

Одеський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
робота на правах рукопису

МАЗНІЧЕНКО ЄГОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.36-06:616.153.922-056.7]-085-036

Дисертація

**РОЗРОБКА ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ
ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНОЇ
ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА СІМЕЙНУ
ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЮ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ**

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


_____ Є.О. Мазніченко

Науковий керівник Якименко Олена Олександрівна, заслужений діяч науки
і техніки України, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2020

АНОТАЦІЯ

Мазніченко Є. О. Розробка та оцінка ефективності застосування персоналізованої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом. Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Одеський національний медичний університет, МОЗ України, Одеса, 2020.

Дисертація присвячена вивченню особливостей перебігу гіперхолестеринемії у пацієнтів хворