020) *Зміни рівня Р-селектину у сироватці крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Здобутки клінічної і експериментальної медицини, № 2 (42), 166-171.

DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11337

https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/11337

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

10. Сірчак Є.С., Грига В.І., Сірчак С.С. (2020) *Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Проблеми клінічної педіатрії, № 1-2 (47-48), 47-52.

DOI: 10.24144/1998-6475.2020.47-48.47-52

https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/33883/1/13027-6183-PB.pdf

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру

11. Szircsák E., Griga L., Csobej M., Kucenkó A. (2019) *The study of the indicators of endothelium dysfunction (ED) in patients with nonalcoholic fatty liver disease and the opportunities of corrections of such dysfunctions.* Abstracts of Lectures and Posters, Magyar Gasztroenterológiai Társaság 61. Nagygyűlése (június 1-4, Siófok), № 184, P. 156.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

12. Сірчак Є.С., Сіксай Л.Т., Грига В.І., Фабрі З.Й., Сірчак С.С. (2019) *Ураження печінки у хворих та цукровий діабет 2 типу.* Збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (12-13 квітня 2019 року, м. Ужгород), С. 385-387.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

13. Сірчак Є.С., Фабрі З.Й., Грига В.І. (2019) *Сучасні аспекти неінвазивної діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Медична та клінічна хімія. Матеріали XII Українського Біохімічного конгресу (30 вересня-4 жовтня 2019 року м. Тернопіль), Том 21, № 3 (80), С. 234-235.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

14. Сірчак Є.С., Грига В.І., Пічкар Й.І., Рего О.Ю., Стегура А.В. (2020) *Корекція дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет 2 типу та неалкогольний стеатогепатит.* Збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (3-4 квітня 2020 року, м. Ужгород), С. 325-329.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

15. Сірчак Є.С., Грига В.І., Сірчак С.С. (2020) *Порушення рівнів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.* Гастроентерологія. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (26-27 листопада 2020 року, м. Дніпро), Том 54, № 4, С. 114.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

16. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В. (2020) *Неінвазивні методи діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та*

цукровий діабет 2 типу // Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”, 2 (62), С. 67-72.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

ANNOTATION

Griga V.I. Clinical and pathogenetic features of liver lesion in patients with type II diabetes mellitus and their treatment. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 – «Healthcare» in specialty 222 – «Medicine». – State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod, 2021.

The dissertation is devoted to the study of the features of liver lesion in patients with type II diabetes mellitus and the development of effective treatment regimen.

The dissertation research is based on the results of clinical and laboratory-instrumental examination of 186 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) caused by type II diabetes mellitus (DM) and without type II diabetes mellitus, who were hospitalized in the endocrinology and gastroenterology departments of CNE "Transcarpathian regional clinical hospital named after Andriy Novak" ZRC, as well as on the dispensary register with a family doctor, district therapist during 2018-2021. All patients who were under our supervision received basic therapy for type II diabetes and NAFLD in accordance with the requirements of unified clinical protocols. To achieve this goal, the research was conducted in two stages. At the first stage of the research all patients with NAFLD were divided into two groups depending on the presence or absence of type II diabetes, namely - group I included 110 patients with type II diabetes and NAFLD, group II sent 76 patients with NAFLD without type II diabetes. In order to identify the features of liver damage in patients with type II diabetes, both groups of patients, in turn, were divided into two subgroups depending on the stage of liver damage: 1.1 subgroup (n=41) and 2.1 (n=47) subgroup were patients with non-alcoholic fatty hepatosis (NAFL), and subgroup 1.2 (n=69) and 2.2 (n=29) subgroup included patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). To compare the obtained results with the norm, a control group of practically

healthy individuals was created, representative with the group of comparison by age and sex (n=20),

The results of the anthropometric study show a impairments of the body mass index (BMI) in most of the patients examined for NAFLD, both in combination with type II diabetes and without it. At the same time, patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) are more often diagnosed with I and II degree of obesity (in 50.7% and 29.0% of those surveyed, respectively – $p<0.01$), while in patients with non-alcoholic fatty hepatosis (NAFL), especially in combination with type II diabetes - more often found overweight (in 41.5% of patients – $p<0.01$).

Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type II diabetes is manifested mainly by minimal and average degrees of (ALT activity in the serum is 164.9±5.1 IU/l at 22.6±1.5 IU/l in the control group – $p<0.05$). At the same time, in patients with type II diabetes mellitus with NAFLD already at the stage of liver damage, which corresponds to NAFLD, signs of cholestatic syndrome were detected, as well as a violation of purine metabolism.

The analysis of the microbial feces in the examined patients with NAFLD and type II diabetes indicates changes in the quantitative and qualitative composition of the microflora of the colon, manifested by a decrease in anaerobic flora *Bifidobacterium* (lower 10^7), *Lactobacillus* (lower 10^6), as well as an increase in pathogens microflora. In the examined patients with type II diabetes and NAFLD, especially in NASH, an increase in the amount of *Klebsiella* (up to 4.17±0.18 lg CFU/g), *Proteus* (up to 2.74±0.30 lg CFU/g), *Clostridium* (up to 5.61±0.11 lg CFU/g), pathogenic *Staphylococcus* (up to 4.95±0.17 lg CFU/g), and fungi of the genus *Candida* (up to 4.45±0.21 lg CFU/g).

Instrumental indicators of endothelial disorders confirm endothelial dysfunction (ED) in patients with type II diabetes and NAFLD. The changes are staged, progression of liver damage from NAFLD to NASH in patients with type II diabetes leads to more pronounced changes in endothelium-dependent vasodilation (EDVD) and endothelium-independent vasodilation (ENVD).

An increased level of P-selectin (one of ED laboratory markers) was detected in all patients examined by us. Moreover, there was a gradual increase in its concentration in the serum in accordance with the progression of liver lesion (from NAFL to NASH). The

maximum level of P-selectin was determined in patients with type II diabetes and NASH (448.87±6.11 ng/ml, $p<0.01$), and the minimum in patients with NAFL without type II diabetes (227.11±5.65 ng/ml, $p<0.05$).There was also an increase in endothelin-1 in the serum, with the most pronounced deviation from the norm in patients with type II diabetes and NASH (up to 1.21±0.011 fmol/ml at a rate of 0.30±0.04 fmol/ml in the control group – $p<0.01$).

Detailed analysis of laboratory parameters indicates a relationship between ED and the severity of colonic dysbiosis in patients with NAFLD, namely NASH and type II diabetes. Was found that stage III dysbiosis correlates with all laboratory and instrumental indicators of ED. In patients with NASH and type II diabetes mellitus in stage II colonic dysbiosis, a correlation between moderate intensity was found between the severity of UTI ($r=0.70$; $p<0.05$), von Willebrand factor ($r=0.68$; $p<0.05$), and the level of endothelin-1 ($r=0.64$; $p<0.05$).

Analysis of the obtained data indicates changes in the levels of free amino acids in the serum of the examined patients with type II diabetes and NAFLD, most pronounced in patients 1.2 subgroup (type II diabetes and NASH), namely – a decrease in tryptophan (up to 17.33±0.77 nmol/ml – $p<0.01$), tyrosine (up to 30.10±1.12 nmol/ml – $p<0.01$), methionine (up to 9.06±0.45 nmol/ml – $p<0.01$), leucine (up to 52.24±1.28 nmol/ml – $p<0.05$), arginine (up to 32.17±2.09 nmol/ml – $p<0.01$) and ornithine (up to 172.18±4.16 nmol/ml – $p<0.05$), as well as a slight decrease in the concentration of alanine, threonine, serine and lysine ($p>0.05$). These changes were accompanied by a statistically significant increase in proline (up to 262.12±5.11 nmol/ml – $p<0.01$), cysteine (up to 226.11±5.14 nmol/ml – $p<0.05$), and also levels of glutamine, asparagine and valine.

In patients with type II diabetes and NAFLD, were detected significant deviations from the norm in the indicators of blood flow in the study of the main vessels of the brain. The maximum changes in blood flow through the extracranial vessels of the brain were observed in patients with NASH in combination with type II diabetes. Also draws attention asymmetric vascular lesion of the brain with a more pronounced deficiency of blood flow on the left in type II diabetes and NAFLD, which was more often observed in patients with NASH. The most significant hemodynamically changes were found in the common carotid

artery and in 3 segments of the vertebral artery in patients of subgroup 1.2. In particular, the decrease in peak systolic velocity (PSV) to 37.9±1.0 cm/s on the right, and to 37.1±0.7 cm/s on the left, decrease in the maximum blood flow velocity (TAMX) – up to 19.3±1.4 cm/s on the right, and up to 15.4±1.5 cm/s on the left along the common carotid artery; decrease in PSV to 32.6±0.7 cm/s on the right, and to 30.0±0.4 cm/s on the left, decrease in TAMX – to 14.0±0.5 cm/s on the right, and to 13.2±0.8 cm/s on the left on 3 segments of a vertebral artery.

Neuropsychometric testing made it possible to identify cognitive disorders and establish their severity in patients with type II diabetes and NAFLD. It was proved that all patients examined by us had cognitive impairments of mostly mild and moderate severity which were varied by the Montreal scale of assessment of cognitive functions. The most pronounced disorders were determined in the area of attention and concentration, memory, slightly less pronounced - visual-constructive, especially among patients with NASH in combination with type II diabetes. In patients of group I was observed a violation of intelligence in the form of mild dementia, with the maximum deviation from the norm on the MMSE scale (Mini-Mental State Examination) in patients with NASH in combination with type II diabetes (21.1±0.5 points – $p<0.01$). Weakening of attention, increased fatigue, forgetfulness indicate the results of the test Luria A.R. in all patients examined by us. Reduced stress resistance occurs according to the results of the Boston test in all patients we examined I and II groups ($p<0.01$). At the same time, patients with NASH in combination with type II diabetes had the lowest level of resistance to stress (58.4±1.9 points – $p<0.01$). Severe memory impairment and inability to focus on specific tasks for a long time, reduced efficiency, and rapid fatigue were diagnosed using Benton's, Schulte's, and Drawing Clock tests. The inability to effectively switch attention when changing environmental conditions was established by the Wisconsin card sorting test in the form of increased perseverative responses to this test, which may adversely affect verbal functions in examined patients with type II diabetes and NAFLD with the most pronounced deviation from the norm in patients 1.2 subgroup (patients with type II diabetes and NASH).

At the II stage of scientific research of patients of the I group, within subgroups, were divided into classes A and B, depending on the appointed complex treatment that patients received against basic therapy (BT):

- 1.1 A subgroup (n=20) and 1.2 A subgroup (n=30) patients received only BT for 2 months;
- 1.1 B subgroup (n=21) and 1.2 B subgroup (n=39) patients with BT were additionally prescribed combined probiotic and melatonin (MT) for 2 months.

Basic therapy for patients with type II diabetes and NAFLD included metformin – in individual doses, as well as ursodeoxycholic acid (UDCA) on the background of lifestyle modifications and dietary recommendations in addition with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.

After a course of complex therapy, a decrease in the severity of general weakness and drowsiness in patients with type II diabetes and NAFLD with the maximum positive effect in patients receiving MT and combined probiotic (in patients 1.1 B and 1.2 B subgroups), and namely, a decrease in general weakness by 29.6% and 54.4% and by 19.5% and 27.1% drowsiness, respectively ($p<0.01$). Repeated laboratory investigation after a course of treatment established a decrease in the severity of cholestatic and cytolytic syndromes. It should be noted more pronounced positive dynamics in the levels of ALT and AST in patients of 1.1 B and 1.2 B subgroups after two months of treatment, in addition, patients with type II diabetes and NASH did not achieve normalization of these indicators. Therefore, our proposed treatment regimen is effective and safe, but to achieve complete clinical and laboratory remission in such patients it should be prescribed for a longer period of time.

Was revealed positive dynamics in the quantitative and qualitative composition of the colon microflora, namely the normalization of the amount of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, which was accompanied by a decrease in the number of *Proteus*, *Candida*, *Clostridium*, *Klebsiella* and pathogenic staphylococci. The maximum positive changes were found in subgroups of patients who additionally took the drug MT combined probiotic. Normalization of colon dysbiosis in patients with type II diabetes and NAFLD on the background of use of the drug MT and combined probiotic leads to normalization of α_1-AT

in serum, feces and fecal clearance, indicating a decrease in intestinal permeability. These positive changes are more pronounced in case of early beginning of the treatment, already at the stage of NAFLD in patients with type II diabetes.

Against the background of complex treatment revealed normalization of serum free amino acid levels. In patients of 1.1 B and 1.2 B subgroups there was a statistically significant increase in tryptophan (up to 60.11±0.43 nmol/ml – $p<0.01$ and up to 37.25±0.47 nmol/ml – $p<0.01$ respectively), arginine (up to 78.78±0.89 nmol/ml – $p<0.05$ and up to 62.15±1.89 nmol/ml – $p<0.01$ respectively), ornithine (up to 231.11±4.26 nmol/ml – $p<0.05$ and up to 204.16±3.38 nmol/ml – $p<0.05$, respectively), as well as a decrease in the concentration of proline (up to 160.01±4.04 nmol/ml – $p<0.05$ and up to 220.05±4.07 nmol/ml – $p<0.05$, respectively).

There has been a significant reduction in the severity of depression, anxiety on the background of normalization of the microbial composition of the colon, which in its turn, contributed to the normalization of amino acid imbalance in serum with long-term use of combined probiotic in patients with type II diabetes and NAFLD, with maximum therapeutic effect on the liver damage stage corresponding to NAFL. Repeated neuropsychometric testing after a course of comprehensive treatment indicates that drugs prescribed as part of BT in patients with type II diabetes and NAFLD to normalize liver function, carbohydrate metabolism do not affect the cognitive status of these patients. The additional appointment of combined probiotic and the neurohormone melatonin to the basic treatment significantly improves cognitive deficits in these patients. Was proved that melatonin effectively increases concentration, memory, stress resistance, and reduces fatigue, while improving performance in patients.

It should be noted that the additional appointment of MT in patients with type II diabetes in combination with NAFLD contributed to a more pronounced positive dynamics in changes in carbohydrate metabolism. There was a statistically significant decrease in glucose levels, HbA1c (up to 6.68±0.24% – $p<0.01$ in patients with NASH 1.2 B subgroup), insulin (up to 17.15±0.56 U/l – $p<0,05$ in patients with NASH 1.2 B subgroup and up to 13.72±0.44 U/l – $p<0.05$ in patients with NAFL 1.1 B subgroup) and the HOMA-IR index

(up to 3.14±0.41 – $p<0.01$ in patients with NAFL 1.1 B subgroup and up to 5.05±0.11 – $p<0.01$ in patients with NASH 1.2 B subgroup).

Thus, in patients with type II diabetes, liver damage is more often detected at the stage of NASH, which is manifested by a steady increase in cytolytic enzymes in the serum, mainly ALT. Detected colon dysbiosis of stage II and III in patients with type II diabetes and NAFLD is accompanied by an amino acid imbalance in the serum (increasing proline concentration and reducing levels of tryptophan, arginine and ornithinium). These changes occur against the background of increased permeability of the intestinal wall and violation of its barrier function, as evidenced by the increase in the clearance of α_1-AT, mainly in patients with type II diabetes and NASH. Cognitive deficit and psycho-emotional disorders, manifested by depressive disorders (according to neuropsychometric testing) occurs due to slowing of blood flow through the main vessels of the brain on the background of ED. The role of the formation of psychoemotional disorders in patients with type II diabetes and NAFLD amino acid imbalance (decrease in tryptophan) indicates an improvement in the emotional sphere in these patients on the background of complex treatment, including the drug MT and combined probiotic. This scheme of therapy is effective because it affects not only the dynamics of colon dysbiosis, but also helps to reduce the severity of inflammation in colon (decrease in the level of α_1-AT in feces and serum), which has a positive effect on the level of biologically active substances that are affecting the vascular endothelium, and also leads to more pronounced positive effect on disorders of carbohydrate and lipid metabolism in patients with type II diabetes and NAFLD.

Scientific novelty of the obtained results. The expediency of elastometry of the liver and fibrotests in patients with type II diabetes to determine the functional status of liver and stage of its damage. For the first time in patients with type II diabetes and NAFLD, the level of α_1-antitrypsin in blood serum and feces was determined, and the clearance of α_1-antitrypsin was calculated. Has been proven its informativeness for study of the violation of the intestinal barrier in these patients. For the first time, a relationship was found between changes in serum P-selectin levels and the severity of ED in patients with type II diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. For the first time, the role of reducing serum

tryptophan levels which occurs against the background of colonic dysbiosis and violation of the intestinal barrier in the formation of psychoemotional and depressive manifestations according to neuropsychometric testing in patients with type II diabetes and NAFLD has been proven. A differentiated approach to the treatment of patients with type II diabetes and NAFLD depending on the degree of liver damage, dysbiotic changes, the severity of ED and amino acid imbalance, as well as neurovegetative and cognitive disorders.

The practical significance of the obtained results. Was proved the informativeness of liver elastometry and fibrotests for early detection of liver damage in patients with type II diabetes has been established. The expediency of determining the level of α_1-antitrypsin in blood serum and feces, as well as the calculation of the clearance of α_1-antitrypsin to detect violations of the intestinal barrier in these patients. The informativeness of determining the dynamics of the level of P-selectin in the serum as a vasodilator and a marker of the formation of ED in patients with type II diabetes and NAFLD is argued. The expediency of determining changes in blood flow in cerebral vessels in combination with neuropsychometric testing and determination of serum free amino acid levels to detect cognitive impairment in patients with type II diabetes and NAFLD. The expediency of prescribing the drug combined probiotic for the correction of neurovegetative and cognitive disorders in patients with type II diabetes and NAFLD. The effectiveness of complex therapy in patients with type II diabetes and NAFLD using melatonin and combined probiotic for the correction of changes in lipid and carbohydrate metabolism, as well as amino acid imbalance and cognitive impairment.

Key words: type II diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease (non-alcoholic fatty hepatosis, non-alcoholic steatohepatitis), colon dysbiosis, α_1-antitrypsin, amino acids, endothelial dysfunction, P-selectin, psychoemotional disorders, complex treatment, melatonin, combined probiotic.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 25

ВСТУП 27

РОЗДІЛ 1. Огляд літератури 36

1.1. Актуальність цукрового діабету II типу у сучасному суспільстві 36

1.2. Неалкогольна жирова хвороба – глобальна проблема сучасності 39

1.3. Кишкова мікробіота при ураженні печінки у хворих на цукровий діабет II типу 43

1.4. Формування дисфункції ендотелію при ураженні печінки та ЦД II типу . 46

1.5. Діагностичні та лікувальні підходи при НАЖХП у хворих на ЦД II типу 51

РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження 59

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих 59

2.2. Клінічні методи обстеження 62

2.2.1. Лабораторні методи дослідження 63

2.2.2. Визначення рівнів вільних амінокислот сироватки крові в обстежених хворих 65

2.2.3. Дослідження кількісного та якісного складу мікрофлори товстого кишечника в обстежених хворих 66

2.2.4. Інструментальні методи дослідження 67

2.2.4.1. Ультразвукові методи обстеження 67

2.2.4.1.1. Ультразвукова діагностика органів гепатопанкреатобіліарної системи 67

2.2.4.1.2. Еластометрія печінки 67

2.2.4.1.3. Ультразвукове дуплексне сканування судин шиї 68

2.2.4.2. ^{13}C-метацетиновий дихальний тест 68

2.2.4.3. Визначення дисфункції ендотелію в обстежених хворих 69

2.3. Методи анкетування обстежених хворих 69

2.4. Характеристика методів лікування в обстежених хворих 71

2.5 Статистичні методи дослідження 72

РОЗДІЛ 3. Ураження печінки залежно від особливостей порушень показників вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет II типу..... 74

3.1 Клінічні особливості ураження печінки у хворих на ЦД II типу 74

3.2 Лабораторно-інструментальні особливості ураження печінки у хворих на ЦД II типу 84

РОЗДІЛ 4. Дисбіоз товстої кишки, амінокислотний дисбаланс та їх зв'язок з формуванням дисфункції ендотелію у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет II типу 95

4.1. Рівень вільних амінокислот сироватки крові та її зв'язок з дисбіозом товстої кишки у хворих на ЦД II типу та НАЖХП 95

4.2. Показник α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі у хворих на ЦД II типу та НАЖХП..... 105

4.3. Ендотеліальна дисфункції та його зв'язок з дисбіозом товстої кишки та вираженістю порушень вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД II типу 109

РОЗДІЛ 5. Стан судин головного мозку та нейропсихометричні порушення у хворих на цукровий діабет II типу та порушення функції печінки..... 119

5.1. Показники кровотоку по судинах головного мозку у хворих на ЦД II типу та порушення функції печінки 119

5.2. Нейровегетативні та когнітивні функції у хворих на ЦД II типу та порушення функції печінки..... 125

РОЗДІЛ 6. Ефективність комплексного лікування хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки 135

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 165

ВИСНОВКИ 180

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 182

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ 183

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

^{13}C-МДТ	– ^{13}C-метацетиновий дихальний тест
BDI	– Шкала депресії Бека
HbA1c	– глікозильований гемоглобін
HOMA-IR	– індекс інсулінорезистентності
MMSE	– Коротка шкала оцінки психічного статусу
MoCA	– Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій
STAI	– Шкала тривоги Спілбергера
TAMX	– максимальна швидкість кровотоку
TAS	– Торонтська алекситимічна шкала
WCST	– Вісконсінський тест сортування карток
ZSDS	– Шкала Занга для самооцінки депресії
α_1-AT	– α_1-антитрипсин
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
БТ	– базисна терапія
ВА	– вертебральна артерія
ВАК	– вільні амінокислоти
ВСА	– внутрішня сонна артерія
ГГТ	– γ-глутамілтрансфераза
ДЕ	– дисфункція ендотелію
ЕЗВД	– ендотелійзалежна вазодилатація
ЕНВД	– ендотелійнезалежна вазодилатація
ЕП	– еластометрія печінки
ЕТ-1	– ендотелін-1
ЗагСА	– загальна сонна артерія
ЗовСА	– зовнішня сонна артерія
ЗХ	– загальний холестерин
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
КА	– коефіцієнт атерогенності
КЖК	– коротколанцюгові жирні кислоти
кПа	– кілопаскаль
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЛФ	– лужна фосфатаза

МТ	– мелатонін
НАЖГ	– неалкогольний жировий гепатоз
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
ОА	– очна артерія
ПА	– плечова артерія
ПСШ	– пікова систолічна швидкість
СК	– сечова кислота
СМА	– середня мозкова артерія
СРП	– С-реактивний протеїн
ТГ	– тригліцериди
ТК	– товста кишка
УДХК	– урсодезоксихолієва кислота
УЗД	– ультразвукова діагностика
ФП	– фіброз печінки
ФТ	– фібротест
ффВ	– фактор фон Віллебранда
ЦД	– цукровий діабет
Trp	– триптофан
Tyr	– тирозин
Met	– метіонін
Leu	– лейцин
Arg	– аргінін
Orn	– орнітин
Ala	– аланін
Thr	– треонін
Ser	– серин
Lys	– лізин
Pro	– пролін
Cys	– цистеїн
Gln	– глутамін
Asp	– аспарагін
Phe	– фенілаланін
Val	– валін
His	– гістидин
Gly	– гліцин
ILeu	– ізолейцин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Організація Об'єднаних Націй визнала цукровий діабет (ЦД) епідемією 21 століття [1]. На даний час приблизно 1 з 11 дорослих людей у світі страждає на ЦД, 90% з яких мають саме ЦД II типу [2]. ЦД II типу та переддіабет все частіше спостерігаються у дітей, підлітків та осіб молодого працездатного віку [3]. За даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation – IDF), за останнє десятиліття глобальний темп зростання діабету становив 2,5-3,0% на рік [1]. IDF прогнозує, що до 2035 року у світі осіб хворих на ЦД зросте до 592 мільйонів.

У розвитку неінфекційних захворювань, зокрема ЦД II типу та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), особливу роль відіграє такий біологічний фактор ризику, як ожиріння. [4]. Ризик розвитку ЦД II типу збільшується при надмірній вазі тіла/ожирінні (60,0% людей з ЦД мають надлишкову вагу, а 20,0% – ожиріння). У європейських країнах ця проблема зустрічається з різним ступенем важкості: у Франції 49,0% хворих на ЦД страждають ожирінням, у Німеччині – 51,0%, у Великій Британії – 56,0% причому спостерігається тенденція до неухильного зростання [1].

Отже, метаболічний синдром (МС), що включає в себе порушення толерантності до глюкози або ЦД 2 типу і/або інсулінорезистентність (ІР), артеріальну гіпертензію, центральне ожиріння, а також дисліпідемію, – набув значного поширення в популяції: частота його коливається від 10,6% в Китаї до 24% в США [5]. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) часто асоціюється з МС. Деякі автори пропонують вважати НАЖХП однією зі складових метаболічного синдрому [6], розглядаючи її як печінковий прояв МС [7, 8]. На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та МС і стає очевидним їх зв'язок із ЦД II типу, а також тяжкими формами захворювання печінки, включно з цирозом і гепатоцелюлярною карциномою. Отже, НАЖХП охоплює спектр захворювань, тісно пов'язаних із метаболічними факторами ризику [9].

Поширеність НАЖХП при ЦД складає 34,0-74,0%, а при ЦД у поєднанні з ожирінням – ця цифра досягає 100,0%. На даний час ЦД є найпоширенішою причиною ураження печінки, а криптогенний цироз, що формується у хворих на ЦД II типу, є найчастішою причиною трансплантації печінки в США [10, 11]. Незважаючи на маску «нешкідливого» захворювання, у 12,0-40,0% хворих із простим стеатозом протягом 8-13 років формується неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), у половини з них розвивається прогресуючий фіброз і у 1/6 – цироз печінки. У 7,0% хворих із компенсованим цирозом печінки внаслідок НАЖХП протягом 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома, причому біля 50,0% з них або потребують трансплантації печінки, або помирають внаслідок печінкових ускладнень [12]. Незважаючи на те, що НАЖХП, неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) та НАСГ з прогресуючим фіброзом тісно пов'язані з ЦД II типу, їх глобальна поширеність недостатньо добре вивчена [13, 14].

В Україні за останні 10 років поширеність захворювань печінки збільшилась на 20,1%. Серед цих захворювань – хронічні дифузні захворювання печінки, що перебігають із достатньо неспецифічними клінічними проявами [15, 16]. З урахуванням кількості хворих в Україні та світі, які страждають від ЦД II типу (понад 1,2 млн. хворих, за даними МОЗ України, 2016 р.), актуальність ранньої діагностики НАЖХП та ЦД II типу та запобігання їм не викликають жодних сумнівів [17].

При цьому, спільні патогенетичні механізми, які лежать в основі прогресування поєднаної патології, а також формування їх ускладнень, залишаються недостатньо вивченими. Також ускладнюється лікування хворих на цукровий діабет та захворювання печінки, в тому числі й НАЖХП, що пов'язано зі змінами в метаболізмі ліків печінкою, потенційною взаємодією між препаратами та низькою, хоча і реальною, частотою гепатотоксичності [10]. Отже, дослідження особливостей формування уражень печінки у хворих на ЦД II типу з урахуванням зміни різних біологічно активних речовин у сироватці крові та калі, дисфункції ендотелію на фоні амінокислотного дисбалансу, дисбіотичних проявів, може розкрити нові патогенетичні механізми поєднаної патології, а також лежати в основі розробки ефективних схем лікування хворих з метаболічно асоційованою патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної держбюджетної теми № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики» (номер державної реєстрації 0115U001103), що виконувалася на кафедрах пропедевтики внутрішніх хвороб і хірургічних хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» у 2015-2017 рр., а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365) за 2018-2020 рр. Здобувач був виконавцем окремих фрагментів програми.

Мета і завдання дослідження – підвищити ефективність лікування хворих на ЦД II типу та ураження печінки шляхом розробки диференційованих методів їх терапії на основі вивчення особливостей змін функціонального стану печінки, порушень кишечного бар'єра, амінокислотного дисбалансу, рівнів біологічно активних речовин у сироватці крові та калі, дисфункції ендотелію та нейровегетативних і когнітивних змін у даних пацієнтів.

Завдання дослідження:

1. Визначити клінічні та функціональні особливості ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу.

2. Встановити особливості порушення обміну вільних амінокислот сироватки крові залежно від вираженості дисбіозу товстої кишки у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

3. Вивчити зміни рівня α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі, а також його кліренс залежно від ступеня ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу.

4. Дослідити вираженість ендотеліальної дисфункції за зміною показника Р-селектину та ендотеліну-1 у сироватці крові у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня вираженості ураження печінки та дисбіозу товстої кишки у даних пацієнтів.

5. Оцінити нейровегетативні та когнітивні порушення залежно від особливостей змін кровотоку по судинах головного мозку у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

6. Розробити комплексну диференційовану схему лікування хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням ступеня порушення функції печінки, кишечного бар'єра, амінокислотного дисбалансу, зміни рівня біологічно активних речовин у сироватці крові та калі, ендотеліальної дисфункції та вираженості нейровегетативних і когнітивних порушень.

Об'єкт дослідження – ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу.

Предмет дослідження – лабораторно-інструментальні порушення функції печінки, дисфункція ендотелію, ураження судин головного мозку, дисбіотичні зміни, лабораторні показники амінокислот, Р-селектину, ендотеліну-1 у сироватці крові, α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі, нейровегетативні та когнітивні порушення у хворих на цукровий діабет II типу.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (показники загального аналізу та біохімічного аналізу крові, визначення рівня інсуліну, С-пептиду, Р-селектину, ендотеліну-1, вільних амінокислот у сироватці крові, α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі, а також його кліренс, кал на дисбактеріоз); інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), ультразвукове дуплексне сканування екстракраніальних судин, ^{13}С-метацетиновий дихальний тест, еластометрія печінки), нейропсихометричне тестування, статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлена доцільність проведення еластометрії печінки та фібротестів у хворих на ЦД II типу для визначення функціонального стану та стадії ураження печінки.

Вперше хворим на ЦД II типу та НАЖХП визначено рівень α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі, а також розраховано кліренс α_1-антитрипсину. Доведено його інформативність для дослідження порушення кишечного бар'єра у даних пацієнтів.

Вперше встановлено взаємозв'язок між зміною концентрації Р-селектину сироватки крові та вираженістю дисфункції ендотелію у хворих на ЦД II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Вперше доведено роль зниження рівня триптофану сироватки крові, що виникає на фоні дисбіозу товстої кишки та порушення кишечного бар'єра у формування психоемоційних та депресивних проявів (за даними нейропсихометричного тестування) у пацієнтів з ЦД II типу та супутньою НАЖХП.

Вперше доведено доцільність використання комбінованого пробіотика для корекції нейровегетативних та когнітивних порушень у пацієнтів з ЦД II типу та супутньою НАЖХП.

Запропоновано диференційований підхід лікування хворих на ЦД II типу та НАЖХП залежно від ступеня ураження печінки, дисбіотичних змін, вираженості дисфункції ендотелію та амінокислотного дисбалансу, а також нейровегетативних та когнітивних порушень.

Практичне значення одержаних результатів

Встановлена інформативність проведення еластометрії печінки та фібротестів для раннього виявлення ураження печінки у хворих на ЦД II типу.

Обґрунтована доцільність визначення рівня α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі, а також розрахунок кліренсу α_1-антитрипсину для виявлення порушень кишечного бар'єра у даних пацієнтів.

Аргументована інформативність визначення динаміки рівня Р-селектину у сироватці крові, як вазодилятатора та маркера формування дисфункції ендотелію у хворих на ЦД II типу та НАЖХП.

Обґрунтовано доцільність визначення змін кровотоку в судинах головного мозку у поєднанні з нейропсихометричним тестуванням та визначенням рівнів вільних амінокислот у сироватці крові для виявлення когнітивних порушень у хворих на ЦД II типу та НАЖХП.

Доведено доцільність призначення комбінованого пробіотика для корекції нейровегетативних та когнітивних порушення у хворих на ЦД II типу та НАЖХП.

Досліджено ефективність проведення комплексної терапії хворих на ЦД II типу та НАЖХП із використанням МТ та комбінованого пробіотика з метою корекції змін ліпідного та вуглеводного обмінів, а також амінокислотного дисбалансу і когнітивних порушень.

Впровадження результатів дослідження в лікувальну практику та навчальний процес

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику гастроентерологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (акт впровадження від 12 травня 2021 року та 2 акти впровадження від 18 травня 2021 року); терапевтичного відділення Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області (2 акти впровадження від 15 квітня 2021 року); хірургічного відділення №1 Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області (акт впровадження від 02 квітня 2021 року); відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради (акт впровадження від 22 квітня 2021 року та акт впровадження від 19 травня 2021 року); ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (2 акти впровадження від 15 квітня 2021 року та акт впровадження від 27 квітня 2021 року); відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» (акт впровадження від 01 квітня 2021 року та акт впровадження від 14 квітня 2021 року); відділення денного стаціонару КНП «ЦПМСД» №2 м. Вінниця (акт впровадження від 18 лютого 2021 року та акт впровадження від 13 травня 2021 року), а також у науково-методичну роботу кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб (акт впровадження від 01 червня 2021 року), кафедри факультетської терапії (акт впровадження від 21 квітня 2021 року) та кафедри госпітальної терапії (акт впровадження від 18 травня 2021 року) ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики - сімейної медицини ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (2 акти впровадження від 28 квітня 2020 року та 2 акти впровадження від 29 квітня 2021 року).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є науковим дослідженням здобувача. Дисертантом проведений літературний пошук, відбір пацієнтів для наукового дослідження та їх розподіл на групи, обробка первинної документації, забір біологічного матеріалу, проведення лабораторних досліджень, їх аналіз, проведення нейропсихометричного тестування. Усі наведені в дисертації результати наукових досліджень здобувач отримав особисто. Пошукачем розроблено та обґрунтовано схеми диференційованого лікування хворих на НАЖХП та порушення функції печінки, проведено статистичну обробку отриманих даних, формулювання висновків, практичних рекомендацій, оформлення дисертації згідно з вимогами. У наукових роботах, що опубліковані у співавторстві, не використано ідеї співавторів.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційного дослідження були обговорені та апробовані на: 74-й підсумковій конференції професорсько-викладацького складу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» 25 лютого 2020 р., м. Ужгород *(Зміни психологічного статусу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу)*; 75-й підсумковій конференції професорсько-викладацького складу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» 23 лютого 2021 р., м. Ужгород *(Зміни рівня Р-селектину у сироватці крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки)*; XII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 12-13 квітня 2019 р., санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області *(Ураження печінки у хворих та цукровий діабет 2 типу)*; IV Міжнародній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук», 17-18 жовтня 2019 р., м. Миколаїв *(Корекція дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу; Дисфункція ендотелію та дисбіоз кишечника у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу)*; XII Українському біохімічному конгресі, 30 вересня-4 жовтня 2019 р. *(Сучасні аспекти неінвазивної діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову*

хворобу печінки); Науково-практичній конференції «Поліморбідна патологія органів травлення в практиці сімейного лікаря», 13-14 листопада 2019 р., м. Дніпро *(Нейропсихологічні порушення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу)*; XIII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 3-4 квітня 2020 р., санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області *(Корекція дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет 2 типу та неалкогольний стеатогепатит)*; Всеукраїнському симпозіумі з лікування пацієнтів працездатного віку, 16-17 вересня 2020 р., м. Дніпро *(Вплив освіти на вираженість ожиріння у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки);* XII Українському гастроентерологічному тижні, 24-25 вересня 2020 р., м. Дніпро *(Зміни судин головного мозку у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та порушення вуглеводного обміну)*; VIII науковій сесії інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», 26-27 листопада 2020 р., м. Дніпро *(Зміни судин головного мозку у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та порушення вуглеводного обміну)*; Magyar Gasztroenterológiai Társaság 61. Nagygyűlése, Hungary, Siófok, 2019, június 1-4 *(The study of the indicators of endothelium dysfunction (ED) in patients with nonalcoholic fatty liver disease and the opportunities of correction of such dysfuncions)*; засіданні кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет» 10 червня 2021 р., м. Ужгород.

Публікації

Основні результати дослідження висвітлені у 16 публікаціях: 8 статей у вітчизняних фахових наукових виданнях, 2 статті у періодичних наукових виданнях інших держав внесених до науково-метричної бази даних SCOPUS, 5 публікацій матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій, а також 1 інша публікація. Основні положення дисертаційної роботи обговорені на 9 міжнародних конференціях.

Обсяг і структура дисертації

Робота побудована відповідно до вимог Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року (зі змінами) «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Дисертація написана українською мовою, викладена на 218 сторінках машинописного тексту, обсяг основного тексту становить 194 сторінок. Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, опису використаних матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів опису результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (всього 130 наукових джерел, з них 40 кирилицею та 90 латиною), 24 сторінок додатків (апробація результатів наукового дослідження та 22 акти впроваджень в лікувальну практику та навчальний процес). Дисертація ілюстрована 12 рисунками та 54 таблицями.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Актуальність цукрового діабету II типу у сучасному суспільстві

Цукровий діабет II типу – захворювання, що характеризується гіперглікемією та дисліпідемією, внаслідок нездатності острівцевих β-клітин виділяти достатню кількість інсуліну, а також порушення біологічної відповіді до нього із формуванням тривалої резистентності до інсуліну (ІР) у генетично схильних осіб [7]. ЦД II типу – це хвороба «способу життя», оскільки вона спричинена ожирінням, гіподинамією та малорухомим способом життя, а деякі автори вважають, що ЦД II типу – це «кінцева стадія діабету», і виникає у людей частіше середнього і похилого віку, але може спостерігатися і в осіб молодого віку і має спадковий характер [18].

Причини епідемії ЦД II типу – це складна група генетичних та епігенетичних систем, які взаємодіють в однаково складних суспільних рамках, що визначають поведінку, роль та вплив навколишнього середовища [3]. Формуванню ЦД II типу можна запобігти зміною способу життя, включаючи підтримання здорової маси тіла, здорове раціональне харчування, збереження фізичної активності, відмову від куріння та вживання алкоголю [2]. Профілактика ЦД II типу є завданням «на все життя», вимагає комплексного підходу і має діяти від початку захворювання [3]. Важливою і поки не згадуваною причиною зростання поширеності діабету в Європі є старіння населення [1, 19].

Більшість пацієнтів з ЦД II типу мають принаймні одне ускладнення діабету. Серцево-судинні ускладнення є основною причиною захворюваності та смертності у цих пацієнтів [2]. Хворі з неконтрольованим діабетом страждають від частих епізодів гіпоглікемії, що збільшує ризик важких ускладнень у ході захворювання [3]. Вартість лікування ЦД щонайменше в 3,2 рази перевищує середні витрати на охорону здоров'я на кількість населення, зростаючи до 9,4 рази за наявності ускладнень [19].

Особам з діабетом та супутнім ожирінням важче контролювати рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). В дослідженні, проведеному у Польщі (2013) встановлено, що у 21,0% пацієнтів на ЦД II типу та ожиріння рівень HbA1c вище на

7,0%, ніж в іншій групі обстежених (з нормальним ІМТ) [1, 20, 21].

З іншого боку малорухливий спосіб життя з низькою/нульовою кількістю фізичних вправ є величезним фактором накопичення жиру в організмі. Дослідження Badran M. та Laher I. (2011) вказує, що більшість обстежених, у яких вперше виявлено діагноз ожиріння чи надмірну вагу, мали високий дохід, що робить їх більш схильними до зростання ІМТ і є фактором, що сприяє виникненню ЦД II типу. В науковій роботі Freemark M. та Bursey D. також зазначено, що одним з основних передвісників ЦД II типу є ожиріння та сімейний анамнез діабету. Генетика відіграє певну роль у виникненні ЦД II типу, але саме поганий «вибір» способу життя сприяє виникненню діабету. Нездорове харчування у поєднанні з малорухомим способом життя збільшують ймовірність виникнення ЦД II типу на фоні збільшеного ІМТ. При цьому, хворі на ЦД II типу сприймають свій стан не достатньо критично, дивляться на нього, як на неминучість, що є серйозним недоліком, отже – негативно впливає на їх психологічний статус [18].

Згідно з епідеміологічними даними, ЦД викликає середнє скорочення тривалості життя на 6 років, а тривалість життя 60-річної особи, яка страждає на діабет та супутні серцево-судинні захворювання, на 12 років коротша, ніж у загальній популяції. За роки свого формування ЦД призводить до передчасної та тривалої інвалідизації та значного погіршення якості життя. Більш того, однією з основних детермінант, які слід враховувати, є ризик значного скорочення тривалості життя [1]. До основних факторів ризику, формування діабету відносять куріння та вживання алкоголю, що збільшує ймовірність летального наслідку від серцево-судинних захворювань при діабеті [18].

Захворювання печінки також є важливою причиною смертності при ЦД II типу. У популяційному дослідженні цукрового діабету VERONA (Verona Diabetes Study) цироз печінки був четвертою провідною причиною смертності та становив 4,4% смертей, пов'язаних з цукровим діабетом. Стандартизований коефіцієнт смертності (СКС) для цирозу печінки становив 2,52 у порівнянні з 1,34 для серцево-судинних захворювань (ССЗ). В іншому дослідженні також встановлено, що на цироз припадає 12,5% смертей у пацієнтів з цукровим діабетом [10].

Печінка відіграє ключову роль у регулюванні як вуглеводного, так і ліпідного обміну, порушення якого відбуваються при ЦД II типу, а також при ураженні печінки, особливо при НАЖХП. При ЦД II типу гіперглікемія натще виникає внаслідок безперешкодного вироблення ендогенної глюкози внаслідок ІР та постпрандіальної гіперглікемії через неможливість зберігати глюкозу у вигляді глікогену після прийому їжі. Гіперглікемія натще та після прийому їжі, принаймні частково, пов'язана з рівнем печінкового стеатозу. Втручання у спосіб життя, спрямоване на зменшення маси тіла всього на 8%, пов'язане зі зменшенням стеатозу та поліпшенням ІР у людей з ожирінням та ЦД II типу. Отже, загальним «компонентом» при метаболічно обумовлених захворюваннях, таких як ЦД II типу, ожиріння, а також НАЖХП є те, що відкладання ліпідів у печінці тісно пов'язано з ІР [7].

Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) сироватки крові, хоча і нечасто (до 0,5%) може спостерігатись і у фактично здорових осіб, але його підвищення є звичайним явищем у пацієнтів з ЦД II типу. У чотирьох клінічних дослідженнях, у яких брали участь 3701 пацієнт з ЦД II типу, у 2,0-24,0% обстежених хворих виявлено зростання активності печінкових ферментів у сироватці крові вище верхньої межі норми. В іншому аналізі за участю 13 клінічних досліджень, що включало 5003 пацієнтів з ЦД II типу, у яких були включені пацієнти з підвищеним рівнем сироваткової АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ) або лужної фосфатази (ЛФ) > 2,5-кратності верхньої межи норми, встановлено, що 5,6% обстежених мали збільшення АЛТ у сироватці крові між 1,0-2,5-кратістю верхньої межи норми. Оцінка осіб із безсимптомним помірним підвищенням АЛТ та АСТ виявила, що 98,0% обстежених мають захворювання печінки – найчастіше НАЖХП та хронічний гепатит. Отже, найчастішою причиною помірного підвищення рівня АЛТ у сироватці крові є НАЖХП – найбільш поширене захворювання печінки при ЦД II типу [10]. З іншого боку, ризик розвитку ЦД II типу в пацієнтів із НАЖХП у 5-9 разів вищий, ніж у загальній популяції. Більше того, систематичний огляд досліджень, в яких брали участь близько 90 тисяч пацієнтів, показав, що поширеність НАЖХП серед пацієнтів із ЦД II типу становила 58% [17].

Клінічні спостереження підтверджують, що погіршення тривалості життя

пацієнтів з ЦД II типу пов'язане не тільки з судинними ускладненнями та термінальною стадією ниркової недостатності, а й з цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою. З іншого боку, НАЖХП – найпоширеніше захворювання печінки у багатьох західних країнах та Азії – є передвісником розвитку системної ІР та ЦД II типу. При цьому, поєднання цих патологій взаємообтяжують протікання іншого захворювання. В дослідженні, де брали участь пацієнти з ЦД, встановлено, що із підвищенням ІМТ збільшується ризик прогресування фіброзу. При цьому, смертність серед хворих на ЦД II типу асоціюється з порушенням рівня глюкози натще та НАЖХП аж до формування цирозу печінки. У пацієнтів з ЦД II типу послідовно підвищується ризик смертності від ураження печінки (як від цирозу, так і від гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК)). Отже, НАЖХП, асоційована з ЦД II типу, сама по собі є «червоним прапором» щодо більш важкого клінічного перебігу [22].

Без сумніву, існує «вадове коло», що може вести від НАЖХП до розвитку ЦД II типу через ІР, зокрема ІР печінки, і, навпаки, ЦД II типу може відігравати провідну роль у розвитку прогресування ураження печінки [7]. Ризик розвитку ЦД II типу в пацієнтів із НАЖХП у 5-9 разів вищий, ніж у загальній популяції. Більше того, систематичний огляд досліджень, в яких брали участь близько 90 тисяч пацієнтів, показав, що поширеність НАЖХП серед пацієнтів із ЦД IIA типу становила 58%. Однією з основних причин розвитку НАЖХП та ЦД II типу є ІР. Зниження інсуліночутливості сприяє депонуванню тригліцеридів у клітинах печінки та зниження утилізації глюкози клітинами [17].

Отже, проведення подальших досліджень щодо виявлення спільних патогенетичних механізмів формування у пацієнтів з метаболічно асоційованими станами, такими як ЦД II типу та НАЖХП, є передумовою для профілактики формування ускладнень, а також розробки оптимальних схем їх лікування [10].

1.2. Неалкогольна жирова хвороба – глобальна проблема сучасності

Хвороби органів травлення (ХОТ) посідають, поряд із серцево-судинною патологією одне з провідних місць у структурі захворюваності населення. Смертність

від ХОТ в Україні посідає четверте місце у структурі смертності населення (після хвороб системи кровообігу, новоутворень і нещасних випадків). Серед окремих нозологічних форм у класі ХОТ в структурі смертності найвищу питому вагу (71,2%) мають фіброз і цироз печінки (52,1%), алкогольна хвороба печінки (9,6%). Коморбідність, рецидивуючий характер перебігу хвороби, формування пов'язаних з хворобами травної системи психосоматичних розладів, ятрогенний фактор негативно позначаються на якості життя пацієнтів, збільшують число пацієнтів із хронічними формами ХОТ. Один з найбільших показників захворюваності (понад 4 тис. на 100 тис. населення) відмічено в Івано-Франківській, Закарпатській та Рівненській областях, а найменший (нижче 2 тис. на 100 тис. населення) спостерігається в Запорізькій, Луганській та Херсонській областях [23].

Останнє десятиліття показало, що клінічне значення НАЖХП не обмежується захворюваннями печінки та смертністю, але все більше і більше доказів показують, що НАЖХП є багатосистемним захворюванням, яке вражає інші органи та системи, включаючи ЦД, ожиріння, ІР та дисліпідемію, які тісно пов'язані із НАЖХП [17, 24, 25].

У 2020 році міжнародні консенсусні рекомендації рекомендували перейменувати неалкогольну жирову хворобу печінки на метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки (МАЖХП) [26, 27] або ж – жирову хворобу печінки, пов'язану з порушенням обміну речовин. При цьому, термін МАЖХП більш відповідає опису захворювання печінки, що пов'язано з порушенням метаболізму в організмі та є печінковим проявом при гетерогенному мультисистемному розладі внаслідок метаболічних дисфункцій [28]. Нова термінологія більш точно відображає патогенез і може допомогти у стратифікації при введенні даних пацієнтів. Це дає дослідницькій спільноті нові можливості, щодо прискорення трансляційного шляху до нових методів лікування [29–31]. Визначення МАЖХП краще ідентифікує групу зі стеатозом печінки та значним фіброзом, що оцінюється неінвазивними тестами. Більш того, у пацієнтів з МАЖХП навіть помірне вживання алкоголю асоціюється з погіршенням показників фіброзу печінки [32]. При цьому, деякі експерти вважають, що нове визначення МАЖХП не суттєво змінює поширеність у порівнянні з НАЖХП,

але може зменшити захворюваність на 25% [33].

Поширеність МС у осіб з НАЖХП безпосередньо пов'язана з ІМТ: від 18,0% у пацієнтів з НАЖХП та нормальною вагою тіла до 67,0% у пацієнтів з НАЖХП та ожирінням. За даними National Health and Nutrition Examination Survey, МС був незалежно пов'язаний із збільшеним ризиком загальної смертності серед осіб із НАЖХП [24, 25]. Збільшення ваги тіла тісно пов'язане з виникненням НАЖХП, і навіть невелике збільшення ваги тіла вказує на підвищений ризик розвитку НАЖХП. Вісцеральне ожиріння пов'язане з ІР й збільшеним вмістом печінкового жиру. Вивільнення прозапальних і профіброгенних медіаторів, таких як фактор некрозу пухлини й лептин, за допомогою вісцеральної жирової тканини може відігравати роль у підвищенні ризику розвитку фіброзу. І навпаки, підшкірне ожиріння негативно корелює з вмістом печінкового жиру [24, 25]. Отже, ожиріння є одним з найвагоміших факторів формування НАЖХП. Збільшення ІМТ є незалежним предиктором формування жирової інфільтрації печінки. Розповсюдженість НАЖХП в різних країнах Європи становить 10,0-24,0%, з них у 57,0-74,0% серед людей з ожирінням [34–37].

Неалкогольна жирова хвороба печінки, що вражає понад 25% загальної популяції у всьому світі, характеризується спектром клінічних та гістологічних проявів, починаючи від простого стеатозу (накопичення печінкового жиру > 5% без запалення) до неалкогольного стеатогепатиту, що характеризується запаленням і, нарешті, фіброзом, який часто призводить до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [38]. При цьому, до 70,0% пацієнтів з ЦД II типу мають НАЖХП, а діабетики мають значно вищі показники НАСГ у порівнянні з загальною недіабетичною популяцією [13, 39, 40].

Цукровий діабет II типу є фактором ризику НАЖХП і збільшує ймовірність НАСГ та прогресуючого фіброзу у даних пацієнтів [41–43]. Метааналіз, що включав 49 419 осіб з ЦД II типу (середній вік 58,5 років, середній ІМТ 27,9 кг/м^2) встановив, що загальна поширеність НАЖХП серед пацієнтів із ЦД II типу сягає 55,5% (95% ДІ 47,3-63,7), а ступінь вираженого фіброзу у пацієнтів з НАЖХП та ЦД II типу є на рівні 17,0% (95% ДІ 7,2-34,8) [13, 41]. Нещодавно проведений системний метааналіз у 2020

році виявив, що ЦД II типу асоціюється з підвищеним ризиком і більш тяжким захворюванням печінки (95% ДІ 1,83-2,76, p<0,001), а ожиріння збільшує ризик виникнення із важкими наслідками захворювання печінки (95% ДІ 1,12-1,28, p<0,001) [44]. Клінічно значущі відхилення рівня глюкози в досліджуваній групі підвищують ймовірність діагностики НАЖХП в 1,36 рази, а відхилення рівня інсуліну в 4,14 рази [24, 25].

Зв'язок між ЦД II типу і НАЖХП є складним і може бути двобічним. Розвиток ЦД II типу може сприяти прогресуванню ураження печінки до НАСГ, розвитку фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [9, 45].

Однією з основних причин розвитку НАЖХП та ЦД II типу є ІР. Зниження інсуліночутливості сприяє депонуванню тригліцеридів у клітинах печінки та зниженню утилізації глюкози клітинами [17]. ІР може не тільки призвести до стеатозу печінки, але і стеатоз може викликати ІР. Збільшення синтезу тригліцеридів відбувається також через підвищення ліпогенезу внаслідок прямої активації фактора транскрипції. Розвиток порушень метаболізму вуглеводів спричинений тим, що процеси глюконеогенезу активуються печінковою ІР, вироблення глюкози в печінці збільшується, а результатом цих процесів є гіперглікемія [46]. При ІР активність гормоночутливої ліпази підтримується у периферійних тканинах, збільшуючи надходження жирних кислот до плазми та до печінки, системного демпфера організму. Внутрішньоклітинне збільшення концентрації ацил-КоА та діацилгліцерину (DAG) у позапечінкових тканинах пов'язане з більш високим рівнем тригліцеридів (ТГ) до зниження сигнального шляху рецепторів інсуліну, що частково може індукувати ІР. Накопичення ТГ у гепатоцитах в результаті ІР вважається першим кроком до нині широко прийнятої патогенної моделі НАЖХП. У печінці дія декількох факторів транскрипції, пов'язаних з ліпогенною та антиліполітичною дією інсуліну, включаючи PPAR-γ (рецептор, активований проліфератором пероксисоми), зв'язуючий білок регуляторного елемента стеролу транскрипції (SREBP-1c) та регуляторний вуглеводний елемент ChREBP – зв'язуючий білок залишається незмінним навіть при ІР, сприяючи накопиченню жиру в печінковій тканині. Через активацію ядерних рецепторів, включаючи рецептори X печінки (LXR), встановлено,

що і LXR α і β сприяють ліпогенезу шляхом активації SREBP-1c та його генів-мішеней. Відомо, що LXR має додаткові транскрипційні мішені, такі як PPAR-γ, ChREBP, стероїл CoA-десатураза-1 (SCD-1) та ліпопротеїнліпаза (LPL), що також може підтримати ліпогенний ефект [47–49].

Печінка відіграє ключову роль у кількох метаболічних процесах, включаючи вуглеводний та ліпідний обмін, сприяючи синтезу білків плазми, виробленню гормонів, а також детоксикації шкідливих речовин. Синтез та естерифікацію жирних кислот називають вхідними, а окислення жирних кислот та експорт печінкових ТГ через ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) – вихідними. Стеатоз виникає, коли вхідні дані перевищують вихідну потужність [47].

Нові дані свідчать, що це не стеатоз сам по собі, а розвиток мітохондріальної дисфункції, викликаної ліпотоксичністю, та активація запальних шляхів призводить до прогресуючого пошкодження печінки [50]. Збільшення жиру в печінці може бути пов'язано зі зниженням здатності підшкірно-жирової клітковини накопичувати жир у поєднанні зі зниженням функції мітохондрій і збільшенням ліпогенезу de novo в печінці. На сьогоднішній день існує значна кількість джерел, які вказують на ключову роль мікробіому кишечника в регуляції метаболічного гомеостазу. На склад мікробіому кишечника впливають різні чинники, а саме, вік, стать, раса, гормональний статус та особливості дієти [51].

1.3. Кишкова мікробіота при ураженні печінки у хворих на цукровий діабет II типу

Мікрофлора кишечника – це складна екосистема, що містить частини їжі, кишкові бактерії, гриби та віруси. Більшість кишкових бактерій зазвичай фіксується на специфічних рецепторах ентероцитів слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, утворюючи мікроколонії, і лише незначна частина знаходиться у вільному стані в просвіті кишки. Як відомо, відношення в системі «макроорганізм-мікрофлора» реалізуються через дистанційні та контактні взаємодії. Основним внеском у підтримання цих взаємозв'язків є обмін низькомолекулярних метаболітів, включаючи коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) та їх солі [52, 53].

Кілька досліджень підтверджують зв'язок між кишковими мікробними змінами та ожирінням, а також його ускладненнями, включаючи резистентність до інсуліну та НАЖХП. Враховуючи, що кишечник і печінка з'єднані системою ворітної вени, це робить печінку більш уразливою до транслокації бактерій, бактеріальних продуктів, ендотоксинів або секретованих цитокіпів. Змінена мікрофлора кишечника (дисбактеріоз) може стимулювати відкладення печінкового жиру за допомогою кількох механізмів: регуляції проникності кишечника, посилення низькодиференційованого запалення, модуляції дієтичного обміну холіну, регуляції обміну жовчних кислот та вироблення ендогенного етанолу. Регуляція мікробної екосистеми кишечника шляхом зміни дієти або використання пробіотиків та пребіотиків як засобів лікування ожиріння та його ускладнень може стати питанням подальших досліджень [54]. Кількісні та якісні відхилення мікрофлори кишечника, такі як зменшення кількості основних симбіонтів та збільшення кількості умовно-патогенної мікрофлори, спостерігалися у дітей з НАЖХП та ожирінням. [55].

Дані, представлені Silvia M. Ferolla et al. (2014) показують, що характеристики мікрофлори кишечника змінюються при НАЖХП, а також надлишок бактерій у тонкому кишечнику сприяє патогенезу цього стану [56]. Продемонстровано також тісний зв'язок між змінами складу мікробіоти кишечника та розвитком НАЖХП. Стеатоз печінки асоціюється з меншою кількістю бактерій *Bacteroides* і більшою кількістю *Prevotella* та *Porphyromonas*, а також більшою кількістю етанол-продукуючих бактерій [51]. Різного виду порушення кишкової мікробіоти, що виникають при хронічних дифузних захворюваннях кишечника, пов'язані з дисрегуляцією імунної системи [57]. Крім того, мікрофлора кишечника є джерелом лігандів Toll-подібних рецепторів (TLR), і їх склад може також збільшити кількість лігандів TLR, доставлених до печінки. Ліганди TLR можуть стимулювати клітини печінки та збільшувати вироблення прозапальних цитокінів, що має місце при НАЖХП [58].

Мікробні метаболіти та клітинні компоненти сприяють розвитку стеатозу печінки та запалення – ключових компонентів НАСГ. Пробіотична терапія на основі специфічного складу мікроорганізмів НАЖХП/НАСГ представляє перспективний

напрямок майбутнього [59, 60].

Проведені дослідження вказують на те, що зміни в мікрофлорі кишечника, а також внутрішньопросвітна сигналізація жовчних кислот також можуть відігравати вирішальну роль як в ураженні печінки, так і в кишечнику [61, 62]. Встановлено наявність великої кількості *Escherichia* у пацієнтів з НАЖХП, що асоційовано з підвищенням проникності кишечника, і відповідно – із запаленням. Також проведені дослідження виявили, що у пацієнтів з НАЖХП патогенні види стрептококів (*Streptococcus bovis* та *Streptococcus faecalis*), пов'язаних з ураженням кишечника за допомогою електронної мікроскопії, а саме – асиметричне розташування мікроворсинок та розширення щільності стиків [63].

Вісь «кишечник-печінка» викликає великий інтерес, особливо щодо патогенезу НАЖХП. Зміна кількості основних компонентів мікрофлори кишечника, включаючи *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, вважається потенційним механізмом щодо формування ожиріння та НАЖХП. Встановлено, що певна мікрофлора кишечника пов'язана з розвитком ожиріння та НАЖХП. Виявлено, що рівень *Escherichia* значно підвищений при НАСГ порівняно з групою контролю. *Escherichia* може виробляти етанол, який сприяє проникності кишечника. Таким чином, нормалізація мікрофлори кишечника за допомогою пробіотиків або пребіотиків є перспективним варіантом лікування НАЖХП [58]. Отже, зміни в мікробному складі мікрофлори товстої кишки (ТК), а також порушення проникності кишечника можуть мати важливе значення у формуванні ураження печінки при метаболічно асоційованих захворюваннях, таких як ЦД II типу, ожиріння. Визначення особливостей мікробного складу, а також виявлення змін бар'єрної функції має важливе значення у розумінні деяких патогенетичних особливостей у хворих з поєднаною патологією.

Проводяться дослідження з метою розробки ефективних, безпечних та відносно недорогих методів діагностики ураження кишечника, які дозволять скоротити економічні витрати на лікування цієї патології та покращити якість життя цієї категорії пацієнтів [64]. Серед перспективних неінвазивних методів оцінки ступеня кишкового запалення дослідники виділяють також кількісні визначення в калі альфа$_1$-антитрипсину (α_1-АТ) як маркера місцевого запалення, збільшення вмісту якого

засновано на підвищенні дифузії нейтрофілів у кишкову стінку [65].

α_1-антитрипсин – одноланцюговий глікопротеїн масою 52 кДа, інгібітор протеаз родини серпінів (serin protease inhibitor – serpins), переважною мішенню якого є нейтрофільна еластаза. Головним джерелом α_1-АТ є гепатоцити, але синтезувати його можуть і мононуклеарні фагоцити, нейтрофіли, клітини епітелію слизової дихальних шляхів і кишечника [66, 67]. α_1-антитрипсин забезпечує понад 90% захисту від протеолітичного навантаження організму [68]. Людський α_1-антитрипсин також сприяє напівзрілим дендритичним клітинам дозрівати після запального тригера [69]. Встановлено, що фекальний α_1-АТ – важливий маркер інтестинальної втрати білка та підвищеної проникності кишечника, так як він стійкий до деградації в кишечнику за рахунок своєї антипротеолітичної активності. Саме тому вимірювання концентрації фекального α_1-АТ використовують для оцінки та моніторингу хронічних запальних захворювань кишечнику [65].

В експериментальних дослідженнях доведено, що шлунково-кишковий тракт (ШКТ) та мікрофлора кишечника відіграють ключову роль у регулюванні обміну поживних речовин, макроелементів, апетиту [70]. Гормони кишечника відіграють також важливу роль у регуляції апетиту та гомеостазі глюкози [71–73]. За останні 30 років встановлено, що гормони, які виробляються кишечником, підшлунковою залозою та жировою тканиною, є ключовими факторами у контролі маси тіла. При ожирінні цей гомеостатичний баланс порушується або через зміну рівня цих гормонів, або через опір їх дії [74]. Зміна мікробіоти кишечника може змінити розчеплення та всмоктування поживних та різних біологічно активних речовин [58].

1.4. Формування дисфункції ендотелію при ураженні печінки та ЦД II типу

Неалкогольна жирова хвороба печінки – це захворювання, при якому патологічний процес не обмежується лише печінкою, а характеризуються залученням різних органів та систем. Виявлено, що у пацієнтів з НАЖХП частота серцево-судинних захворювань значно вища, ніж в осіб без НАЖХП. Метааналіз (2011) показав, що збільшення загальної смертності у 57,0% хворих на НАЖХП було не лише пов’язано із захворюваннями печінки, а й було наслідком серцево-судинних

захворювань.

Виявлено тісний зв'язок між ІР, стеатогепатитом та станом артеріальних судин. Показано, що ІР призводить до атеросклеротичних змін внаслідок розвитку дисліпопротеїнемії. Змінюється діаметр судин, фрагментація еластину та відкладення колагену в стінці, що призводить до збільшення жорсткості артерій, змінюючи їх еластичність. Очевидно, прогресування фіброзу печінки змінює морфологію печінки та впливає на її внутрішній і зовнішній кровообіг. Доведено, що порушення гепатопортального кровообігу викликає каскад вегетативних, нейрогуморальних та метаболічних реакцій, які спричиняють зміни центральної гемодинаміки, посилюють розлад внутрішньопечінкового кровообігу, таким чином завершуючи «вадове коло» [46].

Ендотеліальна дисфункція – це багатогранний процес, одним з найбільш ранніх проявів якого є порушення біодоступності оксиду азоту (NO) під впливом багатьох патологічних факторів [75]. В даний час дисфункція ендотелію розглядається як універсальна неспецифічна ланка в патогенезі багатьох захворювань. Виділяють типові форми дисфункції ендотелію, в тому числі: 1) вазомоторну – порушення концентрації вазоактивних речовин; 2) гемостатичну – зміна рівня тромбогенних і атромбогенних ендотеліальних факторів; 3) адгезійну – гіпер- або гіпоекспресія ендотеліальних молекул адгезії; 4) ангіогенну – надмірне утворення ангіогенних факторів, можливо, зміна чутливості ендотелію до ангіогенних факторів. Адгезія лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію є одним із найбільш ранніх проявів у розвитку атеросклерозу.

Ендотелій має неоднорідну структуру [76]. Ендотелій являє собою суцільний одношаровий плоский епітелій мезенхімального походження, який вистилає внутрішні стінки усіх кровоносних судин для регулювання деяких показників крові та забезпечення функції кровоносних судин. Ендотеліальні клітини забезпечують реактивність судин за допомогою речовин, які звужують судини (ендотелін-1, ангіотензинперетворюючий фермент, ендопероксид, ангіотензин II, уротензин II, простагландини G_2 і H_2, тромбоксан A_2, серотонін, арахідонова кислота, тромбін) та тих, які їх розширюють (NO, простациклін, брадикінін, гістамін, ацетилхолін,

серотонін, ендотелійпохідний гіперполяризуючий фактор, субстанція Р, натрійуретичний С-пептид) [77].

Одним з найважливіших судинозвужувальних засобів, що виділяються ендотеліальними клітинами, є ендотелін-1 (ЕТ-1). Вплив ендотеліну на гладком'язові клітини забезпечується рецепторами, розташованими на ендотеліальних клітинах. Вплив ЕТ-1 на вазоконстрикцію та розширення залежить від розташування рецептора та балансу між $ЕТ_А$- і $ЕТ_В$-рецепторами [77, 78]. Ендотеліальна дисфункція відноситься до системного стану, при якому ендотелій втрачає свої фізіологічні властивості. Ендотеліальна дисфункція може викликатися багатьма факторами (цукровий діабет II типу, метаболічний синдром, тяжкі вірусні інфекції, відсутність фізичної активності, хронічна ниркова недостатність, шкідливі звички, захворювання периферичних судин, артеріальна гіпертензія) [77, 79, 80].

Активований прокоагулянтними чинниками запальний процес в ендотелії значно підвищує активність фактору фон Віллебранда (ффВ), що виділяється із тіл Вейбеля-Палада (Weibel-Palade), розташованих в ендотеліальних клітинах. Фактор фон Віллебранда – це глікопротеїн, який будує так звані «мостики» між тромбоцитами та стінками кровоносних судин і може активувати тромбоцити, викликаючи їх агрегацію. Він також є носієм фактора згортання VIII, тому може сприяти згортанню крові, регулювати ангіогенез і проникність судин. Фактор фон Віллебранда зазвичай розщеплюється протеазою ADAMTS13, але він неповноцінний при важких запальних процесах або системних вірусних інфекціях, що може призвести до підвищення рівня ффВ [77].

Активація системи комплементу є відповіддю імунної системи людини на патогени. Проте нескінченна активація комплементу може призвести до розвитку дисфункції ендотелію (ДЕ), гострого та хронічного запалення, внутрішньосудинного згортання та пошкодження клітин, і в кінцевому підсумку призводить до поліорганної недостатності. «Цитокіновий шторм» також відіграє важливу роль в активації комплементу. У свою чергу, активований шлях комплементу призводить до збільшення продукції ендотеліальних цитокінів і збільшує експресію важливих ендотеліальних адгезійних молекул, таких як Р-, Е-селектин і ффВ [77].

Підвищений розчинний Р-селектин може відображати не тільки активацію тромбоцитів, а й ендотеліальну активацію та пошкодження. Різні фактори ураження ендотеліальних клітин призводять до вивільнення Р-селектину до апікальної ендотеліальної мембрани. Р-селектин в основному синтезується в ендотеліальних клітинах та тромбоцитах і зберігається в тільцях Weibel-Palade ендотеліальних клітин, а в тромбоцитах – α-гранулах. Р-селектин відіграє важливу роль у взаємодії ендотеліальних клітин з клітинами крові, згортанні та тромбоутворення, у тому числі атеросклеротичних бляшок, руйнування його експресії може бути одним із факторів розвитку патологічних станів [77, 78, 81]. Надмірні рівні розчинного Р-селектину в поєднанні з Е-селектином сприяють адгезії лейкоцитів до ендотелію. Крім того, нейтрофіли, що циркулюють з Р-селектином, можуть вивільняти цитокін онкостатин М, який діє на рецептори ендотеліальних клітин через глікопротеїни і викликає накопичення Р-селектину, тим самим посилюючи адгезію [77, 82, 83]. У дослідженні Giovanni et al. показано, що збільшення рівня розчинного Р-селектину може сприяти розвитку окислювальних процесів, що призводять до ендотеліальної дисфункції і стійкої активації тромбоцитів [82, 84]. Результати Ridker et al. вказують на те, що у здорових жінок при збільшенні базального рівня Р-селектину ризик розвитку судинних ускладнень, включаючи інфаркт міокарду, лінійно наростав у міру збільшення концентрації Р-селектину і не залежав від класичних факторів ризику [76]. В іншому дослідженні встановлено, що у хворих на хронічний вірусний гепатит С рівні селектинів в крові підвищені, що пов'язано з прогресуванням захворювання, його морфологічними проявами й прогнозом [85]. За даними K.L. Davenpeck et al. та T.W. Gauthier et al. пригнічення NO-синтази супроводжується збільшенням експресії Р-селектину і ICAM-1. Високий рівень С-реактивного білка призводить до збільшення синтезу прозапальних цитокінів в ендотеліальних клітинах, при цьому стимулюється експресія ICAM-1, VCAM-1 і Е-селектину [76].

Отже, на сучасному етапі пошук нових біомаркерів запалення та ДЕ при дослідженні механізмів формування уражень печінки у хворих на метаболічно асоційовані захворювання, такі як ЦД II типу, ожиріння є необхідним елементом наукового пошуку і може розкрити нові патогенетичні ланки перебігу та формування

коморбідної патології.

Оцінка гемодинамічних змін при НАЖХП не залишається осторонь. За допомогою нових сучасних методів дослідження можна визначити три типи артеріальної жорсткості: локальну, регіональну та системну. Деякі дослідження виявили, що еластичність стінок судин є важливим показником аномального обміну ліпідів при судинних захворюваннях. Останнім часом аналіз показників жорсткості судин не обмежується лише патологією серцево-судинної системи, а використовується як неспецифічний маркер фіброзу. Японські вчені провели дослідження у яке залучено 3040 здорових осіб. Кожному з них досліджували рівень NT-pro-BNP у сироватці крові як маркер серцевої недостатності, показники шкали FIB-4 як маркер фіброзу, еластичність плечової артерії за допомогою швидкості пульсової хвилі та аналіз індексу збільшення. У 2135 пацієнтів показники були повторно виміряні через 3 роки. Після статистичної обробки отриманих даних, автори дійшли висновку, що існує кореляція між ступенем фіброзу та ранніми показниками серцевої недостатності. Однак це не було пов'язано з судинними ураженнями.

Жорсткість артерій залежить від структурних та геометричних властивостей артеріальної стінки, а також її здатності розтягуватися. У 2006 р. Targher et al. [86] продемонстрували, що пацієнти зі стеатогепатитом у порівнянні з пацієнтами з простим стеатозом та контрольною групою мають більшу товщину інтими сонної артерії. Більш того, в цьому ж дослідженні ступінь гістологічного запалення при стеатогепатиті корелював з ІМТ, незалежно від загальноприйнятих факторів серцево-судинного ризику, ІР та інших чинників ризику метаболічного синдрому. Виражений фіброз, відповідно до показників фіброзу НАЖХП, позитивно асоціюється з товщиною інтими сонних артерій та бляшками у пацієнтів з НАЖХП, незалежно від загальноприйнятого кардіометаболічного ризику та факторів ІР [46].

Отже, дослідження лабораторних та інструментальних параметрів зміни судин у пацієнтів з НАЖХП та ЦД ІІ типу є актуальним питанням при дослідженні патогенетичних ланок у хворих з метаболічно асоційованою патологією. Порушення функції судин, а також кровотоку по магістральним судинам головного мозку є головною причиною процесу когнітивного старіння. Захворювання печінки, особливо

НАЖХП, можуть бути залучені до процесу когнітивного старіння шляхом кількох потенційних механізмів. По-перше, особи з НАЖХП мають високу поширеність окремих факторів судинного ризик; по-друге, наявність хронічного системного запалення та метаболічного синдрому, які дуже поширені при НАЖХП, сприяють когнітивним порушенням; нарешті, ожиріння, пов'язане з нейродегенеративними, судинними та метаболічними процесами, які впливають на структури мозку, що лежать в основі когнітивної функції [87].

Проводяться різноспрямовані дослідження щодо вивчення психологічного статусу, когнітивних порушень, а також їх зв'язок зі зміною структури головного мозку (зі зменшенням об'єму білої речовини) та вираженістю фіброзу при НАЖХП (B. Filipović et al., 2018) [88]. Вважається, що церебральна гемодинаміка через порушення у мікроциркуляції може призвести до появи структурних змін в головному мозку, які лежать в основі когнітивних розладів (VanWagner L.B. et al., 2017) [87].

Згідно з результатами Rasool A. et al. (2017), всі пацієнти на НАЖХП мають підлягати дослідженню комплексу інтима-медіа задньої стінки загальної сонної артерії, так як НАЖХП асоціюється з каротидним атеросклерозом і, отже, з коронарним атеросклерозом [89]. У дослідженні Lee Y.J. et al. (2018) також встановлено, що НАЖХП асоціюється з субклінічною формою церебро-кардіального атеросклерозу в безсимптомній загальній популяції корейських чоловіків. Більш висока поширеність субклінічної форми церебро-кардіального атеросклерозу спостерігалася у пацієнтів з НАЖХП порівняно з контролем без НАЖХП [90]. В іншому дослідженні (Airaghi L. et al., 2018) також вивчались субклінічні цереброваскулярні ураження у хворих на НАЖХП, але без факторів ризику атеросклерозу [91].

1.5. Діагностичні та лікувальні підходи при НАЖХП у хворих на ЦД II типу

За останні 30 років було досягнуто значного прогресу у вивченні та лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки. Однак поширеність фіброзу печінки у світі коливається від 0,2 до 19,0%, і сьогодні кількість хворих на фіброз печінки в Європі

не зменшується, а постійно зростає, що визначає актуальність проблеми [92].

Найчастіше перебіг НАЖХП безсимптомний впродовж десятиліть, аж до переходу в НАСГ, що клінічно може проявлятися неспецифічними симптомами неясного болю у верхньому правому квадранті живота, втомою та загальною слабкістю [93]. Оскільки НАСГ може розвинутися навіть за наявності нормальних трансаміназ печінки, біопсія печінки все ще необхідна для остаточного діагнозу [47, 50].

Залишається актуальним питання пошуку чутливих і специфічних біомаркерів, які можуть допомогти покращити методи діагностики та моніторингу прогресування/регресії захворювання в клінічних умовах [94]. «Золотим стандартом» для вимірювання та класифікації фіброзу є біопсія печінки [95–97]. Незважаючи на свої сильні сторони, біопсія печінки має кілька недоліків: є інвазивним методом і пов'язана з розвитком ускладнень (приблизно 3%), таких як біль і кровотеча, які обмежують застосування методу для повторних досліджень і моніторингу результатів лікування та прогресування захворювання [98].

Сьогодні в сучасних дослідницьких центрах малоінвазивна діагностика домінує над інвазивними методами [46]. Пошук неінвазивної альтернативи біопсії зараз є пріоритетом у галузі гепатології [94]. Неінвазивні ультразвукові методи діагностики стеатозу включають стандартне ультразвукове дослідження, сонографічну кількісну оцінку гепаторенального індексу, транзиторну еластографію, еластографію зсувною хвилею [99].

Два дослідження показали, що рівні СРП були значно вищими у випадках з НАСГ у порівнянні з простим стеатозом, а СРП також корелював з прогресуванням фіброзу. Однак раніше проведене дослідження не виявило зв'язку між рівнями СРП та ступенями стеатозу, запалення чи фіброзу [100]. Сироваткові маркери включають прості показники, такі як кількість тромбоцитів, FIB-4, і більш складні запатентовані системи оцінки, такі як FibroTest/FibroSure (BioPredictive, Франція), FibroMeter (Echosens, Франція). Незважаючи на те, що вони прості у виконанні, ці тести мають обмежену точність у виявленні проміжних стадій фіброзу і, як правило, вважаються менш точними, ніж еластографічні методи [98].

Запропоновано багато неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки (ФП). Для визначення найкращого методу діагностики ЛФ при НАЖХП, проведено системний огляд та метааналіз, щоб порівняти ефективність аспартатамінотрансферази до індексу співвідношення тромбоцитів (APRI), індексу фіброзу-4 (FIB-4), система оцінки BARD, оцінка фіброзу НАЖХП (NFS), FibroScan, еластографія та магнітно-резонансна еластографія (MPE) для діагностики ФП при НАЖХП. Проаналізовано шістдесят чотири статті з загальною кількістю 13046 суб'єктів з НАЖХП. Загальна середня поширеність стеатозу печінки, ФП та цирозу печінки становила 45,0%, 24,0% та 9,4% у пацієнтів з НАЖХП відповідно. При цьому, найвищу діагностичну точність для стадіювання фіброзу у пацієнтів з НАЖХП має MPE та еластометрія, а серед чотирьох неінвазивних простих індексів – NFS і FIB-4, мають найкращі діагностичні показники для виявлення ФП [101].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) наближається до 100% чутливості при виявленні стеатозу печінки, навіть якщо рівень стеатозу становить лише 5,56%. Комп'ютерна томографія (КТ) не є чутливим методом при легкому ступені стеатозу. До того ж, несе додаткове опромінення та має високу вартість, через що вважається, що КТ не є обґрунтованим методом у плановій оцінці НАЖХП [93, 102].

Транзиторна еластографія (ТЕ) широко використовується для оцінки НАЖХП при ЦД II типу через її високу чутливість та специфічність. Проведено аналіз ефективності ТЕ для визначення жорсткості печінки у пацієнтів з ЦД II типу для діагностики НАЖХП, що попередньо мали зміни при УЗД та клініко-біохімічних показниках. Дані показали, що у 20% пацієнтів з ЦД II типу, що мають НАЖХП на УЗД, спостерігався прогресуючий фіброз, що демонструє необхідність ранньої діагностики та лікування НАЖХП при ЦД II типу. Використання ТЕ у поєднанні з іншими сироватковими маркерами може бути ефективним методом для діагностики прогресування фіброзу [35].

Оскільки НАЖХП часто асоціюється з ожирінням та ІР/ЦД II типу, зміна способу життя (дієта та аеробні вправи) та зниження ваги залишаються наріжним каменем лікування [103, 104]. Promrat et al. у рандомізованому контрольованому дослідженні описали наслідки втручання у спосіб життя хворих з НАЖХП: у

пацієнтів, які досягли втрати ваги > 7% від початкової, спостерігалося значне покращення показників стеатозу та показників активності НАСГ у порівнянні з пацієнтами, які втратили > 7% початкової ваги. В іншому дослідженні встановлено, що втрата ваги щонайменше на 10% корелює зі значним покращенням гістологічної оцінки, а також зменшенням НАЖГ, вирішенням НАСГ та регресією ФП [93].

Асоціація з вивчення хвороб печінки, а також Управління з продовольства і медикаментів США ще не схвалила специфічну для НАЖХП терапію для лікування НАСГ [93]. Препарати, потенційно ефективні проти НАЖХП, – це сенсибілізатори інсуліну, метформін та піоглітазон, які знижують окислювальний стрес. Дослідження, проведені на пацієнтах із надмірною вагою або ожирінням з ультрасонографічним діагнозом стеатозу печінки, виявили, що метформін був більш ефективним, ніж лише дієтичне лікування, для полегшення метаболічних порушень при НАЖХП [93, 105]. Піоглітазон, який в осіб із цукровим діабетом використовували протягом 18 місяців у поєднанні з гіпокалорійною дієтою, показав покращення структурних змін печінки значно більше, ніж плацебо. Однак піоглітазон може викликати збільшення маси тіла і підвищену частоту серцевої недостатності. Поточні рекомендації передбачають застосування піоглітазону як у пацієнтів із ЦД II типу, так і у пацієнтів без ЦД II типу [24, 25, 40]. На жаль, застосування тіазолідиндіонів обмежено через можливість розвитку побічних ефектів; росиглітазон був вилучений з ринку. Заява AASLD свідчить про те, що піоглітазон можна використовувати для лікування стеатогепатиту у пацієнтів з підтвердженим біопсією НАСГ, хоча довгострокова безпека та ефективність піоглітазону у цих пацієнтів не встановлена [24, 25, 39, 93, 106].

Статини також пропонуються як лікування, яке може покращити стан печінки при НАЖХП, оскільки застосування статинів асоціюється з меншим ризиком прогресування фіброзу у пацієнтів із захворюваннями печінки іншої етіології. У 2015 році було проведено проспективне когортне дослідження 20 пацієнтів, яким була проведена біопсія підтвердженого стеатогепатиту, які отримували розувастатин та рекомендаціями щодо зміни способу життя. Незважаючи на те, що ІМТ не змінився, автори виявили, що НСГ при повторній біопсії печінки у 19 пацієнтів, це вказує на потенційний сприятливий ефект від терапії статинами [24, 25].

Фібрати є потужними агоністами рецепторів активатора проліфератора пероксисоми (PPAR), і вони можуть значно збільшити печінкове окиснення вільних жирних кислот. Фібрати є привабливим варіантом лікування гіпертригліцеридемії у пацієнтів із НАЖХП, але, як нещодавно підкреслювалося, їх вплив на гістологію печінки незрозумілий [24, 25, 40, 93, 107].

Хоча досі немає загальнозатверджених методів лікування НАЖХП, кілька варіантів лікування продемонстрували ефективність у різних клінічних випробуваннях. Нещодавно опубліковані результати рандомізованого багатоцентрового дослідження порівняння ефективності піоглітазону з ефективністю вітаміну Е та плацебо для лікування недіабетичних пацієнтів з НАЖХП (PIVENS) надали вагомі докази раніше запропонованої ефективності вітаміну Е (і меншою мірою піоглітазону) в індукуванні гістологічного покращення НАСГ [100].

Перспективним препаратом у лікуванні НАЖХП може бути урсодезоксихолева кислота (УДХК). За сучасними уявленнями, УДХК має холеретичну, літолітичну, антиапоптичну, протизапальну, імуномодулюючу, цитопротективну, антифібротичну та гіпохолестеринемічну дію, що проявляються одночасно, оскільки мають різні механізми. Як ми всі знаємо, ЖК є сигнальними молекулами, які можуть активувати спеціальні рецептори, які впливають на метаболізм ЖК та ліпідний обмін. Найбільш вивченими є фарнезоїдний Х-рецептор (FXR) (бере участь у регуляції біосинтезу та транспорту ЖК) та мембранний рецептор Такеда-G-білка 5 (TGR5), які викликають системні ефекти передачі сигналу за межі тканин кишечника та печінки. FXR є ядерним рецептором, а його ендогенний ліганд – ЖК. Зв'язуючись з ЖК в цитоплазмі, FXR транспортується до ядра, де активує експресію багатьох генів. Тому активація FXR позитивно впливає на гомеостаз ліпідів, ЖК та глюкози, зменшуючи запалення пошкодженої печінки та прискорюючи її регенерацію. Активація FXR і TGR5 під дією ЖК призводить до інгібування глюконеогенезу та сприяє синтезу глікогену в печінці, глюкозоопосередкованому вивільненню інсуліну в підшлунковій залозі, збільшенню витрати енергії, особливо в скелетній мускулатурі та коричневій жировій тканині. Під дією ЖК у мозку TGR5-опосередкованого сигнального шляху призводить до відчуття ситості. Основна робота з вивчення ролі FXR в цих процесах

була проведена на мишачих моделях. Експерименти на мишах показали, що стимуляція FXR зменшує тригліцеридемію і рівень тригліцеридів у печінці за допомогою зниження експресії ліпогенних генів і їх регуляторів, включаючи стерол-регулюючий білок-1c (SREBP-1c), синтезу жирних кислот (FASN), і навпаки, дефіцит FXR у мишей призводить до значної гіпертригліцеридемії. Отже, ЖК, зв'язуючись із FXR можуть діяти як метаболічний інтегратор у контролі рівня жиру та глюкози, а також регулювати енергетичний метаболізм, модулюючи експресію генів.

Інші експериментальні дослідження показали, що стимуляція TGR5 індукує секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) ентерохромафінними клітинами, збільшуючи тим самим синтез інсуліну β-клітинами підшлункової залози. Отримані результати дозволяють розглядати стимуляцію TGR5 як мішень для лікування цукрового діабету [102, 104, 108].

Особливий інтерес представляють засоби, що володіють антиоксидантними та антиапоптотичними властивостями, основою яких служать природні метаболіти клітин. Актуальним є вивчення впливу мелатоніну (МТ) – нейрогормону, що виділяється епіфізом, а також клітинами дифузійної нейроендокринної системи (АПУД-системи) на модуляцію метаболічних процесів в організмі [109].

Мелатонін володіє широким спектром біологічної активності, пов'язаної з його універсальною здатністю втручатися в найрізноманітні фізіологічні процеси в організмі людини, в тому числі він здатний змінювати нормальну і патологічно змінену діяльність печінки, відіграючи в останньому випадку виражену протективну роль. МТ проявляє багатосторонні гепатопротекторні властивості при різних видах патології – при порушенні вуглеводного і жирового обміну, холангіопатії, фіброзу, ураження печінки при ішемії, реперфузії, різноманітних токсичних впливах, завдячуючи його антиоксидантній активності. Доведено також здатність МТ впливати на метаболізм вуглеводів, в тому числі й у печінці, що без сумніву, має важливе значення у підтримці енергетичного гомеостазу організму в цілому, і може вказувати на його можливу роль в генезі цукрового діабету. При цьому, моделюючий вплив МТ на печінковий вуглеводний метаболізм виявляється найбільш вираженим при його грубих порушеннях, особливо в умовах цукрового діабету. На різних

моделях експериментального цукрового діабету, як in vivo, так і in vitro продемонстровано антидіабетичні властивості МТ, що базуються на конкурентних відносинах з інсуліном. Ця форма активності забезпечується за допомогою різних типів переважно мембранних МТ рецепторів, виявлених на клітинних елементах підшлункової залози. Реалізація протективного ефекту відбувається, очевидно, двома основними шляхами: на клітинному рівні за рахунок вираженої антиоксидантної дії, та на системному – завдяки хронотропній, ритморганізуючій активності [110].

В інструкціях по застосуванню препаратів МТ серед протипоказань зазначено таке захворювання, як цукровий діабет. Але це вірно лише для цукрового діабету I типу – аутоімунного захворювання, при якому дефіцит гормону інсуліну виникає на фоні підвищеного синтезу МТ в епіфізі. Однак далеко не всі знають, що застосування препаратів МТ показано в разі широко розповсюдженого ЦД II типу, пов'язаного з порушенням чутливості клітин до інсуліну і дисфункцією β-клітин підшлункової залози, що виробляють цей гормон. МТ впливає на функцію цих клітин через мембранні рецептори, які також є у клітинах в деяких структурах мозку і в багатьох периферичних органах. Таким чином відбувається синхронізація вироблення інсуліну та чергування світлого і темного часу доби. Крім того, встановлено, що МТ сприяє відновленню β-клітин в підшлунковій залозі, покращує чутливість тканин до інсуліну і зменшує окислювальний стрес в експериментальних моделях ЦД II типу. Таким чином, цей гормон відіграє важливу роль в регуляції рівня глюкози в крові та секреції інсуліну, тому не дивно, що і ЦД II типу, і супутні йому патології – аліментарне (первинне) ожиріння і метаболічний синдром – розвиваються на фоні порушення/зниження продукції МТ. У хворих на ЦД II типу нормальний циркадний ритм МТ, як правило, відсутній, а його рівень в цілому знижений. Таким чином, всі наявні на сьогодні дані говорять про те, що, хоча в лікуванні ЦД II типу і ожиріння МТ поки широко не використовується, цей новий терапевтичний напрямок має повне право на існування [111].

Нормалізація мікробного складу товстої кишки також може бути одним з елементів ефективного лікування НАЖХП при ЦД II типу. У цьому випадку нормальна функція кишкової мікробіоти необхідна не тільки для підтримки

динамічної регуляції та контролю не тільки осі «кишечник-печінка», а й вісь «кишечник-мозок», особливо таких функцій головного мозку, як тривожність та соціальна поведінка, що вкрай важливо у пацієнтів з ЦД II типу та НАЖХП. Нормалізація кишкової мікробіоти може бути передумовою нормалізації тривожних та депресивних розладів у хворих з різними соматичними захворюваннями, що супроводжуються дисбіозом кишечника. Desbonnet L. et al. (2010) на тваринній моделі продемонстрували антидепресивні властивості саме *Bifidobacterium*. Добре відомо, що більшість антидепресантів діють шляхом підвищення рівня серотоніну, і було показано, що мікробіота може синтезувати серотонін, тим самим впливаючи на його рівень у мозку. Пероральна комбінація пробіотиків підвищувала рівень попередника серотоніну – триптофану – в плазмі щурів, що вказує на те, що цей штам може мати потенціал як антидепресант [112–114]. Пробіотики можуть представляти особливий інтерес у лікуванні захворювань, патогенез яких пов'язаний із дисбіотичними змінами ТК, та захворювань із вираженими психоневрологічними симптомами, а саме, при ЦД II типу та НАЖХП.

Отже, проведений літературний огляд дав змогу встановити, що:

- НАЖХП є надзвичайно поширеною патологією, особливо серед хворих з ЦД II типу та пацієнтів із підвищеним ІМТ;
- основним пусковим механізмом щодо формування НАЖХП є ІР, але, незважаючи на проведені різноспрямовані наукові дослідження, патогенетичні механізми щодо прогресування НАЖХП від стеатозу печінки до НАСГ не до кінця вивчені;
- у хворих на ЦД II типу та НАЖХГ вагомий вплив на прогресування коморбідної патології має порушення функції кишечника, дисбіоз кишечника;
- відсутні однозначні рекомендації щодо неінвазійних методів виявлення НАЖХП, особливо серед хворих на ЦД II типу та порушення ІМТ;
- на даний час не має чіткого регламенту та алгоритму лікування НАЖХП у хворих на ЦД II типу.

Вище наведені чинники й слугували основою для проведення даного наукового дослідження.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет» під нашим спостереженням перебували 186 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради, а також на диспансерному спостереженні за місцем проживання у сімейного лікаря, дільничного терапевта, гастроентеролога чи ендокринолога протягом 2018-2021 років.

Усі дослідження проводилися за згодою пацієнтів (від всіх обстежуваних отримали попередню письмову згоду на проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їхнього проведення відповідала Гельсінській декларації, прийнятій Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2016 рр.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (1986 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та відповідних законів України.

Згідно з поставленою метою, наукове дослідження виконано у два етапи.

На І етапі проведено дослідження особливостей ураження печінки у хворих на ЦД ІІ типу, для цього пацієнтів було розділено на дві групи:

- в І групу ввійшло 110 хворих на ЦД ІІ типу та НАЖХП (вони склали основну групу обстежених). Серед них чоловіків було 62 (56,4%), жінок – 48 (43,6%). Середній вік становив 48,4±5,6 років;
- ІІ групу склали 76 хворих на НАЖХП без ЦД ІІ типу (група порівняння). Серед них чоловіків було 41 (53,9%), жінок 35 (46,1%). Середній вік становив 47,2±6,5 років.

Для ІІ етапу дисертаційного дослідження відібрано лише хворих на ЦД ІІ типу та НАЖХП. Завданням цього етапу було проведення оцінки та визначення ефективності диференційованої патогенетично обґрунтованої терапії відібраних тематичних хворих.

До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб без ЦД ІІ типу і ураження печінки – 12 чоловіків (60,0%), 8 жінок (40,0%). Середній вік складав 47,6±5,8 років.

В обох групах обстежених переважали пацієнти активного, працездатного віку (рис. 2.1). Найчастіше під нашим спостереженням перебували особи віком від 31 до 60 років. При цьому, в обох групах обстежених пацієнтів частіше визначали осіб у віці від 41 до 50 років, а саме – 35,5% серед хворих І групи та 39,5% серед обстежених ІІ групи відповідно. Хворі віком від 61 до 70 років склали лише 6,3% серед пацієнтів І групи та 3,9% серед хворих ІІ групи. Хворі віком від 21 до 30 років також складали лише 10,0% від обстежених І групи та 6,6% від кількості пацієнтів ІІ групи.

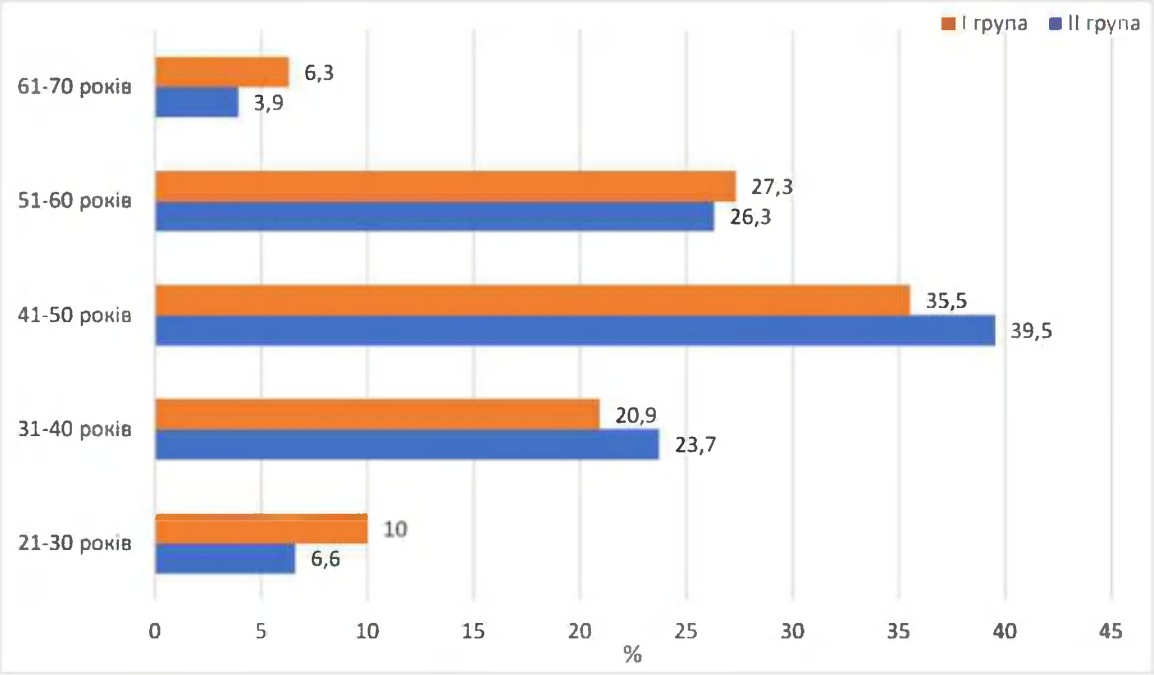

Рис. 2.1. Розподіл обстежених хворих за віком

Серед хворих обох груп переважали жителі міста – 74 (67,3%) хворих І групи та 50 (65,8%) хворих ІІ групи. Жителями села були лише 36 (32,7%) та 26 (34,2%) хворих відповідно.

Після аналізу отриманих результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження хворих обох груп поділено на дві підгрупи, залежно від стадії ураження печінки, а саме:

- в 1.1 та 2.1 підгрупи увійшли 41 та 47 хворих на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ);
- 1.2 та 2.2 підгрупи склали 69 та 29 та хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ).

Результати розподілу наведено на рис. 2.2.

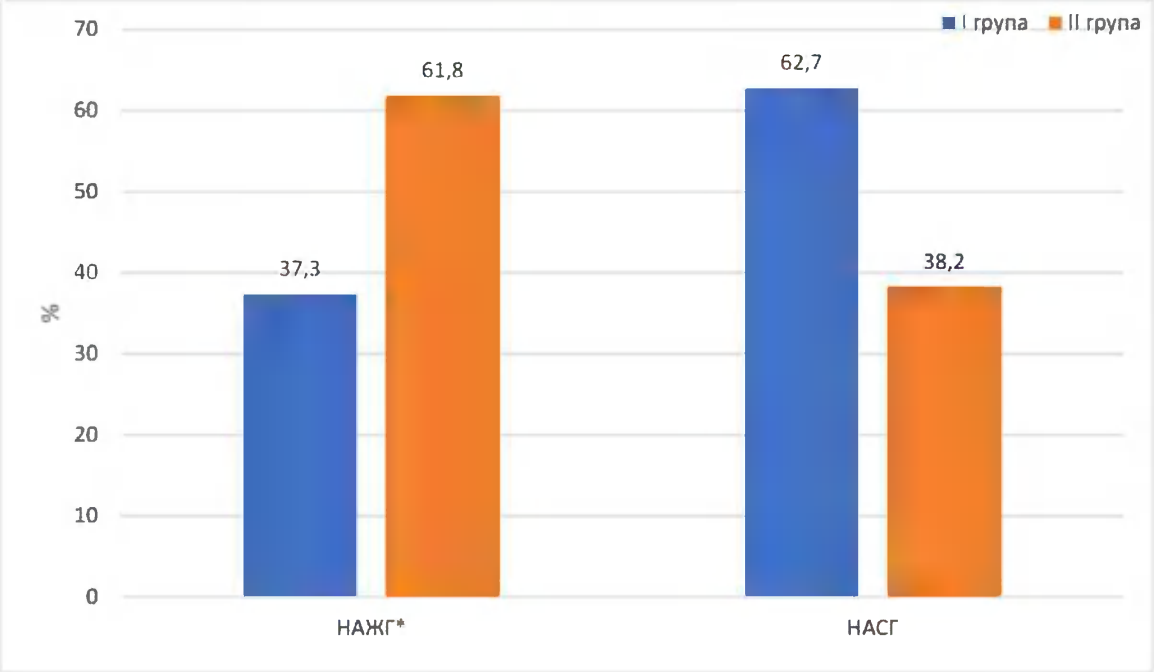

Рис. 2.2. Розподіл обстежених хворих залежно від ступеня ураження печінки

* – p<0,05

Як вказує аналіз отриманих результатів обстеження, у хворих на ЦД II типу ураження печінки частіше виявляється на стадії НАСГ (у 62,7% випадків – p<0,05), тоді як в обстежених хворих II групи (без ЦД II типу) НАЖХП частіше діагностується на стадії НАЖГ (у 61,8% обстежених відповідно – p<0,05)

2.2. Клінічні методи обстеження

Усім обстеженим хворим проведено загальноклінічні обстеження. Вивчались та деталізувались скарги, проводився фізикальний огляд, антропометричні дослідження, аналіз лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Діагноз ЦД II типу ґрунтувався на рекомендаціях International Diabetes Federation (IDF) та уніфікованого клінічного протоколу (Наказ № 1118 МОЗ України від 21.12.2012 р.), а також критеріїв American Diabetes Association (ADA) та European Association for the Study of Diabetes (EASD). Для визначення ступеня компенсації вуглеводного обміну досліджувався рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Діагноз НАЖХП було виставлено відповідно Наказу № 826 МОЗ України від 06.11.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит», а також критеріїв European Association for the Study of Obesity (EASO) та European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016 р.

Критеріями включення пацієнтів до даного дослідження були: пацієнти з ЦД II типу (діагноз верифікований відповідно до вимог клінічного протоколу, середнього ступеня важкості, стадія субкомпенсації з супутнім ураженням печінки); наявність у пацієнтів жіночої та чоловічої статі від 21 до 70 років підтвердженого (клінічно та лабораторно-інструментально) діагнозу неалкогольна жирова хвороба печінки; відсутність іншої клінічно значимої патології, окрім ЦД II типу та НАЖХП.

Критеріями виключення пацієнтів з даного дослідження: пацієнти з ЦД I типу; пацієнти з ЦД II типу у стадії декомпенсації; морбідне ожиріння III ст.; ураження печінки іншої етіології (токсичне, алкогольне, аутоімунне ураження печінки, хронічний вірусний гепатит B, C, D, хвороба Вільсона-Коновалова, гемохроматоз); наявність будь-якої онкопатології; гострі інфекційні захворювання, в тому числі перенесений COVID-19 в анамнезі; туберкульоз легень (активна форма); психічні захворювання, при яких неможливо адекватно оцінити стан здоров'я та підписувати згоду на лікування; вагітність та лактація; неврологічні захворювання, що супроводжуються когнітивним порушенням та когнітивним дефіцитом;

атеросклеротичне ураження судин головного мозку; перенесений гострий інфаркт міокарду, інсульт (в анамнезі); системні автоімунні захворювання.

Отже, I (основну) групу (n=110) обстежених пацієнтів склали хворі на ЦД II типу середнього ступеня важкості (субкомпенсований). В обстежених нами хворих встановлено відсутність гіпоглікемічних реакцій на фоні відносно хорошого самопочуття на фоні наявності клінічних та лабораторно-інструментальних симптомів ураження печінки, характерних для НАЖХП. II групу порівняння (n=76) склали хворі на НАЖХП без ЦД II типу.

При антропометричному дослідженні проведено визначення індексу маси тіла (ІМТ) (ІМТ = маса тіла (кг) / зріст ($м^2$)), окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) та розраховано індекс талія/стегно (ІТС) (ІТС = ОТ / ОС).

За отриманими даними, згідно з рекомендаціями ВООЗ, пацієнтів розподілили за визначеним ІМТ, таким чином: 16,0 і < – відповідало вираженому дефіциті ваги тіла; від 16,0 до18,5 – недостатній вазі тіла; від 18,0 до 24,9 – нормальній вазі тіла; від 25,0 до 29,9 – надмірній вазі тіла; від 30,0 до 34,9 – ожиріння I ст.; від 35,0 до 39,9 – ожиріння II ст.; 40,0 і > – ожиріння III ст. (морбідне ожиріння).

2.2.1. Лабораторні методи дослідження

Вимірювальна апаратура, що використовувалась при виконанні наукового дослідження, була стандартизована.

Показники загального аналізу крові визначали, використовуючи автоматичний гематологічний аналізатор «PCE-210» фірми «ERMA Inc.» (Японія) відповідно до методики виконання. Показники біохімічного аналізу крові – активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), рівень загального білірубіну та його фракцій, показник білкових фракцій та загального білка, активність γ-глутамілтрансферази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ), рівень тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛВНЩ), сечової кислоти (СК), глюкози – визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора типу «GBG ChemWell 2910» фірми «Awareness Techology Inc.» (США) та

напівавтоматичного біохімічного аналізатора «BA-88A» фірми «Mindray» (Китай), а також за загальноприйнятою ручною методикою. За формулою А.М. Клімова вираховували коефіцієнт атерогенності (КА):

КА = (загальний ХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ (2.1)

Всім обстеженим пацієнтам проводили визначення маркерів вірусів гепатитів B, C і D з використанням тест-систем фірми «Human GmbH» (Німеччина) для імуноферментного аналізу (ІФА) на апараті «HumaReader» фірми «Human GmbH» (Німеччина).

За допомогою хромогенного аналізу на апараті «Sysmex 500» та «Sysmex 560» фірми «Sysmex» (Японія), використовуючи реактиви фірми «Siemens Healthineers AG» (Німеччина), проводили визначення рівнів фактора фон Віллебранда, аполіпопротеїну, інсуліну, С-пептиду, HbA1c.

Розраховували індекс інсулінорезистентності (HOMA-IR – homeostasis model assessment method for insulin resistance) за формулою:

HOMA-IR = (глікемія натщесерце (ммоль/л) · інсулін натщесерце (мкОД/л)) / 22,5 (2.2)

В нормі індекс не перевищує 2,5.

У сироватці крові методом ІФА проводили визначення показників ендотеліну-1 (ЕТ-1) за допомогою тест-систем фірми «Biomedica» (Австрія), Р-селектину з використанням тест-системи фірми «eBioscience» (Австрія), а також у сироватці крові та калі досліджували рівень α_1-антитрипсину з використанням тест-системи фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина).

Обстеженим хворим проведено визначення ступеня ураження печінки із використання онлайн калькуляторів, а саме:

1. NAFLD fibrosis score (NFS) – при якому враховували вік хворих (в роках), показник індексу маси тіла (кг/м^2), наявність порушення толерантності до глюкози чи ЦД, рівень АЛТ (U/L), АСТ (U/L), альбуміну (г/л) та кількість тромбоцитів (х 10^9/л) [115].

При цьому показник відповідає:

- < -1.455 – предиктор відсутності значного фіброзу (F0-F2 фіброз);
- від ≤ -1.455 до ≤ 0.675 – невизначений бал;
- > 0,675 – предиктор наявності значного фіброзу (фіброз F3-F4).

2. Fibrosis 4 calculator (FIB-4) – у формулі враховується вік пацієнта (в роках), рівень АЛТ (U/L), АСТ (U/L) та кількість тромбоцитів (х 10^9/л) [116].

При цьому показник відповідає:

- < 1,45 – мала вірогідність фіброзу (близько 90%);
- > 3,25 – велика вірогідність фіброзу (близько 90%).

3. Фібротест – враховується вік (в роках), стать хворого, рівні γ-глутамілтрансферази (Од/л), аполіпопротеїну (г/л), α_2-макроглобуліну (г/л), загального білірубіну (мкмоль/л), гаптоглобіну (г/л) [117].

Для дослідження ступеня ураження, а також визначення активності патологічного процесу в печінці обстеженим хворим проведено ліцензований тест ФіброМакс, що включає: ФіброТест (FibroTest – FT) – для кількісної оцінки ступеня фіброзу; СтеатоТест (SteatoTest – ST) – для кількісної оцінки стеатозу; АктіТест (ActiTest – AT) – для кількісної оцінки некрозозапальної активності в печінці; НешТест (NashTest – NT) – для діагностики неалкогольного стеатогепатиту; ЕшТест (AshTest) – для діагностики алкогольного стеатогепатиту.

2.2.2. Визначення рівнів вільних амінокислот сироватки крові в обстежених хворих

Кількісне визначення рівнів вільних амінокислот (ВАК) у сироватці крові проводили за методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії в ізократичному режимі елюювання з електрохімічним детектуванням (І.Н. Краснова et al., 2000) [118]. Для хроматографії використовувався рідинний хроматограф

«Міліхром» (Росія) з електрохімічним детектором. Потенціал електрода становив +0,75 і +0,85 В. Металеву колонку (250*4,0 мм) заповнювали сорбентом Сферисорб ODS з розміром частинок 5 мкм. Рухома фаза містить 18 об.% метанолу, 0,01 М гідрофосфату натрію, 0,01 М дигідрофосфату натрію, 0,002 М ЕДТА.

2.2.3. Дослідження кількісного та якісного складу мікрофлори товстого кишечника в обстежених хворих

Для дослідження кількісного та видового складу мікрофлори ТК проводили забір фекалій у сухий стерильний посуд в кількості 5-6 грамів та доставляли до бактеріологічної лабораторії не пізніше 2-ох годин після відбору без використання консервантів. Посів проводили на стандартний набір диференційно-діагностичних та елективних поживних середовищах для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів методом посіву десятикратних розведень (10^{-1}-10^{-9}).

Оцінку порушення якісного та кількісного складу мікрофлори ТК проводили за допомогою уніфікованої робочої класифікації дисбактеріозу кишечника Куваєвої-Ладодо (1991 р.), згідно з якою виділяють 4 фази дисбіотичних розладів:

1. Латентна –зниження на 1-2 порядки концентрації *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, а також появою до 20% лактозонегативних варіантів *E. coli*;

2. Пускова –зниження рівня *Bifidobacterium* нижче 10^7/г, збільшенням концентрації *E. coli*, появою окремих видів умовно-патогенної флори: *S. aureus* – близько 10^3/г, *Candida albicans* – близько 10^4/г, *P. vulgaris* або *P. mirabilis* – близько 10^5/г;

3. Фаза агресії аеробної мікрофлори – подальше зниження кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, вираженою кишковою дисфункцією, активним приростом агресивної аеробної флори та підвищенням концентрації умовно-патогенної флори до 10^7/г;

4. Фаза асоціативного дисбіозу – різке розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, часто ентеропатогенних форм, різким зниженням функцій кишкової флори.

2.2.4. Інструментальні методи дослідження

2.2.4.1. Ультразвукові методи обстеження

2.2.4.1.1. Ультразвукова діагностика органів гепатопанкреатобіліарної системи

Ультразвукову діагностику (УЗД) органів гепатобіліарної системи проводили на апараті «Aloka ProSound 3500 SX (SSD-3500)» фірми «Hitachi Aloka Medical Ltd.» (Китай), використовуючи конвексний, абдомінальний датчик «Aloka UST-9123» фірми «Hitachi Aloka Medical Ltd.» (Китай). Метод дозволяє визначити розміри печінки, селезінки, підшлункової залози, жовчовивідних шляхів, їх контури, ехогенність та структуру, наявність вільної рідини у черевній порожнині та орієнтовну її кількість. Обстеження пацієнтів проводилося натщесерце.

2.2.4.1.2. Еластометрія печінки

Всім обстеженим хворим виконано еластометрію печінки (ЕП) на апараті «Acuson S2000» фірми «Siemens Healthineers AG» (Німеччина), з конвексним датчиком. Дослідження проводили у горизонтальному положенні пацієнта натщесерце. Для визначення ступеня фіброзу печінки був використаний УЗ-режим еластометрії. Пацієнтам проводили 5 повних вимірювань, а їх медіана використовувалася в якості остаточного показника жорсткості печінки. Ступінь фіброзу печінки визначався за шкалою METAVIR в коефіцієнті жорсткості (кПа) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Оцінка результатів еластометрії печінки

Показник			
	Стадії фіброзу за шкалою METAVIR	кПа	м/с
Норма	F0	2,0-4,5	0,81-1,23
Незначний фіброз	F1	4,5-5,7	1,23-1,37
Помірний фіброз	F2	5,7-8,8	1,37-1,68
	F3	8,8-12,0	1,68-2,0

Значний фіброз	F4	12,0-21,0	2,0-2,64
Виражений фіброз	F4	25,0	2,64->

2.2.4.1.3. Ультразвукове дуплексне сканування судин шиї

Стан кровотоку в судинах мозку визначали за допомогою ультразвукового дуплексного сканування екстракраніального відділу зовнішньої сонної артерії (ЗовСА), середньої мозкової артерії (СМА), загальної сонної артерії (ЗагСА), екстракраніального відділу внутрішньої сонної артерії (ВСА), вертебральної артерії (ВА), очної артерії (ОА) на апараті «HDI-1500» фірми «Philips» (США). Використовувався датчик для сканування з частотою 3,5 МГц та пакет прикладних програм для нього. При цьому визначали середню за часом максимальну швидкість кровотоку (ТАМХ) та пікову систолічну швидкість (ПСШ) в досліджуваних судинах.

Для диференціальної діагностики атеросклеротичних змін у судинах головного мозку в обстежених пацієнтів проводили вимірювання товщини комплексу інтима-медіа задньої стінки ЗагСА. Норма товщини комплексу інтима-медіа для всіх категорій пацієнтів складає менше ніж 1,0 мм. Якщо показник товщини комплексу інтима-медіа в обстежених пацієнтів задньої стінки ЗагСА перевищував 1,0 мм, хворих виключали з дослідження.

2.2.4.2. ^{13}С-метацетиновий дихальний тест

Всім обстеженим хворим для визначення ступеня ураження печінки проводили ^{13}С-метацетиновий дихальний тест (^{13}С-МДТ). Під час тесту було отримано 10 дихальних проб: початкову – перед тестовим сніданком (75 мг ^{13}С-метацину, розчиненого в 200 мл фруктового чаю без цукру, температура чаю була 35-40°С), а також 6 дихальних проб за першу годину (з інтервалом у 10 хвилин) та 3 дихальні проби – за другу годину (з інтервалом у 20 хвилин). Аналіз дихальних проб проводили на інфрачервоному спектроскопі «IRIS» фірми «IZINTA» (Угорщина). Результати, які були отримані при аналізі, представлені в графічній формі. Висновки про функціональний стан печінки отримали на основі співвідношення кривої сумарної концентрації $^{13}CO_2$ протягом 120 хвилин дослідження з кривими, що були отримані

при дослідженні здорових осіб, які відображають верхню і нижню межі норми до результатів обстежених пацієнтів. Чутливість і специфічність ^{13}С-МДТ складає більше 99% [119].

2.2.4.3. Визначення дисфункції ендотелію в обстежених хворих

Для дослідження стану судинного ендотелію та визначення її дисфункції визначали ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) на плечовій артерії (ПА) за методикою, яка була запропонована D. Celermajer [120]. Ультразвукове дуплексне сканування ПА виконували у двовимірному режимі сканування з одночасним записом електрокардіограми (ЕКГ) на апараті «HDI-1500» фірми «Philips» (США), використовуючи імпульсно-хвильовий доплерівський датчик 2,5, 5 та 10 МГц фірми «Zonarae» (США). Під час фази діастоли визначали діаметр ПА в В-режимі. Зміну швидкості кровотоку аналізували в доплер-режимі до і під час проби з реактивною гіперемією. Наявність ДЕ визначали при достовірно меншому розширенні ПА на реактивну гіперемію, ніж при прийомі нітрогліцерину.

2.3. Методи анкетування обстежених хворих

Обстеженим хворим на НАЖХП у поєднанні з ЦД II типу та без ЦД II типу, а також особам з групи контролю до та після лікування проведено дослідження функції центральної нервової системи (ЦНС) за допомогою наступних тестів:

1. Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) – скринінг м'яких когнітивних порушень. За допомогою даної шкали оцінюються такі когнітивні функції, як: увага і концентрація, виконавчі функції, пам'ять, мова, оптико-просторова діяльність, концептуальне мислення, рахунок і орієнтованість. Максимальна кількість балів за даною шкалою – 30.

2. Коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination – MMSE) – використовується для оцінки стану когнітивних функцій. Максимальний показник в цьому тесті 30 балів, що відповідає найбільш високим когнітивним здібностям.

3. Методика «Запам'ятовування 10 слів», Лурія А.Р. (дослідження слухомовної пам'яті) – для оцінки стану слухової пам'яті на слова, втомлюваності, активності уваги, запам'ятовування, збереження, відтворення довільної уваги. За допомогою даної методики визначають слухову короткочасну та довготривалу пам'ять. Нормою вважається об'єм запам'ятованих одиниць 7±2 слів.

4. Бостонський тест на стресостійкість – розроблений вченими Медичного центру Університету Бостона. Нормальною реакцією на стресові ситуації вказує сума балів 10 і менше.

5. Тест Бентона на орієнтацію ліній – Benton, Hamsher, Varney and Spreen, 1983 – оцінює просторове сприйняття. Використовується в патопсихологічній діагностиці при підозрі на наявність органічних пошкоджень мозку, а також при уточненні ступеню їх тяжкості.

6. Тест Шульте – використовується для обстеження відволікання, переключення, розподілу, зосередження уваги обстежених. Дозволяє визначити працездатність (вробленість, виснаженість), наявність або відсутність розладів уваги. Враховується час виконання тесту (середня норма – 40-42 секунд).

7. Тест «Малювання годинника» – для оцінки когнітивних порушень та їх вираженості, а також можливих неврологічних і психічних розладів. Результат оцінюється по 10 бальній шкалі. Чим нижчий бал, тим більше виражений когнітивний дефіцит.

8. Вісконсінський тест сортування карток (Wisconsin Card Sorting Test – WCST) – розроблений Естой Бергом і Девідом Грантом у 1948 році – дозволяє оцінити такі когнітивні функції, як: здатність до виділення абстрактних категорій (forming abstract concepts); здатність до перемикання уваги при зміні категорії (shifting set); здатність до концентрації уваги на виділеній категорії (maintaining set); здатність до використання зворотного зв'язку (feedback utilization). Оцінка результатів – це абсолютна та відносна кількість розпізнаних категорій, спроб, помилок і персеверативних помилок.

9. Шкала тривоги Спілбергера (State-Trait Anxiety Inventory – STAI) – розроблена Ч.Д. Спілбергером у 1972 році та модифікована Ю.Л. Ханіним у 1976 році

– дозволяє шляхом самооцінки визначити рівень тривожності на даний час (реактивна тривожність як стан) і особистої тривожності (як сталої характеристики людини). Результати оцінювали наступним чином: 30 і < – низька; від 31 до 45 – помірна; 46 і > – висока тривожність.

10. Шкала депресії Бека (Beck's Depression Inventory – BDI) – дозволяє охарактеризувати емоційну сферу пацієнтів. Результати оцінювали наступним чином: від 0 до 13 – нормальний стан; від 14 до 19 – легка депресія; від 20 до 28 – помірна депресія; від 29 до 63 – важка депресія.

11. Шкала Занга для самооцінки депресії (Zung Self-Rating Depression Scale – ZSDS) – розроблена Zung V. у 1965 році – використовується для виявлення і кількісної оцінки вираженості депресивних розладів при різних соматичних захворюваннях. Результати оцінювали наступним чином: від 20 до 49 – нормальний стан; від 50 до 59 – легка депресія; від 60 до 69 – помірна депресія; 70 і > – тяжка депресія.

12. Торонтська алекситимічна шкала (Toronto Alexithymia Scale – TAS) – призначена для оцінки трьох основних якостей алекситимії: труднощі у визначенні та описі власних переживань; складність у проведенні розбіжностей між почуттями та тілесними відчуттями; сфокусованість більшою мірою на зовнішні події, ніж на внутрішніх переживаннях. За даними авторів методики «алекситимічний» тип отримує 74 балів і >, «неалекситимічний» – 62 бали і <.

Нейропсихометричне тестування проводили з інтервалом у 2-3 години для відновлення уваги та концентраційної здатності в обстежених хворих.

2.4. Характеристика методів лікування в обстежених хворих

Відповідно II етапу дисертаційного дослідження для призначення диференційованих схем лікування та оцінку їх ефективності для лікування відібрано лише хворих на ЦД II типу та НАЖХП.

Надання медичної допомоги хворим проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України (надання медичної допомоги хворим на ЦД II типу від 21.12.2012 р. № 1118 та надання медичної допомоги хворим на НАЖХП від

06.11.2014 р. № 826), а також відповідно до протоколів. Для контролю рівня глюкози у сироватці крові пацієнтам із ЦД II типу призначали пероральний цукрознижувальний препарат метформін в індивідуальному дозуванні на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя.

Всім обстеженим хворим на ЦД II типу та НАЖХП (I група) та НАЖХП без ЦД II типу (II група) в складі базисного лікування призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) «Урсофальк» (фірми «Др. Фальк Фарма ГмБХ», Німеччина) із розрахунку 20 мг/кг ваги тіла. Також хворим призначено 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат по 100 мг 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 2-ох тижнів з наступним переходом на прийом перорального препарату по 300 мг 1 раз на добу протягом 6 тижнів. Для корекції дисбіозу ТК всім хворим призначено рифаксимін «Альфа нормікс» (фірми «Альфасігма С.п.А.», Італія) по 400 мг 2 рази на день 7 днів.

Відповідно II етапу наукового дослідження хворих I групи по підгрупах поділено на класи А та В, залежно від призначеного комплексного лікування, що пацієнти отримували на фоні БТ:

- 1.1 А підгрупа (n=20) та 1.2 А підгрупа (n=30) хворих отримували лише БТ протягом 1 місяця;
- 1.1 В підгрупа (n=21) та 1.2 В підгрупа (n=39) хворих на фоні БТ додатково призначено комбінований пробіотик до складу якого входять *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium spp.* (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*), *Saccharomyces boulardii*, сухий екстракт квіток ромашки аптечної, інулін («Опефера», фірми «Word Medicine») по 1 капсулі 3 раз на добу. Лікування комбінованим пробіотиком продовжували 1 місяць. Також хворим даних підгруп призначено препарат МТ («Віта-мелатонін», фірми «Київський вітамінний завод») в дозуванні 3 мг 1 раз на добу за 30 хвилин перед сном протягом 1 місяця.

2.5. Статистичні методи дослідження

Отримані цифрові дані опрацьовано за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA for Windows 10.0 (фірми «StatSoft Inc.», USA) та Microsoft Excel 2000. При цьому визначали тип розподілу даних, вірогідність отриманих результатів, дескриптивні показники та інші методи статистичного аналізу.

Проводили визначення відповідності даних нормальному розподілу, використовували аналіз гістограм, порівняння середньої арифметичної, критерій Колмогорова-Смірнова, моди та медіани. Для показників, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), максимальне та мінімальне значення, величину стандартного відхилення (s), середню похибку (M±m) та вірогідність відмінностей між отриманими даними, які оцінювали з використанням коефіцієнта Стьюдента (t). Для непараметричних величин використовували коефіцієнт Пірсона та тест Мана-Уітні. Для підтвердження чи спростування «нульової гіпотези» використовували величину ймовірності похибки (p). За вірогідну приймали різницю при $p<0,05$. За допомогою кореляційного аналізу за методом Пірсона визначали коефіцієнт кореляції (r).

РОЗДІЛ 3
УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ ПОРУШЕНЬ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

3.1 Клінічні особливості ураження печінки у хворих на ЦД II типу

Клінічно ураження печінки у хворих на ЦД II типу проявлялось переважно вираженою загальною слабкістю, сонливістю, в окремих випадках – дискомфортом та важкістю в правому підребер'ї та диспептичними проявами. Результати наведено на рис. 3.1.

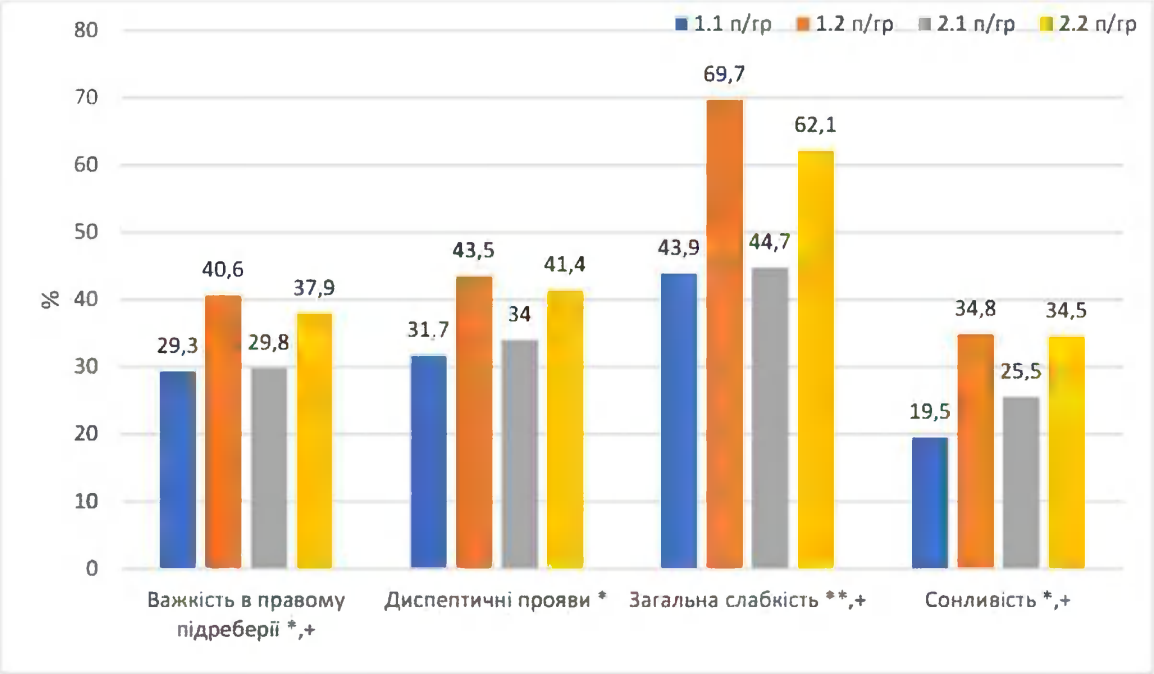

Рис. 3.1 Клінічні прояви ураження печінки у обстежених хворих

Примітка: різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; різниця між показниками в обстежених хворих 2.1 та 2.2 підгрупи статистично достовірна: + – $p<0,05$.

Встановлено достовірну різницю між вираженістю клінічних ознак та стадією ураження печінки в обстежених хворих обох груп. При цьому, більш виражені клінічні симптоми встановлено на стадії неалкогольного стеатогепатиту, як у хворих на ЦД II типу, так і без нього. Поряд з цим, слід зазначити, що клінічні ознаки ураження печінки в обстежених мають частіше неспецифічний характер.

Провідною скаргою у хворих обох груп була загальна слабкість, яка мала місце у 69,7% обстежених 1.2 підгрупи (p<0,01) та у 62,1% хворих 2.2 підгрупи (p<0,05) відповідно. Важкість та дискомфорт у правому підребер'ї виявлено у 40,6% хворих 1.2 та у 37,9% обстежених хворих 2.2 підгрупи – p<0,05, а диспептичні прояви, такі як гіркота у роті, періодична нудота – у 43,5% та у 41,4% пацієнтів відповідно (p<0,05). На сонливість також частіше скаржились хворі обох груп із НАСГ, а саме – 34,8% обстежених 1.2 підгрупи та 34,5% хворих 2.2 підгрупи (p<0,05). Отже, аналіз отриманих результатів дає змогу стверджувати, що у хворих на ЦД II типу відсутні специфічні клінічні ознаки, які б вказували на ураження печінки. При цьому, ці скарги частіше мають місце у хворих на НАЖХП на стадії НАСГ як у хворих на ЦД II типу, так і без ЦД II типу.

При антропометричному дослідженні встановлено збільшення ІМТ у переважної більшості обстежених нами хворих обох груп, що проявлялось збільшенням ІМТ, а також індексу талія/стегно (ІТС) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники антропометричного дослідження в обстежених

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		1.1 п/гр (n=41)	1.2 п/гр (n=69)	2.1 п/гр (n=47)	2.2 п/гр (n=29)
ІМТ, кг/м^2	20,7±1,12	37,41±1,77*	39,47±2,89**	32,15±2,26*	34,12±2,15*
ІТС, ум.од.	0,83±0,57	1,33±0,45	1,36±0,21	1,21±0,41	1,28±0,34

Примітка: різниця між показниками у хворих та контрольної групи достовірна: * – p<0,05; * – p<0,01.

Аналіз результатів антропометричного дослідження вказує, що у хворих 1.2 підгрупи показник ІМТ максимально збільшений у порівнянні з даними контрольної групи та складає 39,47±2,89 кг/м^2 – p<0,01, а мінімальне відхилення від норми встановлено у хворих 2.1 підгрупи (його збільшення до 32,15±2,2 кг/м^2 – p<0,05).

Як наведено на рис. 3.2, у хворих на НАЖГ як у групі хворих без ЦД II типу, так і серед обстежених з поєднанням з ЦД II типу (1.1 та 2.1 підгрупи) переважали

особи з надмірною вагою тіла, а саме 41,5% у 1.1 підгрупі та 38,3% у 2.1 підгрупі. Також при НАЖГ в обох підгрупах обстежених майже з однаковою частотою встановлено ожиріння I ст. (у 29,3% хворих 1.1 підгрупи та у 31,9% обстежених хворих 2.1 підгрупи відповідно).

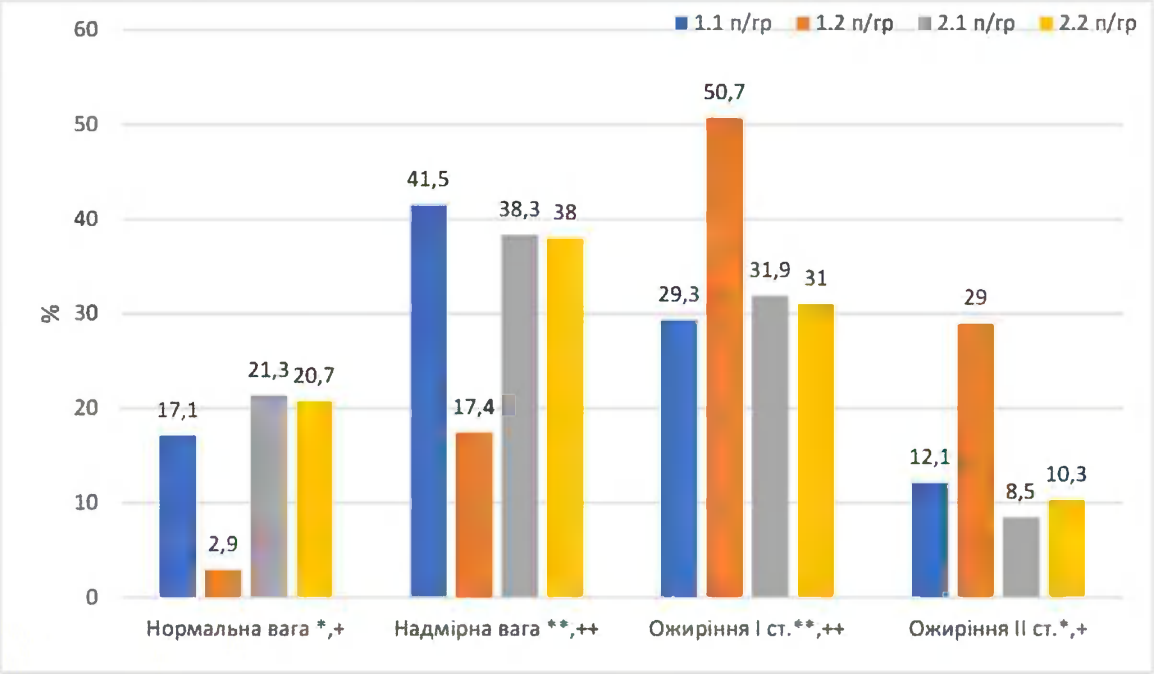

Рис. 3.2. Розподіл обстежених хворих залежно від показника ІМТ

Примітка: різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.2 та 2.2 підгрупи статистично достовірна: + – p<0,05; + – p<0,01.

Нормальна вага тіла визначалась частіше у хворих без ЦД II типу, а також у пацієнтів при поєднанні НАЖГ та ЦД II типу. У пацієнтів із НАСГ та ЦД II типу (1.2 підгрупа) – лише у 2,9% випадків обстежених діагностовано нормальну масу тіла (p<0,05). Звертає на себе увагу, що у хворих на НАСГ та ЦД II типу (1.2 підгрупа) частіше діагностовано ожиріння I та II ст. (у 50,7% та у 29,0% обстежених відповідно – p<0,01). При цьому, у хворих 2.2 підгрупи (НАСГ без ЦД II типу) найчастіше констатувалася надмірна вага тіла, а ожиріння II ст. у 2.2 підгрупі обстежених діагностовано лише у 10,3% випадків.

Проведення біохімічного аналізу крові дало змогу визначити функціональний стан печінки, а також встановити наявність порушення пуринового обміну, синдрому холестазу в обстежених хворих (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники біохімічного аналізу крові в обстежених

Показник	Обстежені				
	Контрольна група (n=20)	1.1 п/гр (n=41)	1.2 п/гр (n=69)	2.1 п/гр (n=47)	2.2 п/гр (n=29)
АЛТ, ОД/л	22,6±1,5	52,5±4,1 *,++	164,9±5,1 **	48,1±2,2 *,++	145,3±3,7 **
АСТ, ОД/л	24,3±2,5	32,1±2,8 ++	98,0±2,7 **	27,5±1,7 +	77,6±3,8 **
ЗБ, ммоль/л	12,7±0,9	24,7±2,0 *	28,9±1,1 *	18,9±1,7	26,1±0,9 *
ЛФ, ммоль/л	72,6±3,4	112,8±4,2 *	132,1±5,0 **	98,7±3,3+	128,7±4,2 *
ГГТ, ОД/л	37,2±4,1	102,7±4,5 **,+	138,5±3,8 **	76,3±5,0 *,+	122,7±4,0 **
СК, ммоль/л	223,2±4,7	340,1±5,6 *	378,7±5,5 **,^	280,6±4,9 +	339,7±10,2 *
СРП, мг/л	5,3±0,8	10,7±0,9*	12,7±1,0*	8,6±0,8	10,2±0,8*

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між ноказниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгруни, а також 2.1 та 2.2 нідгруп достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; різниця між ноказниками у обстежених хворих 1.2 та 2.2 нідгруни статистично достовірна: ^ – p<0,05.

Встановлено статистично достовірне, в порівнянні з контролем, підвищення рівня АЛТ (в 7,3 рази у хворих 1.2 та в 6,4 рази у хворих 2.2 підгрупи – p<0,01) та АСТ (в 4,0 рази у хворих 1.2 та в 3,2 рази у хворих 2.2 підгрупи – p<0,05) у сироватці крові. У хворих на НАЖГ (1.1 та 2.1 підгрупи) також виявлено статистично достовірне збільшення (порівняно з контрольною групою) рівня АЛТ та АСТ у сироватці крові (p<0,05), але значення не виходили за межі референції. Більш

виражені зміни виявлено у хворих на ЦД II типу з ураженням печінки (I група обстежених пацієнтів), а саме: у хворих 1.2 підгрупи рівень АЛТ на 112,4±1,0 ОД/л перевищував такий показник у хворих 1.1 підгрупи ($p<0,01$). Активність АСТ також на 65,9±0,1 ОД/л перевищував такий показник у хворих 1.1 підгрупи ($p<0,05$). У пацієнтів II групи також виявлено схожі зміни, але менш виражені, ніж при поєднанні ЦД II типу та ураження печінки.

Аналіз показників біохімічного аналізу крові дав змогу виявити наявність холестатичного синдрому у всіх підгрупах обстежених пацієнтів, що проявилось статистично достовірним підвищенням рівня загального білірубіну, лужної фосфатази та ГГТ у сироватці крові. Максимальне відхилення від норми встановлено серед обстежених хворих на ЦД II типу та НАСГ (1.2 підгрупа) – збільшення концентрації ЗБ до 28,9±1,1 ммоль/л (при нормі 12,7±0,9 ммоль/л – $p<0,05$), ЛФ – до 132,1±5,0 ммоль/л (при нормі 72,6±3,4 ммоль/л – $p<0,01$), ГГТ – до 138,5±3,8 ОД/л (при нормі 37,2±4,1 ОД/л – $p<0,01$).

Також в обстежених нами хворих на ЦД II типу та ураження печінки діагностовано підвищення рівня С-реактивного протеїну (СРП) – маркера гострої фази системного запалення та тканинної деструкції. При цьому, у хворих на ЦД II типу як при НАЖГ, так і при НАСГ виявлено його зростання (до 12,7±1,0 мг/л та до 10,7±0,9 мг/мл – $p<0,05$) у порівнянні з відповідним показником контрольної групи (5,3±0,8 мг/мл). У хворих II групи (НАЖХП без ЦД II типу) збільшення СРП діагностовано лише на стадії ураження печінки, що відповідає НАСГ (2.2 підгрупа обстежених пацієнтів).

У всіх обстежених нами хворих мало місце порушення пуринового обміну, на що вказує збільшення рівня сечової кислоти у сироватці крові. Максимальне підвищення рівня СК у сироватці крові виявлено у хворих на ЦД II типу у поєднанні з НАСГ (до 378,7±5,5 ммоль/л – $p<0,01$), а мінімальне – у хворих на НАЖГ без ЦД II типу. (лише до 280,6±4,9 ммоль/л при нормі 223,2±4,7 ммоль/л – $p>0,05$).

Подальший аналіз отриманих даних вказує, що у всіх хворих на НАЖХП та ЦД II типу має місце порушення ліпідного профілю – табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Показники ліпідного обміну у сироватці крові в обстежених

Показник	Обстежені				
	Контрольна група (n=20)	1.1 п/гр (n=41)	1.2 п/гр (n=69)	2.1 п/гр (n=47)	2.2 п/гр (n=29)
ТГ, ммоль/л	1,17±0,09	2,29±0,22 **	2,47±0,31 **	2,08±0,28 *	2,32±0,17 **
ЗХ, ммоль/л	4,62±0,78	7,11±0,26**	7,38±0,36**	6,98±0,38*	7,05±0,22*
ЛПНЩ, ммоль/л	1,72±0,44	3,21±0,44**	3,49±0,21**	3,07±0,11*	3,06±0,18*
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,57±0,07	1,26±0,15 **	1,88±0,17 **,+,^	1,05±0,14 *	1,22±0,26 **
ЛПВЩ, ммоль/л	1,85±0,07	1,06±0,06*	1,01±0,07*	1,27±0,11	1,18±0,08*
КА	1,53±0,24	5,74±0,28 **,^	6,23±0,36 **,+,^	4,51±0,23*	5,02±0,49 **,+

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи, а також 2.1 та 2.2 підгруп достовірна: + – p<0,05; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 2.1, а також 1.2 та 2.2 підгрупи статистично достовірна: ^ – p<0,05.

Встановлено максимальне підвищення рівня тригліцеридів (у 2,1 рази – p<0,01), загального холестерину (у 1,6 рази – p<0,01), ЛПНЩ (в 2,0 рази – p<0,01), а також ЛПДНЩ (в 3,3 рази – p<0,01), що супроводжувалось зниженням рівня ЛПВЩ (в 1,8 рази – p<0,05) у сироватці крові у хворих на ЦД II типу та НАСГ (1.2 підгрупа обстежених). Коефіцієнт атерогенності також був найвищим у підгрупі хворих на ЦД II типу та НАСГ, і складав 6,23±0,36 – p<0,01, а також – у хворих на НАЖГ та ЦД II типу (встановлено його достовірне підвищення до 5,74±0,28 у пацієнтів 1.1 підгрупи). У хворих на НАЖХП без ЦД II типу незалежно від стадії ураження печінки (чи НАЖГ чи НАСГ) діагностовано достовірне підвищення КА – до 4,51±0,23 у хворих 2.1 підгрупи – p<0,05 та до 5,02±0,49 у пацієнтів 2.2 підгрупи відповідно (p<0,01).

Звертає на себе увагу той факт, що у хворих на ЦД II типу та НАЖГ показники ліпідного обміну майже не відрізнялись від таких у хворих на НАСГ без ЦД II типу (2.2 підгрупа). Отже, поєднання таких двох метаболічно індукованих захворювань, як ЦД II типу та НАЖХП є взаємообтяжуючими станами щодо прогресування уражень внутрішніх органів, в тому числі печінки

Дослідження вуглеводного обміну в обстежених нами хворих підтвердив діагноз ЦД II типу в обстежених I групи – табл. 3.4

Таблиця 3.4

Показники вуглеводного обміну у сироватці крові в обстежених

Показник	Обстежені				
	Контрольна група (n=20)	1.1 п/гр (n=41)	1.2 п/гр (n=69)	2.1 п/гр (n=47)	2.2 п/гр (n=29)
Глюкоза в крові, ммоль/л	4,53±0,21	9,41±0,12*	9,66±0,19*	5,24±0,12^	5,18±0,22^
HbA1c,%	4,19±0,27	8,66±0,19*,^	8,70±0,23*,^	5,02±0,18	5,10±0,15
Інсулін, Од/л	8,51±0,74	18,18±0,86*	23,45±1,06*,+	20,03±1,47*	23,67±1,09*
С-пептид, нг/мл	4,05±0,23	11,17±0,54*	12,04±0,77*	11,86±0,33*	12,09±0,75*
HOMA-IR	1,61±0,34	7,51±0,41*,^	9,83±0,45*,+,^	4,56±0,27*	5,60±0,35*,+

Примітка: між ноказниками контрольної груни та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 нідгруни, а також 2.1 та 2.2 нідгрун достовірна: + – p<0,05; різниця між ноказниками у обстежених хворих 1.1 та 2.1, а також 1.2 та 2.2 нідгрупи статистично достовірна: ^ – p<0,05.

Детальний аналіз показників вуглеводного обміну дав змогу встановити, що у хворих II групи (НАЖХП без ЦД II типу) рівень цукру у сироватці крові та HbA1c знаходяться в межах норми. Поряд з цим, діагностовано збільшення рівня інсуліну та

С-пептиду із максимальним відхиленням від норми у хворих 2.2 підгрупи (пацієнти з НАСГ без ЦД II типу) – до 23,67±1,09 Од/л та до 12,09±0,75 нг/мл відповідно (p<0,01). HOMA-IR у хворих II групи також перевищував норму (у 3,5 рази при НАСГ без ЦД II типу та у 2,8 рази при НАЖГ без ЦД II типу – p<0,01). Отже, встановлено гіперінсулінемію, а також порушення резистентності до інсуліну у хворих на НАЖХП, що, ймовірно, і є одним з основних патогенетичних факторів щодо прогресування ураження печінки, а також фактором, що індукує порушення метаболічних процесів в організмі.

Проведено статистичний аналіз між лабораторними показниками крові та ступенем порушення ІМТ в обстежених пацієнтів (табл. 3.5 та табл. 3.6).

Таблиця 3.5

Зіставлення показників ІМТ з результатами біохімічного аналізу крові, ліпідного та вуглеводного обміну у хворих І групи

Показник	Розподіл обстежених хворих залежно від показника ІМТ					
	Надмірна вага		Ожиріння І ст.		Ожиріння II ст.	
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр
АЛТ	–	r=0,65; p<0,05	–	r=0,74; p<0,01	–	r=0,80; p<0,05
АСТ	–	–	–	r=0,68; p<0,05	–	r=0,65; p<0,05
ГГТ	–	–	r=0,72; p<0,01	r=0,80; p<0,01	r=0,85; p<0,01	r=0,88; p<0,01
СРП	–	r=0,60; p<0,05	–	r=0,72; p<0,01	r=0,72; p<0,01	r=0,84; p<0,01
ТГ	r=0,88; p<0,01	r=0,86; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,92; p<0,01	r=0,94; p<0,01	r=0,98; p<0,01
ЗХ	r=0,52; p<0,05	r=0,60; p<0,05	r=0,70; p<0,05	r=0,77; p<0,01	r=0,85; p<0,01	r=0,90; p<0,01

КА	–	r=0,78; p<0,01	r=0,80; p<0,01	r=0,86; p<0,01	r=0,84; p<0,01	r=0,92; p<0,01
HbA1c	–	r=0,50; p<0,05	r=0,48; p<0,05	r=0,62; p<0,05	r=0,56; p<0,05	r=0,64; p<0,05
Інсулін	–	–	r=0,76; p<0,05	r=0,80; p<0,01	r=0,77; p<0,01	r=0,82; p<0,01
HOMA-IR	r=0,72; p<0,01	r=0,88; p<0,01	r=0,80; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,92; p<0,01	r=0,96; p<0,01

Детальний аналіз отриманих даних встановив, що ступінь активності ураження печінки прямо залежить від вираженості збільшення ІМТ у хворих І групи переважно на стадії НАСГ (1.2 підгрупа), а саме – активність АЛТ прямо корелює з надмірною вагою та ожирінням І-ІІ ст. Активність АСТ у сироватці крові залежить від ожиріння І-ІІ ст. у хворих 1.2 підгрупи (r=0,68; p<0,05 та r=0,65; p<0,05 відповідно).

Таблиця 3.6

Зіставлення показників ІМТ з результатами біохімічного аналізу крові, ліпідного та вуглеводного обміну у хворих ІІ групи

Показник	Розподіл обстежених хворих залежно від показника ІМТ				
	Надмірна вага	Ожиріння І ст.		Ожиріння ІІ ст.	
	2.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр
АЛТ	–	–	r=0,72; p<0,05	–	r=0,78; p<0,01
ГГТ	–	–	–	–	r=0,74; p<0,01
СРП	–	–	r=0,80; p<0,01	–	–
ТГ	r=0,84; p<0,01	r=0,87; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,94; p<0,01	r=0,92; p<0,01

ЗХ	r=0,56; p<0,05	–	r=0,72; p<0,05	r=0,78; p<0,01	r=0,80; p<0,01
КА	–	–	r=0,70; p<0,05	r=0,80; p<0,01	r=0,94; p<0,01
Інсулін	–	–	r=0,80; p<0,01	r=0,68; p<0,05	r=0,90; p<0,01
HOMA-IR	r=0,74; p<0,01	r=0,74; p<0,01	r=0,86; p<0,01	r=0,88; p<0,01	r=0,90; p<0,01

Слід зазначити високу ступінь кореляційної залежності між рівнем ТГ, ЗХ та надмірною вагою й ожирінням різною ступеню вираженості в обстежених хворих I групи, незалежно від стадії ураження печінки. При цьому, ступінь зростання ТГ у сироватці крові сильно залежить від ожиріння I-II ст. у хворих як 1.1, так і 1.2 підгрупи. Виявлено також кореляційну залежність середньої сили інтенсивності між показником СРП (що вказує на активність запального процесу, в тому числі у печінці) та зростанням ІМТ у пацієнтів 1.2 підгрупи. Відповідна залежність між СРП у хворих 1.1 підгрупи спостерігалася лише серед хворих з ожирінням II ст. (r=0,72; p<0,01). При аналізі показників вуглеводного обміну сильну залежність виявлено між HOMA-IR та надмірною вагою й ожирінням I-II ст. у хворих як 1.2, так і 1.1 підгрупи. Між рівнем інсуліну та HbA1c встановлена середньої сили інтенсивності кореляційна залежність у хворих 1.2 підгрупи при ожирінні I та II ст.

Аналіз отриманих даних вказує, що у хворих 2.1 підгрупи між вище наведеними показниками біохімічного аналізу крові кореляційна залежність не встановлена. Рівень активності патологічного процесу за показником АЛТ корелював з ожирінням I та II ст. у хворих 2.2 підгрупи. На відміну від хворих I групи, де рівень збільшення СРП у хворих на НАСГ корелював зі збільшенням ІМТ як у хворих з надмірною вагою тіла, так з ожирінням I-II ст. У хворих II групи таку залежність встановлено лише при ожирінні I ст. (r=0,80; p<0,01). Показники ліпідного обміну, а саме рівень ТГ у сироватці крові, показали переважно середньої сили інтенсивності та сильну

кореляційну залежність у хворих II групи. Така ж тенденція встановлена і при аналізах ЗХ та КА у хворих на НАЖХП без ЦД II типу.

Слід зауважити наявність сильної залежності між збільшеним рівнем інсуліну та ожирінням I та II ст. у хворих 2.2 підгрупи, а також між ожирінням II ст. у хворих 2.1 підгрупи. Показник HOMA-IR також сильно залежав від ступеня відхилення ІМТ у всіх хворих II групи. Отже, порушення ліпідного обміну на фоні ожиріння у поєднанні із гіперінсулінемією та ІР мають важливе значення у формуванні та прогресуванні ураження печінки при НАЖХП.

3.2 Лабораторно-інструментальні особливості ураження печінки у хворих на ЦД II типу

Серед хворих обох груп на стадії ураження печінки, що відповідає неалкогольному жировому гепатозу (1.1 та 2.1 підгрупи) частіше при УЗД виявлено нормальні розміри печінки на фоні підвищеної ехоструктури органу (у 65,9-66,0% випадків відповідно – $p<0,01$). У обстежених хворих з НАСГ як у поєднанні з ЦД II типу, так і без ЦД II типу (1.2 та 2.2 підгрупи) частіше діагностовано збільшення розмірів печінки (у 72,5 та у 65,5% хворих відповідно – $p<0,01$).

Проведення лабораторних (онлайн чи ліцензійний) методів обстеження дало змогу встановити стадію ураження печінки, а також ступінь активності патологічного процесу (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники лабораторно-інструментальних методів дослідження для визначення ступеню ураження печінки в обстежених хворих

Показник	Обстежені				
	Контрольна група (n=20)	1.1 п/гр (n=41)	1.2 п/гр (n=69)	2.1 п/гр (n=47)	2.2 п/гр (n=29)
Онлайн фібротести					
NFS	-1,25±0,05	-1,11±0,08	0,686±0,09	-1,18±0,07	0,622±0,09

		++	**	++	**
FIB-4	1,04±0,05	1,38±0,11++	4,22±0,08**	1,22±0,06++	4,18±0,08**
Фібротест	0,18±0,02	0,24±0,07+	0,58±0,12**	0,19±0,04++	0,51±0,08**
ФіброМакс					
FibroTest	0,13±0,05	0,21±0,07+	0,51±0,12**	0,18±0,09+	0,49±0,07**
SteatoTest	0,17±0,08	0,62±0,11**	0,76±0,12**	0,58±0,08**	0,71±0,05**
ActiTest	0,11±0,05	0,18±0,05++	0,41±0,09**	0,15±0,09++	0,39±0,06**
NashTest	0,18±0,07	0,52±0,11 **,+	0,80±0,11 **	0,41±0,06 *,+	0,71±0,15 **
AshTest	0,11±0,03	0,12±0,05	0,15±0,04	0,15±0,09	0,17±0,03
Інструментальні методи визначення ступені ураження печінки					
^{13}C-МДТ,%	32,11±4,15	18,91±1,88 *	14,55±1,55 **	19,50±2,45 *	16,12±2,45 **
ЕП, кПа	2,83±0,15	4,81±0,14 *	8,94±0,22 **,+	3,46±0,15*	7,61±0,26 **,+

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи, а також 2.1 та 2.2 підгруп достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.

Аналіз результатів онлайн тестів (NFS та FIB-4) вказують з високою ймовірністю на наявність фіброзу печінки в обстежених нами пацієнтів 1.2 та 2.2 підгруп. При цьому, показник NFS для хворих 1.2 підгрупи становив 0,686±0,09, а для обстежених 2.2 підгрупи – 0,622±0,09 і статистично достовірно відрізнявся від показників контрольної групи, а також від даних 1.1 та 1.2 підгруп – p<0,01. Результати FIB-4 складали 4,22±0,08 та 4,18±0,08 для хворих 1.2 та 2.2 підгруп відповідно – p<0,01. Більш інформативним виявився онлайн «Фібротест», за допомогою якого встановлено наявність чи відсутність фіброзу, а також визначено його ступінь відповідно до шкали METAVIR. При цьому, у хворих 1.1 та 2.1 підгрупи результати становили 0,24±0,07 та 0,19±0,04 відповідно і вказували на відсутність

фіброзу. У хворих 1.2 та 2.2 підгруп результати онлайн фібротесту складали 0,58±0,12 та 0,51±0,08, що відповідає стадії фіброзу F2 за шкалою METAVIR.

Аналіз по субкомпонентам тесту «ФіброМакс» дав змогу встановити наступні зміни в обстежуваних нами пацієнтів: «FibroTest», результати якого складали 0,21±0,07 та 0,18±0,09 у хворих 1.1 та 2.1 підгруп, вказував на відсутність фіброзу печінки у даних хворих; у хворих 1.2 та 2.2 підгруп показники даного тесту становили 0,51±0,12 та 0,49±0,07 відповідно, що відповідає стадії фіброзу F2 за шкалою METAVIR. Субтест «SteatoTest», результати якого статистично достовірно відрізнялись від показників контрольної групи ($p<0,01$), підтверджують стеатоз печінки (S1 – у хворих 1.1 та 2.1 підгруп та S3 – у хворих 1.2 та 2.2 підгруп). Результати «NashTest» також підтвердили метаболічно індуковані зміни в печінці у хворих, що знаходились під нашим спостереженням, а саме – мінімальні зміни у хворих 1.1 та 2.1 підгруп – та прогресування ураження печінки у хворих 1.2 та 2.2 підгруп (0,80±0,11 та 0,71±0,15 відповідно – $p<0,01$). «ActiTest» дав змогу визначити ступінь активності патологічного процесу у печінці, а саме – мінімальну ступінь активності у хворих 1.2 та 2.2 підгруп. За допомогою «AshTest» встановлено відсутність алкогольного ураження печінки в обстежуваних нами пацієнтів. Отже, результати ліцензійного тесту співпали з показниками онлайн калькулятору для визначення стадії ураження печінки.

Інформативним методом для визначення наявності фіброзу у печінці виявилася еластометрія печінки. Відповідно до отриманих даних, встановлено відсутність фіброзу печінки у пацієнтів 1.1 та 2.1 підгруп. При цьому кПа за результатами ЕП у даних хворих встановлено 4,81±0,14 кПа та 3,46±0,15 кПа – $p<0,05$. У хворих 1.2 підгрупи результати ЕП складали 8,94±0,22 кПа і достовірно відрізнялись від даних 1.1 підгрупи ($p<0,05$). Такі ж дані отримано і при аналізі результатів 2.2 підгрупи хворих – 7,61±0,26 кПа ($p<0,05$). Отримані результати ЕП хворих 1.2 та 2.2 підгруп вказують на наявність стадії фіброзу, що відповідає F2 за шкалою METAVIR.

Результати проведено ^{13}C-МДТ також вказують на зниження кількості функціонуючих гепатоцитів (до 18,91±1,88% у хворих 1.1 підгрупи та до 19,50±2,45% у пацієнтів 2.1 підгрупи при нормі 32,11±4,15% – $p<0,05$). У хворих з НАСГ (1.2 та

2.2 підгрупи) за даним методом суттєвої різниці в отриманих показниках від даних у пацієнтів з НАЖГ (1.1 та 2.1 підгрупи) нами не отримано. Отже, даний метод є ефективним методом для визначення кількості функціонуючих гепатоцитів і також вказує на зниження функціональної активності печінки. Поряд з цим, у хворих з НАЖХП не є інформативним методом для дослідження стадії ураження печінки, а також визначення ступені активності патологічного процесу у печінці.

Співставлення результатів різних лабораторно-інструментальних методів дослідження, що були використані нами для визначення ступеню ураження печінки, дало наступні результати (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Зіставлення показників «ФіброМакс» з іншими результатами лабораторно-інструментальних методів визначення ступеню ураження печінки у обстежених хворих

Показник	ФіброМакс							
	FibroTest		SteatoTest		NashTest		ActiTest	
	1.2 п/гр	2.2 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр
ФТ	r=0,93; p<0,01	r=0,88; p<0,01	r=-0,64; p<0,05	–	r=-0,70; p<0,05	r=0,54; p<0,05	r=0,52; p<0,05	r=0,54; p<0,05
ЕП	r=0,98; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,68; p<0,05	r=0,62; p<0,05	r=0,78; p<0,01	r=0,66; p<0,05	r=0,74; p<0,05	r=0,66; p<0,05

Кореляційну залежність між проведеними нами лабораторними та інструментальними методами дослідження вдалось встановити лише при аналізах показників хворих обох груп з неалкогольним стеатогепатитом (1.2 та 2.2 підгрупи). При цьому, між результатами онлайн фібротесту, еластометрією печінки та субтестом «FibroTest» встановлена сильна залежність у хворих як 1.2, так і 2.2 підгруп. Результати «SteatoTest» негативно корелюють з показником ФТ у хворих 1.2 підгрупи (r=-0,64; p<0,05). У хворих даної підгрупи встановлена кореляційна залежність середньої сили інтенсивності з показником ЕП (r=0,68; p<0,05). Дані «SteatoTest» у

хворих 2.2 підгрупи корелюють лише з даними ЕП, при цьому виявлено кореляційний зв'язок середньої сили інтенсивності r=0,62; p<0,05. Показники «NashTest», що характерні для метаболічно індукованих уражень печінки, корелюють у хворих обох підгруп з даними ФТ та ЕП, при цьому для хворих з НАСГ при ЦД II типу виявлена зворотна залежність між ФТ та середньої інтенсивності зв'язок з даними ЕП (r=-0,70; p<0,05 та r=0,78; p<0,01 відповідно). Аналіз даних «ActiTest» також вказує на залежність показників ФТ та ЕП у хворих на стадії ураження печінки, що відповідає неалкогольному стеатогепатиту.

Таким чином, проведений статистичний аналіз встановив відповідність між результатами, отриманими під час проведення онлайн ФТ на основі сурогатних маркерів ураження печінки, ЕП та компонентами ліцензійного тесту «ФіброМакс». При цьому, проведення ^{13}С-МДТ не є ефективним і інформативним у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД II типу. Дихальний метацетиновий тест дає змогу визначити тільки кількість функціонуючих гепатоцитів та встановити факт ураження печінки, але при цьому не вказує на можливий етіологічний фактор захворювання, а також ступінь активності процесу у печінці.

Подальший аналіз отриманих даних дав змогу встановити залежність між окремими лабораторними показниками крові та результатами визначення ступеню фіброзу (табл.3.9 та табл. 3.10).

Встановлено залежність між активністю АЛТ у сироватці крові та всіма тестами для визначення ступеня ураження печінки у пацієнтів 1.2 підгрупи. При цьому, у всіх випадках співставлення результатів виявлено сильну кореляційну залежність. У хворих 1.1 підгрупи залежність середньої сили інтенсивності та рівнем АЛТ виявлено при співставленні з ФТ, ЕП та всіма субтестами «ФіброМакс», окрім «SteatoTest».

Звертає на себе увагу висока кореляційна залежність у хворих 1.2 підгрупи між рівнем ТГ, інсуліну у сироватці крові, показником HOMA-IR та даними фібротестів (як онлайн, так і ліцензійного) та еластометрії печінки.

Таблиця 3.9

Зіставлення лабораторних показників крові з результатами аналізів для визначення ступеня ураження печінки у хворих на НАЖХП І групи

Показник	Лабораторні показники крові							
	АЛТ		ТГ		Інсулін		HOMA-IR	
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр
ФТ	–	r=0,94; p<0,01	r=078; p<0,01	r=0,84; p<0,01	–	r=0,68; p<0,05	r=0,68; p<0,05	r=0,62; p<0,05
ЕП	r=0,68; p<0,05	r=0,90; p<0,01	r=0,83; p<0,01	r=0,86; p<0,01	–	r=0,79; p<0,01	r=0,70; p<0,05	r=0,78; p<0,01
ФіброМакс								
FT	r=0,68; p<0,01	r=0,92; p<0,01	r=0,80; p<0,01	r=0,88; p<0,01	–	r=0,70; p<0,05	–	r=0,62; p<0,05
ST	–	r=0,90; p<0,01	r=0,82; p<0,01	r=0,98; p<0,01	r=0,77; p<0,01	r=0,82; p<0,01	r=-0,78; p<0,01	r=0,77; p<0,01
NT	r=0,72; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,77; p<0,01	r=0,96; p<0,01	r=0,79; p<0,01	r=0,77; p<0,01	r=-0,62; p<0,05	r=0,84; p<0,01
AT	r=0,70; p<0,01	r=0,96; p<0,01	–	r=0,78; p<0,01	–	r=0,65; p<0,05	–	r=0,79; p<0,01

У хворих 1.1 підгрупи (ЦД II типу у поєднанні з НАЖГ) виявлена залежність середньої сили інтенсивності між рівнем ТГ та тестами для виявлення ураження печінки. Рівень інсуліну у сироватці крові у хворих 1.1 підгрупи корелював лише з «SteatoTest» (r=0,77; p<0,01) та «NashTest» (r=0,79; p<0,01), а показник HOMA-IR, окрім вище наведених субкомпонентів «ФіброМакс», показав кореляційну залежність і від рівня онлайн фібротесту (r=0,68; p<0,05) та еластометрії печінки (r=0,68; p<0,05).

Таблиця 3.10

Зіставлення лабораторних показників крові з результатами аналізів для визначення ступеня ураження печінки у хворих на НАЖХП II групи

Показник	Лабораторні показники крові							
	АЛТ		ТГ		Інсулін		HOMA-IR	
	2.1 п/гр	2.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр
ФТ	–	r=0,89; p<0,01	–	r=0,90; p<0,01	–	–	–	–
ЕП	–	r=0,92; p<0,01	r=0,86; p<0,01	r=0,92; p<0,01	–	r=0,74; p<0,05	r=-0,72; p<0,05	r=-0,78; p<0,01
ФіброМакс								
FT	–	r=0,88; p<0,01	r=0,77; p<0,01	r=0,87; p<0,01	–	–	–	–
ST	–	r=0,86; p<0,01	r=0,68; p<0,05	r=0,84; p<0,01	–	r=0,70; p<0,05	–	r=-0,70; p<0,05
NT	r=0,56; p<0,05	r=0,88; p<0,01	r=0,70; p<0,05	r=0,90; p<0,01	r=0,72; p<0,05	r=0,76; p<0,01	r=0,64; p<0,05	r=0,72; p<0,05
AT	r=0,58; p<0,05	r=0,90; p<0,01	–	r=0,76; p<0,05	–	–	–	–

У хворих на НАЖХП без ЦД II типу при ураженні печінки, що відповідає НАЖГ (2.1 підгрупа) кореляційний зв'язок встановлено лише для рівня АЛТ та «NashTest» і «ActiTest» (r=0,56; p<0,05 та r=0,58; p<0,05 відповідно) і рівнем ТГ, інсуліном у сироватці крові та «NashTest» (r=0,70; p<0,05 та r=0,72; p<0,05). Отже, порушення рівня інсуліну, ІР є вагомим фактором щодо прогресування ураження печінки при НАЖХП.

Таким чином, аналіз результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження 186 хворих на НАЖХП (у поєднанні з ЦД II типу чи без нього) дав змогу встановити:

- у хворих на ЦД II типу клінічно НАЖХП проявляється вираженою загальною слабкістю та сонливістю. При цьому, симптоми більш виражені у хворих на стадії НАСГ і спостерігаються у 69,7% та у 34,8% відповідно (1.2 підгрупа обстежених);
- аналіз антропометричних даних дав змогу встановити підвищення ІМТ у переважної більшості хворих на НАЖХП. При цьому, ІМТ у хворих на НАЖХП був вищим при його поєднанні з ЦД II типу і складав 39,47±2,89 кг/м^2 для хворих з НАСГ (1.2 підгрупа) та 37,41±1,77 кг/м^2 у хворих з НАЖГ (1.1 підгрупа);
- у хворих на ЦД II типу та НАЖХП, особливо у хворих з НАСГ порушення ІМТ частіше проявлялось ожирінням I та II ст. вираженості (у 50,7% та у 29,0% обстежених відповідно), тоді як у хворих без ЦД II типу – частіше встановлено надмірну вагу тіла та ожиріння I ст.;
- НАЖХП у хворих на ЦД II типу проявляється переважно мінімальною та середньою ступенями активності (активність АЛТ у сироватці крові складає 164,9±5,1 ОД/л при 22,6±1,5 ОД/л у контрольної групи – $p<0,05$);
- у хворих на НАЖХП вже на стадії ураження печінки, що відповідає НАЖГ, виявлено ознаки холестатичного синдрому, що проявляється підвищенням рівня ЛФ та ГГТ у сироватці крові, а також встановлено підвищення рівня сечової кислоти у крові. Ці ознаки більш виражені у хворих на НАЖГ на фоні ЦД II типу;
- порушення ліпідного обміну у хворих на НАЖХП при ЦД II типу проявляється високими показниками ТГ та ЗХ у сироватці крові, що супроводжується збільшенням рівня ЛПНЩ, ЛПДНЩ, а також зниженням показника ЛПВЩ;
- у хворих на НАЖХП встановлено гіперінсулінемію та ІР, що більш виражені у хворих з НАСГ при ЦД II типу і прямо залежать від вираженості підвищення ІМТ у даних пацієнтів;
- ехографічно ураження печінки у хворих на ЦД II типу проявляється збільшенням розміру органу та підвищенням його ехогенності;
- фібротести (онлайн чи ліцензійний) на основі сурогатних маркерів ураження печінки у поєднанні з еластометрією печінки є інформативними та

ефективним методами для визначення ступені ураження печінки, а також встановлення ступені активності патологічного процесу;

- ступінь ураження печінки у хворих на ЦД II типу залежить від вираженості збільшення рівня ТГ у сироватці крові, а також залежить від вираженості гіперінсулінемії та ІР у даних пацієнтів.

Матеріали розділу висвітлені у таких статтях:

1. Сірчак Є.С., Сіксай Л.Т., Грига В.І., Фабрі З.Й., Сірчак С.С. (2019) *Ураження печінки у хворих та цукровий діабет 2 типу.* Збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (12-13 квітня 2019 року, м. Ужгород), С. 385-387.

2. Сірчак Є.С., Фабрі З.Й., Грига В.І. (2019) *Сучасні аспекти неінвазивної діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Медична та клінічна хімія. Матеріали XII Українського Біохімічного конгресу (30 вересня-4 жовтня 2019 року м. Тернопіль), Том 21, № 3 (80), С. 234-235.

3. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В. (2020) *Неінвазивні методи діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу* // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина", 2 (62), С. 67-72.

РОЗДІЛ 4
ДИСБІОЗ ТОВСТОЇ КИШКИ, АМІНОКИСЛОТНИЙ ДИСБАЛАНС ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ ФОРМУВАННЯМ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІІ ТИПУ

4.1 Рівень вільних амінокислот сироватки крові та її зв'язок з дисбіозом товстої кишки у хворих на ЦД ІІ типу та НАЖХП

В обстежених пацієнтів на НАЖХП та ЦД ІІ типу проведено визначення рівнів ВАК у сироватці крові (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Рівні ВАК сироватки крові в обстежених хворих та контрольної групи

ВАК (нмоль/мл)	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		1.1 п/гр (n=41)	1.2.п/гр (n=69)	2.1 п/гр (n=47)	2.2 п/гр (n=29)
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Cys	177,15±11,15	205,10±7,01*	226,11±5,14*	188,17±6,16	193,15±7,11
Orn	243,25±14,22	196,44±8,01*	172,18±4,16*	202,12±8,67	201,10±7,03
Lys	270,01±18,26	247,12±7,88	234,22±5,12	259,44±5,55	260,10±5,09
His	88,30±12,07	86,00±2,78	86,89±4,00	87,04±5,21	87,16±3,12
Arg	93,11±8,77	47,16±1,89**	32,17±2,09**	63,15±17,11*	61,10±2,89*,+
Asp	8,44±0,76	8,88±0,77	8,91±0,56	8,69±0,14	8,63±0,44
Ser	118,30±12,75	108,13±6,67	107,15±3,11	110,02±4,55	111,07±4,45
Gly	276,15±14,33	276,00±9,45	274,88±7,55	274,88±10,50	275,13±9,11
Gln	514,35±17,05	545,17±9,12	567,40±8,60*	520,10±7,81	525,14±7,07
Thr	162,11±10,45	149,00±5,45	135,13±7,45	154,76±6,05	151,20±6,23
Ala	410,45±20,03	367,77±5,99*	349,17±4,49*	403,15±6,15	401,13±7,12^
Pro	150,07±12,65	198,66±6,17*	262,12±5,11**,+	169,16±7,56	214,12±4,15*,+,^

Tyr	60,09±2,05	39,13±1,14**	30,10±1,12**	47,11±2,22*	45,03±1,88*
Trp	57,66±3,42	29,88±0,76**	17,33±0,77**,+	39,78±1,15*	40,17±0,85*,^
Met	24,06±3,33	11,03±0,52*	9,06±0,45**	14,89±0,66*	15,01±1,07*^
Val	218,19±15,26	255,17±7,18	274,78±6,23	231,12±5,13	230,15±4,17
Phe	84,17±5,11	86,33±4,14	76,33±4,14	95,16±3,12	86,33±4,14
Leu	123,11±7,85	74,20±3,24*	52,24±1,28**	110,15±2,80*	103,20±3,22*,^
ILeu	115,13±5,12	109,17±1,11	110,00±1,16	107,07±0,89	104,00±3,23^

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи, а також 2.1 та 2.2 підгруп достовірна: + – p<0,05; різниця між показниками у обстежених хворих 1.2 та 2.2 підгруп достовірна: ^ – p<0,05.

Аналіз отриманих даних вказує на зниження рівня переважної кількості ВАК у сироватці крові в обох групах обстежених хворих. При цьому, більш суттєве відхилення від норми встановлено в I групі пацієнтів (поєднання ЦД II типу та НАЖХП), особливо у хворих з НАСГ. Отже, у хворих 1.2 підгрупи встановлено статистично достовірне зменшення рівня триптофану (Trp) (до 17,33±0,77 нмоль/мл, при 57,66±3,42 нмоль/мл у контрольної групи – p<0,01), тирозину (Tyr) (до 30,10±1,12 нмоль/мл, при 60,09±2,05 нмоль/мл у контрольної групи – p<0,01), метіоніну (Met) (до 9,06±0,45 нмоль/мл, при 24,06±3,33 нмоль/мл у контрольної групи – p<0,01), лейцину (Leu) (до 52,24±1,28 нмоль/мл, при 123,11±7,85 нмоль/мл у контрольної групи – p<0,01), аргініну (Arg) (до 32,17±2,09 нмоль/мл, при 93,11±8,77 нмоль/мл у контрольної групи – p<0,01), орнітину (Orn) (до 172,18±4,16 нмоль/мл, при 243,25±14,22 нмоль/мл у контрольної групи – p<0,05) та аланіну (Ala) (до 349,17±4,49 нмоль/мл, при 410,45±20,03 нмоль/мл у контрольної групи – p<0,05). Також у хворих 1.2 підгрупи виявлено незначне зменшення рівня, треоніну (Thr), серину (Ser) та лізину (Lys) – p>0,05. Ці зміни супроводжувались статистично достовірним збільшенням показника проліну (Pro) (до 262,12±5,11 нмоль/мл при 150,07±12,65 нмоль/мл у контрольної групи – p<0,01), цистеїну (Cys) (до 226,11±5,14 нмоль/мл, при 177,15±11,15 нмоль/мл у контрольної групи – p<0,05), а також показників глутаміну

(Gln), аспарагіну (Asp), фенілаланіну (Phe) та валіну (Val) – $p>0,05$. Рівні гістидину (His), гліцину (Gly) та ізолейцину (ILeu) фактично не відрізнялись від показника контрольної групи у жодної з обстежених підгруп хворих. Ідентичні, але менш виражені зміни виявлено і при аналізі показників ВАК сироватки крові в підгрупі хворих з НАЖГ у поєднанні з ЦД II типу, а саме статистично достовірне зменшення рівня триптофану, тирозину, метіоніну, лейцину, ізолейцину, аргініну та орнітину – $p<0,05$, а також підвищення показника проліну, цистеїну, валіну, глутаміну. Подальший аналіз отриманих даних вказує на найменші відхилення від норми у показниках ВАК сироватки крові у хворих на НАЖГ без ЦД II типу (2.1 підгрупа пацієнтів).

Знижений рівень орнітину, а також аргініну у сироватці крові, особливо у хворих на НАСГ та ЦД II типу, вказує на зниження детоксикаційної функції печінки. Також прослідковується закономірність зміни рівнів орнітину та аргініну з максимальними змінами у хворих 1.2 підгрупи та мінімальними – у хворих 2.1 підгрупи. Відомо, що орнітин у фізіологічних умовах бере участь в утилізації амонійних груп у синтезі сечовини (орнітиновий цикл), а також знижує концентрацію аміаку у сироватці крові. Отже, зміни рівнів даних амінокислот вказують на необхідність проведення корекції амінокислотного дисбалансу організму при НАЖХП та ЦД II типу для профілактики прогресування та формування ускладнень, в тому числі зміни з боку центральної нервової системи у даних пацієнтів. Окрім того, зниження рівня лейцину та аланіну, що впливають на рівень цукру у сироватці крові, дещо знижуючи його в фізіологічних умовах, у хворих на ЦД II типу можуть мати певне значення у регуляції рівня глюкози в організмі, особливо у пацієнтів із порушенням функції печінки.

Проведений статистичний аналіз дав змогу встановити залежність між рівнем орнітину, аргініну, а також аланіну і лейцину та показниками вуглеводного обміну в обстежених хворих I групи обох підгруп та 2.2 підгрупи (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Зіставлення показників вуглеводного обміну з рівнем ВАК сироватки крові в обстежених хворих

ВАК	Показник							
	Інсулін			HOMA-IR			Глюкоза крові	
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр
Orn	r=0,58; p<0,05	r=0,86; p<0,01	r=0,73; p<0,05	r=0,64; p<0,05	r=0,76; p<0,05	r=0,62; p<0,05	–	–
Arg	r=-0,66; p<0,05	r=0,80; p<0,01	–	–	r=0,82; p<0,01	–	–	–
Leu	–	r=-0,76; p<0,05	–	–	r=0,82; p<0,01	–	r=0,88; p<0,01	r=0,93; p<0,01
Ala	–	r=-0,48; p<0,05	–	–	–	–	r=0,82; p<0,01	r=0,96; p<0,01

Зниження концентрації орнітину та аргініну у сироватці крові корелює з рівнем інсуліну у пацієнтів 1.2 підгрупи (r=0,86; p<0,01 та r=0,80; p<0,01), а також з HOMA-IR (r=0,76; p<0,05 та r=0,82; p<0,01 відповідно). У хворих II групи кореляційну залежність між орнітином та показником інсуліну у сироватці крові та HOMA-IR встановлено на стадії ураження печінки, що відповідає НАСГ (2.2 підгрупа обстежених пацієнтів). Між зниженими показниками аланіну, лейцину та рівнем цукру у сироватці крові також встановлена сильна кореляційна залежність переважно у хворих 1.1 та 1.2 підгруп. При цьому, у хворих 1.2 підгрупи концентрація аланіну та лейцину негативно корелює з показником інсуліну у сироватці крові (r=-0,48; p<0,05 та r=-0,76; p<0,05 відповідно).

Для більш глибокого розуміння процесів, що виникають в організмі при поєднанні НАЖХП та ЦД II типу в обстежених нами пацієнтів проведено кореляційний аналіз між показником рівня проліну у сироватці крові та вираженістю ураження печінки (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Зіставлення концентрації ВАК сироватки крові з результатами ЕП та ФТ в обстежених хворих

ВАК	Показник						
	ЕП			ФТ		FT	
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр
Pro	r=0,77; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,82; p<0,01	r=0,88; p<0,01	r=0,74; p<0,05	r=0,76; p<0,05	r=0,62; p<0,05

Відома роль проліну у колагеноутворенні в організмі. Збільшений рівень проліну виявлено у пацієнтів обох груп з НАСГ. У хворих з НАЖГ лише при його поєднанні з ЦД II типу встановлено статистично достовірне збільшення проліну у порівнянні з показником контрольної групи (на 84,17±6,48 нмоль/мл – $p<0,05$). Отже, збільшена концентрація проліну, ймовірно, пов'язана із фіброзом печінки у хворих на НАСГ (1.2 та 2.2 підгрупи обстежених пацієнтів), що підтверджено і результатами проведеного кореляційного аналізу. При цьому встановлена сильна кореляційна залежність між рівнем проліну у сироватці крові та ступенем фіброзу у хворих 1.2 підгрупи за даними ЕП ($r=0,90$; $p<0,01$) та ФТ (онлайн чи ліцензійний). На ймовірну роль даної амінокислоти у формуванні фіброзу печінки вказують дані щодо кореляційної залежності між проліном та показниками ЕП та ФТ у хворих 2.2 підгрупи.

Отже, дослідження амінокислотного забезпечення організму у хворих на ЦД II типу у поєднанні з НАЖХП має важливе значення щодо раннього виявлення порушень синтетичної та детоксикаційної властивостей печінки, а також з високою ймовірністю може бути використано для прогнозування стадії ураження печінки у даних пацієнтів.

Мікробіологічне дослідження фекалій в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖХП виявило зміни в кількісному і якісному складі мікрофлори ТК, що проявляються зниженням рівня представників анаеробної флори *Bifidobacterium*

(нижче 10^7), а також *Lactobacillus* (нижче 10^6), та супроводжуються збільшенням кількості представників умовно-патогенної та патогенної мікрофлори (табл. 4.4).

Кількість *Bifidobacterium* у складі мікрофлори ТК в обстежених хворих зменшена до 6,07±0,12 lg КУО/г у 78,3% хворих 1.2 підгрупи та до 6,24±0,12 lg КУО/г у 79,3% обстежених 2.2 підгрупи – $p<0,05$. Найменша кількість *Lactobacillus* (5,04±0,17 lg КУО/г) діагностовано серед обстежених 1.2 підгрупи, при нормі 6,84±0,15 lg КУО/г у контрольній групі – $p<0,05$.

Таблиця 4.4

Кількісноий та якісний складу мікрофлори ТК в обстежених

Показник	Обстежені хворі			
	1.1 п/гр (n=41)	1.2п/гр (n=69)	2.1 п/гр (n=47)	2.2 п/гр (n=29)
Bifidobacterium	Контрольна група 100,0% (8,61±0,13)			
частота (%)	80,5%*	78,3%*	83,0%*	79,3%*
lg КУО/г	6,24±0,15*,+	6,07±0,12**	7,48±0,15*,^^	7,03±0,12*,^
Lactobacillus	Контрольна група 100,0% (6,84±0,15)			
частота (%)	85,4%*	82,6%*	83,0%*	82,8%*
lg КУО/г	5,17±0,13*	5,04±0,17**	5,88±0,16*,^	5,67±0,22*
Escherichia	Контрольна група 100,0% (7,95±0,08)			
частота (%)	92,7%	88,4%*	91,5%	89,7%*
lg КУО/г	6,31±0,14*	6,03±0,22**	6,84±0,30	6,42±0,10**
Enterococcus	Контрольна група 100,0% (7,55±0,22)			
частота (%)	46,3%**	43,5%**	44,7%**	44,8%**
lg КУО/г	5,59±0,21*	5,21±0,18**	6,01±0,40*,+	5,89±0,16**
Enterobacter	Контрольна група 25,0% (1,13±0,09)			
частота (%)	34,1%%	40,6%*	34,0%	34,5%*
lg КУО/г	2,89±0,11**,+	3,11±0,20**	2,08±0,17*,+,^	2,45±0,22**,^
Citrobacter	Контрольна група 45,0% (1,45±0,07)			
частота (%)	51,2%+	60,7%*	51,1%	55,2%
lg КУО/г	2,64±0,15*	2,84±0,17*	1,99±0,05^	2,14±0,11*

Staphylococcus	Контрольна група 35,0% (3,42±0,14)			
частота (%)	46,3%*,+	55,1%**	51,1%*	55,2%**
lg КУО/г	4,77±0,14*	4,95±0,17*	4,23±0,15	4,41±0,10*
Klebsiella	Контрольна група 20,0% (3,23±0,11)			
частота (%)	48,8%**	52,2%**	48,9%**	48,3%*
lg КУО/г	3,91±0,20	4,17±0,18*	3,35±0,09	3,70±0,17
Clostridium	Контрольна група 15,0% (4,22±0,19)			
частота (%)	36,6%**	42,0%**	36,2%**	41,4%**
lg КУО/г	5,37±0,13*	5,61±0,11*	5,07±0,14	5,17±0,25*
Proteus	Контрольна група 10,0% (0,33±0,08)			
частота (%)	31,7%**	34,8%**	25,5%*	31,0%**
lg КУО/г	2,59±0,39**	2,74±0,30**	1,95±0,14**,^	2,19±0,10**,^
Candida	Контрольна група 10,0% (3,26±0,08)			
частота (%)	19,5%*	20,3%*	17,0%	17,2%
lg КУО/г	4,21±0,12*	4,45±0,21*	3,72±0,24^	3,99±0,17^

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи, а також 2.1 та 2.2 підгрупи достовірна: + – p<0,05; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 2.1, а також 1.2 та 2.2 підгруп достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01.

У 40,6% хворих 1.2 підгрупи та у 34,1% пацієнтів 1.1 підгрупи діагностовано збільшення кількості *Enterobacter* до 3,11±0,20 lg КУО/г та до 2,89±0,11 lg КУО/г відповідно, при нормі 1,13±0,09 lg КУО/г – p<0,01. Також у хворих на НАСГ та ЦД II типу найчастіше (у 52,2% випадків – p<0,01) спостерігали збільшення кількості *Klebsiella* (до 4,17±0,18 lg КУО/г), тоді як у хворих 2.1 підгрупи встановлено мінімальне відхилення від норми у характеристиці кількості *Klebsiella* у досліджуваному матеріалі, а саме – збільшення лише до 3,35±0,09 lg КУО/г. Рівень *Proteus* при мікробіологічному дослідженні фекалій частіше був підвищений у хворих на ЦД II типу та НАСГ, а саме у 34,8% обстежених до 2,74±0,30 lg КУО/г при нормі 0,33±0,08 lg КУО/г у контрольної групи. Кількість *Clostridium*, а саме 5,61±0,11 lg

КУО/г та патогенних *Staphylococcus* що перевищувало 4,95±0,17 lg КУО/г найчастіше виявлено при поєднанні ЦД II типу та НАСГ. Гриби роду *Candida* статистично достовірно частіше встановлено у пацієнтів 1.2 підгрупи (у 20,3% випадків – p<0,05), а їх рівень становив 4,45±0,21 lg КУО/г.

Результати отриманих даних дають змогу встановити наявність дисбіозу ТК у всіх обстежених нами пацієнтів на НАЖХП, незалежно від наявності чи відсутності ЦД II типу. При цьому, поєднання двох патологічних станів проявляється більш суттєвими дисбіотичними порушеннями. Результати наведено на рис. 4.1.

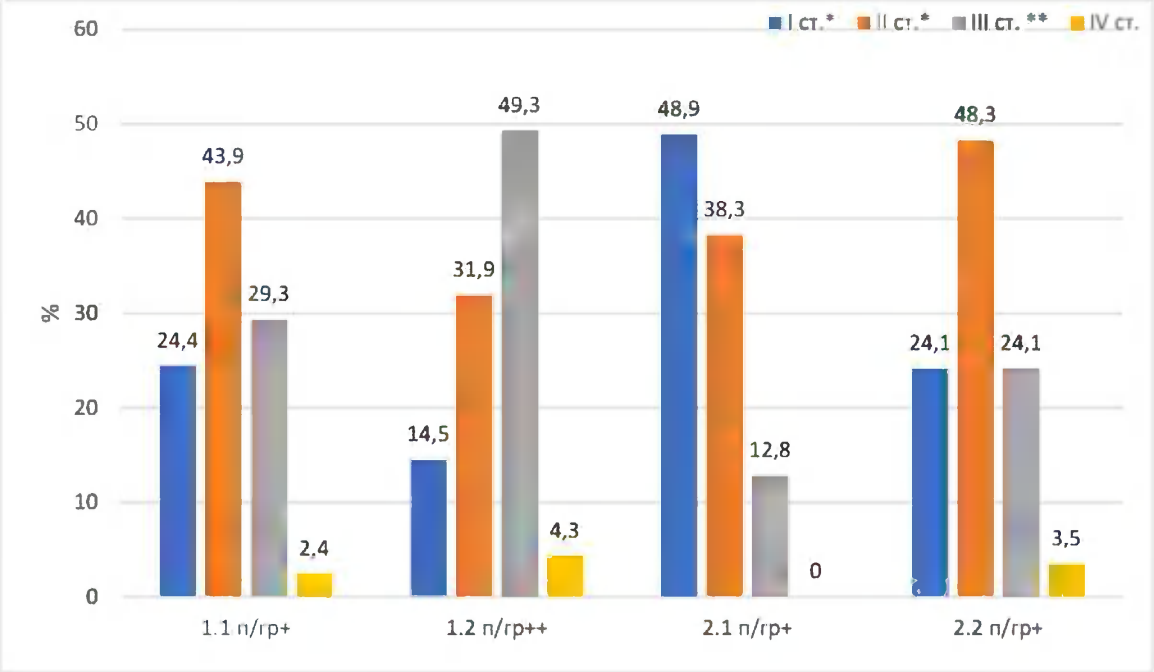

Рис. 4.1. Розподіл обстежених хворих по ступеням важкості дисбіозу ТК

Примітка: різниця між показниками у обстежених хворих в межах підгрупи статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи, а також 2.1 та 2.2 підгруп достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 2.1, а також 1.2 та 2.2 підгрупи статистично достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01.

Аналіз отриманих даних дає змогу встановити, що найбільш виражені дисбіотичні порушення діагностовано у 1.2 підгрупи обстежених пацієнтів. У хворих даної підгрупи найчастіше встановлено дисбіоз III ст. – у 49,3% обстежених, тоді як у хворих 1.1 та 2.2 підгруп дисбіотичні зміни ТК III ст. встановлено лише у 29,3% та у 24,1% випадків відповідно (p<0,05). У хворих 1.1 та 2.2 підгруп майже з однаковою

частотою діагностовано дисбіоз ТК II ст. (у 48,3% та у 43,9% обстежених відповідно) та дисбіоз I та III ст. вираженості (p<0,05). При цьому, у хворих на НАСГ та ЦД II типу дисбіоз I ст. встановлено тільки у 14,5% випадків відповідно (p<0,01), що супроводжувалось також більш вираженими дисбіотичними порушеннями (дисбіозом ТК IV ст.), що встановлено у 4,3% пацієнтів 1.2 підгрупи, тоді як у хворих 2.1 підгрупи взагалі не виявлено глибоких дисбіотичних порушень. Отже, більш виражені порушення функціонального стану печінки, особливо у поєднанні з ЦД II типу, протікають з глибокими дисбіотичними змінами III ст.

Проведено аналіз між вираженістю дисбіозу та порушенням ІМТ в обстежених пацієнтів (табл. 4.5 та табл. 4.6).

Таблиця 4.5

Зіставлення показпиків вираженості дисбіозу ТК з показпиками ІМТ в обстежених хворих I групи

Показник	Розподіл обстежених хворих залежно від дисбіозу ТК			
	Дисбіоз II ст.		Дисбіоз III ст.	
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр
Надмірна вага	r=0,77; p<0,01	r=0,65; p<0,05	–	–
Ожиріння I ст.	r=0,54; p<0,05	r=0,84; p<0,01	r=0,52; p<0,02	r=0,90; p<0,01
Ожиріння II ст.	–	–	–	r=0,85; p<0,01

У хворих I групи кореляційний аналіз дав змогу встановити наступні залежності – а саме, ожиріння I ст. прямо залежить від вираженості дисбіозу як у хворих 1.1, так і 1.2 підгрупи. Ожиріння II ст. прямо корелює з дисбіозом III ст. лише у пацієнтів з НАСГ та ЦД II типу, а при надмірній вазі вдалось встановити середньої інтенсивності залежність у пацієнтів із НАСГ та НАЖГ у поєднанні з ЦД II типу.

У обстежених нами пацієнтів із НАЖХП без ЦД II типу (II група) кореляційну залежність виявлено лише при порушенні ІМТ, що відповідає надмірній вазі та ожирінню I ст. При цьому, надмірна вага сильно корелює з дисбіозом I ст. у хворих 2.1 та 2.2 підгруп і складає r=0,88; p<0,01 та r=092; p<0,01 відповідно. Залежність середньої сили інтенсивності встановлено також між дисбіозом II ст. у хворих 2.2

підгрупи (r=0,60; p<0,05). Дисбіоз I ст. та II ст. у хворих на НАСГ без ЦД II типу залежить від ожиріння I ст. (r=0,74; p<0,05).

Таблиця 4.6

Зіставлення показників вираженості дисбіозу ТК з показниками ІМТ в обстежених хворих II групи

Показник	Розподіл обстежених хворих залежно від дисбіозу ТК			
	Дисбіоз I ст.		Дисбіоз II ст.	
	2.1 п/гр	2.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр
Надмірна вага	r=0,88; p<0,01	r=0,92; p<0,01	r=0,60; p<0,05	–
Ожиріння I ст.	r=0,76; p<0,01	r=0,80; p<0,01	–	r=0,74; p<0,05

Подальший аналіз отриманих даних дав змогу виявити зв'язки між вираженістю дисбіозу ТК та порушенням вуглеводного й ліпідного обмінів, а також показників ВАК сироватки крові (табл. 4.7 та табл. 4.8).

Таблиця 4.7

Зіставлення показників вираженості дисбіозу ТК з результатами ліпідного й вуглеводного обміну крові, рівнями ВАК та результатами тестів на визначення ступеню ураження печінки в обстежених хворих I групи

Показник	Розподіл обстежених хворих залежно від дисбіозу ТК			
	Дисбіоз II ст.		Дисбіоз III ст.	
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр
ТГ	r=0,64; p<0,05	r=0,70; p<0,05	r=0,88; p<0,01	r=0,90; p<0,01
HbA1c	–	–	–	r=0,77; p<0,01
Інсулін	r=0,64; p<0,05	r=0,78; p<0,05	–	r=0,80; p<0,01
HOMA-IR	–	r=0,65; p<0,05	r=0,56; p<0,05	r=0,84; p<0,01
Orn	r=0,78; p<0,05	–	–	r=0,64; p<0,05
Leu	r=0,65; p<0,05	r=0,76; p<0,01	–	r=0,82; p<0,01
Pro	–	r=0,90; p<0,01	–	r=0,96; p<0,01
Trp	r=0,78; p<0,01	r=0,89; p<0,01	r=0,92; p<0,01	r=0,90; p<0,01

ЕП	–	r=0,86; p<0,01	–	r=0,84; p<0,01
ФТ	–	r=0,72; p<0,05	–	r=0,78; p<0,01
FT	–	r=0,74; p<0,01	–	r=0,80; p<0,01

Встановлено пряму залежність між рівнем ТГ у сироватці крові та вираженістю дисбіозу у обох групах обстежених пацієнтів, при цьому сильна кореляційна залежність виявлена між дисбіозом II та III ст. у хворих 1.2 та 2.2 підгруп. Також виявлено зв'язок між порушенням вуглеводного обміну, а саме вираженістю рівня HbA1c та дисбіозом III ст. у хворих 1.2 підгрупи (r=0,77; p<0,01). Гіперінсулінемія та HOMA-IR також має пряму середньої сили інтенсивності залежність від дисбіозу II ст. у хворих 1.1 та 1.2 підгрупи, а також сильний кореляційний зв'язок між дисбіозом III ст. у хворих 1.2 підгрупи (r=0,80; p<0,01 та r=0,84; p<0,01 відповідно).

Встановлено пряму залежність між ступенем ураження печінки за даними ЕП та ФТ у хворих I групи та дисбіозом II-II ступенів переважно у хворих 1.2 підгрупи (ураження печінки, що відповідає НАСГ у поєднанні з ЦД II типу). У хворих II групи (НАЖХП без ЦД II типу) залежність між тестами для визначення стадії ураження печінки встановлено також у хворих з НАСГ (2.2 підгрупа) при дисбіозі I та II ступенів.

Доведено роль порушення мікробіоценозу ТК у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД II типу на зміну рівнів ВАК сироватки крові у даних пацієнтів. При цьому, зниження рівня орнітину у хворих 1.1 підгрупи корелює з дисбіозом ТК II ст. (r=0,84; p<0,01), а також з дисбіозом III ст. у хворих 1.2 підгрупи (r=0,64; p<0,05). Рівень лейцину у сироватці крові прямо залежить від дисбіозу II ст., незалежно від стадії ураження печінки, тоді як при дисбіозі III ст. сильну залежність встановлено лише при НАСГ та ЦД II типу (r=0,82; p<0,01). Показники проліну у сироватці крові сильно корелюють з дисбіозом ТК II-III ст. переважно у хворих 1.2 підгрупи й складає r=0,90; p<0,01 та r=0,96; p<0,01 відповідно. Висока кореляційна залежність встановлена між зниженим рівнем триптофану у сироватці крові та дисбіозом II та III ст. у обох підгрупах хворих I групи незалежно від стадії ураження печінки.

Таблиця 4.8

Зіставлення показників вираженості дисбіозу ТК з результатами ліпідного й вуглеводного обміну крові, рівнями ВАК та результатами тестів на визначення ступені ураження печінки в обстежених хворих II групи

Показник	Розподіл обстежених хворих залежно від дисбіозу ТК			
	Дисбіоз I ст.		Дисбіоз II ст.	
	2.1 п/гр	2.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр
ТГ	r=0,76; p<0,01	r=0,84; p<0,01	r=0,76; p<0,01	r=0,92; p<0,01
Інсулін	–	r=0,58; p<0,05	–	r=0,82; p<0,01
HOMA-IR	–	r=0,64; p<0,05	r=0,58; p<0,05	r=0,74; p<0,05
Orn	–	r=0,54; p<0,05	–	r=0,70; p<0,05
Leu	–	–	–	r=0,62; p<0,05
Pro	–	r=0,70; p<0,05	–	r=0,80; p<0,01
Trp	r=0,58; p<0,05	r=0,74; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,94; p<0,01
ЕП	–	r=0,76; p<0,01	–	r=0,82; p<0,01
ФТ	–	–	–	r=0,78; p<0,01
FT	–	r=0,74; p<0,01	–	r=0,78; p<0,01

У хворих II групи (пацієнти із НАЖХП без ЦД II типу) встановлено пряму залежність між показником інсуліну у сироватці крові та вираженістю ІР переважно у пацієнтів з НАСГ (2.2 підгрупа). Залежність між зміною показника орнітину, лейцину та проліну у хворих II групи та вираженістю дисбіозу ТК діагностовано лише при НАСГ (у пацієнтів 2.2 підгрупи). Поряд з цим, рівень триптофану залежить в обох підгрупах хворих II групи від вираженості дисбіозу ТК з максимальними показниками при дисбіозі II ст. (r=0,94; p<0,01 у 2.2 підгрупі та r=0,90; p<0,01 у 2.1 підгрупі обстежених).

Отже, у хворих на НАЖХП має місце порушення мікробіоценозу ТК, що більш виражено при НАСГ, особливо при його поєднанні з ЦД II типу. Порушення функціонування мікрофлори ТК має важливе значення у прогресуванні

амінокислотного дисбалансу у даних пацієнтів і залежить від вираженості ожиріння та надмірної ваги у даних пацієнтів.

4.2 Показник α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі у хворих на ЦД II типу та НАЖХП

Досліджено зміну рівня α_1-антитрипсину (α_1-АТ) у сироватці крові та калі, а також розраховано його кліренс в обстежених нами пацієнтів. Відомо, що α_1-АТ є важливим маркером для визначення інтестинальної втрати білка та підвищеної проникності кишечника, так як він стійкий до деградації в кишечнику за рахунок своєї антипротеолітичної активності [64, 65]. Тому дослідження динаміки його рівня у хворих на ЦД II типу залежно від особливостей ураження печінки може розкрити важливі аспекти функціональної спроможності ТК, а також його роль у формуванні/прогресуванні ускладнень при НАЖХП у хворих з метаболічно індукованими захворюваннями.

Таблиця 4.9

Рівень α_1-АТ у сироватці крові, калі, а також його кліренс в обстежених

Обстежені	Рівень α_1-АТ (мг/дл)		Кліренс α_1-АТ (мл/добу)
	в сироватці крові	в калі	
Контрольна група (n=20)	128,12±1,23	15,83±0,19	18,77±0,65
I група (n=110) по підгрупах:			
1.1 підгрупа (n=41)	508,05±3,76**	30,17±0,44*+	88,11±0,54**+
1.2 підгрупа (n=69)	564,30±4,13**	44,16±0,32**	124,12±0,88**
II група (n=76) по підгрупах:			
2.1 підгрупа (n=47)	226,77±4,38*+^^	17,27±0,84^	20,07±0,51++^^
2.2 підгрупа (n=29)	302,14±6,15**^^	22,26±1,77^	45,08±0,44*^^

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи, а також 2.1 та 2.2 підгруп достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 2.1, а також 1.2 та 2.2 підгрупи статистично достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01.

Найвищі показники α_1-АТ у сироватці крові діагностовано у пацієнтів 1.2 підгрупи, що на 436,18±2,90 мг/дл перевищували показники контрольної групи – $p<0,01$. Також у хворих 1.2 підгрупи виявлено найвищі показники α_1-АТ у калі (його збільшення до 44,16±0,32 мг/дл при нормі 15,83±0,19 мг/дл у контрольної групи – $p<0,01$) що відповідно супроводжувалось і збільшенням кліренсу α_1-АТ (до 124,12±0,88 мл/добу при нормі 18,77±0,65 мл/добу у контрольної групи – $p<0,01$). У хворих на НАЖГ на фоні ЦД II типу встановлено збільшення рівня α_1-АТ у сироватці крові та калі, що супроводжувалось збільшенням його кліренсу (табл. 4.9).

У хворих на НАЖХП без ЦД II типу (II група) встановлено менш виражені відхилення від норми. При цьому, рівень α_1-АТ у сироватці крові хворих на НАСГ без ЦД II типу у 2,4 рази перевищував такий показник у контрольної групи ($p<0,01$), а у хворих на НАЖГ – перевищував в 1,8 рази ($p<0,05$). Відповідно до цього, рівень α_1-АТ у хворих II групи також був вище за норму, але в меншій ступені вираженості, ніж у хворих I групи, а саме – збільшення його у хворих 2.1 підгрупи до 17,27±0,84 мг/дл та до 22,26±1,77 мг/дл у хворих 2.2 підгрупи – $p<0,05$. Найнижчі рівні кліренсу α_1-АТ діагностовано у хворих 2.1 підгрупи (НАЖГ без ЦД II типу), а саме - 20,07±0,51 мл/добу, що фактично не відрізнялось від такого показника контрольної групи.

Збільшення «втрати» α_1-АТ через кишечник, про що свідчить підвищення його кліренсу в обстежуваних нами пацієнтів, вказує на порушення проникності слизової оболонки кишечника у цих пацієнтів, а також вказує на системний характер захворювання, особливо у пацієнтів з поєднанням ЦД II типу та НАЖХП, а саме – при НАСГ.

Проведено кореляційний аналіз між вираженістю порушення кліренсу α_1-АТ та змінами в показниках вуглеводного й ліпідного обмінів, також даних ЕП, порушення ІМТ, та особливо показників амінокислотного забезпечення організму та дисбіозу ТК в обстежених нами пацієнтів (табл. 4.10 та табл. 4.11).

Таблиця 4.10

Зіставлення показників кліренсу α_1-АТ з порушенням ІМТ та вираженістю дисбіозу ТК в обстежених хворих

Показник	Кліренс α_1-АТ			
	І група		ІІ група	
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр
Порушення ІМТ:				
Надмірна вага	r=0,66; p<0,05	–	r=0,54; p<0,05	r=0,72; p<0,05
Ожиріння І ст.	–	r=0,80; p<0,01	–	r=0,77; p<0,01
Ожиріння ІІ ст.	–	r=0,83; p<0,01	–	–
Ступінь дисбіозу ТК:				
Дисбіоз І ст.	r=0,72; p<0,05	–	r=0,86; p<0,01	r=0,70; p<0,05
Дисбіоз ІІ ст.	r=0,87; p<0,01	r=0,92; p<0,01	r=0,94; p<0,01	r=0,81; p<0,01
Дисбіоз ІІІ ст.	–	r=0,90; p<0,01	–	–

Проведений аналіз вказує на залежність між вираженістю втрати через кишечник α_1-АТ та ступенем дисбіозу ТК. Високий ступінь дисбіозу ТК (ІІ-ІІІ ст.) у хворих 1.2 підгрупи сильно корелює з кліренсом α_1-АТ (r=0,92; p<0,01 та r=0,90; p<0,01 відповідно). При цьому, незалежно від стадії ураження печінки (чи НАЖГ, чи НАСГ) встановлена виражена залежність втрати α_1-АТ через кишечник та дисбіотичними порушеннями при ЦД ІІ типу.

Таблиця 4.11

Зіставлення показників кліренсу α_1-АТ з результатами ліпідного й вуглеводного обміну крові та рівнями ВАК в обстежених хворих

Показник	Кліренс α_1-АТ			
	І група		ІІ група	
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр
ТГ	r=0,88; p<0,01	r=0,92; p<0,01	r=0,64; p<0,01	r=0,82; p<0,01
Інсулін	r=0,54; p<0,05	r=0,82; p<0,01	–	–

HOMA-IR	r=0,60; p<0,05	r=0,90; p<0,01	r=0,56; p<0,05	r=0,74; p<0,01
Orn	r=0,64; p<0,05	r=0,78; p<0,01	–	r=0,50; p<0,05
Pro	–	r=-0,62;p<0,05	–	r=-0,59; p<0,05
Trp	r=0,77; p<0,01	r=0,86; p<0,01	r=0,68; p<0,05	r=0,70; p<0,05
ЕП	–	r=0,80; p<0,01	–	r=0,68; p<0,05
ФТ	–	r=0,80; p<0,01	–	r=0,72; p<0,05

Збільшення ІМТ також має значення у вираженості та збільшенні порушення кишечного бар'єра в обстежених нами пацієнтів. У хворих на ЦД II типу та НАЖХП таку залежність нами встановлено переважно при ожирінні I та II ст. у хворих з НАСГ. Серед хворих на НАЖХП без ЦД II типу кореляційний зв'язок між кліренсом α_1-АТ встановлено переважно при надмірній вазі тіла (r=0,54; p<0,05 у хворих 2.1 підгрупи та r=0,72; p<0,05 у хворих 2.2 підгрупи).

Порушення кишечної проникності за кліренсом α_1-АТ у хворих з НАСГ та ЦД II типу корелює з вираженістю гіпертригліцеридемії, рівнем інсуліну та показником ІР. Висока залежність між даними показниками встановлено й при НАЖГ та ЦД II типу. У хворих на НАЖХП без ЦД II типу від ІР залежить кліренс α_1-АТ і становить r=0,56; p<0,05 для хворих 2.1 підгрупи та r=0,74; p<0,01 для хворих 2.2 підгрупи відповідно. Знижений рівень таких амінокислот, як орнітин та триптофан прямо залежить від показника кліренсу α_1-АТ у всіх обстежуваних нами підгрупах пацієнтів. А рівень проліну негативно корелює з показником кліренсу α_1-АТ у хворих 1.2 та 2.2 підгруп (r=-0,62; p<0,05 та r=-0,59; p<0,05 відповідно). Стадія ураження печінки за даними ЕП та ФТ також впливає на показник кліренсу α_1-АТ.

Таким чином, визначення бар'єрної функції кишечника для проведення його адекватної корекції, спрямованої на зменшення запалення не тільки в печінці, але й в кишечнику, повинні бути одним з основних компонентів у запобіганні прогресування ураження печінки у хворих на ЦД II типу.

4.3 Ендотеліальна дисфункція та його зв'язок з дисбіозом товстої кишки та вираженостю порушень вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД II типу

Аналіз лабораторно-інструментальних показників вказує на наявність ДЕ у обстежених нами хворих на ЦД II типу та порушення функції печінки, що проявлялося зміною діаметру ПА, а також зменшенням ЕЗВД та ЕНВД та збільшенням рівнів ффВ, ЕТ-1, Р-серектину у сироватці крові у порівнянні з показниками контрольної групи (табл. 4.12 та табл. 4.13).

При доплерографічному дослідженні виявлено достовірне зменшення діаметра ПА на початку дослідження, а також через 30 та 60 секунд реактивної гіперемії порівняно з показниками контрольної групи у всіх обстежених нами підгрупах пацієнтів. При цьому, мінімальні показники діагностовано у хворих 1.2 підгрупи (зменшення діаметру ПА на початку дослідження до 3,72±0,09 мм при нормі 4,27±0,06 мм у контрольної групи – $p<0,05$; також зменшення діаметру ПА на 30 сек. реактивної гіперемії до 4,42±0,08 мм при нормі 5,31±0,09 мм у контрольної групи – $p<0,05$ та до 4,08±0,11 мм на 60 сек. реактивної гіперемії при нормі – 4,71±0,09 мм – $p<0,05$). Мінімальне відхилення від норми діагностовано у хворих 2.1 підгрупи.

ЕЗВД та ЕНВД, що підтвердило факт ДЕ в обстежуваних нами пацієнтів, мало місце у всіх підгрупах хворих. У хворих з НАСГ та ЦД II типу ЕЗВ та ЕНВД складало 8,22±0,25% та 16,04±0,77% й максимально відрізнялось від таких показників контрольної групи.

Таблиця 4.12

Результат інструментальних показників ДЕ в обстежених

Показник	Обстежені				
	Контрольна група (n=20)	1.1 п/гр (n=41)	1.2 п/гр (n=69)	2.1 п/гр (n=47)	2.2 п/гр (n=29)
Діаметр ПА на початку дослідження, мм	4,27±0,06	3,80±0,05 *	3,72±0,09 *	4,02±0,11	3,98±0,07

Діаметр на 30 сек. реактивної гіперемії, мм	5,31±0,09	4,53±0,09 *	4,42±0,08 *	4,86±0,06	4,77±0,07 *
Діаметр на 60 сек. реактивної гіперемії, мм	4,71±0,09	4,11±0,06	4,08±0,11 *	4,23±0,09	4,18±0,04
Швидкість кровотоку по ПА, см/с	98,31±2,11	73,62±2,46 *	70,20±2,88 **	78,20±3,00 *	76,44±1,15 *
ЕЗВД,%	13,74±2,12	8,31±0,47 *,^	8,22±0,25 *,^	9,56±0,44	9,31±0,50 *
ЕНВД,%	24,78±2,04	16,35±0,51 *	16,04±0,77 *	18,66±0,85	17,98±0,44 *

Примітка: між показниками контрольної груни та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 2.1, а також 1.2 та 2.2 підгруни статистично достовірна: ^ – p<0,05.

При аналізі отриманих лабораторних ознак ДЕ прослідковується стадійність порушення даних параметрів, а саме – мінімальне відхилення від норми при НАЖГ без ЦД II типу (пацієнти 2.1 підгрупи), з максимально вираженими змінами при НАСГ у пацієнтів з ЦД II типу (1.2 підгрупа).

Таблиця 4.13

Лабораторні показники ДЕ в обстежених

Показник	Обстежені				
	Контрольна група (n=20)	1.1 п/гр (n=41)	1.2 п/гр (n=69)	2.1 п/гр (n=47)	2.2 п/гр (n=29)
ффВ,%	97,51±7,66	200,25±6,06 *,^	223,16±7,21 *,+, ^	155,45±7,17 *	171,07±8,88 *

ЕТ-1, фмоль/мл	0,30±0,04	1,03±0,08 *,^	1,21±0,11*, +,^	0,67±0,07*, +	0,89±0,08 *
Р-селектин, нг/мл	118,23±5,51	354,75±5,23 *,^	448,87±6,11 *,+,^^	227,11±5,65 *	297,55±8,23 *,+

Примітка: між ноказниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи, а також 2.1 та 2.2 підгруп достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 2.1, а також 1.2 та 2.2 підгрупи статистично достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01.

Аналіз рівня ЕТ-1 у сироватці крові, як одного з маркерів ДЕ, що проявляє судинозвужувальні властивості, вказує на його суттєве збільшення при НАЖХП та ЦД II типу, а саме – до 1,21±0,011 фмоль/мл у хворих 1.2 підгрупи та до 1,03±0,08 фмоль/мл у хворих 1.1 підгрупи, при нормі 0,30±0,04 фмоль/мл в обстежених контрольної групи – p<0,01. У хворих 2.1 та 2.2 підгруп показник ЕТ-1 також у 2,2 та 3,0 рази перевищував рівні в обстежених контрольної групи – p<0,01.

Концентрація ффВ у хворих 1.1 та 1.2 підгруп статистично достовірно у 2,3 та 2,1 рази перевищувала такі показники контрольної групи – p<0,01, тоді як у хворих 2.1 та 2.2 підгруп ідентичні зміни виявлено в 1,6 та 1,8 рази відповідно – p<0,01.

Рівень Р-селектину у сироватці крові також відрізнявся від даних контрольної групи з максимальними змінами у пацієнтів 1.2 підгрупи (його збільшення на 330,64±0,60 нг/мл – p<0,01), а мінімальні зміни діагностовано у хворих 2.1 підгрупи (його збільшення на 179,32±2,72 нг/мл – p<0,01).

Відомо, що Р-селектин «з'являється» при агрегації тромбоцитів в місці пошкодженої стінки судин, а зростання його рівня в організмі пов'язане з вивільненням прозапальних цитокінів у тканинах. Активація Р-селектину, що регулює адгезію лейкоцитів, на нашу думку, відбувається як відповідь на запалення в тканинах і на початкових стадіях патологічного процесу спрямована на збереження цілісності ендотеліальної вистилки судин внутрішніх органів. Якщо це виникає як захисна реакція організму на початковій стадії, то в майбутньому, коли поточні

компенсаторні резерви будуть вичерпані, ці клітини адгезії (Р-селектин) викличуть запальні зміни у внутрішніх органах. Це додає новий компонент, який вказує на хронізацію захворювань внутрішніх органів, точніше утворення ДЕ, особливо при метаболічно індукованих коморбідних патологічних станах, таких як НАЖХП, ЦД та ожиріння [121].

Кореляційний аналіз показав зв'язок між індексом ДЕ та ступенем дисбіозу ТК в обстежених хворих, а також між вираженістю ураження печінки та ступенем ІР у даних пацієнтів. Дисбіоз ТК ІІ та ІІІ ст. корелює із всіма лабораторно-інструментальними показниками ДЕ у пацієнтів 1.2 підгрупи. При цьому, у хворих на НАСГ та ЦД ІІ типу при дисбіозу ТК ІІІ ст. виявлено сильну кореляційну залежність між вираженістю рівня Р-селектину у крові ($r=0,90$; $p<0,01$), ффВ ($r=0,80$; $p<0,01$), та рівнем ЕТ-1 ($r=0,82$; $p<0,01$). У хворих з дисбіозом ТК І та IV ст. кореляційну залежність встановити не вдалось (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Зіставлення показників ступенів вираженості дисбіозу ТК з показниками ДЕ в обстежених хворих І групи

Показник ДЕ	Розподіл обстежених хворих залежно від вираженості дисбіозу ТК			
	Дисбіоз ІІ ст.		Дисбіоз ІІІ ст.	
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр
ЕЗВД	r=0,60; p<0,05	r=0,72; p<0,05	–	r=0,74; p<0,05
ЕНВД	r=0,66; p<0,01	r=0,70; p<0,05	–	r=0,70; p<0,05
ффВ	r=0,68; p<0,05	r=0,68; p<0,05	–	r=0,80; p<0,01
ЕТ-1	r=0,70; p<0,05	r=0,64; p<0,05	–	r=0,82; p<0,01
Р-селектин	r=0,75; p<0,01	r=0,88; p<0,01	r=-0,76; p<0,01	r=0,90; p<0,01

У обстежених нами пацієнтів ІІ групи зв'язок вдалось встановити між І та ІІ ст. дисбіозу ТК, переважно у пацієнтів 2.2 підгрупи (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Зіставлення показників ступенів вираженості дисбіозу ТК з показниками ДЕ в обстежених хворих II групи

Показник ДЕ	Розподіл обстежених хворих залежно від вираженості дисбіозу ТК			
	Дисбіоз I ст.		Дисбіоз II ст.	
	2.1 п/гр	2.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр
ЕНВД	–	–	–	r=0,56; p<0,05
ффВ	–	–	–	r=0,58; p<0,05
ЕТ-1	–	r=0,71; p<0,05	–	r=0,78; p<0,01
Р-селектин	r=0,65; p<0,05	r=0,78; p<0,01	–	r=0,86; p<0,01

У хворих на НАЖХП без ЦД II типу залежність між показниками ДЕ та вираженістю дисбіозу ТК встановлено переважно у хворих з НАСГ. У обстежених пацієнтів з НАЖГ залежність середньої сили інтенсивності виявлено між рівнем Р-селектину та дисбіозом I ст. (r=0,65; p<0,05 відповідно) (табл. 4.15).

Отже, результат наших досліджень вказує, що зі зростанням вираженості дисбіозу ТК (II та III ст.) спостерігаються більш виражені зміни показників ДЕ судин, переважно в хворих на ЦД II типу та НАСГ. У хворих з НАСГ (2.2 підгрупа) при дисбіозі I та II ст. також виявлена середньої сили інтенсивності кореляційна залежність та показником Р-селектину (r=0,78; p<0,01 та r=0,86; p<0,01 відповідно).

Подальше дослідження можливих зв'язків вказує на залежність проявів ДЕ у хворих на ЦД II типу та НАЖХП й вираженістю ІР (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Зіставлення показників лабораторно-інструментальних проявів ДЕ з показниками порушення вуглеводного обміну в обстежених хворих I групи

Показник ДЕ	Показники вуглеводного обміну			
	Інсулін		HOMA-IR	
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр
ЕЗВД	r=0,54; p<0,05	r=0,77; p<0,01	r=0,80; p<0,01	r=0,83; p<0,01
ЕНВД	r=0,60; p<0,05	r=0,74; p<0,05	r=0,82; p<0,01	r=0,80; p<0,01
ффВ	r=0,78; p<0,01	r=0,65; p<0,05	r=0,82; p<0,01	r=0,70; p<0,05
ЕТ-1	r=0,74; p<0,05	r=0,88; p<0,01	r=0,76; p<0,05	r=0,90; p<0,01
Р-селектин	r=0,78; p<0,01	r=0,86; p<0,01	r=0,77; p<0,01	r=0,94; p<0,01

Аналіз отриманих даних вказує на залежність між всіма лабораторно-інструментальними показниками ДЕ та вираженістю ІР та гіперінсулінемією у хворих на ЦД II типу у поєднанні з НАЖХП, незалежно від стадії ураження печінки (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Зіставлення показників лабораторно-інструментальних проявів ДЕ з показниками порушення вуглеводного обміну в обстежених хворих II групи

Показник ДЕ	Показники вуглеводного обміну			
	Інсулін		HOMA-IR	
	2.1 п/гр	2.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр
ффВ	–	–	–	r=0,64; p<0,05
ЕТ-1	r=0,72; p<0,05	r=0,72; p<0,05	–	r=0,78; p<0,01
Р-селектин	–	r=0,64; p<0,05	r=-0,68; p<0,05	r=0,66; p<0,05

У хворих II групи (НАЖХП без ЦД II типу) залежність між гіперінсулінемією та ІР встановлено переважно у хворих з НАСГ та лабораторними маркерами ДЕ, які проявляють судинозвужувальні властивості, а саме – рівнем ЕТ-1 (r=0,72; p<0,05 та r=0,78; p<0,01) та Р-селектином (r=0,64; p<0,05 та r=0,66; p<0,05).

Таблиця 4.18

Зіставлення показників важкості ураження печінки з показниками ДЕ в обстежених хворих I групи

Показник ДЕ	Методи визначення ступеня ураження печінки							
	ЕП				ФТ			
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.1 п/гр	2.1 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.1 п/гр	2.1 п/гр
ЕЗВД	–	r=0,78; p<0,01	–	r=0,67; p<0,05	–	r=0,74; p<0,05	–	r=0,68; p<0,05
ЕНВД	–	r=0,82; p<0,01	–	r=0,68; p<0,05	–	r=0,76; p<0,05	–	r=0,68; p<0,05
ффВ	–	r=0,76; p<0,01	–	r=0,58; p<0,05	–	r=0,76; p<0,01	–	r=0,61; p<0,05
ЕТ-1	r=0,64; p<0,05	r=0,84; p<0,01	r=0,54; p<0,05	r=0,68; p<0,05	r=0,54; p<0,05	r=0,80; p<0,01	–	r=0,70; p<0,05
Р-селектин	r=0,66; p<0,05	r=0,86; p<0,01	r=0,58; p<0,05	r=0,70; p<0,05	–	r=0,88; p<0,01	–	r=0,64; p<0,05

Ступінь ураження печінки також впливає на зміни показників ДЕ. При цьому, мінімальна залежність встановлена переважно між лабораторними маркерами ДЕ у хворих 1.1 та 2.1 підгрупи й результатом ЕП. Між даними ФТ та показником ЕТ-1 кореляційний зв'язок виявлено лише у хворих 1.1 підгрупи (r=0,54; p<0,05). У хворих на НАСГ (незалежно від наявності чи відсутності ЦД II типу) лабораторно-інструментальні показники ДЕ корелюють із показниками ЕП та ФТ. Але існує відмінність, а саме – якщо у хворих 2.2 підгрупи між вище наведеними показниками встановлено слабкий або середньої інтенсивності кореляційний зв'язок, то у хворих 1.2 підгрупи виявлено кореляційний зв'язок сильний та середньої сили інтенсивності (табл. 4.18). Отже, ДЕ, виявлена в обстежених нами пацієнтів, є більш вираженою при поєднанні ЦД II типу та НАЖХП і залежить від ступеня та стадії ураження печінки, а також від вираженості ІР, гіперінсулінемії та дисбіозу ТК.

Таким чином, результати проведених досліджень дали змогу встановити наступне:

- у хворих на ЦД II типу порушення синтетичної функції печінки проявляється тенденцією до зниження рівня загального білка у сироватці крові, а також диспротеїнемією (збільшенням рівня α_2- та γ-глобулінів);
- у хворих на ЦД II типу та НАЖХП виявлено зміну рівнів ВАК сироватки крові, з максимально вираженими змінами у пацієнтів на ЦД II типу у поєднанні з НАСГ, що проявляється статистично достовірним зниженням показників триптофану (до 17,33±0,77 нмоль/мл), тирозину (до 30,10±1,12 нмоль/мл), метіоніну (до 9,06±0,45 нмоль/мл), лейцину (до 52,24±1,28 нмоль/мл), аргініну (до 32,17±2,09 нмоль/мл) – $p<0,01$, а також орнітину (до 172,18±4,16 нмоль/мл) та аланіну (до 349,17±4,49 нмоль/мл) – $p<0,05$, та супроводжується статистично достовірним збільшенням показника проліну та цистеїну;
- встановлено залежність між збільшенням показника проліну у сироватці крові, та ступенем ураження печінки у хворих на ЦД II типу та НАСГ, що можна пояснити участю даної амінокислоти у процесі колагеноутворення, що спостерігається у пацієнтів на НАЖХП на фоні фіброзу печінки;
- виявлено зв'язок між зниженням рівня орнітину та аргініну у сироватці крові та показником інсуліну, HOMA-IR у пацієнтів 1.2 підгрупи, який вказує на регуляторну роль даних амінокислот на показники вуглеводного обміну у пацієнтів з ЦД II типу та НАЖХП;
- у хворих на ЦД II типу та НАЖХП має місце дисбіоз ТК, вираженість якого прогресує залежно від ступеня ураження печінки. При цьому, у хворих на ЦД II типу та НАЖГ встановлено дисбіоз II ст. – у 43,9% обстежених, тоді як у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД II типу частіше встановлено дисбіоз ТК III ст. – у 49,3% обстежених – $p<0,01$.
- глибокі дисбіотичні зміни ТК III ст. частіше виявлялися у пацієнтів з ожирінням II ст. ($r=0,85$; $p<0,01$) при ЦД II типу та НАСГ;
- на порушення бар'єрної функції кишечника вказує збільшення рівня α_1-АТ у калі та його кліренсу з максимальними показниками у пацієнтів з ЦД II типу та

НАСГ. Ці зміни прямо залежать від вираженості ураження печінки, ступені дисбіозу ТК, а також від гіперінсулінемії та виражності ІР;

- існує прямий кореляційний зв'язок між рівнем α_1-антитрипсину у калі та його кліренсом у хворих на НАСГ та ЦД ІІ типу та зниженням показників орнітину та триптофану у сироватці крові, а саме $r=0,78$; $p<0,01$ та $r=0,86$; $p<0,01$ відповідно;

- у хворих на ЦД ІІ типу та НАЖХП встановлено ДЕ, що має стадійний характер, з мінімальним відхиленням від норми у показниках ЕЗВД, ЕНВД, рівнів ффВ, ЕТ-1 та Р-селектину у пацієнтів з НАЖГ, та максимальними змінами – у пацієнтів з НАСГ та ЦД ІІ типу. Окрім цього, вираженість ДЕ прямо залежить від ступенів дисбіозу ТК, вираженості ІР та гіперінсулінемії у даних пацієнтів.

Матеріали розділу висвітлені у таких статтях:

1. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij I. Griga, Nelli V. Bedey, Ivan I. Pushkash (2020) *Changes in the level of α_1-antitrypsin in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, Nr 3, 508-511.

DOI: 10.36740/WLek202003119

https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2020/WLek202003119.pdf

2. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В., Пічкар Й.І. (2019) *Зміна рівнів амінокислот сироватки крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.* Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина", № 2 (60), 68-71.

https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/35130

3. Сірчак Є.С., Грига В.І., Петричко О.І., Олексик О.Т., Пічкар Й.І. (2020) *Дисфункція ендотелію та дисбіоз кишечника у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу.* Український журнал медицини, біології та спорту, Том 5, № 1 (23), 192-198.

DOI: 10.26693/jmbs05.01.192

https://jmbs.com.ua/archive/5/1/192

4. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В., Гольча А.І. (2020) *Зміни рівня Р-селектину у сироватці крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Здобутки клінічної і експериментальної медицини, № 2 (42), 166-171.

DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11337

https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/11337

5. Сірчак Є.С., Грига В.І., Сірчак С.С. (2020) *Порушення рівнів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.* Гастроентерологія. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (26-27 листопада 2020 року, м. Дніпро), Том 54, № 4, С. 114.

РОЗДІЛ 5
СТАН СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА НЕЙРОПСИХОМЕТРИЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІІ ТИПУ ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ

5.1. Показники кровотоку но судинах головного мозку у хворих на ЦД ІІ типу та порушення функції нечінки

Нами проведено дослідження швидкісних показників кровотоку по магістральних екстракраніальних судинах в обстежених пацієнтів (табл. 5.1 та табл. 5.2).

Таблиця 5.1

Показники УЗД екстракраніальних судин головного мозку у контрольної групи та обстежених хворих І групи

Показник			Обстежені		
Артеріальний сегмент			Контрольна група (n=20)	І група (n=110)	
				1.1 п/гр (n=41)	1.2 п/гр (n=69)
Загальна сонна артерія (ЗагСА)	ПСШ (см/с)	справа	73,4±4,6	38,8±1,1**	37,9±1,0**
		зліва	71,7±5,0	36,2±0,9**	37,1±0,7**
	ТАМХ (см/с)	справа	44,8±3,2	20,9±1,7**	19,3±1,4**
		зліва	45,5±3,7	16,8±0,9**	15,4±1,5**
Зовнішні сонна артерія (ЗовСА)	ПСШ (см/с)	справа	61,5±3,9	46,6±1,8*	45,2±1,5*
		зліва	62,9±2,7	44,8±1,7*	43,6±1,5*
	ТАМХ (см/с)	справа	38,3±2,2	24,3±0,8*	23,5±1,2*
		зліва	37,0±3,1	22,5±0,9*	21,7±1,1*
Внутрішня сонна аретрія (ВСА)	ПСШ (см/с)	справа	53,6±5,8	43,9±2,0	42,1±1,3*
		зліва	55,9±5,4	41,8±0,8*	40,4±0,9*
	ТАМХ (см/с)	справа	34,7±2,0	26,3±1,4	25,0±1,1
		зліва	33,0±2,6	24,9±1,7	23,9±1,6*

Середня мозкова артерія (СМА)	ПСШ (см/с)	справа	96,4±6,7	84,8±2,0	82,9±1,4
		зліва	91,5±7,1	84,1±1,1	83,1±1,5
	ТАМХ (см/с)	справа	65,3±2,6	55,2±1,0	55,0±1,4
		зліва	65,8±3,3	53,8±0,9*	53,1±1,1*
Вертебральна артерія (ВА), 3 сегм.	ПСШ (см/с)	справа	46,6±3,9	37,7±0,5*	32,6±0,7**
		зліва	46,0±1,9	34,9±0,4*	30,0±0,4**
	ТАМХ (см/с)	справа	27,3±1,6	16,8±0,5*	14,0±0,5*
		зліва	27,0±1,9	16,1±1,0*	13,2±0,8*
Вертебральна артерія (ВА), 4 сегм.	ПСШ (см/с)	справа	57,9±3,1	49,8±0,6	47,5±0,4*
		зліва	56,8±2,5	48,8±0,7	44,8±0,5*
	ТАМХ (см/с)	справа	38,9±3,0	30,2±1,2	28,1±0,8*
		зліва	39,1±2,6	30,4±0,6*	28,7±0,7*
Очна артерія (ОА)	ПСШ (см/с)	справа	47,0±3,1	42,1±0,5	41,0±0,6
		зліва	47,9±2,6	39,4±1,7	38,3±0,7*
	ТАМХ (см/с)	справа	24,7±0,9	23,1±1,2	23,0±05
		зліва	25,8±1,2	23,7±0,4	23,2±0,5

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Аналіз отриманих даних вказує на максимальне зниження середніх швидкісних показників кровотоку по ЗагСА у всіх групах обстежених пацієнтів. При цьому, найбільш виражене відхиленням від норми встановлено в 1.2 підгрупі обстежених пацієнтів, а саме – зниження ПСШ до 37,9±1,0 см/с справа та до 37,1±0,7 см/с зліва (при нормі 73,4±4,6 см/с справа та 71,7±5,0 см/с зліва у контрольної групи – $p<0,01$). ТАМХ по ЗагСА також максимально відрізнялось від даних контрольної групи у пацієнтів 1.2 підгрупи та складав 19,3±1,4 см/с справа та 15,4±1,5 см/с зліва (при нормі 44,8±3,2 см/с справа та 45,5±3,7 см/с зліва у контрольної групи – $p<0,01$). В обох зовнішніх і внутрішніх сонних артерій у хворих на ЦД II типу як при НАЖГ (1.1 підгрупа), так і при поєднанні з НАСГ (1.2 підгрупа) встановлено зниження швидкісних показників кровотоку. Чітко прослідковується тенденція, що вказує на

максимальне відхилення від норми в доплерографічних показниках по ЗовСА та ВСА у хворих з НАСГ та ЦД II типу (табл. 5.1). Дослідження 3 та 4 сегментів ВА вказує на дефіцит кровотоку з обох сторін у хворих I групи. При цьому, статистично достовірні зміни у порівнянні з показниками контрольної групи виявлено по 3 сегменту ВА у хворих обох підгруп I групи.

Слід зауважити, що більш виражені зміни в досліджуваних показниках кровотоку по магістральних судинах головного мозку у хворих I групи на ЦД II типу встановлено при ураженні печінки, що відповідає НАСГ, при цьому, різниця у порівнянні з показниками у хворих на НАЖГ статистично не достовірна.

Звертає увагу асиметричне ураження судин головного мозку із більш вираженим дефіцитом кровотоку зліва при ЦД II типу та НАЖХП, що більш виражено у хворих на стадії ураження печінки, що відповідає НАСГ (1.2 підгрупа). У хворих 1.2 підгрупи гемодинамічно найбільш значущі зміни встановлено по ЗагСА та в 3 сегменті ВА.

Таблиця 5.2

Показники УЗД екстракраніальних судин головного мозку в обстежених хворих II групи

Показник			Обстежені II групи	
Артеріальний сегмент			2.1 п/гр (n=47)	2.2 п/гр (n=29)
ЗагСА	ПСШ (см/с)	справа	51,3±1,4*,+	49,0±1,3*,+
		зліва	50,1±0,8*,+	48,7±1,5*
	ТАМХ (см/с)	справа	38,2±1,0+	37,8±1,4++
		зліва	37,8±0,7++	37,1±0,9++
ЗовСА	ПСШ (см/с)	справа	48,6±1,1	47,2±1,1*
		зліва	47,8±1,3	46,5±0,9*
	ТАМХ (см/с)	справа	31,2±0,5	30,1±0,7
		зліва	30,4±1,3	30,6±1,4
ВСА	ПСШ (см/с)	справа	45,5±0,8	44,1±1,2
		зліва	44,7±1,2	43,1±0,6*

	ТАМХ (см/с)	справа	28,6±0,6	27,0±0,9
		зліва	28,1±1,7	27,3±1,1
СМА	ПСШ (см/с)	справа	86,7±1,5	85,2±0,4
		зліва	85,2±1,4	84,1±0,9
	ТАМХ (см/с)	справа	60,3±1,1	59,1±1,4
		зліва	58,9±1,0	58,1±0,7
ВА, 3 сегм.	ПСШ (см/с)	справа	40,9±1,5	39,2±0,8
		зліва	40,7±1,1	39,1±1,2
	ТАМХ (см/с)	справа	20,9±0,7	19,7±0,4+
		зліва	20,8±0,8	19,3±0,6+
ВА, 4 сегм.	ПСШ (см/с)	справа	43,1±1,0	42,4±1,0
		зліва	41,9±1,5	41,3±0,8
	ТАМХ (см/с)	справа	28,0±0,7	27,1±0,6
		зліва	27,9±1,1	26,2±0,9
ОА	ПСШ (см/с)	справа	42,7±1,4	41,5±0,7
		зліва	41,8±0,8	40,2±0,5
	ТАМХ (см/с)	справа	24,5±0,7	24,1±0,3
		зліва	24,2±0,8	24,0±0,5

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – $p<0,05$; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 2.1, а також 1.2 та 2.2 підгрун достовірна: + – $p<0,05$; ++ – $p<0,01$.

У обстежених хворих на НАЖХП без ЦД II типу (II група) також виявлено виражені відхилення від норми у швидкісних показниках кровотоку по магістральним судинам головного мозку (табл.5.2). При цьому, у хворих II групи, як і при НАЖГ так і при НАСГ показники суттєво не відрізняються від показників у контрольної групи по СМА, ОА та ВА (4 сегмент). Максимальні зміни кровотоку по екстракраніальних судинах головного мозку встановлено у пацієнтів на НАСГ (1.2 підгрупа), особливо в ЗагСА, ЗовСА, а також в 3-му сегменті ВА. Гемодинамічно найбільш виражені зміни встановлено по ЗагСА, а саме виявлено зниження ПСШ до 49,0±1,3 см/с справа,

та до 48,7±1,5 см/с зліва, зниження ТАМХ – до 37,8±1,4 см/с справа, та до 37,1±0,9см/с зліва.

Статистичний аналіз встановив залежність між порушенням кровотоку по судинам головного мозку та вираженістю ІР в обстежених пацієнтів.

Виявлено кореляційна залежність між порушенням кровотоку у судинах головного мозку (у ЗагСА, ЗовСА, ВА (3 сегмент)) та вираженістю ІР й рівнем інсуліну у хворих на ЦД ІІ типу та НАСГ. У хворих 1.1 підгрупи залежність встановлена лише по показниках кровотоку по ЗагСА та рівнем інсуліну, а також для даних показників та зміною показників кровотоку по ЗагСА в 3 сегменті ВА. У хворих на НАСГ (2.2 підгрупа) залежність між показниками кровотоку та вуглеводного обміну виявлено по ЗагСА (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Зіставлення показників кровотоку по магістральним судинам головного мозку та вираженості ІР за індексом HOMA-IR в обстежених хворих

Показники досліджуваних судин		Показник вуглеводного обміну в обстежених хворих					
		Інсулін			HOMA-IR		
		1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр
ЗагСА	ПСШ	r=0,57; p<0,01	r=0,82; p<0,01	r=0,54; p<0,05	r=0,52; p<0,05	r=0,90; p<0,01	r=0,74; p<0,05
	ТАМХ	r=0,64; p<0,05	r=0,88; p<0,01	–	r=0,56; p<0,05	r=0,92; p<0,01	r=0,68; p<0,05
ЗовСА	ПСШ	–	r=0,75; p<0,01	–	–	r=0,80; p<0,01	–
	ТАМХ	–	r=0,68; p<0,05	–	–	r=0,72; p<0,05	–
ВА, 3 сегм.	ПСШ	–	r=0,56; p<0,05	–	r=0,54; p<0,05	r=0,68; p<0,05	–
	ТАМХ	–	r=0,62; p<0,05	–	r=0,60; p<0,05	r=0,74; p<0,05	–

Проведено аналіз між рівнем ЕТ-1, Р-селектином, що проявляють судинозвужувальні властивості, та показниками кровотоку по магістральним судинам брахеоцефального стовбуру. Кореляційний зв'язок між даними показниками встановлено у всіх хворих І групи та пацієнтами 2.2 підгрупи по ЗагСА. По ЗовСА та ВА (3 сегмент) залежність зміни кровотоку від рівня ЕТ-1 та Р-селектину виявлено лише серед хворих на ЦД ІІ типу та пацієнтами на НАСГ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Зіставлення показників кровотоку по магістральним судинам головного мозку та показників ДЕ в обстежепих хворих

Показники досліджуваних судин		Показник ДЕ в обстежених хворих					
		ЕТ-1			Р-селектин		
		1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.2 п/гр
ЗагСА	ПСШ	r=0,72; p<0,05	r=0,88; p<0,01	r=0,48; p<0,05	r=0,68; p<0,05	r=0,90; p<0,01	r=0,51; p<0,05
	ТАМХ	r=0,64; p<0,05	r=0,92; p<0,01	r=0,56; p<0,05	r=0,64; p<0,05	r=0,93; p<0,05	r=0,54; p<0,05
ЗовСА	ПСШ	–	r=0,68; p<0,05	–	r=-0,52; p<0,05	r=0,77; p<0,01	–
	ТАМХ	r=0,47; p<0,05	r=0,61; p<0,05	–	–	r=0,70; p<0,05	–
ВА, 3 сегм.	ПСШ	–	r=0,72; p<0,05	–	–	r=0,72; p<0,05	–
	ТАМХ	–	r=0,56; p<0,05	–	–	r=0,60; p<0,05	–

Отже, результати УЗД брахіоцефальних судин вказують на серйозні системні гемодинамічні порушення у всіх обстежених нами хворих, але більш виражені зміни, а саме - максимальне сповільнення кровотоку, – встановлено у пацієнтів з ЦД ІІ типу та порушенням функції печінки (НАЖГ або НАСГ), що проявляється дефіцитом

кровотоку по ЗагСА, ЗовСА та ВА (3 сегмент). При цьому, гемодинамічні зміни більш виражені зліва в обстежуваних нами пацієнтів.

Таким чином, інсулінорезистентність у поєднанні з ДЕ відіграють значну роль у виникненні уражень судинного русла у хворих на метаболічно обумовлені захворювання (ЦД II типу, НАЖХП). При цьому, зміни в судинах більш виражені у пацієнтів із НАСГ та ЦД II типу, що ймовірно пов'язано зі зниженням функціональних резервів печінки, що в свою чергу сприяє зниженню синтезу або дезактивації біологічно активних речовин, що впливають на стан судинного ендотелію, що, відповідно, у поєднанні з ІР призводить до ураження судинної системи, в тому числі та брахіоцефальних судин.

5.2 Нейровегетативні та когнітивні функції у хворих на ЦД II типу та порушення функції печінки

Проведено нейропсихометричне тестування для визначення когнітивних порушень в обстежених нами хворих на ЦД II типу та НАЖХП (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Показники нейропсихометричних та когнітивних функцій в обстежених хворих і контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені пацієнти			
		I група (n=110)		II група (n=76)	
		1.1 п/гр (n=41)	1.2 п/гр (n=69)	2.1 п/гр (n=47)	2.2 п/гр (n=29)
МоСА, бали	29,7±0,6	24,2±0,7 *	22,9±0,6 **	28,1±0,7 +	27,3±0,7 *,+
Шкала MMSE, бали	29,9±0,4	23,2±0,7 **	21,1±0,5 **	28,8±0,5 +	27,9±0,3 *,+
Методика «Запам'ятовування	9,2±1,3	6,2±0,7 *	5,2±0,9 **	8,3±0,6 +	7,4±0,9 +

10 слів» (Лурія А.Р.), слова					
Бостонський тест на стресостійкість, бали	12,4±0,7	47,4±1,1 **	58,4±1,9 **	36,7±1,4 **,++	41,7±0,9 **,++
Тест Бентона на орієнтацію ліній	26,4±2,3	23,0±0,9	21,8±0,7	25,1±0,7	24,4±0,6
Тест Шульте, сек.	41,2±3,6	33,7±0,9 *	29,9±1,1 *	38,9±0,6	36,5±0,6 +
Тест «Малювання годинника»	9,7±0,5	7,1±0,8 *	6,4±0,3 *	8,8±0,3	8,0±0,6
WCST:					
кількість категорій	5,7±0,8	5,2±0,5	4,7±0,5	5,7±0,3	5,4±0,4
сума всіх помилок	11,7±0,9	17,8±0,6 *	19,1±0,7 *	12,7±0,7 +	15,6±0,6
персеверативні помилки	7,4±0,5	6,0±0,7	5,1±0,7 *	7,0±0,8	6,6±0,7
неперсеверативні помилки	6,5±0,3	8,8±0,5 *	10,9±0,6 *	6,9±0,7	7,8±0,9
Шкала тривоги (Ч.Д. Спілбергера та Ю.Л. Ханіна)	19,7±3,3	40,4±0,9 **	45,8±1,7 **	28,6±1,1 *,+	32,4±1,3 *, ++
Шкала депресії Бека (BDI)	9,0±0,8	16,2±0,9 **,^	19,4±1,1 **	13,1±1,0 *	15,2±0,8 **,+

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 2.1, а також 1.2 та 2.2 підгрун достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгруни достовірна: ^ – p<0,05.

За Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій порушення переважно легкої та помірної ступенів вираженості встановлено у всіх обстежених нами пацієнтів обох груп. Максимально виражені когнітивні зміни виявлено у сфері уваги та концентрації, пам'яті, дещо менш виражені – зорово-конструктивні, особливо серед хворих на ЦД II типу та НАСГ (1.2 підгрупи обстежених) – 22,9±0,6 бали ($p<0,01$). Найменший когнітивний дефіцит діагностовано за MoCA у хворих 2.1 підгрупи, а також обстежених 2.2 підгрупи.

Аналіз даних, отриманих при тестуванні хворих за шкалою MMSE вказує, що у хворих I групи спостерігається порушення інтелекту у вигляді деменції легкого ступеня вираженості, з максимальним відхиленням від норми у пацієнтів з ЦД II типу та НАСГ (21,1±0,5 бали – $p<0,01$), а мінімальні зміни встановлено у пацієнтів на НАЖГ без ЦД II типу (2.1 підгрупа).

Результати тесту Лурія А.Р. вказують на послаблення уваги, підвищену втомлюваність, забудькуватість у всіх обстежених нами хворих обох груп з максимальним відхиленням від норми у пацієнтів на ЦД II типу у поєднанні з НАСГ (5,2±0,9 слів – $p<0,01$), при цьому отримані дані статистично достовірно відрізнялись від показника у хворих 2.2 підгрупи (запам'ятовування 7,4±0,9 – $p<0,05$).

На виражений знижений рівень стресостійкості вказують результати Бостонського тесту у всіх обстежених нами хворих обох груп – $p<0,01$. Стресові ситуації мають вагомий вплив на повсякденне життя, при цьому пацієнти не реагують на виявлені проблеми. Найнижчий рівень стресостійкості встановлено у хворих на ЦД II типу та НАСГ (58,4±1,9 бали – $p<0,01$), що проявляється легкою вразливість навіть від незначних впливів навколишнього середовища.

На виражені порушення пам'яті та неможливість тривалий час зосереджуватися на конкретних завданнях, зниження працездатності, швидку втомлюваність вказують дані, отримані при аналізі результатів тестів Бентона, Шульте та «Малювання годинника». При цьому, результати тесту Бентона в жодній підгрупі обстежених статистично достовірно не відрізнялись від даних контрольної групи. Достовірна різниця при аналізів тесту Бентона, Шульте та «Малювання годинника» виявлена у 1.1 та 1.2 підгрупах хворих, з максимальним відхиленням від результатів контрольної

групи у хворих на ЦД II типу та НАСГ (29,9±1,1 сек. та 6,4±0,3 сек. відповідно – p<0,05).

За результатами WCST, встановлено нездатність до ефективного переключення уваги при зміні умов навколишнього середовища, що проявлялося збільшеним невідступним, частим повторенням відповідей (персеверативних) при виконанні даного тесту, що може несприятливо впливати на вербальні функції в обстежених нами пацієнтів з максимальними змінами у пацієнтів 1.2 підгрупи.

Таким чином, в обстежених нами хворих виявлено когнітивні порушення із максимально вираженими відхиленнями від норми у пацієнтів на ЦД II типу та НАСГ, а мінімальні зміни когнітивної сфери при нейропсихометричному тестуванні встановлено у пацієнтів з НАЖГ.

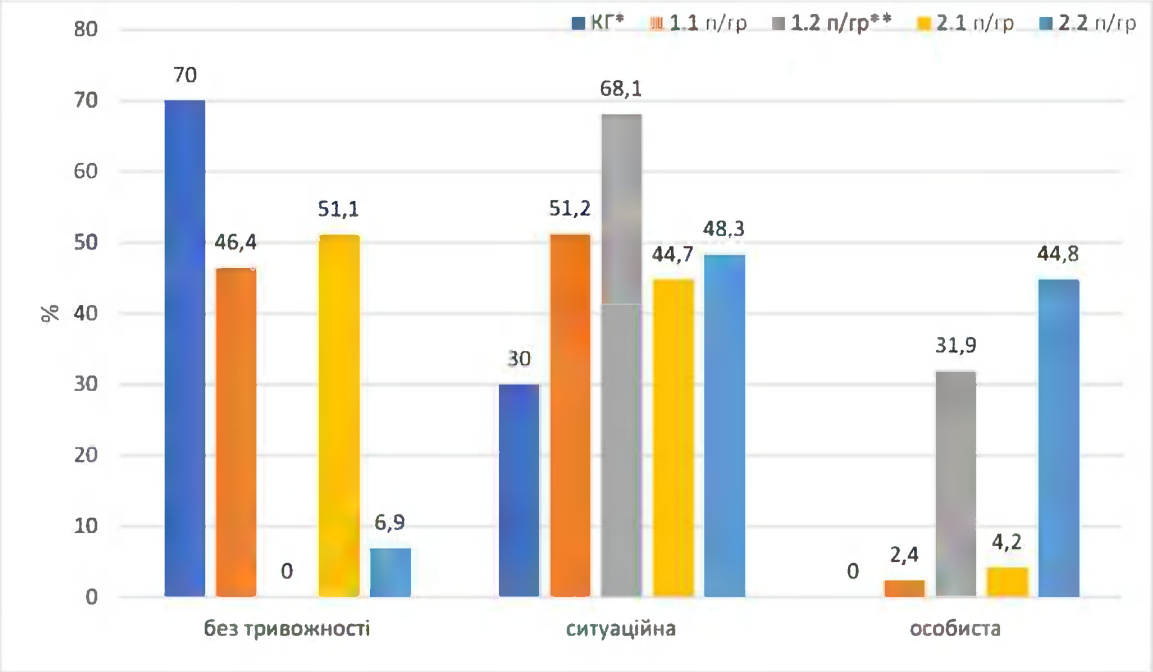

Рис.5.1. Показники шкали тривоги Спілбергера-Ханіна у обстежених

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Для аналізу стану емоційної сфери та її вираженості в обстежених хворих ми використали нейропсихометричне тестування. Аналіз результатів шкали тривоги Ч.Д. Спілбергера та Ю.Л. Ханіна встановив виражену ситуаційну тривожність в обстежених пацієнтів 1.2 підгрупи – у 68,1 % обстежених хворих – p<0,01 (рис.5.1).

Показник реактивної тривожності, що залежить від життєвої ситуації пацієнта, був значно підвищений у всіх підгрупах обстежених хворих, з максимальним показником у пацієнтів на ЦД II типу та НАСГ (збільшення його до 45,8±1,7 балів – p<0,01, тоді як у хворих 2.1 підгрупи цей показник становив 28,6±1,1 бали – p<0,05).

При дослідженні емоційної сфери за результатами тесту BDI частіше встановлено наявність помірної депресії та легкої депресії, ніж тривожності у обстежених нами пацієнтів (рис. 5.2). Мінімальне відхилення у балах встановлено у пацієнтів 2.1 підгрупи (13,1±1,0 бал – p<0,05), а максимальний – у хворих 1.2 підгрупи (19,4±1,1 бали відповідно – p<0,01).

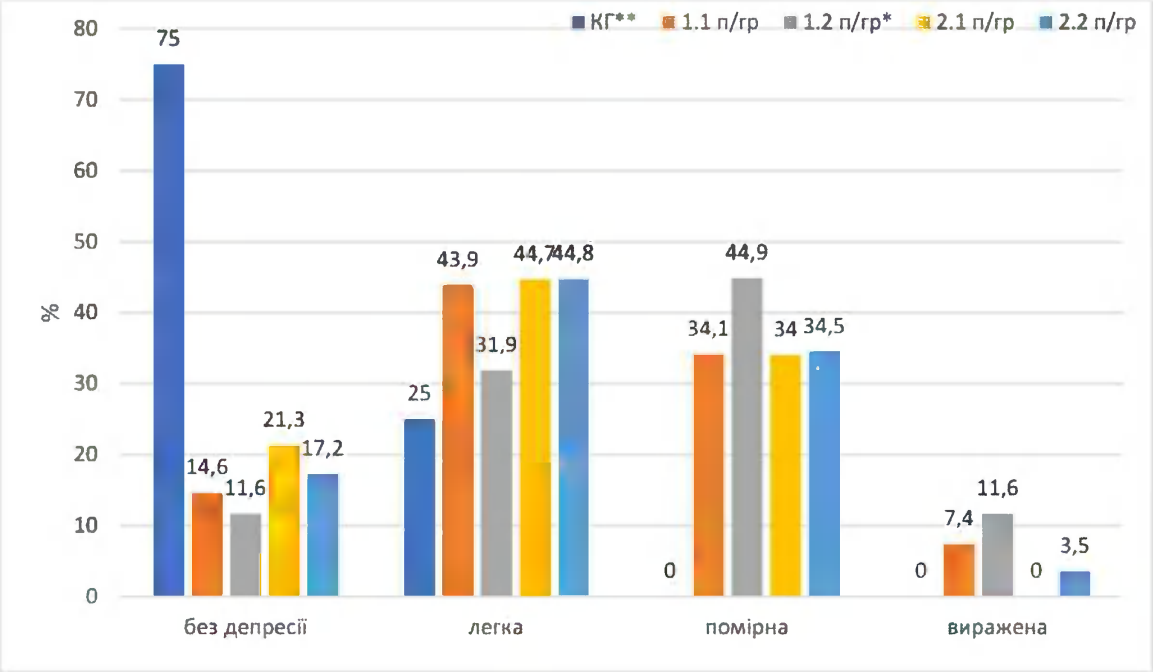

Рис.5.2. Вираженість депресії за шкалою BDI у обстежених

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Помірну депресію частіше діагностовано у хворих 1.2 підгрупи (у 44,9 % обстежених – p<0,01). Виражена депресія також частіше виявлена в обстежених 1.2 підгрупи (у 11,6 % випадків). У хворих 2.2 та 2.1 підгруп майже з однаковою частотою найчастіше встановлено легка форма депресії (у 44,8 % -44,7 % випадків).

При цьому, аналіз результатів тесту BDI встановив більшу частину відповідей на питання, що характеризують саме когнітивні, апатичні та соматичні прояви

депресії. Як і при аналізі тесту BDI, шкалою Zung у 14,6 % хворих 1.1 підгрупи та у 11,6 % пацієнтів 1.2 підгрупи вказує на відсутність депресії.

У переважної більшості хворих II групи мають місце прояви легкої або маскованої депресії за шкалою Zung (рис. 5.3), тоді як у хворих II групи частіше виявлено прояви масивної депресії, а саме у 59,4 % хворих на ЦД II типу та НАСГ та у 48,8 % пацієнтів на ЦД II типу та НАЖГ – p<0,05.

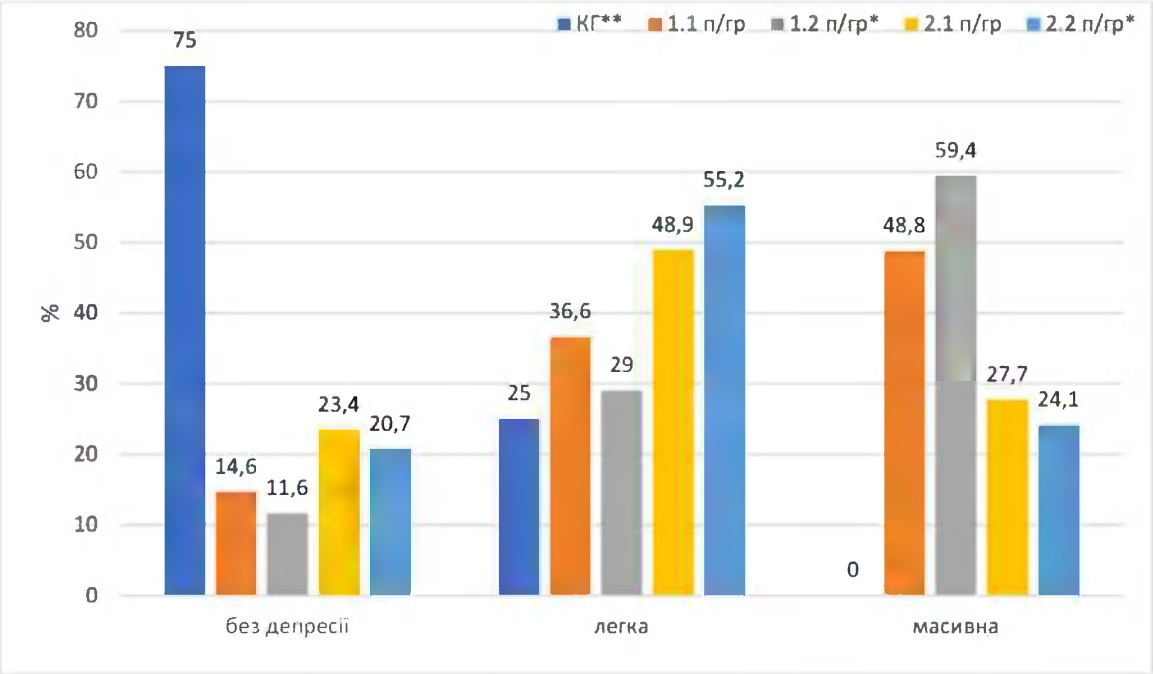

Рис.5.3. Вираженість депресії за шкалою Zung у обстежених

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01.

На здатність вербалізувати хворими свої емоції, пережиті ними особисто або іншими людьми, вказують результати Торонтської алекситимічної шкали (рис.5.4).

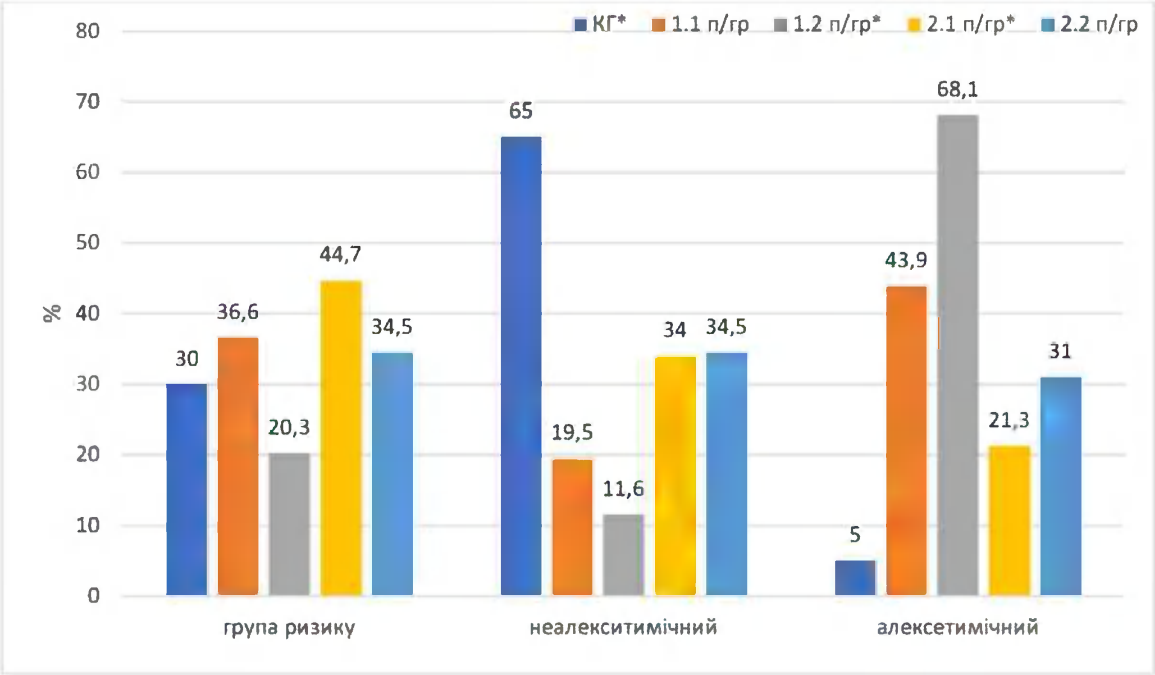

Рис.5.4. Показник за Торонтською шкалою у обстежених

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – p<0,05.

Торонтський тест вказує, що 68,1 % хворих 1.2 та 43,9 % хворих 1.1 підгруп (p<0,05) мають проблеми при спілкуванні із вербалізацією свого емоційного стану. Часто вони не здатні адекватно описати пережиті ними ситуації, а також вони не можуть виразно охарактеризувати свій емоційний стан.

Результати проведеного нейропсихометричного тестування дали змогу встановити, що соматична патологія в обстежених хворих супроводжується вираженими проявами депресії, тривожності, невпевненості у собі, що особливо виражено при ЦД II типу на НАЖХП, особливо при НАСГ (1.2 підгрупа хворих).

Проведений кореляційний аналіз дав змогу встановити вплив факторів, що впливають на прояви когнітивних порушень та психоемоційної сфери в обстежених хворих. При цьому, важливе значення на формування порушень з боку емоційної та когнітивної сфери мають ІМТ, дисбіоз ТК та порушення рівня ВАК у сироватці крові (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Фактори, що впливають на когнітивні та депресивні прояви у обстежених хворих

Показник ДЕ	Методи визначення ступеня ураження печінки							
	Когнітивні порушення за MoCA				Прояви депресії за шкалою BDI			
	1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр	1.1 п/гр	1.2 п/гр	2.1 п/гр	2.2 п/гр
ІМТ:								
Ожиріння II ст.	r=0,70; p<0,05	r=0,68; p<0,05	–	–	r=0,67; p<0,05	r=0,86; p<0,01	–	r=0,64; p<0,05
Ожиріння III ст.	–	r=0,82; p<0,01	–	–	–	r=0,88; p<0,01	–	–
Дисбіоз ТК:								
II ст.	r=0,70; p<0,05	r=0,78; p<0,01	r=0,64; p<0,05	r=0,56; p<0,05	r=0,82; p<0,01	r=0,80 p<0,01	r=0,76; p<0,01	r=0,78; p<0,01
III ст.	–	r=0,90; p<0,01	–	–	–	r=0,92; p<0,01	–	–
Лабораторні показники:								
Інсулін	r=0,77; p<0,01	r=0,88; p<0,01	–	r=0,70; p<0,05	r=0,72; p<0,05	r=0,86; p<0,01	–	–
HOMA-IR	r=0,90; p<0,01	r=0,94; p<0,01	–	r=0,86; p<0,05	r=0,88; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,68; p<0,05	r=0,82; p<0,01
α_1-AT	–	r=0,86; p<0,01	–	–	r=0,52; p<0,05	r=0,76; p<0,01	–	r=0,58; p<0,05
Триптофан	r=0,84; p<0,01	r=0,96; p<0,01	r=0,70; p<0,05	r=0,88; p<0,01	r=0,84; p<0,01	r=0,92; p<0,01	r=0,70; p<0,05	r=0,82; p<0,01
P-селектин	–	r=0,71; p<0,05	–	–	r=0,68; p<0,05	r=0,76 p<0,01	–	–

ЕТ-1	–	r=0,60; p<0,05	–	–	–	r=0,70; p<0,05	–	r=0,52; p<0,05
Швидкісні показники кровотоку по екстракраніальних судинах:								
ПСШ по ЗагСА	r=0,62; p<0,05	r=0,86; p<0,01	–	–	–	r=0,84; p<0,01	–	–
ТАМХ по ЗагСА	–	–	–	–	–	r=0,77; p<0,01	–	–

Встановлено, що зміни з боку ЦНС у хворих на ЦД II типу та НАЖХП виникають на фоні амінокислотного дисбалансу, а саме зниження рівня триптофану у сироватці крові, що на пряму пов'язано зі ступенем дисбіозу ТК та проникністю кишечного бар'єра (за показником α_1-АТ у крові та калі, а також його кліренсом). Велике значення у формування когнітивних та психоемоційних порушень у хворих на ЦД II типу та ураження печінки (особливо при НАСГ) має судинний компонент, що виникає внаслідок ДЕ. При цьому, сповільнення кровотоку по ЗагСА у хворих на ЦД II типу та НАСГ корелює з когнітивними порушеннями за тестом МоСА (r=0,86; p<0,01), а також з проявами депресії за шкалою BDI (r=0,84; p<0,01).

Проведені дослідження дають змогу встановити, що у хворих на ЦД II типу при ураженні печінки (НАЖХП), особливо у пацієнтів з НАСГ, велике значення у формуванні та прогресуванні системних проявів захворювання має функціонування кишечника. Дисбіоз ТК, що має місце у даних пацієнтів, разом з порушенням функціонування кишечного бар'єра, призводить до розладу синтезу, а також всмоктування біологічно активних речовин, що лежить в основі амінокислотного дисбалансу та виникнення ДЕ у даних пацієнтів. Судинні порушення залежать від вираженості ІР, а також від стадії ураження печінки, що сприяє формуванню порушення церебральної гемодинаміки. При цьому, зі сповільненням кровотоку по магістральних судинах брехеоцефального стовбуру пов'язані більш виражені когнітивні та психоемоційні порушення у хворих на метаболічно асоційовані захворювання. Своєчасне виявлення порушень гемодинаміки, в тому числі церебральної, з метою проведення патогенетично обґрунтованої терапії має лежати в

основі комплексного підходу щодо ведення хворих на ЦД II типу та НАЖХП для профілактики виникнення або прогресування судинних змін та їх ускладнень.

Таким чином, результати проведених нами досліджень дали змогу встановити:

- порушення та сповільнення кровотоку по судинах брахеоцефального стовбуру, що проявляється зменшенням ПСШ та ТАМХ із максимально вираженими змінами по ЗагСА, ЗовСА та 3 сегменті ВА. Ці зміни особливо виражені при поєднанні ЦД II типу та НАСГ;
- порушення гемодинаміки по екстракраніальних судинах прямо корелює зі зміною лабораторних показників ДЕ, а саме – рівня ЕТ-1 та Р-селектину у сироватці крові, із максимально враженими змінами у хворих 1.2 підгрупи;
- порушення гемодинаміки у хворих на ЦД II типу та НАЖХП супроводжується вираженими змінами психоемоційної сфери, також когнітивним дефіцитом за результатами нейропсихометричного тестування;
- встановлено залежність між змінами когнітивної діяльності та психоемоційними порушеннями, особливо у пацієнтів на ЦД II типу у поєднанні з НАСГ та збільшенням ІМТ, дисбіозом ТК, амінокислотним дисбалансом, ДЕ та вираженої інсуоінорезистентності.

Матеріали розділу висвітлені у таких статтях:

1. Sirchak Ye.S., Griga V.I., Kurchak N.Yu., Kutsenko A.Yu. (2019) *Changes in the brain vessels in patients with non-alcoholic fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders.* Гастроентерологія, Том 53, № 2, 33-40.

DOI: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168983

http://gastro.zaslavsky.com.ua/article/view/168983

2. Sirchak Ye.S., Boldizhar O.O., Griga V.I., Petrichko O.I. (2019) *Autonomic and cognitive disturbances in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus.* Гастроентерологія, Том 53, № 4, 40-46.

DOI: 10.22141/2308-2097.53.4.2019.182403

http://gastro.zaslavsky.com.ua/article/view/182403

РОЗДІЛ 6
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІІ ТИПУ ТА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

Покращення клінічної симптоматики встановлено у всіх підгрупах пацієнтів наприкінці проведеного курсу терапії (один місяць лікування). Слід зазначити, що у пацієнтів 1.1 В та 1.2 В підгруп, які додатково до основного лікування приймали МТ та комбінований пробіотик, позитивна динаміка клінічних ознак захворювання виявлена вже наприкінці 3-4-го тижнів лікування, тоді як у хворих, що приймали лише БТ, – в кінці першого місяця лікування (рис. 6.1).

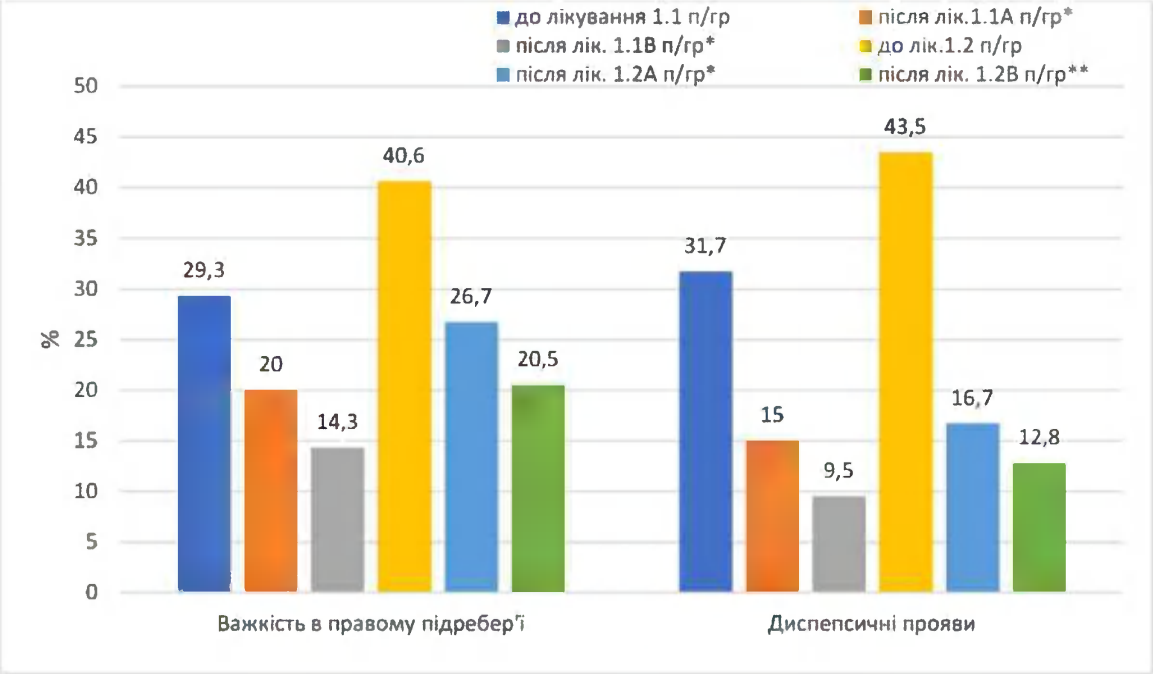

Рис. 6.1 Динаміка клінічних проявів ураження печінки (важкість в правому підребер'ї та диспепсичні прояви) в обстежених хворих на ЦД ІІ типу та НАЖХП на фоні лікування

Примітка: різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи до та після лікування статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Важність у правому підребер'ї, що встановлено до лікування у 29,3% хворих 1.1 підгрупи та у 40,6% хворих 1.2 підгрупи зменшилася в 1,5 рази у пацієнтів обох підгруп на фоні БТ, тоді як у пацієнтів, що приймали додатково препарат МТ та

комбінований пробіотик – у 2,0 рази, незалежно від стадії ураження печінки (p<0,01). Також диспепсичні прояви, що до лікування визначались у 31,7% хворих з НАЖГ та у 43,5% з НАСГ у поєднанні з ЦД II типу частіше нормалізувались у пацієнтів 1.1 В та 1.2 В підгруп, а саме – зменшились у 3,3-3,4 рази відповідно (p<0,01), тоді як у хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп (на фоні прийому лише БТ) – лише у 2,5-2,6 рази відповідно (p<0,05).

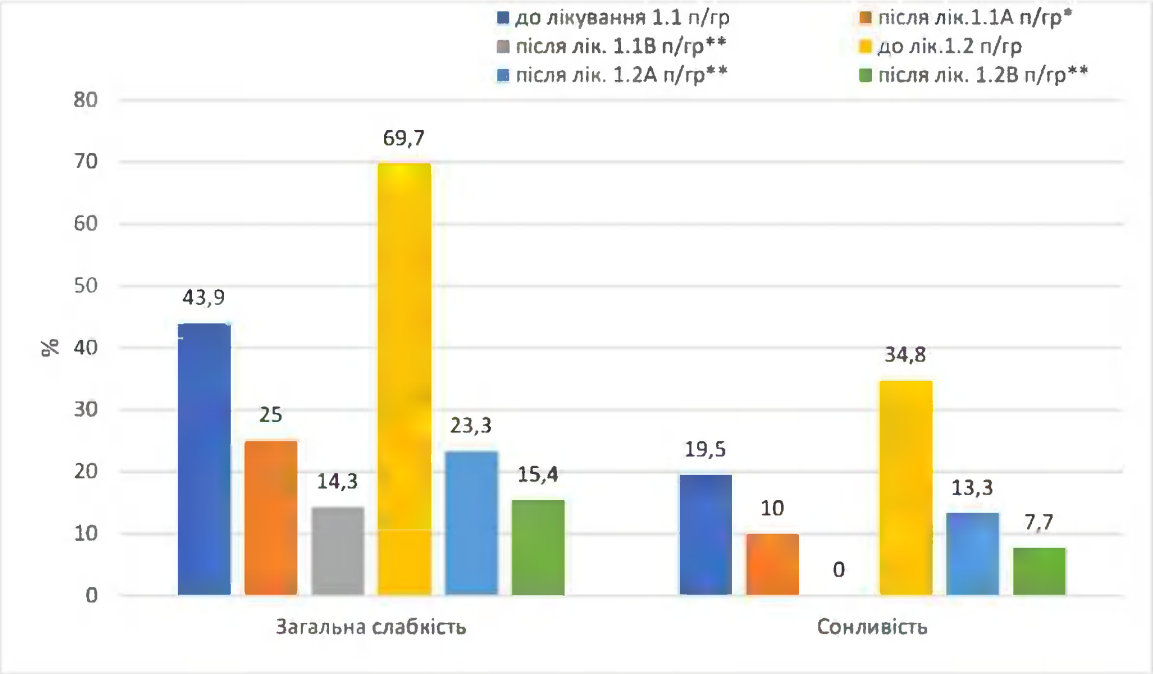

Рис. 6.2. Динаміка клінічних проявів ураження печінки (загальної слабкості та сонливості) в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖХП на фоні лікування

Примітка: різниця між показниками у обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи до та після лікування статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Загальна слабкість, що до лікування встановлена у 69,7% хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД II типу, після лікування зменшилася в 3,0 рази на фоні БТ (p<0,01) та в 4,5 рази у пацієнтів, які додатково приймали препарат МТ та комбінований пробіотик. У хворих 1.1 підгрупи також загальна слабкість в кінці першого місяця терапії зменшилася більше у пацієнтів 1.1 В підгрупи (у 3,1 рази – p<0,01), тоді як у пацієнтів 1.1 А підгрупи – лише в 1,8 разів (p<0,05). Виражена позитивна динаміка встановлена в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖХП і в зменшенні сонливості (рис. 6.2).

Повторне проведення біохімічного аналізу крові вказує на зменшення вираженості цитолітичного та холестатичного синдромів, переважно у пацієнтів з НАСГ при ЦД II типу, а також на нормалізацію показника пуринового обміну в обстежених нами пацієнтів (табл. 6.1 та табл. 6.2).

Таблиця 6.1

Динаміка показників біохімічного аналізу крові в обстежених хворих на ЦД II тину та НАЖГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування (n=41)	після лікування	
		1.1 А підгрупа (n=20)	1.1 В підгрупа (n=21)
АЛТ, ОД/л	52,5±4,1	38,2±2,2	33,1±1,8*
АСТ, ОД/л	32,1±2,8	29,9±1,7	27,4±1,1
ЗБ, ммоль/л	24,7±2,0	18,7±0,8	16,2±0,7
ЛФ, ммоль/л	112,8±4,2	103,4±2,8	72,7±3,1*
ГГТ, ОД/л	102,7±4,5	92,2±3,1	60,4±2,0*
СК, ммоль/л	340,1±5,6	287±2,1*	237,3±2,9**
СРП, мг/л	10,7±0,9	8,9±0,7	5,4±0,9*

Примітка: різниця між показниками у хворих до та нісля лікування статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01.

До проведеного комплексного лікування у хворих на ЦД II типу та НАЖГ виявлено лабораторні ознаки холестатичного синдрому при нормальних показниках АСТ та АЛТ у сироватці крові. На фоні прийому препарату МТ та комбінованого пробіотика у хворих 1.1В підгрупи встановлено статистично достовірне зменшення рівня ЗБ (на 8,5±1,3 ммоль/л – p<0,05), ЛФ (на 40,1±1,1 ммоль/л – p<0,05) та ГГТ (на 42,3±2,5 ОД/л – p<0,05). Слід зазначити, що рівень СРП лише у хворих 1.1 В підгрупи зменшився статистично достовірно у порівнянні з показником до проведеного лікування (у 2,0 рази – p<0,05).

Таблиця 6.2

Динаміка показників біохімічного аналізу крові в обстежених хворих на ЦД II типу та НАСГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування	після лікування	
	(n=69)	1.2 А підгрупа (n=30)	1.2 В підгрупа (n=39)
АЛТ, ОД/л	164,9±5,1	103,7±4,4*	78,2±3,1**
АСТ, ОД/л	98,0±2,7	68,9±2,0*	54,9±1,6**
ЗБ, ммоль/л	28,9±1,1	20,7±1,3	17,4±0,9*
ЛФ, ммоль/л	132,1±5,0	101,2±2,8*	77,5±2,2**
ГГТ, ОД/л	138,5±3,8	107,2±2,4*	88,6±1,4*
СК, ммоль/л	378,7±5,5	308,7±4,1*	257,1±4,2**
СРП, мг/л	12,7±1,0	10,9±1,1	8,2±0,9

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Виражена позитивна динаміка в лабораторних показниках цитолізу встановлена в обстежених хворих 1.2 В підгрупи (зменшення активності АЛТ у 2,1 рази, а також рівня АСТ – в 1,9 раз ($p<0,01$), тоді як у хворих 1.2 А підгрупи відповідна динаміка виявлена лише в 1,6 та 1,4 рази відповідно – $p<0,05$). Як і у хворих на НАЖГ на фоні ЦД II типу, у пацієнтів на НАСГ та ЦД II типу виявлено зменшення вираженості холестатичного синдрому, з максимальною позитивною динамікою на фоні курсового прийому препарату МТ.

Подальший аналіз отриманих даних дав змогу виявити позитивні зміни в показниках ліпідного обміну у хворих на ЦД II типу та НАЖХП (табл. 6.3 та табл. 6.4).

Таблиця 6.3

Динаміка показників ліпідного обміну у сироватці крові в обстежених хворих па ЦД II типу та НАЖГ на фоні комплекспого лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування	після лікування	
	(n=41)	1.1 А підгрупа (n=20)	1.1 В підгрупа (n=21)
ТГ, ммоль/л	2,29±0,22	2,09±0,17	1,89±0,11
ЗХ, ммоль/л	7,11±0,26	6,89±0,15	6,34±0,13*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,21±0,44	2,88±0,21	2,34±0,18*
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,26±0,15	0,96±0,14	0,69±0,16**
ЛПВЩ, ммоль/л	1,06±0,06	1,46±0,10*	1,66±0,09*
КА	5,74±0,28	4,92±0,31	4,01±0,25*

Примітка: різниця між ноказниками у хворих до та після лікування статистично достовірпа: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Зменшення рівня ЗХ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ діагностовано в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖГ, з максимально вираженим позитивним ефектом у пацієнтів 1.1 В підгрупи, виявлено їх зменшення відповідно на 0,77±0,13 ммоль/л, на 0,87±0,26 моль/л (p<0,05) та на 0,57±0,01 моль/л (p<0,01). У хворих 1.1 А підгрупи відповідна тенденція встановлена лише на 0,22±0,09 ммоль/л, на 0,33±0,23 ммоль/л та на 0,30±0,01 ммоль/л відповідно – p>0,05. Ці зміни супроводжувались збільшенням рівня ЛПВЩ (до 1,66±0,09 ммоль/л у хворих 1.1 В підгрупи та до 1,46±0,10 ммоль/л у хворих 1.1 А підгрупи – p<0,05).

Таблиця 6.4

Дипаміка показників ліпідного обміну у сироватці крові в обстежених хворих па ЦД II типу та НАСГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування	після лікування	
	(n=69)	1.2 А підгрупа (n=30)	1.2 В підгрупа (n=39)
ТГ, ммоль/л	2,47±0,31	2,21±0,22	2,03±0,14

ЗХ, ммоль/л	7,38±0,36	7,05±0,18	6,67±0,22*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,49±0,21	3,21±0,23	2,78±0,20*
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,88±0,17	1,64±0,11	1,40±0,19*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,01±0,07	1,30±0,05	1,49±0,09*
КА	6,23±0,36	5,95±0,36	5,55±0,28

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Звертає увагу більш виражена позитивна динаміка на фоні курсового прийому препарату МТ показників ліпідного профілю у хворих на ЦД II типу та НАЖХП на стадії ураження печінки, що відповідає НАЖГ. У хворих на ЦД II типу та НАСГ на фоні прийому МТ у поєднанні з препаратом УДХК рівень ЗХ зменшився на 0,71±0,14 ммоль/л, ЛПНЩ – на 0,71±0,01 ммоль/л ($p<0,05$) та ЛПДНЩ – на 0,48±0,02 ммоль/л ($p<0,05$). На фоні підвищення рівня ЛПВЩ лише у хворих 1.1 В підгрупи встановлено статистично достовірне зменшення показника КА (до 4,01±0,25 – $p<0,05$). Отже, призначення препарату МТ на фоні БТ, модифікації способу життя та дієтичних рекомендацій, може лежати в основі прогресування ураження печінки у пацієнтів на ЦД II типу при своєчасному виявленні ураження органу і призначенні відповідного лікування та стадії НАЖГ.

Нормалізація функціонального стану печінки та ліпідного обміну у хворих на ЦД II типу та НАЖХП сприяло більш вираженій позитивній динаміці показників вуглеводного обміну в обстежуваних нами пацієнтів (табл. 6.5 та табл. 6.6).

Таблиця 6.5

Динаміка показників вуглеводного обміну у сироватці крові в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування	після лікування	
	(n=41)	1.1 А підгрупа (n=20)	1.1 В підгрупа (n=21)
Глюкоза в крові, ммоль/л	9,41±0,12	6,98±0,23*	6,04±0,10**

HbA1c,%	8,66±0,19	6,57±0,22**	6,03±0,15**
Інсулін, Од/л	18,18±0,86	15,23±0,16	13,72±0,44*
С-пептид, нг/мл	11,17±0,54	10,07±0,23	8,25±0,31
HOMA-IR	7,51±0,41	4,87±0,20*	3,14±0,41**

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Нормалізацію рівня глюкози в крові досягнуто на фоні комплексного лікування у хворих 1.1 В підгрупи (його зменшення до 6,04±0,10 ммоль/л – p<0,01), що відповідно супроводжувалось зменшенням рівня HbA1c (6,03±0,15% – p<0,01), що вказує на компенсацію вуглеводного обміну у хворих з поєднаною патологією. Слід зазначити значне зменшення показника HOMA-IR (до 3,14±0,41 – p<0,01) на фоні зниження рівня інсуліну у сироватці крові з максимальною позитивною динамікою у хворих 1.1 В підгрупи та 1.2 В підгрупи (його зменшення в 1,3-1,4 рази відповідно – p<0,01).

Таблиця 6.6

Динаміка показників вуглеводного обміну у сироватці крові в обстежених хворих на ЦД II типу та НАСГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування (n=69)	після лікування	
		1.2 А підгрупа (n=30)	1.2 В підгрупа (n=39)
Глюкоза в крові, ммоль/л	9,66±0,19	7,21±0,17*	7,02±0,11*
HbA1c,%	8,70±0,23	6,81±0,25*	6,68±0,24**
Інсулін, Од/л	23,45±1,06	20,04±0,85	17,15±0,56*
С-пептид, нг/мл	12,04±0,77	10,07±0,35	9,85±0,55
HOMA-IR	9,83±0,45	6,26±0,15*	5,05±0,11**

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Комплексна терапія на фоні модифікації способу життя сприяла зменшенню рівня глюкози у сироватці крові у хворих 1.2 А та 1.2 В підгруп. Рівень HbA1c у хворих 1.2 А та 1.2 В підгруп в кінці першого місяця лікування не зменшився нижче 6,6%, що відповідно вказує на субкомпенсований перебіг ЦД II типу у хворих з поєднанням НАСГ, тоді як у хворих з НАЖГ при використанні препарату МТ у складі комплексного лікування досягнуто компенсації вуглеводного обміну.

Отже, проведені нами дослідження дають змогу встановити позитивний вплив препарату МТ на фоні БТ у хворих на НАЖХП при ЦД II типу на активність проявів цитолітичного та холестатичного синдромів, а також на показники ліпідного обміну, що в свою чергу, сприяє більш сприятливому перебігу ЦД II типу та призводить не лише до покращення змін печінки та ліпідного обміну, а й до компенсації вуглеводного обміну.

Контрольне дослідження стадії ураження печінки після курсу комплексного лікування дало змогу визначити позитивні зміни у всіх обстежуваних нами хворих на ЦД II типу та НАЖХП з максимальним позитивним ефектом в підгрупах пацієнтів, які додатково до БТ отримували препарат МТ (табл. 6.7 та табл. 6.8).

Таблиця 6.7

Динаміка показників лабораторно-інструментальних методів дослідження для визначення ступені ураження печінки в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування	після лікування	
	(n=41)	1.1 А підгрупа (n=21)	1.1 В підгрупа (n=21)
Онлайн фібротести:			
NFS	-1,11±0,08	-1,19±0,07	-1,23±0,08
FIB-4	1,38±0,11	1,27±0,10	1,01±0,08
Фібротест	0,24±0,07	0,22±0,05	0,17±0,04
ФіброМакс:			
FibroTest	0,21±0,07	0,20±0,08	0,15±0,08

SteatoTest	0,62±0,11	0,58±0,10	0,49±0,07
ActiTest	0,18±0,05	0,18±0,11	0,17±0,09
NashTest	0,52±0,11	0,50±0,07	0,47±0,06
AshTest	0,12±0,05	0,15±0,07	0,10±0,08
Інструментальні методи визначення ступені ураження печінки			
ЕП, кПа	4,81±0,14	4,49±0,18	4,30±0,08

У хворих на ЦД II типу та НАЖХП, а саме НАЖГ при повторному лабораторно-інструментальному обстеженні для визначення ступені та стадії ураження печінки виявлено лише незначні позитивні зміни, при цьому, ні результати фібротестів (онлайн чи ліцензійний), ні еластометрії печінки, після одно місячного курсу лікування статистично достовірно не відрізнялись від таких до проведеної терапії.

Таблиця 6.8

Динаміка показників лабораторно-інструментальних методів дослідження для визначення ступені ураження печінки в обстежених хворих на ЦД II типу та НАСГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування (n=69)	після лікування	
		1.2 А підгрупа (n=30)	1.2 В підгрупа (n=39)
Онлайн фібротести:			
NFS	0,686±0,09	0,655±0,07	0,631±0,04
FIB-4	4,22±0,08	3,92±0,09*	3,67±0,05**
Фібротест	0,58±0,12	0,49±0,11	0,42±0,08
ФіброМакс:			
FibroTest	0,51±0,12	0,49±0,07	0,39±0,09
SteatoTest	0,76±0,12	0,69±0,14	0,58±0,09*
ActiTest	0,41±0,09	0,34±0,06*,+	0,24±0,07*
NashTest	0,80±0,11	0,71±0,10	0,63±0,06*
AshTest	0,15±0,04	0,14±0,09	0,12±0,05

Інструментальні методи визначення ступені ураження печінки			
ЕП, кПа	8,94±0,22	7,92±0,28*,+	6,99±0,23**

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у хворих 1.2 А та 1.2 В підгруп після лікування статистично достовірна: * – p<0,05.

Більш виражену позитивну динаміку в показниках лабораторно-інструментальних методів дослідження для визначення ступені ураження печінки встановлено після лікування у хворих на ЦД II типу у поєднанні з НАСГ, особливо у хворих 1.2 В підгрупи. Виявлено статистично достовірне зменшення показника ЕП (на 1,02±0,06 кПа у хворих 1.2 А підгрупи – p<0,05 та на 1,95±0,01 кПа у хворих 1.2 В підгрупи – p<0,01). При цьому, різниця між показниками 1.2 А та 1.2 В підгруп була статистично значимою (p<0,05). На зменшення ступеня активності вказують результати ActiTest, із максимально вираженою позитивною динамікою у хворих 1.2 В підгрупи (його зменшення 0,17±0,02 – p<0,05). При цьому, після лікування у хворих 1.2 А та 1.2 В підгруп в даних показниках ActiTest різниця була статистично достовірною (p<0,05). Результати SteatoTest, що вказують на НАЖХП в обстежених хворих на ЦД II типу, після курсу терапії теж статистично достовірно зменшились переважно у хворих 1.2 В підгрупи, які додатково до БТ отримували препарат МТ. Показник NashTest після лікування також максимально зменшився в обстежених хворих 1.2 В підгрупи після курсового комплексного лікування із використанням препарату МТ. Отже, комплексна терапія із використанням препарату МТ на фоні модифікації способу життя, а також дієтичних рекомендацій, є більш ефективною в плані нормалізації показників цитолітичного та холестатичного синдромів, параметрів ліпідного й вуглеводного обмінів, а також більш ефективно сприяє покращенню функціонального стану печінки у хворих на ЦД II типу та НАЖХП.

Проведення терапії із використанням комбінованого пробіотика у складі комплексного лікування дало змогу встановити значні позитивні зміни у кількісному та якісному складі мікрофлори ТК у хворих 1.2 В та 2.2 В підгруп

Після проведеного комплексного лікування виявлено достовірне збільшення частоти та кількості *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, а також *Enterococcus* у всіх обстежуваних нами пацієнтів на ЦД II типу та НАЖХП. Максимально виражена позитивна динаміка в даних показниках встановлена після лікування у пацієнтів 1.1. Ці змін супроводжувались зменшенням кількості та частоти *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Proteus* та грибів роду *Candida*.

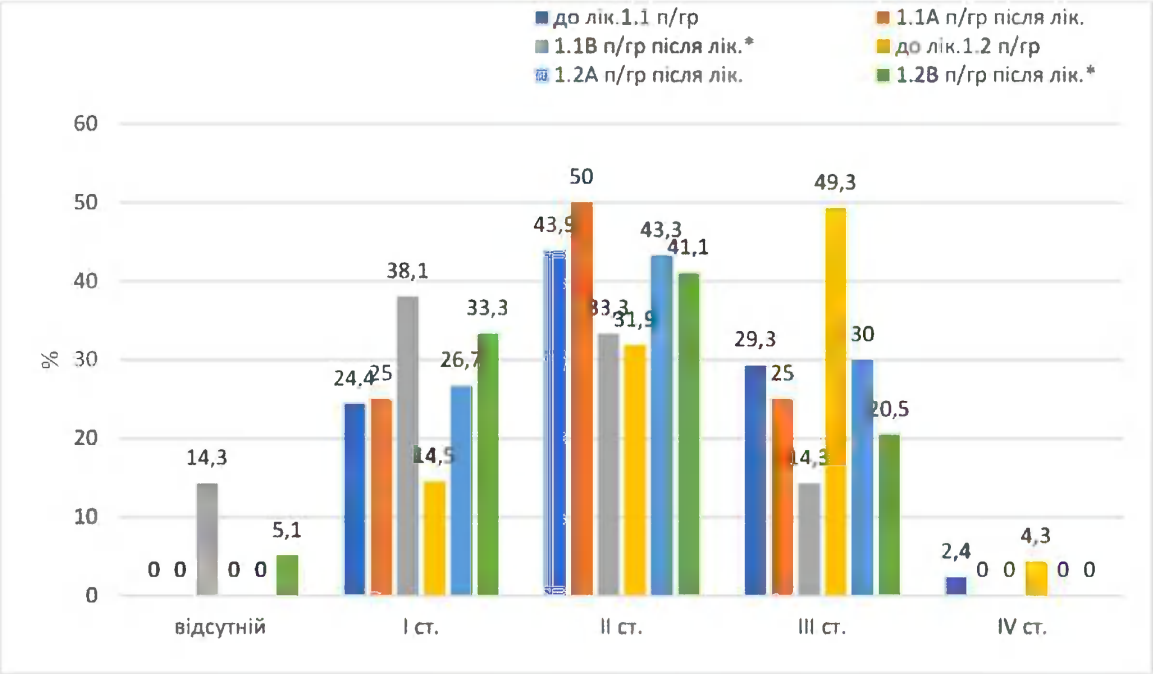

Рис. 6.3 Динаміка розподілу обстежених хворих по ступеням важкості дисбіозу ТК після проведеного лікування

Примітка: різниця між показниками у обстежених хворих в межах підгрупи статистично достовірна: * – p<0,05.

При характеристиці ступенів важкості дисбіозу ТК після проведеного лікування встановлено, що 14,3% хворих 1.1 В підгрупи та 5,1% хворих 1.2 В підгруп не мали проявів дисбіозу при повторному бактеріологічному посіві калу. Слід зазначити також, що після курсового лікування обстежених нами пацієнтів, в жодному випадку не діагностовано дисбіоз ТК IV ст., що мало місце у 2,4% хворих на ЦД II типу та НАЖГ та у 4,3% пацієнтів на ЦД II типу та НАСГ. Подальший аналіз отриманих даних вказує, що у хворих 1.1 В підгрупи після лікування частіше діагностувався дисбіоз ТК I ст. (у 38,1% випадків) та II ст. (у 33,3% випадків) і лише у 14,3% – дисбіоз

ТК III ст. У хворих 1.1 А підгрупи найчастіше виявлявся дисбіоз ТК II ст. (у 50,0% обстежених хворих), а дисбіоз ТК I та II ст. виявлено після лікування у 25,0% випадків. У обстежених нами пацієнтів 1.2 А та 1.2 В підгруп також найчастіше діагностовано дисбіоз ТК II ст., а саме – у 43,3% та у 41,1% обстежених нами пацієнтів. Результати наведено на рис. 6.3.

Повторне визначення рівня α_1-АТ у сироватці крові, калі, а також його фекального кліренсу вказує на зменшення даних показників на фоні проведеного лікування в обстежуваних нами пацієнтів (табл. 6.9). У хворих 1.1 А та 1.1 В підгруп рівень α_1-АТ у сироватці крові зменшився в 1,3 ($p<0,05$) та у 2,2 рази ($p<0,01$), а у хворих 1.2 А та 1.2 В підгруп – в 1,4 та в 1,9 рази відповідно. Більш чутливим та інформативним показником щодо порушення бар'єрної функції кишечника є рівень α_1-АТ у калі, а також визначення його фекального кліренсу. Максимальне збільшення рівня α_1-АТ у калі після курсу лікування діагностовано у хворих 1.1 В підгрупи (в 1,6 разів) та у хворих 1.2 В підгрупи (в 1,5 разів) – $p<0,01$. При цьому, кліренс α_1-АТ покращився у 2,7 рази у пацієнтів на ЦД II типу та НАЖГ, що приймали комбінований пробіотик – у 2,7 рази, а мінімальне покращення встановлено у хворих 1.2 А підгрупи (збільшення даного показника лише в 1,2 рази).

Таблиця 6.9

Динаміка рівня α_1-АТ у сироватці крові, калі, а також його кліренс в обстежених на фоні лікування

Обстежені	Рівень α_1-АТ (мг/дл)		кліренс α_1-АТ (мл/добу)
	в сироватці крові	в калі	
Контрольна група (n=20)	128,12±1,23	15,83±0,19	18,77±0,65
1.1 підгрупа (n=41)			
до лікування	508,05±3,76	30,17±0,44	88,11±0,54
1.1 А п/гр після лікування (n=20)	389,04±4,15 *	28,99±0,78	66,17±1,33 *
1.1 В п/гр після лікування (n=21)	234,19±4,66 **,++,^	18,71±0,35 **,+	32,14±0,38 **,+,^

1.2 підгрупа (n=69)			
до лікування	564,30±4,13	44,16±0,32	124,12±0,88
1.2 А п/гр після лікування (n=30)	406,11±3,26 *	38,14±0,56 *	107,09±0,76
1.2 В п/гр після лікування (n=39)	302,67±3,88 **,+	29,18±0,24 **,+	68,10±1,04 **

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у хворих 1.1 А та 1.1 В підгруп після лікування статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; різниця між показниками у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп після лікування статистично достовірна: ^ – p<0,05.

Отже, покращення проявів дисбіозу ТК у хворих на ЦД II типу та НАЖХП супроводжується також позитивними змінами функціонального стану кишечника. При цьому, прослідковується закономірність, а саме – максимальне відновлення бар'єрної функції кишечника і зменшення запалення, на що вказують динаміка рівнів α_1-АТ у сироватці крові, калі, а також його фекальний кліренс у хворих на ЦД II типу у поєднанні з початковим проявом ураження печінки, а саме при її ураженні, що відповідає НАЖГ. Отже, призначення пробіотиків у складі комплексного лікування хворих на ЦД II типу та НАЖХП є ефективним засобом не лише для корекції дисбіотичних змін, а й для відновлення функціонального стану ТК, що в свою чергу, призводить до зменшення запалення в кишечнику. Ці зміни більш ефективно піддаються корекції у хворих на ЦД II типу та НАЖГ, ніж при НАСГ.

Позитивна динаміка проявів дисбіозу ТК супроводжувалась також змінами рівнів ВАК сироватки крові в обстежуваних нами пацієнтів. Повторне визначення рівнів ВАК сироватки крові у хворих з поєднанням ЦД II типу та НАЖХП також вказує на більш виражені позитивні зміни у хворих, які додатково до БТ отримували препарат МТ та комбінований пробіотик (табл. 6.10 та табл. 6.11).

В підгрупах хворих, що отримували комплексну терапію із використанням препарату МТ та комбінованого пробіотика, встановлено статистично достовірне

збільшення рівня триптофану, тирозину, метіоніну, лейцину, аргініну, орнітину, аланіну.

Таблиця 6.10

Динаміка рівнів ВАК сироватки крові в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖГ на фоні комплексного лікування

ВАК, нмоль/мл	Обстежені хворі		
	до лікування (n=41)	після лікування	
		1.1 А підгрупа (n=20)	1.1 В підгрупа (n=21)
Cys	200,07±7,01	195,10±4,78	180,17±3,03*
Orn	196,44±8,01	202,15±4,15	231,11±4,26*
Lys	247,12±7,88	251,11±5,26	264,19±5,61*
His	86,00±2,78	86,07±3,03	87,89±1,15
Arg	47,16±1,89	64,12±2,00	78,78±0,89*
Asp	8,88±0,77	8,79±0,50	8,73±0,45
Ser	108,13±6,67	111,14±5,03	114,11±5,13
Gly	276,00±9,45	277,15±4,23	276,28±5,06
Gln	545,17±9,12	540,08±5,26	531,12±7,71
Thr	149,00±5,45	153,06±4,41	162,15±4,51
Ala	367,77±5,99	373,88±4,88	403,11±5,42*
Pro	198,66±6,17	179,14±4,13	160,01±4,04*
Tyr	39,13±1,14	43,78±0,89	57,56±0,77*
Trp	29,88±0,76	33,18±0,26	60,11±0,43**
Met	11,03±0,52	12,09±0,23	18,19±0,21*
Val	255,17±7,18	245,00±4,21	237,11±4,48
Phe	86,33±4,14	87,12±3,12	84,12±2,34
Leu	74,20±3,24	85,15±2,12	110,09±4,10*
ILeu	109,17±1,11	107,12±0,67	105,01±0,87

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Подальший аналіз отриманих даних вказує на статистично достовірне зменшення концентрації проліну та цистеїну, переважно у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп.

Таблиця 6.11

Динаміка рівнів ВАК сироватки крові в обстежених хворих на ЦД II типу та НАСГ на фоні комплексного лікування

ВАК, нмоль/мл	Обстежені хворі		
	до лікування (n=69)	після лікування	
		1.2 А підгрупа (n=30)	1.2 В підгрупа (n=39)
Cys	226,11±5,14	217,05±3,13	197,15±3,26
Orn	172,18±4,16	185,13±3,12	204,16±3,38*
Lys	234,22±5,12	244,16±5,00	256,05±3,14
His	86,89±4,00	86,09±3,67	87,55±3,38
Arg	32,17±2,09	40,12±2,44	62,15±1,89*
Asp	8,91±0,56	8,88±0,40	8,05±0,23
Ser	107,15±3,11	110,12±3,40	112,18±2,74
Gly	274,88±7,55	275,04±3,12	277,60±5,08
Gln	567,40±8,60	560,07±3,15	552,04±4,41
Thr	135,13±7,45	143,10±5,66	158,11±4,23*
Ala	349,17±4,49	355,67±4,89	381,22±3,56*
Pro	262,12±5,11	244,18±4,89*	220,05±4,07*
Tyr	30,10±1,12	39,16±0,51	47,17±0,66*
Trp	17,33±0,77	24,11±0,45	37,25±0,47**
Met	9,06±0,45	10,11±0,27	15,17±0,33*
Val	274,78±6,23	268,28±3,15	260,70±4,00
Phe	76,33±4,14	78,90±3,09	82,11±3,72
Leu	52,24±1,28	64,45±1,02	86,78±0,86*
ILeu	110,00±1,16	110,26±0,78	108,11±0,89

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Рівень проліну у сироватці крові у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп зменшився в 1,2 рази відповідно ($p<0,05$), і лише в 1,1 рази у хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп відповідно ($p>0,05$), а концентрація цистеїну зменшилась у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп в 1,1-0,9 рази відповідно ($p<0,05$), і лише в 1,0 рази у хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп ($p>0,05$).

Таким чином, зменшення вираженості дисбіотичних проявів у хворих на ЦД II типу на НАЖХП на фоні прийому препарату МТ та комбінованого пробіотику, нами також встановлено нормалізацію рівнів ВАК у сироватці крові у даних пацієнтів. При цьому, позитивна динаміка більш виражена, коли дана схема лікування хворим на ЦД II типу призначено ще на початкових стадіях ураження печінки, у пацієнтів з НАЖГ.

Подальший аналіз отриманих даних після проведеного курсу терапії у хворих на ЦД II типу та НАЖХП встановив зменшення вираженості проявів ДЕ у обстежуваних пацієнтів, переважно у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп (табл. 6.12 та табл. 6.13).

Таблиця 6.12

Динаміка інструментальних показників ДЕ в обстежених на ЦД II типу та НАЖГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування (n=41)	після лікування	
		1.1 А підгрупа (n=20)	1.1 В підгрупа (n=21)
Діаметр ПА на початку дослідження, мм	3,80±0,05	3,96±0,04	4,11±0,07
Діаметр на 30 сек реактивної гіперемії, мм	4,53±0,09	4,78±0,07	5,01±0,07*
Діаметр на 60 сек реактивної гіперемії, мм	4,11±0,06	4,23±0,05	4,50±0,09

Швидкість кровотоку по ПА, см/с	73,62±2,46	78,15±0,55	87,11±1,46*
ЕЗВД,%	8,31±0,47	9,67±0,38	12,20±0,55*
ЕНВД,%	16,35±0,51	18,29±0,46	21,07±0,44*

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – p<0,05.

Встановлено покращення реакції ПА на реактивну гіперемію під час УЗД у всіх підгрупах обстежуваних нами пацієнтів. У хворих на ЦД II типу та НАСГ 1.2 А підгрупи виявлено мінімальне покращення після одно місячного курсу лікування. Максимальна позитивна динаміка в інструментальних показниках ДЕ визначалася у пацієнтів 1.1 А підгрупи, хворі на ЦД II типу та НАЖГ, які у складі комплексної терапії додатково отримували препарат МТ та комбінований пробіотик. У хворих 1.1 В підгруп діаметри ПА на 30 сек. та на 60 сек. реактивної гіперемії збільшився на 0,48±0,02 мм (p<0,05) та на 0,39±0,03 мм відповідно.

Таблиця 6.13

Динаміка інструментальних показників ДЕ в обстежених на ЦД II типу та НАЖГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування (n=69)	після лікування	
		1.2 А підгрупа (n=30)	1.2 В підгрупа (n=39)
Діаметр ПА на початку дослідження, мм	3,72±0,09	3,81±0,07	3,98±0,07
Діаметр на 30 сек реактивної гіперемії, мм	4,42±0,08	4,61±0,08	4,77±0,06*
Діаметр на 60 сек реактивної гіперемії, мм	4,08±0,11	4,20±0,09	4,39±0,07
Швидкість кровотоку по ПА, см/с	70,20±2,88	77,15±2,00	80,03±1,15

ЕЗВД,%	8,22±0,25	9,45±0,22	11,07±0,61
ЕНВД,%	16,04±0,77	18,06±0,33	20,20±0,54*

Примітка: різниця між показниками у хворих до та нісля лікування статистично достовірна: * – p<0,05.

У хворих 1.2 В підгрупи також виявлено статистично достовірне покращення на 30 сек. дослідження діаметру ПА при реактивній гіперемії, але менш виражене, ніж в обстежених хворих 1.1 В підгрупи (збільшення реакції на 0,35±0,02 мм (p<0,05) відповідно). ЕЗВД збільшилась статистично достовірно після лікування лише у пацієнтів 1.1 В підгрупи – в 1,5 рази (p<0,05), тоді як мінімальна позитивна динаміка встановлена у хворих 1.2 А підгрупи – збільшення лише в 1,1 рази. Показник ЕНВД максимально збільшився після курсу лікування у хворих на ЦД II типу та НАЖГ (на 4,72±0,07% – p<0,05), а також статистично достовірна різниця в даному показнику до та після лікування отримана у пацієнтів 1.2 В підгрупи (його збільшення після лікування на 4,16±0,23% – p<0,05). У хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп після лікування встановлено мінімальну позитивну динаміку в ЕНВД, а саме, його збільшення лише на 2,06±0,05% та на 2,02±0,44% відповідно – p>0,05.

При повторному визначенні лабораторних маркерів ДЕ у обстежуваних нами пацієнтів на ЦД II типу та НАЖХП після курсу лікування також виявили позитивну динаміку в їх рівнях (табл. 6.14 та табл. 6.15).

Таблиця 6.14

Динаміка лабораторних показників ДЕ у сироватці крові в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування	після лікування	
	(n=41)	1.1 А підгрупа (n=20)	1.1 В підгрупа (n=21)
ффВ,%	200,25±6,06	175,64±5,12	113,45±4,08*
ЕТ-1, фмоль/мл	1,03±0,08	0,77±0,06*	0,41±0,06**
Р-селектин, нг/мл	354,75±5,23	276,55±4,57*	157,23±7,41**,+

Примітка: різниця між показниками у хворих до та нісля лікування статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між ноказниками у хворих 1.2 А та 1.2 В підгрун нісля лікування статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.

Рівень ЕТ-1 зменшився у 2,5 (p<0,01) та 1,9 рази (p<0,05) у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп, тоді як у хворих 1.1 А та 1.2 А – лише в 1,3-1,4 рази відповідно (p<0,05). Рівень ффВ, що також до проведеного лікування був підвищений у хворих на ЦД II типу та НАЖХП, статистично достовірно знизився у підгрупах пацієнтів, які додатково отримували до БТ препарат МТ та комбінований пробіотик. Діагностовано його зменшення на 86,80±1,98% у хворих 1.1 В та на 77,50±2,20% у пацієнтів 1.2 В підгруп (p<0,05). Рівень Р-селектину у сироватці крові після комплексного лікування також достовірно частіше зменшився у пацієнтів 1.1 В та 1.2 В підгруп (у 2,2 рази відповідно – p<0,01).

Таблиця 6.15

Динаміка лабораторних показників ДЕ у сироватці крові в обстежених хворих на ЦД II типу та НАСГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування (n=69)	після лікування	
		1.2 А підгрупа (n=30)	1.2 В підгрупа (n=39)
ффВ,%	223,16±7,21	195,11±7,13	145,66±5,01*
ЕТ-1, фмоль/мл	1,21±0,011	0,84±0,07*	0,63±0,08*
Р-селектин, нг/мл	448,87±6,11	299,17±6,06*	198,99±4,55**,+

Примітка: різниця між ноказниками у хворих до та нісля лікування статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між ноказниками у хворих 1.2 А та 1.2 В підгрун нісля лікування статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.

Таким чином, комплексна терапія із використанням препарату МТ та комбінованого пробіотика у хворих на ЦД II типу та НАЖХП позитивно вплинула на лабораторно-інструментальні показники ДЕ. При цьому, також прослідковується стадійність, а саме – максимально виражений терапевтичний ефект у хворих на ЦД II

типу отримано при призначенні даної схеми лікування при ураженні печінки, що відповідає НАЖГ.

Таблиця 6.16

Динаміка показники УЗД екстракраніальних судин головного мозку в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖГ на фоні комплексного лікування

Показник			Обстежені		
Артеріальний сегмент			до лікування (n=41)	після лікування	
				1.1 А підгрупа (n=20)	1.1 В підгрупа (n=21)
ЗагСА	ПСШ (см/с)	справа	38,8±1,1	41,7±0,5	56,8±0,7**,++
		зліва	36,2±0,9	40,2±0,8	53,1±0,6**,++
	ТАМХ (см/с)	справа	20,9±1,7	27,8±1,0*	38,5±0,9**,+
		зліва	16,8±0,9	27,1±0,4*	41,7±0,6**,+
ЗовСА	ПСШ (см/с)	справа	46,6±1,8	49,5±1,1	58,2±0,6*,+
		зліва	44,8±1,7	48,9±0,7	56,1±0,7*,+
	ТАМХ (см/с)	справа	24,3±0,8	27,9±0,5	34,9±0,9*,+
		зліва	22,5±0,9	28,1±0,7	33,9±0,8*
ВСА	ПСШ (см/с)	справа	43,9±2,0	46,6±1,1	49,4±1,1*
		зліва	41,8±0,8	47,0±0,6	52,7±0,8
	ТАМХ (см/с)	справа	26,3±1,4	28,8±1,0	30,4±0,6
		зліва	24,9±1,7	27,6±1,2	28,7±0,7
СМА	ПСШ (см/с)	справа	84,8±2,0	87,1±0,3	94,8±0,8*,+
		зліва	84,1±1,1	86,0±1,1	89,8±0,5
	ТАМХ (см/с)	справа	55,2±1,0	59,8±1,2	63,6±0,7*
		зліва	53,8±0,9	57,8±0,8	64,1±0,8*,+
ВА, 3 сегм.	ПСШ (см/с)	справа	37,7±0,5	39,8±0,5	44,8±0,7*
		зліва	34,9±0,4	37,1±0,9	44,1±0,5*,+
	ТАМХ (см/с)	справа	16,8±0,5	19,8±0,5	24,7±0,5
		зліва	16,1±1,0	18,2±1,1	25,0±0,7*,+

ВА, 4 сегм.	ПСШ (см/с)	справа	49,8±0,6	50,1±0,6	56,2±0,6*
		зліва	48,8±0,7	49,7±0,4	55,8±0,3*
	ТАМХ (см/с)	справа	30,2±1,2	31,9±0,8	36,9±0,7*
		зліва	30,4±0,6	32,3±0,7	35,4±0,3
ОА	ПСШ (см/с)	справа	42,1±0,5	43,1±0,7	45,2±0,5
		зліва	39,4±1,7	41,3±0,4	44,9±0,6
	ТАМХ (см/с)	справа	23,1±1,2	23,7±0,6	24,0±0,6
		зліва	23,7±0,4	23,9±0,7	24,3±0,5

Примітка: різниця між показниками у хворих до та нісля лікування статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у хворих 1.1 А та 1.1 В підгрун нісля лікування статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.

Повторне дослідження екстракраніальних судин головного мозку після проведеного лікування вказує на покращення швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах голови та шиї (табл. 6.16 та табл. 6.17). У хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп встановлено позитивні зміни у даних показниках, при цьому різниця до та після лікування у даних пацієнтів не є достовірною (p>0,05). Виражена позитивна динаміка встановлена при дослідженні ЗагСА, особливо у хворих 1.1 В підгрупи. У хворих 1.2 В підгрупи різниця у показниках кровотоку по ЗагСА після лікування статистично теж була достовірною, але менш виражено, ніж у хворих 1.1 В підгрупи.

Таблиця 6.17

Динаміка показники УЗД екстракраніальних судин головного мозку в обстежених хворих на ЦД II типу та НАСГ на фоні комнлексного лікування

Показник			Обстежені II групи		
Артеріальний сегмент			до лікування (n=69)	після лікування	
				1.2 А підгрупа (n=30)	1.2 В підгрупа (n=39)
ЗагСА	ПСШ (см/с)	справа	37,9±1,0	39,2±0,5	51,7±0,8**,+
		зліва	37,1±0,7	39,8±0,3	50,4±0,6**,+
		справа	19,3±1,4	23,2±0,5	33,4±0,6**,+

	ТАМХ (см/с)	зліва	15,4±1,5	25,3±0,7	38,9±0,9**,++
ЗовСА	ПСШ (см/с)	справа	45,2±1,5	46,2±1,0	53,4±0,7*
		зліва	43,6±1,5	46,7±0,4	52,7±0,8*,+
	ТАМХ (см/с)	справа	23,5±1,2	25,0±0,9	30,5±0,4*
		зліва	21,7±1,1	23,1±0,7	25,2±0,5^
ВСА	ПСШ (см/с)	справа	42,1±1,3	44,0±0,9	48,7±0,8
		зліва	40,4±0,9	43,2±0,9	49,7±0,4*
	ТАМХ (см/с)	справа	25,0±1,1	26,1±0,5	28,0±0,8
		зліва	23,9±1,6	24,4±0,7	27,9±0,7
СМА	ПСШ (см/с)	справа	82,9±1,4	84,1±0,7	89,3±0,4*
		зліва	83,1±1,5	84,0±1,0	87,0±0,6
	ТАМХ (см/с)	справа	55,0±1,4	56,1±0,9	60,1±0,8
		зліва	53,1±1,1	56,0±0,9	60,8±0,6*
ВА, 3 сегм.	ПСШ (см/с)	справа	32,6±0,7	36,5±0,7	40,1±0,9*
		зліва	30,0±0,4	32,1±0,6	40,4±0,5*,+
	ТАМХ (см/с)	справа	14,0±0,5	16,1±0,5	20,1±0,5
		зліва	13,2±0,8	16,7±0,9	21,2±0,7
ВА, 4 сегм.	ПСШ (см/с)	справа	47,5±0,4	50,7±0,7	54,8±0,9*
		зліва	44,8±0,5	47,8±0,7	52,7±0,8*
	ТАМХ (см/с)	справа	28,1±0,8	30,2±0,7	33,3±0,6
		зліва	28,7±0,7	30,5±0,9	33,2±0,4
ОА	ПСШ (см/с)	справа	41,0±0,6	41,8±0,6	42,0±0,8
		зліва	38,3±0,7	39,0±0,5	42,9±0,5
	ТАМХ (см/с)	справа	23,0±05	23,1±0,4	23,9±0,4
		зліва	23,2±0,5	23,5±0,4	23,9±0,4

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; різниця між показниками у хворих 1.2 А та 1.2 В підгруп після лікування статистично достовірна: + – $p<0,05$; ++ – $p<0,01$; різниця між показниками у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп після лікування статистично достовірна: ^ – $p<0,05$.

У хворих на ЦД II типу та НАЖГ, що додатково до комплексного лікування отримували препарат МТ та комбінований пробіотик (1.1 В підгрупа), виражена позитивна динаміка у показниках кровотоку встановлена і по ЗовСА, а також по 3 сегменту ВА.

Отже, аналіз отриманих даних вказує на більш виражені позитивні зміни у швидкісних показниках кровотоку по екстракраніальним судинам головного мозку переважно у хворих на ЦД II типу у поєднанні з НАЖГ. Позитивну динаміку показників кровотоку по екстракраніальних судинах у хворих з метаболічно асоційованою патологією, на нашу думку, можна пояснити позитивним впливом на порушений обмін ліпідів та вуглеводів, що в свою чергу негативно впливає на стан судинного ендотелію, а також його тонусу, при використанні комплексного лікування, а саме дією УДХК та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, широкий терапевтичний спектр дії якого обумовлений його антиоксидантною та мембранозахисною активністю, підвищує рівень дофаміну в мозку та покращує метаболізм і кровопостачання головного мозку [122]. Результати наших досліджень підтверджують доцільність призначення даного препарату хворим на ЦД II типу та НАЖХП у поєднанні з УДХК, й особливо в поєднанні з препаратом МТ та комбінованим пробіотиком для покращення ДЕ та ускладнень з боку судинної системи, в тому числі й судин головного мозку для профілактики виникнення ускладнень у даних пацієнтів.

Проведений повторний аналіз щодо характеристики нейропсихометричного тестування вказує на покращення когнітивних порушень, а також проявів депресії в обстежуваних нами пацієнтів на ЦД II типу та НАЖХП (табл. 6.18 та табл. 6.19). Когнітивні порушення, діагностовані за допомогою тесту Лурія А.Р., після проведеного курсу лікування покращились у всіх підгрупах обстежених пацієнтів на ЦД II типу та НАЖХП. Максимальний позитивний ефект після курсу комплексної терапії встановлено у пацієнтів на ЦД II типу та НАЖГ. Статистично значима позитивна динаміка на фоні лікування у жодної підгрупи обстежуваних хворих за тестами MoCA та MMSE нами не відмічена.

Таблиця 6.18

Динаміка показників нейропсихометричних та когнітивних функцій в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування (n=41)	після лікування	
		1.1 А підгрупа (n=20)	1.1 В підгрупа (n=21)
MoCA, бали	24,2±0,7	26,0±0,4	28,4±0,8
Шкала MMSE, бали	23,2±0,7	25,0±0,4	28,7±0,6
Методика «Запам'ятовування 10 слів» (Лурія А.Р.), слова	6,2±0,7	6,8±0,8	8,1±0,6*
Бостонський тест на стресостійкість, бали	47,4±1,1	31,9±0,7*	23,5±0,7**,+
Тест Бентона на орієнтацію ліній	23,0±0,9	24,2±0,3	25,8±0,5
Тест Шульте, сек.	33,7±0,9	35,9±0,6	40,0±0,3*
Тест «Малювання годинника»	7,1±0,8	7,7±0,6	9,0±0,7
WCST:			
кількість категорій	5,2±0,5	4,9±0,4	5,2±0,6
сума всіх помилок	17,8±0,6	15,2±0,7	12,6±0,7
персеверативні помилки	6,0±0,7	6,8±0,6	7,1±0,7
неперсеверативні помилки	8,8±0,5	8,0±0,6	7,2±0,4
Шкала тривоги (Ч.Д. Спілбергера та Ю.Л. Ханіна)	40,4±0,9	31,7±0,8*	24,3±0,5**,+
Шкала депресії Бека (BDI)	16,2±0,9	14,4±0,8	10,3±0,8*

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у хворих 1.1 А та 1.1 В підгруп після лікування статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.

Тест Ч.Д. Спілбергера та Ю.Л. Ханіна підтверджує зменшення тривожності у підгрупах хворих на ЦД II типу та НАЖХП. При цьому за даним тестом показник у

хворих 1.1 А підгрупи зменшився в 1,3 рази (p<0,05), тоді як у пацієнтів 1.1 В підгрупи – в 1,7 разів (p<0,01). Ідентична, але менш виражена позитивна динаміка зареєстрована у пацієнтів 1.2 А та 1.2 В підгруп, а саме зменшення результатів оцінювання тесту в 1,2 (p<0,05) та 1,5 (p<0,01) разів у хворих відповідно.

Таблиця 6.19

Динаміка показників нейропсихометричних та когнітивних функцій в обстежених хворих на ЦД II тину та НАСГ на фоні комплексного лікування

Показник	Обстежені		
	до лікування (n=41)	після лікування	
		1.2 А підгрупа (n=30)	1.2 В підгрупа (n=39)
MoCA, бали	22,9±0,6	24,9±0,6	26,1±0,7
Шкала MMSE, бали	21,1±0,5	23,7±0,6	25,2±0,4
Методика «Запам'ятовування 10 слів» (Лурія А.Р.), слова	5,2±0,9	5,7±0,4	6,8±0,6*
Бостонський тест на стресостійкість, бали	58,4±1,9	46,4±0,8*	38,8±0,3**,+,^
Тест Бентона на орієнтацію ліній	21,8±0,7	22,1±0,8	23,1±0,7
Тест Шульте, сек.	29,9±1,1	31,4±0,7	34,8±0,7*
Тест «Малювання годинника»	6,4±0,3	6,9±0,5	7,3±0,8
WCST:			
кількість категорій	4,7±0,5	4,8±0,5	5,0±0,8
сума всіх помилок	19,1±0,7	17,7±0,7	16,3±0,7
персеверативні помилки	5,1±0,7	5,4±0,4	5,9±0,5
неперсеверативні помилки	10,9±0,6	10,2±0,4	9,8±0,5
Шкала тривоги (Ч.Д. Спілбергера та Ю.Л. Ханіна)	45,8±1,7	38,7±0,8*	30,1±0,7**
Шкала депресії Бека (BDI)	19,4±1,1	17,9±0,6	14,4±0,9*

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у хворих 1.2 А та 1.2 В підгруп після лікування

статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; різниця між ноказниками у хворих 1.1 В та 1.2 В підгрун нісля лікування статистично достовірна: ^ – p<0,05.

Повторна оцінка емоційної сфери після проведеного лікування за допомогою тесту BDI вказує на зменшення вираженості депресії у переважної більшості хворих на ЦД II типу та НАЖХП. При цьому, максимальна позитивна динаміка встановлена у пацієнтів 1.1 В підгрупи, зменшення показника BDI на 5,9±0,1 (p<0,05), а мінімальна динаміка – у пацієнтів 1.2 А підгрупи, зменшення показника BDI на 1,5±0,5.

На зміну вираженості та інтенсивності депресивних проявів вказують також результати повторного тестування за Zung. Після проведеного лікування відсутність депресивних проявів за даною методикою виявлено у 57,1% пацієнтів 1.1 В підгрупи та 48,7% обстежених 1.2 В підгрупи (p<0,01). Легка форма депресії після лікування також частіше встановлено в обстежених нами пацієнтів, що додатково до БТ отримували препарат МТ та комбінований пробіотик. При цьому, у хворих 1.1 В підгрупи легка депресія діагностована після лікування у 28,6% випадків, та у 33,3% хворих 1.2 В підгрупи. Виражені ознаки депресії після лікування встановлено в обстежених 1.1 А та 1.2 А підгруп (у 25,5% та 30,0% хворих відповідно).

Аналіз Торонтської шкали вказує на переважне збільшення хворих після комплексного лікування з неалекситимією серед обстежених 1.1 В та 1.2 В підгруп – у 38,1% та у 15,3% обстежених. Слід зазначити збільшення осіб у групі ризику серед хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп (на 23,4% та 19,7% відповідно). Серед обстежених пацієнтів 1.2 В підгрупи також статистично достовірно збільшилося кількість осіб, що ввійшли до групи ризику за даною методикою (на 23, 3% – p<0,05).

Отже, результати отриманих нами досліджень дають змогу стверджувати про покращення когнітивних функції на фоні проведеного лікування в обстежених пацієнтів на ЦД II типу та НАЖХП. На фоні нормалізації функціонального стану печінки, показників ліпідного й вуглеводного обміну наші дослідження вказують також на покращення показників амінокислотного спектра у сироватці крові, що виникає при нормалізації кількісного і якісного складу мікрофлори ТК у хворих на ЦД II типу та НАХЖП при комплексному лікуванні із використанням комбінованого

пробіотика. Проведений статистичний аналіз вказує на залежність між збільшенням рівня триптофану у сироватці крові та покращенням показників за шкалою тесту Лурія А.Р., що виникає при нормалізації дисбіотичних змін у хворих на ЦД II типу та НАЖХП. При цьому, слід зазначити, що кореляційна залежність між збільшенням рівня триптофану у сироватці крові та покращенням результатів тесту Лурія А.Р. встановлена у хворих 1.1 В підгрупи, у пацієнтів на ЦД II типу та НАЖГ, які додатково приймали комбінований пробіотик ($r=0,82$; $p<0,01$). Між вказаними показниками також виявлено зворотну кореляційну залежність у обстежених 1.2 В підгрупи ($r= -0,76$; $p<0,01$), які в комплексному лікуванні отримували препарат МТ та комбінований пробіотик.

Як свідчать результати наших досліджень, нормалізація проявів дисбіозу ТК асоціюється зі зменшенням психоневрологічної симптоматики, що особливо виражено у хворих на ЦД II типу та НАЖГ. Нормалізація кишкової мікробіоти сприяє нормалізації тривожних та депресивних розладів у хворих на ЦД II типу та НАЖХП (особливо при ураженні печінки, що відповідає НАЖГ).

Позитивний вплив комбінованого пробіотика на серотонін, що доведено дослідженнями останніх років, разом із препаратом МТ, що проявляє також антидепресивні властивості, може становити особливий інтерес у лікуванні захворювань, формування яких пов'язано із дисбіозом ТК і протікають із вираженими розладами психоневрологічної симптоматики. При цьому, слід зауважити позитивний вплив препарату МТ також й на функціональні порушення печінки, а також його здатність покращувати показники ліпідного й вуглеводного обмінів. Немаловажним є також отримані нами результати щодо позитивного впливу запропонованої нами схеми лікування на показники ДЕ, що виникають на фоні нормалізації дисбіозу ТК та амінокислотного дисбалансу. Покращення проявів ДЕ може слугувати не тільки умовою щодо нормалізації нейровегетативних порушень у хворих на ЦД II типу та НАЖХП, які пов'язані з покращенням швидкісних показників кровотоку по магістральних екстракраніальних судинах, а й лежати в основі профілактики формування/прогресування судинних «катастроф» у даних пацієнтів.

Таким чином, результати наших досліджень дозволили встановити, що комплексна терапія із використанням препарату МТ та комбінований пробіотик на фоні БТ, що включає нормалізацію способу життя, дієтичних рекомендацій, а також метформіну (в індивідуальному дозуванні), УДХК та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат у хворих на ЦД II типу та НАЖХП є більш ефективним, ніж БТ, особливо у хворих на початкових стадіях ураження печінки (при НАЖГ при ЦД II типу). При цьому результати проведених нами досліджень встановили:

- виражену позитивну динаміку показників вуглеводного й ліпідного обмінів у хворих 1.1 В підгрупи;
- використання препарату МТ на фоні УДХК та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат у хворих на ЦД II типу та НАСГ є більш ефективним методом лікування для зменшення вираженості цитолітичного та холестатичного синдромів, ніж схема лікування без препарату МТ;
- комплексна терапія, що включає комбінований пробіотик у поєднанні з препаратом МТ є ефективним методом корекції дисбіозу ТК, що в свою чергу призводить до нормалізації показників α_1-АТ у сироватці крові, калі, фекального кліренсу, що свідчить про зменшення проникності кишечника;
- ці зміни супроводжуються покращенням порушень рівнів вільних амінокислот у сироватці крові (статистично достовірне збільшення рівня аргініну, триптофану та орнітину, а також – зниження концентрації проліну), особливо у хворих на ЦД II типу та НАЖГ. Ці зміни сприяють покращенню лабораторно-інструментальних проявів ДЕ, що в свою чергу призводить до покращення швидкісних показників кровотоку магістральних судинах головного мозку. При цьому, ефективно зменшуються когнітивні порушення, психоемоційні розлади, покращується стресостійкість за даними нейроспихометричного тестування у пацієнтів, що приймали препарат МТ та комбінований пробіотик на фоні БТ. Ці позитивні зміни більш виражені, якщо лікування призначено на початкових стадії ураження печінки (НАЖГ) хворим на ЦД II типу.

Матеріали розділу висвітлені у таких статтях:

1. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij I. Griga, Oksana I. Petrichko (2020) *Correction of autonomic and cognitive disturbances in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, Nr 10, 2198-2203.

DOI: 10.36740/WLek202010117

https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2020/WLek202010117.pdf

2. Сірчак Є.С., Грига В.І., Пічкар Й.І., Гема-Багіна Н.М. (2019) *Корекція дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.* Український журнал медицини, біології та спорту, Том 4, № 5 (21), 186-191.

DOI: 10.26693/jmbs04.05.186

https://jmbs.com.ua/archive/4/5/186

3. Сірчак Є.С., Грига В.І., Петричко О.І., Пічкар Й.І. (2020) *Ефективність використання Bifidobacterium infantis 35624 для лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Гастроентерологія, Том 54, № 1, 16-25.

DOI: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199136

http://gastro.zaslavsky.com.ua/article/view/199136

4. Сірчак Є.С., Грига В.І., Сірчак С.С. (2020) *Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Проблеми клінічної педіатрії, № 1-2 (47-48), 47-52.

DOI: 10.24144/1998-6475.2020.47-48.47-52

https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/33883/1/13027-6183-PB.pdf

5. Szircsák E., Griga L., Csobej M., Kucenkó A. (2019) *The study of the indicators of endothelium dysfunction (ED) in patients with nonalcoholic fatty liver disease and the opportunities of corrections of such dysfunctions.* Abstracts of Lectures and Posters, Magyar Gasztroenterológiai Társaság 61. Nagygyűlése (június 1-4, Siófok), № 184, P. 156.

6. Сірчак Є.С., Грига В.І., Пічкар Й.І., Рего О.Ю., Стегура А.В. (2020) *Корекція дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет 2 типу та неалкогольний стеатогепатит.* Збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науко-

практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (3-4 квітня 2020 року, м. Ужгород), С. 325-329.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет – одна з найпоширеніших проблем громадського здоров'я у всьому світі [18, 19]. Відповідно до статистичних даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) близько 415 мільйонів людей у світі мають цукровий діабет [1], а поширеність цукрового діабету у світі до 2030 року має подвоїтися [18]. Цукровий діабет, а також його ускладнення – шоста провідна причина смертності у США і становить 17,2% від усіх смертей у віці >25 років [10]. У Європі 56 мільйонів людей хворіють на цукровий діабет. Високий відсоток осіб із не діагностованим або вперше діагностованим ЦД (ця цифра може сягати до 46,0%), а отже, ці пацієнти схильні до високого ризику ускладнень внаслідок не лікування, відсутності контролю рівня глюкози у сироватці крові [1].

В Україні, як і в усьому світі, відзначається тенденція до неухильного зростання захворюваності органів гепатобіліарної системи [123]. Діагноз НАЖХП або НАСГ слід запідозрити у будь-якого пацієнта з ЦД II типу, особливо якщо виявлено порушення показників функції печінки. Особливо має бути настороженість щодо ураження печінки у хворих на ЦД II типу при ожирінні. Особи з вищим ІМТ частіше хворіють на цукровий діабет II типу, ніж із нормальною вагою тіла в загальній популяції [10]. Хоча НАЖХП колись вважалася доброякісним процесом, виявлено, що НАСГ призводить до цирозу, а в деяких випадках і до гепатоцелюлярної карциноми. Половина хворих на НАЖХП на момент встановлення діагнозу мають НАСГ, а 19,0% – цироз печінки [10, 124, 125].

Отже, ЦД II типу впливає на функціональні можливості організму, призводить до підвищеної інвалідизації та передчасної смертності, а також сприяє зниженню якості життя людей із формуванням психоемоційних, когнітивних розладів. Особливо виражені ці зміни в осіб з поєднанням декількох метаболічно асоційованих станів, таких як порушення ІМТ та НАЖХП на фоні ЦД II типу. Дослідження особливостей формування уражень печінки та його перебіг, діагностичні можливості є важливим питанням сучасної медицини та вимагає мультидисциплінарного підходу.

Тому метою нашої роботи – підвищити ефективність лікування хворих на ЦД II типу та ураження печінки та шляхом розробки диференційованих методів їх терапії на основі вивченні особливостей змін функціонального стану печінки, порушень кишечного бар'єра, амінокислотного дисбалансу, рівнів біологічно активних речовин у сироватці крові та калі, дисфункції ендотелію та нейровегетативних і когнітивних змін у даних пацієнтів.

Завдання дослідження:

1. Визначити клінічні та функціональні особливості ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу.

2. Встановити особливості порушення рівня вільних амінокислот сироватки крові залежно від вираженості дисбіозу товстої кишки у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

3. Вивчити зміни рівня α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі, а також його кліренс залежно від ступеня ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу.

4. Дослідити вираженості ендотеліальної дисфункції за зміною показника Р-селектину та ендотеліну-1 у сироватці крові у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня вираженості ураження печінки та дисбіозу товстої кишки у даних пацієнтів.

5. Оцінити нейровегетативні та когнітивні порушення залежно від особливостей змін кровотоку по судинах головного мозку у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

6. Розробити комплексну диференційовану схему лікування хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням ступеня порушення функції печінки, кишечного бар'єра, амінокислотного дисбалансу, зміни рівня біологічно активних речовин у сироватці крові та калі, ендотеліальної дисфункції та вираженості нейровегетативних і когнітивних порушень.

Об'єкт дослідження – ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу.

Предмет дослідження – лабораторно-інструментальні порушення функції печінки, дисфункція ендотелію, ураження судин головного мозку, дисбіотичні зміни, лабораторні показники амінокислот, Р-селектину, ендотеліну-1 у сироватці крові, α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі, нейровегетативні та когнітивні порушення у хворих на цукровий діабет II типу.

Обстежено 186 хворих на НАЖХП. Дисертаційне дослідження проведено у два етапи. Згідно з поставленою метою на I етапі наукового дослідження хворих на НАЖХП розподілили на дві групи. В I групу ввійшло 110 хворих на НАЖХП та ЦД II типу (вони склали основну групу обстежених). Серед них чоловіків було 62 (56,4%), жінок – 48 (43,6%). Середній вік становив 48,4±5,6 років. II групу (групу порівняння) склали 76 хворих на НАЖХП без ЦД II типу. Серед них чоловіків було 41 (53,9%), жінок 35 (46,1%). Середній вік становив 47,2±6,5 років.

Після аналізу поведених результатів лабораторно-інструментальних методів обстеження хворих обох груп було поділено на дві підгрупи, залежно від стадії ураження печінки, а саме:

- в 1.1. підгрупу та 2.1 підгрупу увійшли 41 та 47 хворих на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ);
- 1.2. підгрупу та 2.2 підгрупу склали 69 та 29 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ).

Усі дослідження проводилися за згодою пацієнтів (від всіх обстежуваних отримали попередню письмову згоду на проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їхнього проведення відповідала Гельсінській декларації, прийнятій Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2016 рр.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (1986 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та відповідних законів України.

До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб без ЦД II типу і ураження печінки – 12 чоловіків (60,0%), 8 жінок (40,0%). Середній вік складав 47,6±5,8 років.

Діагноз НАЖХП було виставлено відповідно Наказу № 826 МОЗ України від 06.11.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» та критеріїв European Association for the Study of Obesity (EASO) та European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016 р.

Діагноз ЦД II типу ґрунтувався на рекомендаціях International Diabetes Federation (IDF) та уніфікованого клінічного протоколу (Наказ № 1118 МОЗ України від 21.12.2012 р.), а також критеріїв American Diabetes Association (ADA) та European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Критеріями включення пацієнтів до даного дослідження були: хворі з ЦД II типу (середнього ступеня важкості, стадія субкомпенсації з супутнім ураженням печінки); пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 21 до 70 років із підтвердженим (клінічно та лабораторно-інструментально) діагнозом НАЖХП; відсутність іншої клінічно значимої патології, окрім ЦД II типу та НАЖХП.

Критеріями виключення пацієнтів з даного дослідження: пацієнти з ЦД I типу; пацієнти з ЦД II типу у стадії декомпенсації; морбідне ожиріння III ст.; ураження печінки іншої етіології (токсичне, алкогольне, аутоімунне ураження печінки, хронічний вірусний гепатит B, C, D, хвороба Вільсона-Коновалова, гемохроматоз); наявність будь-якої онкопатології; гострі інфекційні захворювання, в тому числі перенесений COVID-19 в анамнезі; туберкульоз легень (активна форма); психічні захворювання, при яких неможливо адекватно оцінити стан здоров'я та підписувати згоду на лікування; вагітність та лактація; неврологічні захворювання, що супроводжуються когнітивним порушенням та когнітивним дефіцитом; атеросклеротичне ураження судин головного мозку; перенесений гострий інфаркт міокарду, інсульт (в анамнезі); системні автоімунні захворювання.

Надання медичної допомоги хворим проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України (надання медичної допомоги хворим на ЦД II

типу від 21.12.2012 р. № 1118 та надання медичної допомоги хворим на НАЖХП від 06.11.2014 р. № 826), а також відповідно до протоколів. Для контролю рівня глюкози у сироватці крові пацієнтам із ЦД II типу призначали пероральний цукрознижувальний препарат метформін в індивідуальному дозуванні на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя.

Всім обстеженим хворим на ЦД II типу та НАЖХП (I група) та НАЖХП без ЦД II типу (II група) в складі базисного лікування призначено препарат УДХК «Урсофальк» із розрахунку 20 мг/кг ваги тіла. Також хворим призначено 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат по 100 мг 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 2-ох тижнів з наступним переходом на прийом перорального препарату по 300 мг 1 раз на добу протягом 6 тижнів. Для корекції дисбіозу ТК всім хворим призначено рифаксимін «Альфа нормікс» по 400 мг 2 рази на день 7 днів.

Відповідно II етапу наукового дослідження хворих I групи по підгрупах поділено на класи А та В, залежно від призначеного комплексного лікування, що пацієнти отримували на фоні БТ:

- 1.1 А підгрупа (n=20) та 1.2 А (n=30) підгрупа хворих отримували лише БТ протягом 1 місяця;
- 1.1 В підгрупі (n=21) та 1.2 В (n=39) підгрупі хворих на фоні БТ додатково призначено комбінований пробіотик по 1 капсулі 3 рази на добу та препарат МТ в дозуванні 3 мг 1 раз добу за 30 хвилин перед сном протягом 1 місяця.

Аналіз отриманих даних встановив, що у хворих на ЦД II типу ураження печінки частіше діагностується на стадії НАСГ (у 62,7% обстежених – $p<0,01$), тоді як у хворих без ЦД II типу НАЖХП частіше визначається на стаді НАЖГ (у 61,8% – $p<0,01$). При цьому, клінічно зміни з боку печінки проявляються неспецифічною симптоматикою, а саме загальною слабкістю (у 69,7% обстежених) та сонливістю (у 34,8% обстежених) і частіше визначаються у пацієнтів на ЦД II типу та НАСГ (1.2 підгрупа обстежених).

Порушення ІМТ в обстежених хворих I групи частіше відповідало ожирінням I ст. (у 50,7% обстежених) та II ст. (у 29,0% обстежених), особливо серед хворих з НАСГ, тоді як тоді як у хворих II групи (НАЖХП без ЦД II типу) частіше

діагностовано надмірну вагу тіла (38,0% хворих) та ожиріння I ст. (у 31,0% обстежених) на стадії НАСГ.

Аналіз показників вуглеводного обміну підтвердив діагноз ЦД II типу (середньої ступні важкості) у хворих I групи, а також встановив гіперінсулінемію та інсулінорезистентність в обох групах обстежених. При цьому, рівень інсуліну та індекс HOMA-IR збільшувались пропорційно щодо підвищення ІМТ, як у хворих на ЦД II типу та НАЖХП, так і без ЦД II типу. У хворих I групи при НАСГ індекс HOMA-IR корелював з ожирінням I та II ст. ($r=0,96$; $p<0,01$ та $r=0,90$; $p<0,01$ відповідно), а у хворих II групи при НАСГ індекс HOMA-IR прямо залежав від надмірної ваги та ожиріння I ст. ($r=0,74$; $p<0,01$ та $r=0,88$; $p<0,01$ відповідно).

Неалкогольний стеатогепатит у хворих на ЦД II типу проявляється переважно мінімальною та середньою ступенями активності. При цьому, рівень АЛТ у сироватці крові хворих на ЦД II типу у поєднанні з НАСГ на 19,6±1,4 ОД/л перевищує такий показник у пацієнтів на НАСГ без ЦД II типу.

Порушення ліпідного обміну, що проявляється збільшенням рівня ТГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ у сироватці крові та зниженням концентрації більш виражені у хворих з поєднаною патологією (I група обстежених), особливо у пацієнтів з НАСГ, а саме – збільшення рівня ТГ (до 2,47±0,31 ммоль/л при нормі 1,17±0,09 ммоль/л у контрольної групи – $p<0,01$), ЗХ (до 7,38±0,36 ммоль/л при нормі 4,62±0,78 ммоль/л у контрольної групи – $p<0,01$), ЛПНЩ (до 3,49±0,21 ммоль/л при нормі 1,72±0,44 ммоль/л у контрольної групи – $p<0,01$), а також ЛПДНЩ (до 1,88±0,17 ммоль/л при нормі 0,57±0,07 ммоль/л у контрольної групи – $p<0,01$) та зниження рівня ЛПВЩ (до 1,01±0,07 ммоль/л при нормі 1,85±0,07 ммоль/л у контрольної групи – $p<0,05$).

Кореляційний аналіз дав змогу встановити високу ступінь кореляційної залежності між рівнем ТГ, ЗХ та надмірною вагою та ожирінням I та II ст. в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖХП, незалежно від стадії ураження печінки.

Таким чином, порушення ліпідного обміну, що проявляється збільшенням рівня ТГ у сироватці крові, виникає на фоні збільшеного ІМТ і виникає при гіперінсулінемії та інсулінорезистентності – є одним з основних механізмів ураження печінки у хворих на ЦД II типу.

Інформативними методами для дослідження ступені ураження печінки, а також визначення її активності у хворих на ЦД II типу є еластометрія печінки та проведення фібротестів (онлайн чи ліцензійний). При цьому, результати проведених лабораторно-інструментальних методів обстеження вказують на стадію ураження печінки, що відповідає F2 за шкалою METAVIR у хворих 1.2 та 2.2 підгруп, а саме – за даними ЕП встановлено 8,94±0,22 кПа у хворих 1.2 підгрупи при нормі 2,83±0,15 кПа в обстежених контрольної групи ($p<0,01$) та 7,61±0,26 кПа у пацієнтів 2.2 підгрупи відповідно – $p<0,01$. На ступінь активності патологічного процесу вказують результати ActiTest із максимально вираженим відхиленням від норми у пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ЦД II типу чи без нього (збільшення його результату до 0,41±0,09 в обстежених 1.2 підгрупи при нормі 0,11±0,05 у контрольної групи, а також до 0,39±0,06 у хворих 2.2 підгрупи – $p<0,01$.

На сьогодні доведена провідна роль мікробіоти кишечника у формуванні метаболічних уражень в організмі, таких як ЦД II типу, ожиріння та НАЖХП, на що вказують результати, проведені дослідниками останні роки (Buzzetti E. et al., 2016) [126]. Результати наших досліджень вказують на дисбіоз ТК у всіх обстежених нами пацієнтів. При цьому, у хворих на ЦД II типу та НАЖХП встановлено залежність між ступенем дисбіозу ТК та стадією ураження печінки. У хворих на ЦД II типу та НАЖГ частіше діагностовано дисбіоз II ст. (у 43,9% обстежених), тоді як у пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД II типу частіше виявлено дисбіоз ТК III ст. (у 49,3% випадків – $p<0,01$). Існує пряма залежність між вираженістю порушень ІМТ та дисбіотичними змінами, а саме – дисбіоз III ст. сильно корелює з ожирінням I ст. ($r=0,90$; $p<0,01$) та ожирінням II ст. ($r=0,85$; $p<0,01$) у хворих на ЦД II типу та НАСГ.

Аналіз отриманих даних вказує на порушення рівнів вільних амінокислот в сироватці крові в обстежуваних нами пацієнтів. Також прослідковується стадійність змін при характеристиці показників ВАК сироватки крові, а саме статистично достовірно більш виражені зміни у хворих із НАСГ, особливо при його поєднанні з ЦД II типу і проявляються зниженням показників триптофану (до 17,33±0,77 нмоль/мл при нормі 57,66±3,42 нмоль/л у контрольної групи – $p<0,01$), тирозину (до 30,10±1,12 нмоль/мл при нормі 60,09±2,05 нмоль/л у контрольної групи – $p<0,01$),

метіоніну (до 9,06±0,45 нмоль/мл при нормі 24,06±3,33 нмоль/л у контрольної групи – p<0,01), лейцину (до 52,24±1,28 нмоль/мл при нормі 123,11±7,85 нмоль/л у контрольної групи – p<0,01), аргініну (до 32,17±2,09 нмоль/мл при нормі 93,11±8,77нмоль/л у контрольної групи – p<0,01), а також орнітину та аланіну, що супроводжувалось статистично достовірним збільшенням показника проліну, цистеїну у пацієнтів 1.2 підгрупи.

Результати досліджень Abdelrahim Alqudah et al. (2021) також вказують на зниження рівня аланіну у сироватці крові у хворих на ЦД II типу, що співпало з результатами наших досліджень. При цьому, рівень лейцину та триптофану, навпаки за даними Йорданських вчених був збільшений у пацієнтів на ЦД II типу, тоді як результати власних досліджень продемонстрували зменшення концентрації даних амінокислот у сироватці крові у пацієнтів на ЦД II типу та НАЖХП [127].

Проведений аналіз встановив залежність між зміною рівня проліну у сироватці крові та ступенем ураженні печінки у хворих на ЦД II типу та НАСГ (r=0,90; p<0,01), а також у пацієнтів на НАСГ без ЦД II типу (r=0,82; p<0,01), що підтверджує роль даної амінокислоти у процесі колагеноутворення у хворих на НАЖХП при фіброзі печінки на стадії НАСГ. Зв'язок між зниженням показника орнітину, аргініну у сироватці крові та рівнем інсуліну (r=0,86; p<0,01 та r=0,80; p<0,01 відповідно) та HOMA-IR (r=0,76; p<0,05 та r=0,82; p<0,01 відповідно) у пацієнтів 1.2 підгрупи підтверджує регуляторну роль даних амінокислот на вуглеводний обмін у хворих на ЦД II типу та НАЖХП.

Експериментальні дослідження, проведені Mohajeri M.H. et al. (2018) вказують, що у стерильних мишей, колонізованих кишковою мікробіотою від пацієнтів з порушенням мікробіоценозу кишечника, виявляється збільшення швидкості транзиту по шлунково-кишковому тракті та порушення проникності кишкової стінки, в той час, як у мишей, колонізованих кишковою мікробіотою здорових осіб, перераховані зміни не спостерігаються [128].

На порушення бар'єрної функції кишечника на фоні дисбіозу ТК вказують результати підвищення показника α_1-антитрипсину у калі та його кліренсу з максимальним відхиленням від норми у хворих з ЦД II типу та НАСГ (1.2 підгрупа),

а саме – збільшення рівня α_1-антитрипсину у калі до 44,16±0,32 мг/дл при нормі 15,83±0,19 мг/дл у контрольної групи ($p<0,01$) та збільшення його кліренсу до 124,12±0,88 мл/добу при нормі 18,77±0,65 мл/добу у контрольної групи ($p<0,01$). Встановлено залежність між кліренсом α_1-антитрипсину у хворих на ЦД II типу та НАЖХП та вираженістю ураження печінки (при НАСГ – $r=0,80$; $p<0,01$), ступенем дисбіозу ТК (II ст. – $r=0,92$; $p<0,01$ та III ст. – $r=0,90$; $p<0,01$), а також – гіперінсулінемією ($r=0,82$; $p<0,01$) та ІР показником HOMA-IR ($r=0,90$; $p<0,01$).

У хворих на ЦД II типу та НАЖХП за даними лабораторно-інструментальних методів дослідження діагностовано прояви ДЕ. Це проявляється гіперергічною реакцією ПА на пробу з реактивною гіперемією при УЗ дуплексному скануванні. Підтвердження наявності ДЕ у хворих на ЦД II типу та НАЖХП також є збільшення рівня лабораторних маркерів ураження судинного ендотелію, а саме ффВ, ЕТ-1 та Р-селектину – біологічно активних речовин, що проявляють вазоконстрикторну активність. Виявлено стадійний характер змін рівня даних вазоактивних речовин, з максимальним відхиленням від норми у пацієнтів 1.2 підгрупи (хворі на ЦД II типу та НАСГ), а саме – збільшення рівня ффВ у хворих 1.2 підгрупи у 2,3 рази, і лише в 1,6 разів у хворих 2.1 підгрупи ($p<0,01$), підвищення концентрації ЕТ-і та Р-селектину у сироватці крові в 4,0 та 3,8 рази відповідно у хворих 1.2 підгрупи ($p<0,01$) та у 2,2 та 1,9 рази у хворих 2.1 підгрупи ($p<0,01$).

На роль ІР та гіперінсулінемії у формування ДЕ при ЦД II типу та НАЖХП вказує залежність між даними показниками вуглеводного обміну та лабораторно інструментальними проявами ДЕ із максимально вираженими кореляційними зв'язками у хворих 1.2 підгрупи (пацієнти на ЦД II типу та НАСГ). На причетність змін у мікробіоценозі ТК на формування уражень судинної стінки у хворих з метаболічно асоційованими захворюваннями вказує кореляційний зв'язок між дисбіозом ТК та ДЕ у хворих на ЦД II типу та НАЖХП. Встановлено сильна кореляційна залежність у пацієнтів 1.2 підгрупи між дисбіозом ТК II ст. та рівнем ффВ, ЕТ-1 та Р-селектину у сироватці крові ($r=0,80$; $p<0,01$; $r=0,82$; $p<0,01$ та $r=0,90$; $p<0,01$ відповідно).

Отже, при ураженні печінки внаслідок НАЖХП у хворих на ЦД II типу порушується синтез та дезактивація вазоактивних речовин, в тому числі й тих, що мають здатність впливати на стан ендотелію, сприяючи формуванню ураження ендотеліальної вистилки судин. На концентрацію даних вазоактивних речовин у сироватці крові також впливають зміни у кишечнику дисбіотичного характеру, що у поєднанні із порушенням бар'єрної функції кишечника також впливає на всмоктування даних речовин в системний кровотік у хворих з поєднаною метаболічно асоційованою патологією. Отже, фактори, що накопичуються в ендотелії та виділяються з нього при стимуляції (ффВ, Р-селектин, ЕТ-1) вказують на його пошкодження у хворих на ЦД II типу та НАЖХП і лежать в основі системних уражень судинної системи у даних пацієнтів.

Аналіз результатів дослідження судин брахеоцефального стовбуру дав змогу встановити сповільнення кровотоку по магістральним судинам головного мозку у пацієнтів на НАЖХП в поєднанні з ЦД II типу або без ЦД II типу. Більш виражені зміни у швидкісних показниках кровотоку встановлено в обстежених пацієнтів на ЦД II типу та НАСГ. Максимально виражені гемодинамічно значущі зміни діагностовано по ЗагСА, ЗовСА та 3 сегменті ВА. У хворих 1.2 підгрупи по ЗагСА виявлено зниження ПСШ до 37,9±1,0 см/с справа, та до 37,1±0,7 см/с зліва, зниження ТАМХ – до 19,3±1,4 см/с справа, та до 15,4±1,5 см/с зліва ($p<0,01$), а також зниження ПСШ до 32,6±0,7 см/с справа, та до 30,0±0,4 см/с зліва ($p<0,01$), зниження ТАМХ – до 14,0±0,5 см/с справа, та до 13,2±0,8 см/с зліва ($p<0,05$) по 3 сегменту ВА. Виявлено асиметричне ураження судин головного мозку із більш вираженим дефіцитом кровотоку зліва при поєднанні ЦД II типу та НАЖХП, що більш виражено у хворих на стадії НАСГ. Отже, у хворих на ЦД II типу та НАЖХП спостерігається ураження судин головного мозку, що виникає на фоні ДЕ, а також вагомий вплив у її формування має збільшений рівень інсуліну та ІР у хворих з поєднаною метаболічно обумовленою патологією.

Проводяться різнонаправлені дослідження для виявлення особливостей ураження судинної системи у хворих на ураження печінки, в тому числі й на НАЖХП. В основному всі наукові роботи сфокусовані на виявлення атеросклеротичних змін

по сонній артерії на фоні загального атеросклерозу у даних пацієнтів. У своїх наукових роботах Rasool A. et al. (2017) вказують, що НАЖХП асоціюється з каротидним атеросклерозом і, відповідно, з коронарним атеросклерозом і тому, всім хворим на НАЖХП слід проводити дослідження комплексу інтима-медіа задньої стінки загальної сонної артерії [89]. В роботі Lee Y.J. et al. (2018) вказано, що НАЖХП асоціюється з субклінічною формою церебро-кардіального атеросклерозу. А також, НАЖХП пов'язана з більш високим ризиком атеросклерозу великих судин [90]. В дослідженні Airaghi L. et al. (2018) вивчались субклінічні цуреброваскулярні ураження у хворих на НАЖХП, але без факторів ризику атеросклерозу [91]. Результати досліджень Степанов Ю.М. (2019) встановлено, що НАЖХП також асоціюється з судинними ураженнями та підвищеною жорсткістю артерій [46]. Наші дані вказують на ураження судин брахеоцефального стовбуру у хворих на ЦД II типу та НАЖХП незалежно від наявності атеросклерозу магістральних судин.

Подальші наші результати проведених досліджень встановили, що порушення гемодинаміки у хворих на ЦД II типу та НАЖХП супроводжується вираженими змінами психоемоційної сфери, а також когнітивними змінами заданими нейропсихометричного тестування. Аналіз результатів MoCA та MMSE встановили легкі та помірні когнітивні порушення, а також порушення інтелекту на фоні послабленої уваги та підвищеної втомлюваності (тест Лурія А.Р.) в обстежуваних хворих із максимально вираженим дефіцитом когнітивних функції у пацієнтів на ЦД II типу та НАСГ. При цьому у хворих 1.2 підгрупи результат MoCA був знижено до 22,9±0,6 бали при нормі 29,7±0,6 бали у контрольної групи ($p<0,01$), також показник MMSE зменшився до 21,1±0,5 бали у хворих 1.2 підгрупи при нормі 29,9±0,4 бали у контрольної групи ($p<0,01$) та тест Лурія А.Р. встановив 5,2±0,9 слів у пацієнтів на ЦД II типу та НАСГ при нормі 9,2±1,3 слів у контрольної групи ($p<0,01$).

Аналіз отриманих даних вказує на залежність між психоемоційними змінами та когнітивними порушеннями, та збільшенням ІМТ, дисбіозом ТК, амінокислотним дисбалансом, ДЕ, вираженості інсулінорезистентності. особливо у пацієнтів на ЦД II типу та НАСГ. У хворих 1.2 підгрупи когнітивні порушення за MoCA та депресивні прояви за шкалою BDI корелюють з ожирінням III ст. ($r=0,82$; $p<0,01$ та $r=0,88$; $p<0,01$

відповідно), зниженням рівня триптофану (r=0,96; p<0,01 та r=0,92; p<0,01 відповідно), що виникає на фоні дисбіозу ТК. Також у даних хворих 1.2 підгрупи виявлено залежність між ДЕ за показником рівня Р-селектину (r=0,71; p<0,05 та r=0,76; p<0,01 відповідно) та ПСА по ЗагСА (r=0,86; p<0,01 та r=0,84; p<0,01 відповідно) і когнітивними порушеннями.

Результати наших досліджень вказують на значні когнітивні порушення у хворих з ЦД II типу та НАЖХП, які прогресують пропорційно стадії ураження печінки від НАЖГ до НАСГ і співпали з даними Branka Filipovic et al. (2018), результати яких теж вказують на зниження когнітивного статусу у пацієнтів з НАЖХП за даними тесту MoCA. Інші автори (Stewart K.E. et al., 2015) також вказують на когнітивну дисфункцію, що проявляється зниженням пам'яті, дефіцитом уваги в осіб з надмірною масою тіла та ожирінням при НАЖХП, ніж у загальній популяції.

Відповідно II етапу наукового дослідження хворим на ЦД II типу та НАЖХП проведено комплексна терапія на фоні БТ та модифікації способу життя, що включало препарат МТ та комбінований пробіотик. Проведена комплексна терапія в обстежених хворих позитивно вплинула на динаміку клінічних проявів НАЖХП у хворих на ЦД II типу. Загальна слабкість зменшилась до 14,3% у хворих на ЦД II типу та НАЖГ і до 15,4% у пацієнтів на НАСГ та ЦД II типу – p<0,01, сонливість зменшилась – до 7,7% в обстежених на НАСГ у поєднанні з ЦД II типу, тоді як у хворих на НАЖГ та ЦД II типу після одно місячного курсу лікування взагалі не визначали цю скаргу (p<0,01).

Встановлено зменшення вираженості холестатичного синдрому у всіх підгрупах обстежених пацієнтів, що можна пояснити позитивним впливом курсового прийому препарату УДХК у хворих на ЦД II типу та НАЖХП. Поряд з цим, цитолітичний синдром, що до проведеного лікування діагностовано у пацієнтів на НАСГ обох досліджуваних груп, після проведеного лікування при повторному визначенні активності АЛТ та АСТ в сироватці крові зменшився більш виражено у пацієнтів, які додатково до БТ отримували препарат МТ. При цьому у хворих 1.2 В підгрупи рівень АЛТ у сироватці крові зменшився на 86,7±2,0 ОД/л – p<0,01, тоді як у хворих 1.2 А підгрупи лише на 61,3±0,7 ОД/л – p<0,01.

Комплексна терапія із використанням препарату УДХК сприяло покращенню показників ліпідного обміну. Поряд з цим, додаткове призначення препарату МТ хворим на ЦД II типу та НАЖХП призводило до більш вираженого позитивного ефекту в рівнях ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ЛПВЩ. Слід зазначити більш виражений позитивний ефект комплексного лікування на початкових стадіях ураження печінки, а саме у хворих на ЦД II типу та НАЖГ. Встановлено зменшення рівня ТГ, ЗХ в 1,1 рази ($p<0,01$), ЛПНЩ – в 1,4 рази ($p<0,05$), ЛПДНЩ – в 1,8 рази ($p<0,01$) та збільшення показника ЛПВЩ – в 1,6 рази ($p<0,01$).

Призначення хворим на ЦД II типу та НАЖХП комбінованого пробіотика сприяло покращенню вираженості проявів дисбіозу ТК, що проявлялось статистично достовірним збільшенням кількості Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia та Enterococcus при повторному проведенні бактеріологічного дослідження калу. На зменшення вираженості порушень бар'єрної функції, вказує зменшення активності α_1-АТ у калі, а також його кліренсу, що спостерігалось на фоні прийому комбінованого пробіотика у хворих як на НАЖГ та НАСГ при ЦД II типу. У 1.1 В підгрупі хворих рівень α_1-АТ у калі зменшився в 1,6 рази та кліренс α_1-АТ – у 2,7 рази відповідно ($p<0,01$).

Покрашення показників мікробіоценозу ТК та функціонального стану ТК у хворих на ЦД II типу позитивно вплинуло на рівні ВАК у сироватці крові. Більш виражена позитивна динаміка встановлено у хворих 1.1 В підгрупи (пацієнти на ЦД II типу та НАЖГ), а саме – статистично достовірне збільшення рівня триптофану, тирозину, метіоніну, лейцину, аргініну, орнітину, а також зниження концентрації проліну у сироватці крові (до 160,01±4,04 нмоль/мл у хворих 1.1 В підгрупи та до 220,05±4,07 нмоль/мл у хворих 1.2 В підгрупи – $p<0,05$).

На покращення функції ендотелію судин в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖХП вказує збільшення показників ЕЗВД та ЕНВД на фоні зниження концентрації вазоактивних речовин у сироватці крові (ЕТ-1, ффВ, Р-селектин). Показник ЕЗВД та ЕНВД максимально підвищився після лікування у хворих 1.1 В підгрупи, які додатково до БТ отримували препарат МТ та комбінований пробіотик, а саме – до 12,20±0,55% та до 21,07±0,44% відповідно – $p<0,05$, а мінімальна динаміка

після лікування діагностовано у пацієнтів 1.2 А підгрупи (пацієнти на ЦД II типу та НАСГ, які отримували лише БТ) – до 9,45±0,22% та до 18,06±0,33% відповідно. Ці зміни виникали на фоні зменшення рівня вазоконстрикторних біологічно активних речовин у сироватці крові із максимально вираженим позитивним ефектом у пацієнтів 1.1 В підгрупи. На фоні зменшення вираженості ДЕ в обстежених хворих на ЦД II типу та НАЖХП діагностовано покращення гемодинамічних показників по екстракраніальним судинам головного мозку. Максимальна позитивна динаміка після курсу лікування виявлена в обстежених хворих 1.1 В підгрупи, особливо по ЗагСА, що проявлялось покращенням швидкісних показників кровотоку по даній магістральній артерії головного мозку. При цьому, у хворих на ЦД II типу та НАЖГ, що приймали додатково препарат МТ на фоні БТ, що включало препарат УДХК та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат ПСШ справа збільшився до 56,8±0,7 см/с та до 53,1±0,6 см/с зліва ($p<0,01$), а ТАМХ збільшився справа до 38,5±0,9 см/с та до 41,7±0,6 см/с зліва ($p<0,01$). Мінімальні зміни у швидкісних показниках кровотоку по судинах головного мозку діагностовано у пацієнтів з ЦД II типу та НАСГ, які приймали лише БТ. Покращення нейропсихологічних та когнітивних функцій більш ефективно, якщо призначити зазначені препарати на фоні БТ хворим на ЦД II типу на початкових стадіях ураження печінки, а саме – при НАЖГ. При цьому когнітивний дефіцит за тестом Лурія А.Р. зменшився в 1,3 рази у хворих 1,1 В підгрупи ($p<0,05$), а мінімальні покращення встановлено в 1,2 А підгрупі хворих – в 1,1 раз. Після одно місячного курсу терапії із використанням препарату МТ та комбінованого пробіотика у хворих на ЦД II типу та НАЖГ за шкалою Zung у 57,1% випадків пацієнтів не виявлено прояви депресії. Отже, призначення комплексного лікування хворим на ЦД II типу та НАЖХП із використанням препарату МТ та комбінованого пробіотика на фоні комплексного лікування є ефективним методом корекції когнітивних порушень та проявів депресії у даних пацієнтів.

На даний час відсутня єдина думка щодо взаємозв'язку між НАЖХП та когнітивними дисфункціями. Обговорюється вплив ІР та оксидативного стресу, надмірного вивільнення запальних цитокінів та адипокінів, ендотеліальної дисфункції, судинних змін у формуванні нейровегетативної та когнітивної

дисфункції при НАЖХП [91, 129, 130]. В експериментальних дослідженнях Brandt A. et al. (2019) продемонстрували загальновідомий позитивний вплив комбінованого пробіотика на покращення мікробного складу ТК, що відповідно веде до збільшення в організмі серотоніну через збільшення вироблення кишечною флорою амінокислоти троптофана. На цей механізм також має позитивний вплив прийом препарату МТ, що відповідно також покращує рівновагу серотонінергічної регуляції в організмі, сприяючи зниженню проявів когнітивної дисфункції та нейровегетативних порушень.

Таким чином, проведені нами дослідження та отримані результати дають змогу встановити, що ЦД II типу часто асоціюється з НАЖХП, при чому ураження печінки визначають частіше на стадії НАСГ. У хворих на ЦД II типу та НАЖХП вагому роль у формування судинних дисфункцій належить кишечнику через порушення мікробіоценозу в ТК, а також зміні її бар'єрної функції, що сприяє амінокислотному дисбалансу, що є одним з компонентів формування порушень з боку ЦНС у даних пацієнтів. Іншим фактором щодо формування порушень у системі циркуляції має ДЕ, що виникає на тлі порушеної детоксикаційної та синтетичної функцій печінки, а з іншого боку – порушення функції кишечника підтримує дисбаланс вазоактивних біологічно активних речовин в організмі у хворих на ЦД II типу та НАЖХП.

Встановлено позитивний вплив при використанні препарату МТ та комбінованого пробіотика хворим на ЦД II типу та НАЖХП, що сприяє більш вираженій позитивній динаміці вуглеводного й жирового обміну, на фоні нормалізації функціонального стану печінки. Також запропонована нами схема лікування на фоні БТ із використанням препарату УДХК є ефективним методом лікування та профілактики амінокислотного дисбалансу, дисбіотичних змін ТК, корекції ДЕ. Слід зазначити, що більш виражений ефект досягається при призначення комплексного лікування хворим на ЦД II типу на початкових стадіях ураження печінки, а саме – при НАЖГ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, пов'язаного з особливостями формування ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу.

1. Ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу у 62,7% обстежених виявляється на стадії стеатогепатиту і проявляється неспецифічною симптоматикою, а саме – загальною слабкістю (у 69,7% випадків – $p<0,01$) та сонливістю (у 34,8% випадків – $p<0,05$). При цьому, ступінь активності та стадією ураження печінки за даними фібротесту прямо залежність від збільшення рівня тригліцеридів у сироватці крові ($r=0,88$; $p<0,01$), гіперінсулінемії ($r=0,70$; $p<0,05$) та вираженості інсулінорезистентності за індексом HOMA-IR ($r=0,79$; $p<0,01$).

2. Порушення рівнів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки характеризується статистично достовірним зменшенням рівня триптофану (до 17,33±0,77 нмоль/мл – $p<0,01$), аргініну (до 32,17±2,09 нмоль/мл – $p<0,01$), метіоніну (до 9,06±0,45 нмоль/мл – $p<0,01$), лейцину (до 52,24±1,28 нмоль/мл – $p<0,05$), орнітину (до 172,18±4,16 нмоль/мл – $p<0,05$) та достовірним збільшенням показника проліну (до 262,12±5,11 нмоль/мл – $p<0,01$). Встановлена пряма кореляційна залежність між зменшенням рівня триптофану та збільшенням показника проліну у сироватці крові та дисбіозом товстої кишки III ст. ($r=0,90$; $p<0,01$ та $r=0,96$; $p<0,01$) у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольний стеатогепатит.

3. У хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки рівень α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі, а також його кліренс збільшується відповідно до прогресуванням ступеня ураженням печінки – з мінімальними відхиленнями від норми при неалкогольному стеатозі печінки (збільшення до 30,17±0,44 мг/дл у калі – $p<0,05$), та максимальними змінами при неалкогольному стеатогепатиті (збільшення до 44,16±0,32 мг/дл у калі – $p<0,01$). При цьому, кліренс α_1-антитрипсину при неалкогольному стеатогепатиті на фоні ЦД II типу прямо залежить від ступеня ураження печінки за даними еластометрії печінки

(r=0,80; p<0,01), а також від вираженості інсулінорезистентності (r=0,90; p<0,01) та гіпертригліцеридемії (r=0,92; p<0,01).

4. Дисфункція ендотелію хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки проявляється підвищенням рівнів ендотеліну-1 та Р-селектину у сироватці крові із максимальним відхиленням від норми у хворих при неалкогольному стеатогепатиті (їх збільшення до 1,21±0,11 фмоль/мл (при нормі 0,30±0,04 фмоль/мл) та до 448,87±6,11нг/мл (при нормі 118,23±5,51 нг/мл) відповідно – p<0,01) і корелюють зі ступенем фіброзу F2 за даними еластометрії печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит (r=0,84; p<0,01 та r=0,86; p<0,01 відповідно) та дисбіозом товстої кишки II ст. (r=0,78; p<0,01 та r=0,86; p<0,01 відповідно).

5. У хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки встановлено когнітивні порушення переважно легкого та помірного ступенів вираженості за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій і проявляються порушенням уваги, концентрації та пам'яті які більш виражені при неалкогольному стеатогепатиті та прямо залежать від сповільнення кровотоку по загальній сонній артерії (r=0,86; p<0,01) та зменшення рівня триптофану у сироватці крові (r=0,96; p<0,01).

6. Комплексна терапія, що включає препарат мелотоніну та комбінований пробіотик на фоні базисного лікування у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки є ефективним методом щодо зменшення ступені активності ураження печінки, покращення показників вуглеводного й ліпідного обмінів та вираженості когнітивних порушень у даних пацієнтів. При цьому, встановлено зворотна кореляційна залежність між збільшенням рівня триптофану у сироватці крові та покращенням результатів тесту Лурія А.Р. (r=-0,76; p<0,01) у хворих на ЦД II типу та неалкогольний стеатогепатит та пряма залежність (r=0,82; p<0,01) у хворих на ЦД II типу та неалкогольний жировий гепатоз.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. У хворих на цукровий діабет II типу рекомендовано проводити еластометрію печінки та онлайн фібротест із використанням результатів сурогатних маркерів фіброзу печінки для виявлення ураження органу, визначення стадії та ступеня активності для проведення її корекції та профілактики прогресування ураження.

2. У хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки доцільно проводити нейропсихометричне тестування для виявлення когнітивних змін та проведення своєчасного їх лікування у даних пацієнтів.

3. Хворим на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки лікування має бути комплексним і включати препарати, що впливають на різні ланки патогенезу поєднаної патології, а саме високі дози УДХК (20 мг/кг ваги тіла), що проявляє в тому числі гепатопротекторні, антифібротичні, антиоксидантні властивості, а також впливає на вуглеводний обмін при поєднаній патології, терміном мінімум 1 місяць.

4. При неалкогольній жировій хворобі у хворих на ЦД II типу на фоні базисної терапії та модифікації способу життя доцільно використовувати препарат МТ (по 3 мг 1 раз на добу за 30 хвилин перед сном) та комбінований пробіотик, до складу якого входять *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium spp.* (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*), *Saccharomyces boulardii*, сухий екстракт квіток ромашки аптечної, інулін («Опефера», фірми «Word Medicine») (по 1 капсулі 3 рази на добу) протягом 1 місяця для зменшення вираженості проявів дисбіозу ТК, амінокислотного дисбалансу, проявів ДЕ, що, в свою чергу сприяє покращення когнітивних та нейросихометричних порушень на фоні зменшення вираженості ураження печінки порушень вуглеводного й ліпідного обмінів у даних пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kotwas A, Karakiewicz B, Zabielska P, Wieder-Huszla S, Jurczak A (2021) Epidemiological factors for type 2 diabetes mellitus: evidence from the Global Burden of Disease. Archives of Public Health 79:110

2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB (2017) Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nature Reviews Endocrinology 14:88–98

3. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ (2011) The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. Nature Reviews Endocrinology 8:228–236

4. Шипулін ВП, Руденко ММ, Коляда ОК, Мельник НГ (2020) Клініко-генетичні особливості пацієнтів з ожирінням і неалкогольною жировою хворобою печінки. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 54:247–252

5. Васендин ДВ (2015) Структурные изменения в печени при метаболическом синдроме. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И П Павлова 22:20–27

6. Маевская МВ, Шульпекова ЮО, Буеверов АО, Драпкина ОМ, Морозова МА (2012) Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: метод. рекоменд. для врачей. МЕДпресс-информ

7. Loria P, Lonardo A, Anania F (2013) Liver and diabetes. A vicious circle. Hepatology Research 43:51–64

8. Степанов ЮМ, Недзвецька НВ, Ягмур ВБ, Кленіна ІА, Ошмянська НЮ (2017) Неінвазивна діагностика фіброзу печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 51:188–195

9. Степанов ЮМ, Недзвецька НВ, Ягмур ВБ, Кленіна ІА (2018) Неалкогольна жирова хвороба печінки: особливості метаболічних змін на різних етапах розвитку хвороби. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 52:1–6

10. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH (2007) Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. Diabetes Care 30:734–743

11. Kranidiotis G, Angelidi A, Sevdalis E, Telios T-N, Gougoutsi A, Melidonis A (2013) Acute steatohepatitis, due to extreme metabolic dysregulation, as the first presentation of non-alcoholic fatty liver disease. Clinics and Practice 3:e17

12. Драгомирецкая НВ, Заболотная ИБ, Ижа АН (2014) Новые возможности немедикаментозного лечения больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 2:42–45

13. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F (2019) The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Journal of Hepatology 71:793–801

14. Dai X, Feng J, Chen Y, Huang S, Shi X, Liu X, Sun Y (2021) Traditional Chinese Medicine in nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. Chinese Medicine 16:68

15. Степанов ЮМ, Діденко ВІ, Кленіна ІА, Карачинова ВА, Ошмянська НЮ (2018) Спектр жирних кислот сироватки крові пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки залежно від етіології та морфологічних особливостей. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 52:127–134

16. Діденко ВІ, Кленіна ІА, Татарчук ОМ, Петішко ОП (2019) Зв'язок імунологічних та біохімічних показників у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічних факторів розвитку стеатозу і фіброзу печінки. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 53:115–122

17. Павловський ЛЛ (2020) Вплив застосування метформіну та зниження маси тіла на концентрацію церамідів C16:0, C18:0, C24:1 в плазмі крові в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з інсулінорезистентністю та цукровим діабетом 2 типу. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 54:96–100

18. Milibari AA, Matuure EY, Gadah EM (2020) Prevalence, Determinants and Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Arabic Countries: A Systematic Review Study. Health Science Journal 14:1–8

19. Khan MA, Hashim MJ, King J, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J (2020) Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. Journal of Epidemiology and Global Health 10:107–111

20. Березницький ЯС, Дука РВ (2018) Характеристика змін показників ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на морбідне ожиріння до та після оперативного лікування залежно від виду хірургічного втручання. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 52:30–40

21. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al (2018) Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. Journal of Hepatology 69:896–904

22. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G (2018) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. Diabetes Care 41:372–382

23. Степанов ЮМ, Скирда ІЮ, Петішко ОП (2019) Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 53:1–6

24. Степанов ЮМ (2019) Результати обсерваційного перехресного дослідження PRELID 2 (2015–2016). Частина 1. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки, характеристика супутньої патології, метаболічного синдрому та його окремих критеріїв у пацієнтів, які звертаються до терапевтів і гастроентерологів в Україні. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 53:26–33

25. Степанов ЮМ (2019) Результати обсерваційного перехресного дослідження PRELID 2 (2015–2016). Частина 2. Фактори ризику неалкогольної жирової хвороби печінки й методи лікування хвороби в пацієнтів, які звертаються до терапевтів і гастроентерологів в Україні. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 53:106–114

26. Méndez-Sánchez N, Díaz-Orozco LE (2021) Editorial: International Consensus Recommendations to Replace the Terminology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). Medical Science Monitor 27:e933860

27. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D (2020) What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD.' Liver International 40:1254–1261

28. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al (2020) A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. Journal of Hepatology 73:202–209

29. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al (2020) MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology 158:1999-2014.e1

30. Clayton M, Fabrellas N, Luo J, Alghamdi MG, Hafez A, Qadiri TA, Owise N, Attia D (2021) From NAFLD to MAFLD: Nurse and allied health perspective. Liver International 41:683–691

31. Kang SH, Cho Y, Jeong SW, Kim SU, Lee J-W (2021) From nonalcoholic fatty liver disease to metabolic-associated fatty liver disease: Big wave or ripple? Clinical and Molecular Hepatology 27:257–269

32. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Yoshinaga S, Takahashi H, Anzai K, George J, Torimura T (2020) MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. Liver International 40:3018–3030

33. Wong VW-S, Wong GL-H, Woo J, et al (2020) Impact of the New Definition of Metabolic Associated Fatty Liver Disease on the Epidemiology of the Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.046

34. Баженова НМ (2018) Агрегационная способность тромбоцитов у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 52:216–221

35. Alam MS, Kamrul-Hasan A, Kalam ST, Rahman SM, Hoque MI, Islam MdB, Paul AK (2021) Liver Stiffness Measurement by Using Transient Elastography in Bangladeshi Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Ultrasonography-Diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 14:3089–3096

36. Hellerbrand C, Schattenberg JM, Peterburs P, Lechner A, Brignoli R (2016) The potential of silymarin for the treatment of hepatic disorders. Clinical Phytoscience. https://doi.org/10.1186/s40816-016-0019-2

37. Celebi G, Genc H, Gurel H, Kara M, Acikel C, Ercin C, Dogru T, Sertoglu E, Tapan S, Karslioglu Y (2015) The relationship of circulating fetuin-a with liver histology and biomarkers of systemic inflammation in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Saudi Journal of Gastroenterology 21:139–145

38. Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P (2013) A 360-degree overview of paediatric NAFLD: Recent insights. Journal of Hepatology 58:1218–1229

39. Athyros VG, Polyzos SA, Kountouras J, Katsiki N, Anagnostis P, Doumas M, Mantzoros CS (2020) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; New Kids on the Block. Current Vascular Pharmacology 18:172–181

40. Doumas M, Imprialos K, Stavropoulos K, Athyros VG (2019) What Does the Future Hold for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis? Current Vascular Pharmacology 17:425–428

41. Bian H, Zhu X, Xia M, Yan H, Chang X, Hu X, Pan B, Guo W, Li X, Gao X (2020) Impact of Type 2 Diabetes on Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Endocrine Practice 26:444–453

42. Bica C, Sandu C, Suceveanu A, Sarbu E, Stoica R, Gherghiceanu F, Bohiltea R, Stefan S, Stoian A (2020) Non-alcoholic fatty liver disease: A major challenge in type 2 diabetes mellitus (Review). Experimental and Therapeutic Medicine 20:2387–2391

43. Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, et al (2014) Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). Hepatology Research 45:269–278

44. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, Hanratty B (2020) Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. PLOS Medicine 17:e1003100

45. Maleki I, Aminafshari MR, Taghvaei T, Hosseini V, Rafiei A, Torabizadeh Z, Barzin M, Orang E (2014) Serum immunoglobulin A concentration is a reliable biomarker for liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology 20:12566–12573

46. Stepanov YuM, Konenko IS (2019) Diagnostic significance of arterial wall stiffness in patients with chronic liver diseases. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 53:170–177

47. Santos J, Valentim I, de Araújo O, Ataide T, Goulart M (2013) Development of Nonalcoholic Hepatopathy: Contributions of Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products. International Journal of Molecular Sciences 14:19846–19866

48. Valenzuela R, Ortiz M, Hernández-Rodas MC, Echeverría F, Videla LA (2020) Targeting n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Current Medicinal Chemistry 27:5250–5272

49. Mirea A-M, Tack CJ, Chavakis T, Joosten LAB, Toonen EJM (2018) IL-1 Family Cytokine Pathways Underlying NAFLD: Towards New Treatment Strategies. Trends in Molecular Medicine 24:458–471

50. Cusi K (2009) Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity 16:141–149

51. Степанов ЮМ, Завгородня ОЮ (2020) Неалкогольна жирова хвороба печінки в осіб з нормальною вагою: сучасні уявлення та підходи (огляд літератури). Гастроентерологія - Gastroenterologìa 54:179–187

52. Степанов ЮМ, Власова ОМ, Кленіна ІА (2020) Оцінка мікробного пейзажу й показників цитопротекції товстої кишки у хворих із хронічними запорами. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 54:51–55

53. Абатуров ОЄ, Степанов ЮМ, Нікуліна АО (2018) Порушення дигестії лактози у формуванні інсулінорезистентності при ожирінні в дітей із різними генотипами гена лактази та способи лікування. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 52:19–25

54. Arslan N (2014) Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. World Journal of Gastroenterology 20:16452–16463

55. Zavhorodnia NYu, Lukianenko OYu, Klenina IA, Hrabovska OI, Tatarchuk OM, Vishnarevska NS (2020) Assessment of the intestinal microbiota and fecal short-chain

fatty acids content in children with non-alcoholic fatty liver disease. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 54:56–62

56. Ferolla S, Armiliato G, Couto C, Ferrari T (2014) The Role of Intestinal Bacteria Overgrowth in Obesity-Related Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Nutrients 6:5583–5599

57. Діденко ВІ, Татарчук ОМ, Зигало ЕВ, Коненко ІС, Ягмур ВБ (2021) Взаємний вплив стану клітинної ланки імунітету, цитокінової регуляції та порушень кишкової мікробіоти на процеси фіброзування при хронічних дифузних захворюваннях печінки. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 55:26–31

58. Miura K, Ohnishi H (2014) Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology 20:7381–7391

59. Zhu L, Baker RD, Baker SS (2014) Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver diseases. Pediatric Research 77:245–251

60. de Faria Ghetti F, Oliveira DG, de Oliveira JM, de Castro Ferreira LEVV, Cesar DE, Moreira APB (2017) Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. European Journal of Nutrition 57:861–876

61. Fan SX, Wang J, Li Q, Li YS, Guan WX, Li JS (2021) Mechanism of gut-microbiota-liver axis in the pathogenesis of intestinal failure-associated liver disease. Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery 24:94–100

62. Christodoulou DK, Fousekis FS, Mitselos IV (2021) New insights into intestinal failure–associated liver disease in adults: A comprehensive review of the literature. Saudi Journal of Gastroenterology 27:3–12

63. Safi MH, Li JL (2019) Non-Alcoholicfatty Liver Diseasein Inflammatory Bowel Diseasespatients. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) 18:9–15

64. Псарьова ІВ (2020) Зв'язок біомаркерів запалення в товстій кишці з індексами активності неспецифічного виразкового коліту. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 54:38–43

65. Степанов ЮМ, Псарьова ІВ (2017) Роль біомаркерів у діагностиці хронічних запальних захворювань кишечника. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 51:56–63

66. (2017) Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых. Методические рекомендации. Российское респираторное общество

67. Narayanan P, Mistry PK (2020) Update on Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Liver Disease. Clinical Liver Disease 15:228–235

68. Yuan Y, DiCiaccio B, Li Y, et al (2017) Anti-inflammaging effects of human alpha-1 antitrypsin. Aging Cell 17:e12694

69. Ozeri E, Rider P, Rigbi S, Shahaf G, Nita II, Sekler I, Lewis EC, Schuster R (2021) Differential signaling patterns of stimulated bone marrow-derived dendritic cells under α1-antitrypsin-enriched conditions. Cellular Immunology 361:104281

70. O'Brien P, Han G, Ganpathy P, et al (2020) Chronic Effects of a High Sucrose Diet on Murine Gastrointestinal Nutrient Sensor Gene and Protein Expression Levels and Lipid Metabolism. International Journal of Molecular Sciences 22:137

71. Norton M, Murphy KG (2017) Targeting gastrointestinal nutrient sensing mechanisms to treat obesity. Current Opinion in Pharmacology 37:16–23

72. Breen DM, Rasmussen BA, Côté CD, Jackson VM, Lam TKT (2013) Nutrient-Sensing Mechanisms in the Gut as Therapeutic Targets for Diabetes. Diabetes 62:3005–3013

73. Dham S, Banerji MA (2006) The brain-gut axis in regulation of appetite and obesity. Pediatric endocrinology reviews 3:544–554

74. Scott R, Tan T, Bloom S (2013) Gut Hormones and Obesity. Vitamins & Hormones 91:143–194

75. Konenko IS, Karachinova VA, Stoykevich MV, Klenina IA (2018) State of vascular endothelium in patients with chronic inflammatory bowel diseases and different nutritional status. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 52:83–87

76. Петрищев НН, Васина ЛВ (2014) Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции. Трансляционная медицина 5–15

77. Пак АІ, Шевчук ОО, Палій СМ, Сельський БП, Корда ММ (2021) Ендотеліальна дисфункція при COVID-19 (огляд літератури). Ukrainian Medical Journal 3:1–7

78. Мітенко ДО, Сенченко ТЮ, Безродный БГ, Мітенко ОГ (2010) Експресія Р-селектину, тканинного фактора та ендотеліну-1 в ендотеліальних клітинах повздовжньої артерії: вплив пропофолу. Медична наука України 29–34

79. Хрипун ИА, Воробьев СВ, Коган МИ (2015) Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет 18:35–40

80. Могильницька ЛА (2021) Рівень молекул адгезії при синдромі полікістозних яєчників. Репродуктивне здоров'я жінки 2:57–63

81. Голухова ЕЗ, Григорян МВ, Рябинина МН, Булаева НИ (2018) Детерминанты высокой реактивности тромбоцитов на фоне двухкомпонентной

антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством. Кардиология 58:5–14

82. Бильченко АА (2018) Взаимосвязь уровня новых маркеров воспаления у больных на артериальную гипертензию и сахарный диабет 2 типа с факторами сердечно-сосудистого риска. Проблемы непрерывного медицинского образования и науки 32:

83. Ягода АВ, Корой ПВ, Гилязова ГИ, Мухорамова ИС (2014) Молекулы адгезии: роль в прогнозировании течения цирроза печени. Архивъ внутренней медицины 28–31

84. Светликов АВ, Хубулава ГГ, Ермаков АИ, Гайковая ЛБ, Гуревич ВС (2019) Динамика функциональной активности тромбоцитов после эндопротезирования аневризм брюшной аорты. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 18:44–52

85. Ягода АВ, Корой ПВ, Гилязова ГИ (2013) Селектины как предикторы стабильного вирусологического клиренса при хроническом вирусном гепатите С. Медицинский вестник Северного Кавказа 8:5–9

86. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, Falezza G (2006) Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clinical Endocrinology 64:679–683

87. VanWagner LB, Terry JG, Chow LS, et al (2017) Nonalcoholic fatty liver disease and measures of early brain health in middle-aged adults: The CARDIA study. Obesity 25:642–651

88. Filipović B, Marković O, Đurić V, Filipović B (2018) Cognitive Changes and Brain Volume Reduction in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 2018:1–6

89. Rasool A, Dar W, Latief M, Dar I, Sofi N, Khan MA (2017) Nonalcoholic fatty liver disease as an independent risk factor for carotid atherosclerosis. Brain Circulation 3:35–40

90. Lee JE, Lee YJ, Chung SY, Cho HW, Park BJ, Jung DH (2018) Severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical cerebro-cardiovascular atherosclerosis risk in Korean men. PLOS ONE 13:e0193191

91. Airaghi L, Rango M, Maira D, Barbieri V, Valenti L, Lombardi R, Biondetti P, Fargion S, Fracanzani AL (2018) Subclinical cerebrovascular disease in NAFLD without overt risk factors for atherosclerosis. Atherosclerosis 268:27–31

92. Didenko VI, Konenko IS, Yagmur VB, Orlovskyi DV, Dementii NP, Petishko OP (2019) Noninvasive assessment of liver structural changes in case of diffuse liver diseases. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 53:230–238

93. Wong T, Wong RJ, Gish RG (2019) Diagnostic and Treatment Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology & Hepatology 15:83–89

94. Степанов ЮМ, Лук'яненко ОЮ (2019) Значення екстрацелюлярних везикул у патогенезі та діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки (огляд літератури). Гастроентерологія - Gastroenterologìa 53:282–290

95. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Fousteris AA, Kotsiris DA, Lampadakis IM, Ganotakis ES (2014) The hepatoprotective and hypolipidemic effects of Spirulina (Arthrospira platensis) supplementation in a Cretan population with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective pilot study. Annals of Gastroenterology 27:387–394

96. Otgonsuren M, Estep MJ, Hossain N, Younossi E, Frost S, Henry L, Hunt S, Fang Y, Goodman Z, Younossi ZM (2014) A single non-invasive model to diagnose non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Journal of Gastroenterology and Hepatology 29:2006–2013

97. Singh SP, Panigrahi MK (2013) Medicine, Chapter 55. Guidelines for Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Indians p. 248-254. JP

98. Журавлева ЛВ, Огнева ЕВ (2018) Применение эластографии у больных с хроническими заболеваниями печени. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 52:98–103

99. Stepanov YuM, Zavhorodnia NYu, Lukianenko OYu, Yahmur VB, Konenko IS, Petishko OP (2018) Sonological methods for diagnosing liver steatosis and fibrosis in children. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 52:135–142

100. Baršić N, Lerotić I, Smirčić-Duvnjak L, Tomašić V, Duvnjak M (2012) Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology 18:3945–3954

101. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G (2017) Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatology 66:1486–1501

102. Loomba R, Cui J, Wolfson T, et al (2016) Novel 3D Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Diagnosis of Advanced Fibrosis in NAFLD: A Prospective Study. American Journal of Gastroenterology 111:986–994

103. Shams MEE, Al-Gayyar MMH, Barakat EAME (2011) Type 2 Diabetes Mellitus-Induced Hyperglycemia in Patients with NAFLD and Normal LFTs: Relationship to

Lipid Profile, Oxidative Stress and Pro-Inflammatory Cytokines. Scientia Pharmaceutica 79:623–634

104. Xiang K, Jiang B, Shang D (2021) The overview of the deep learning integrated into the medical imaging of liver: a review. Hepatology International Online ahead of print

105. Ravisankar P, Pravallika D, Anjali G, Vidya VS, Anvith PS, Pragna P (2015) Fatty liver disease in-depth analysis. American Journal of Pharmaceutical Research 5:3622–3642

106. Lombardi R, Onali S, Thorburn D, Davidson BR, Gurusamy KS, Tsochatzis E (2017) Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD). Cochrane Database of Systematic Reviews 3:CD011640

107. Rizzo M, Montalto G, Vinciguerra M (2014) Editorial: Exploring Lipid-related Treatment Options for the Treatment of NASH. Current Vascular Pharmacology 12:741–744

108. Степанов ЮМ, Саленко АВ (2021) Плейотропні ефектиурсодезоксихолевої кислоти. Гастроентерологія - Gastroenterologìa 55:115–121

109. Попов СС, Пашков АН, Есауленко ИЭ, Попова ТН, Агарков АА, Купцова ГН (2017) Антиапоптотическое действие мелатонина при неалкогольном стеатогепатите, развивающемся при сахарном диабете 2-го типа. Проблемы Эндокринологии 63:162–168

110. Арушанян ЭБ, Щетинин ЕВ (2018) Значение мелатонина для деятельности печени. Медицина 6:35–50

111. Мичурина СВ, Шурлыгина АВ, Летягин АЮ, Ищенко ИЮ, Рачковская ЛН (2020) Мелатонин – при диабете и ожирении показан. Наука из первых рук 2:49–55

112. Park C, Brietzke E, Rosenblat JD, Musial N, Zuckerman H, Ragguett R-M, Pan Z, Rong C, Fus D, McIntyre RS (2018) Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism? Brain, Behavior, and Immunity 73:115–124

113. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG (2010) Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. Neuroscience 170:1179–1188

114. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al (2005) Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 128:541–551

115. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al (2007) The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 45:846–854

116. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al (2006) Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 43:1317–1325

117. Halfon P, Munteanu M, Poynard T (2008) FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. Gastroentérologie Clinique et Biologique 32:22–39

118. Краснова ИН, Карцова ЛА, Черкас ЮВ (2000) Определение аминокислот в сыворотке крови человека методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии в режиме изократического элюирования. Журнал аналитической химии 55:66–74

119. Petrolati A, Festi D, De Berardinis G, Colaiocco-Ferrante L, Di Paolo D, Tisone G, Angelico M (2003) 13 C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 18:785–790

120. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE (1994) Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. Journal of the American College of Cardiology 24:1468–1474

121. Sirchak YeS, Griga VI, Stegura AV, Holcha AI (2020) ЗМІНИ РІВНЯ Р-СЕЛЕКТИНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ. Здобутки клінічної і експериментальної медицини 42:166–171

122. Сірчак ЄС, Грига ВІ, Сірчак СС (2020) Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ 1–2:47–52

123. Філіппова ОЮ (2019) Хвороби гепатобіліарної системи: фокус на раціональну гепатотропну терапію. Гастроентерологія - Gastroenterologia 53:188–195

124. Alkhalaf F, Soliman AT, De Sanctis V (2014) Metformin Use in Adolescents: Old and New Therapeutic Perspectives. Journal of Diabetes & Metabolism. https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000472

125. Colussi G, Soardo G, Fagotto V, A. Sechi L (2017) Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Are They So Good? Journal of Metabolic Syndrome. https://doi.org/10.4172/2167-0943.1000e120

126. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA (2016) The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism 65:1038–1048

127. Alqudah A, Wedyan M, Qnais E, Jawarneh H, McClements L (2021) Plasma Amino Acids Metabolomics' Important in Glucose Management in Type 2 Diabetes. Frontiers in Pharmacology. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.695418

128. Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, Weersma RK, Harmsen HJM, Faas M, Eggersdorfer M (2018) The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. European Journal of Nutrition 57:1–14

129. Lim H-W, Bernstein DE (2018) Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Genetics. Clinics in Liver Disease 22:39–57

130. Pickett-Blakely O, Young K, Carr RM (2018) Micronutrients in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology 6:451–462

ДОДАТОК А

Апробація матеріалів дисертації

1. Szircsák E., Griga L., Csobej M., Kucenkó A. (2019) *The study of the indicators of endothelium dysfunction (ED) in patients with nonalcoholic fatty liver disease and the opportunities of corrections of such dysfunctions.* Abstracts of Lectures and Posters, Magyar Gasztroenterológiai Társaság 61. Nagygyűlése (június 1-4, Siófok), № 184, P. 156.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

2. Сірчак Є.С., Сіксай Л.Т., Грига В.І., Фабрі З.Й., Сірчак С.С. (2019) *Ураження печінки у хворих та цукровий діабет 2 типу.* Збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (12-13 квітня 2019 року, м. Ужгород), С. 385-387.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

3. Сірчак Є.С., Фабрі З.Й., Грига В.І. (2019) *Сучасні аспекти неінвазивної діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Медична та клінічна хімія. Матеріали XII Українського Біохімічного конгресу (30 вересня-4 жовтня 2019 року м. Тернопіль), Том 21, № 3 (80), С. 234-235.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

4. Сірчак Є.С., Грига В.І., Пічкар Й.І., Рего О.Ю., Стегура А.В. (2020) *Корекція дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет 2 типу та неалкогольний стеатогепатит.* Збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (3-4 квітня 2020 року, м. Ужгород), С. 325-329.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

5. Сірчак Є.С., Грига В.І., Сірчак С.С. (2020) *Порушення рівнів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.* Гастроентерологія. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (26-27 листопада 2020 року, м. Дніпро), Том 54, № 4, С. 114.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

6. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В. (2020) *Неінвазивні методи діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу* // Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”, 2 (62), С. 67-72.

(Особистий внесок – провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).

ДОДАТОК Б

Акти впроваджень у лікувальний та навчальні процеси

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор КНП
«Центр первинної медико-
санітарної допомоги №2 м. Вінниці»
_____ Кривов'яз Т.М.
"..." ..... 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Методи лікування у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:

1. Сірчак Є.С., Грига В.І., Петричко О.І., Пічкар Й.І. (2020) *Ефективність використання Bifidobacterium infantis 35624 для лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Гастроентерологія, Том 54, № 1, 16-25.
2. Сірчак Є.С., Грига В.І., Пічкар Й.І., Рето О.Ю., Стегура А.В. (2020) *Корекція дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет 2 типу та неалкогольний стеатогепатит.* Збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (3-4 квітня 2020 року, м. Ужгород), С. 325-329.

4. Місце впровадження: відділення денного стаціонару КНП ЦПМСД №2 м. Вінниці.

5.Термін впровадження: з 2020 року по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень: 22

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	97,4%	95,2%

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням денного стаціонару _____ ***Скічко Н.С.***
(підпис) (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар
КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»
Левчук Р.Д.
"02" 04 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Метод лікування хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Установа-розробник: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Сірчак Єлизавета Степанівна, Грига Василь Іванович.

4. Джерело інформації:
Сірчак Є.С., Грига В.І., Петричко О.І., Пічкар Й.І. (2020) *Ефективність використання Bifidobacterium infantis 35624 для лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Гастроентерологія. Том 54, № 1, 16-25.

5. Назва лікувально закладу: відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».

6. Термін впровадження: *з грудня 2020 року по теперішній час.*

7. Загальна кількість спостережень: *16.*

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Зменшення ускладнень з боку гепатобіліарної системи	1,9 рази	1,9 рази
Зменшення захворюваності	На 12,5 %	На 12,5 %

10. Зауваження, пропозиції: рекомендувати до загальноприйнятої схеми лікування включати препарат Bifidobacterium infantis 35624 у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення внутрішніх хвороб
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня № 2» Л.І. Складанюк

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар Лікарні святого Мартина
КНП «Мукачівська центральна районна
лікарня» Мукачівської міської ради
Закарпатської області
_____ Мешко С.В.
(підпис) (П.І.Б.)
«02» 04 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод діагностики ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:
Сірчак С.С., Сікай Л.Т., Грига В.І., Фабрі З.Й., Сірчак С.С. (2019) *Ураження печінки у хворих та цукровий діабет 2 типу.* Збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (12-13 квітня 2019 року, м. Ужгород), С. 385-387.

4. Місце впровадження:
Хірургічне відділення № 1 Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області

5. Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 24

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	95,4 %	93,2%

Завідувач хірургічним відділенням №1 Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області Сірчак С.С.

Відповідальний за впровадження _____ _____
(підпис) (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар
КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»
Левчук Р.Д.
«14» 04 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Метод визначення вільних амінокислот сироватки крові у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Установа-розробник: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Сірчак Єлизавета Степанівна, Грига Василь Іванович, Сірчак Степан Степанович.

4. Джерело інформації:
Сірчак С.С., Грига В.І., Сірчак С.С. (2020) ***Порушення рівнів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.*** Гастроентерологія. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (26-27 листопада 2020 року, м. Дніпро), Том 54, № 4, С. 114.

5. Назва лікувально закладу: відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».

6. Термін впровадження: *з грудня 2020 року по теперішній час.*

7. Загальна кількість спостережень: *16.*

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення діагностики порушень амінокислотного резерву крові	На 9.8 %	На 9,8 %

10. Зауваження, пропозиції: рекомендувати до загальноприйнятої схеми діагностики включати визначення резервів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Відповідальний за впровадження:
завідувач відділення внутрішніх хвороб
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня № 2» Л.І. Складанюк

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор ГУ «Інститут
гастроентерології НАМН України»
д.мед.наук,професор Степанов Ю.М.

(підпис) (П.І.Б.)
15 ____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод визначення α_1-антитрипсину у сироватці крові та калі у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:
Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij I. Griga, Nelli V. Bedey, Ivan I. Pushkash (2020) *Changes in the level of α_1-antitrypsin in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, Nr 3, 508-511.

4. Місце впровадження:
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

5.Термін впровадження: з 2020 року по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень: 24

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	**Організації, що впроваджує пропозицію**
Клінічна ефективність	97,4 %	95,5%

Учений секретар
ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України» Скирда І.Ю.

Відповідальний за впровадження _____ (підпис)

_____ (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор ДУ «Інститут
гастроентерології НАМН України»
д.мед.н., професор Степанов Ю.М.

(підпис) (П.І.Б.)
15 [illegible] 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод діагностики ураження екстракраніальних судин головного мозку у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:
Sirchak Ye.S., Griga V.I., Kurchak N.Yu., Kutsenko A.Yu. (2019) *Changes in the brain vessels in patients with non-alcoholic fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders.* Гастроентерологія. Том 53, № 2, 33-40.

4. Місце впровадження:
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

5. Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 28

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	96,5 %	94,2%

Учений секретар
ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України» Скирда І.Ю.

Відповідальний за впровадження _____ (підпис) _____ (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор лікарні святого Мартина
КНП «Мукачівська центральна районна
лікарня» Мукачівської міської ради
Закарпатської області
_____ Мешко Є.В.
(підпис) (П.І.Б.)
«13» 04 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод лікування дисбіозу у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний угіверситет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:
Сірчак Є.С., Грига В.І., Пічкар Й.І., Гема-Багіна Н.М. (2019) *Корекція дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.* Український журнал медицини, біології та спорту, Том 4, № 5 (21), 186-191.

4. Місце впровадження:
Терапевтичне відділення Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області

5.Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 32

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	**Організації, що впроваджує пропозицію**
Клінічна ефективність	97,2 %	94,0%

Завідувачка терапевтичним відділенням Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області Маркуліна Н.Л.

Відповідальний за впровадження _____ _____
(підпис) (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор Лікарні святого Мартина
КНП «Мукачівська центральна районна
лікарня» Мукачівської міської ради
Закарпатської області
_____ Лешко С.В.
(підпис) (П.І.Б.)
«_____» _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод корекції автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:
Yelyzavetn S. Sirchak, Vasilij I. Griga, Oksana I. Petrichko (2020) *Correction of autonomic and cognitive disturbances in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, Nr 10, 2198-2203.

4. Місце впровадження:
Терапевтичне відділення Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 24

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	**Організації, що впроваджує пропозицію**
Клінічна ефективність	95,4 %	93,2%

Завідувачка терапевтичним відділенням Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області Маркуліна Н.Л.

Відповідальний за впровадження _____ _____
(підпис) (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Декан медичного факультету
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
_____ проф.Болдіжар О.О.
(підпис) (П.І.Б.)
«21» IV 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод лікування хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:

1. Сірчак Є.С., Грига В.І., Сірчак С.С. (2020) *Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Проблеми клінічної педіатрії, № 1-2 (47-48), 47-52.
2. Сірчак С.С., Грига В.І., Петричко О.І., Пічкар Й.І. (2020) *Ефективність використання Bifidobacterium infantis 35624 для лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Гастроентерологія, Том 54, № 1, 16-25.

4. Місце впровадження:
Кафедра факультетської терапії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

5.Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції у студентів 4-5 курсів.

7. ***Ефективність наукової розробки:*** поглиблення знань щодо сучасних методів лікування у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Завідувач кафедри факультетської
терапії медичного факультету
ДВНЗ «УжНУ»
д.мед.н., проф. Ганич Т.М.

Відповідальний за впровадження _____ _____
(підпис) (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради»
Мокляк М.А.
(П.І.Б.)
«7» 02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Неінвазивні методи діагностики ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл Народна , 3, м Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації: Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В. (2020) Неінвазивні методи діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". 2 (62). С. 67-72.

4. Місце впровадження:
Відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради»

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час

6. Загальна кількість спостережень: 35

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	98,7 %	96,5 %

Завідувачка відділення для дорослих
КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня»
Закарпатської обласної ради»
Тимкович О.О.

Відповідальний за впровадження _____ (підпис) Тимкович О.О. (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор ГУ «Інститут
гастроентерології НАМН України»
д.мед.н., професор Степанов Ю.М.

(підпис) (П.І.Б.)
«23» 02 2021 р.

№ 02011781

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод діагностики та лікування ендотеліальної дисфункції у сироватці крові та калі у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:

1. Szircsák E., Griga L., Csobej M., Kucenkó A. (2019) *The study of the indicators of endothelium dysfunction (ED) in patients with nonalcoholic fatty liver disease and the opportunities of corrections of such dysfunctions.* Abstracts of Lectures and Posters, Magyar Gasztroenterológiai Társaság 61. Nagygyűlése (június 1-4, Siófok), № 184, P. 156.
2. Сірчак Є.С., Грига В.І., Пічкар Й.І., Рего О.Ю., Стегура А.В. (2020) *Корекція дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет 2 типу та неалкогольний стеатогепатит.* Збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (3-4 квітня 2020 року, м. Ужгород), С. 325-329.

4. Місце впровадження:
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

5.Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 30

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	96.2 %	93.5%

Учений секретар
ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України» Скирда І.Ю.

Відповідальний за впровадження _____ (підпис) _____ (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Проректор з науково-педагогічної
роботи ТНМУ
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
проф. А. Г. Шкрибай
«28» квітня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод діагностики діагностики ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:

1. Сірчак Є.С., Сіксай Л.Т., Грига В.І., Фабрі З.Й., Сірчак С.С. (2019) *Ураження печінки у хворих та цукровий діабет 2 типу.* Збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (12-13 квітня 2019 року, м. Ужгород), С. 385-387.
2. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В. (2020) *Неінвазивні методи діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу //* Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина", 2 (62), С. 67-72.

4. Місце впровадження:
у порядок викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» щодо надання первинної медико-санітарної допомоги населенню на кафедрі ПМСД та загальної практики-сімейної медицини медичного факультету
5.Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції у студентів 6 курсу.

7. Ефективність наукової розробки: поглиблення знань щодо сучасних методів діагностики когнітивних порушень та автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри ПМСД та ЗП- СМ
ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д-р мед. наук, професор
Л. С. Бабінець

«28» 04. 2020 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Проректор з науково-педагогічної
роботи ТНМУ
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
проф. А. І. Шульгай
«18» 04 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод діагностики когнітивних порушень та автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:
1. Sirchak Ye.S., Boldizhar O.O., Griga V.I., Petrichko O.I. (2019) *Autonomic and cognitive disturbances in in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus.* Гастроентерологія. Том 53, № 4, 40-46.
2. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij I. Griga, Oksana I. Petrichko (2020) *Correction of autonomic and cognitive disturbances in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, Nr 10, 2198-2203.

4. Місце впровадження:
у порядок викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» щодо надання первинної медико-санітарної допомоги населенню на кафедрі ПМСД та загальної практики-сімейної медицини медичного факультету
5.Термін впровадження: з 2019 року по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції у студентів 6 курсу.

7. Ефективність наукової розробки: поглиблення знань щодо сучасних методів діагностики когнітивних порушень та автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри ПМСД та ЗП- СМ
ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д-р мед. наук, професор
Л. С. Бабінець

«28» 04 2020 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Проректор з наукової та педагогічної роботи ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
проф. Ш. І. Шуматан
«29» 04 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод діагностики ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:

1. Сірчак Є.С., Сіксай Л.Т., Грига В.І., Фабрі З.Й., Сірчак С.С. (2019) *Ураження печінки у хворих та цукровий діабет 2 типу.* Збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (12-13 квітня 2019 року, м. Ужгород), С. 385-387.
2. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В. (2020) *Неінвазивні методи діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу //* Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина", 2 (62), С. 67-72.

4. Впроваджено у порядок викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» щодо надання первинної медико-санітарної допомоги населенню на кафедрі ПМСД та загальної практики-сімейної медицини медичного факультету

5.Термін впровадження: з 2019 року по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень: 32.

7. Позитивні результати (кількість спостережень): 32 (покращення діагностики ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу).

8. Негативні результати (кількість спостережень): відсутні.

9. Невизначені результати (кількість спостережень): відсутні.

10. Ефективність впровадження: отримані результати наукових досліджень дозволили покращити процес викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ щодо комплексної діагностики ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу.

11. Зауваження, пропозиції: Пропонується використовувати програму комплексної діагностики ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу у викладанні дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри ПМСД та ЗП- СМ
ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д-р мед. наук, професор

Л. С. Бабінець

«29» 04 2021 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Проректор з науково-педагогічної
роботи ТНМУ
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
проф. А. І. Шульгай
«28» квітня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод діагностики когнітивних порушень та автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:

1. Sirchak Ye.S., Boldizhar O.O., Griga V.I., Petrichko O.I. (2019) *Autonomic and cognitive disturbances in in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus.* Гастроентерологія, Том 53, № 4, 40-46.
2. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij I. Griga, Oksana I. Petrichko (2020) *Correction of autonomic and cognitive disturbances in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, Nr 10, 2198-2203.

4. Впроваджено у порядок викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» щодо надання первинної медико-санітарної допомоги населенню на кафедрі ПМСД та загальної практики-сімейної медицини медичного факультету

5. Термін впровадження: з 2019 року по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень: 28.

7. Позитивні результати (кількість спостережень): 28 (покращення діагностики когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки).

8. Негативні результати (кількість спостережень): відсутні.

9. Невизначені результати (кількість спостережень): відсутні.

10. Ефективність впровадження: отримані результати наукових досліджень дозволили покращити процес викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ щодо комплексної діагностики когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

11. Зауваження, пропозиції: Пропонується використовувати програму комплексної діагностики когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки у викладанні дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри ПМСД та ЗП- СМ
ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д-р мед. наук, професор

Л. С. Бабінець

«29» 04. 2021 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради
Яцина Ю.Ю.
(П.І.Б.)
05 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод діагностики ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000. Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:
1. Сірчак Є.С., Сіксай Л.Т., Грига В.І., Фабрі З.Й., Сірчак С.С. (2019) *Ураження печінки у хворих та цукровий діабет 2 типу.* Збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (12-13 квітня 2019 року, м. Ужгород), С. 385-387.
2. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В. (2020) *Неінвазивні методи діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу II* Науковий вісник Ужгородського університету. серія "Медицина". 2 (62), С. 67-72.

4. Місце впровадження:
Гастроентерологічне відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради

5.Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 64

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	95,2 %	94,4 %

Завідувачка гастроентерологічним відділенням КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради Брич Н.І.

Відповідальний за впровадження _____ (підпис) _____ (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор КНП
«Центр первинної медико-
санітарної допомоги №2 м. Вінниці»
Кринов'яз Т.М.
«13» січня 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод визначення біологічно активних речовин у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000. Грига Василь Іванович.

3. Джерела інформації:

1. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В., Голька А.І. (2020) *Типи рівня Р-селектину у сироватці крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Здобутки клінічної і експериментальної медицини. № 2 (42). 166-171.
2. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij I. Griga, Nelli V. Bedey, Ivan I. Pushkash (2020) *Changes in the level of α1-antitrypsin in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, Nr 3, 508-511.

4. Місце впровадження: відділення денного стаціонару КНП ЦПМСД №2 м. Вінниці.

5.Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 25

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	98,5%	95,5%

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням денного стаціонару _____ ***Скічко Н.С.***
(підпис) (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради
Яцина Ю.Ю.
(підпис) (П.І.Б.)
05 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод лікування хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». пл.Народна . 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:

1. Сірчак С.С., Грига В.І., Сірчак С.С. (2020) *Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Проблеми клінічної педіатрії, № 1-2 (47-48), 47-52.
2. Сірчак С.С., Грига В.І., Петричко О.І., Пічкар Й.І. (2020) *Ефективність використання Bifidobacterium infantis 35624 для лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Гастроентерологія. Том 54, № 1, 16-25.

4. Місце впровадження:
Гастроентерологічне відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради

5.Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 32

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	98,6 %	98,0 %

Завідувачка гастроентерологічним відділенням КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради Брин Н.І.

Відповідальний за впровадження _____ (підпис) _____ (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради
_____ Ящина Ю.Ю.
(підпис) (П.І.Б.)
"05" 05 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод визначення різних біологічно активних речовин у сироватці крові у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000. Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації: Сірчак С.С., Грига В.І., Стегура А.В., Гольча А.І. (2020) *Зміни рівня Р-селектину у сироватці крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Злобутки клінічної і експериментальної медицини, № 2 (42), 166-171.

4. Місце впровадження:
Гастроентерологічне відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради

5.Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 34

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	94,8 %	92,5 %

Завідувачка гастроентерологічним відділенням КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради Грига В.І.

Відповідальний за впровадження _____ _____
(підпис) (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Декан медичного факультету
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
_____ проф.Болдіжар О.О.
(підпис) (П.І.Б.)
«18» 05 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод діагностики когнітивних порушень та автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:

1. Sirchak Ye.S., Boldizhar O.O., Griga V.I., Petrichko O.I. (2019) *Autonomic and cognitive disturbances in in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus.* Гастроентерологія. Том 53. № 4. 40-46.
2. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij I. Griga, Oksana I. Petrichko (2020) *Correction of autonomic and cognitive disturbances in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Wiadomosci Lekarskie. Tom LXXIII. Nr 10. 2198-2203.

4. Місце впровадження:
Кафедра госпітальної терапії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

5.Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції у студентів 5-6 курсів.

7. Ефективність наукової розробки: поглиблення знань щодо сучасних методів діагностики когнітивних порушень та автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Завідувач кафедри госпітальної
терапії медичного факультету
ДВНЗ «УжНУ»
д.мед.н., проф. Рішко М.В.

Відповідальний за впровадження _____ _____
(підпис) (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради
_____ к М.А
(підпис) (П.І.Б.)
«_____» _____ 20_____ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Методи лікування хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації: Сірчак Є.С., Грига В.І., Петричко О.І., Пічкар Й.І. (2020) *Ефективність використання Bifidobacterium infantis 35624 для лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.* Гастроентерологія, Том 54, № 1, 16-25.

4. Місце впровадження:

Відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради»

5.Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час

6. Загальна кількість спостережень: 27

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	97,4 %	93,5%

Завідувачка відділення для дорослих
КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня»
Закарпатської обласної ради
Тимкович О.Ю.

Відповідальний за впровадження _____ Пашкова О.О.
(підпис) (П.І.Б.)

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Декан медичного факультету
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
_____ проф.Болдіжар О.О.
(підпис) (П.І.Б.)
« 01 » 06 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:
«Метод діагностики діагностики ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». пл.Народна , 3, м. Ужгород, 88000, Грига Василь Іванович.

3. Джерело інформації:

1. Сірчак С.С., Сіксай Л.І., Грига В.І., Фабрі З.Й., Сірчак С.С. (2019) *Ураження печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу.* Збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (12-13 квітня 2019 року, м. Ужгород). С. 385-387.
2. Сірчак Є.С., Грига В.І., Стегура А.В. (2020) *Неінвазивні методи діагностики ураження печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу* // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". 2 (62). С. 67-72.

4. Місце впровадження:
Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

5.Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції у студентів 3 курсу.

7. Ефективність наукової розробки: поглиблення знань щодо сучасних методів діагностики когнітивних порушень та автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Завідувачка кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб медичного
факультету ДВНЗ «УжНУ»
д.мед.н., проф. Сірчак Є.С.

Відповідальний за впровадження _____ _____
(підпис) (П.І.Б.)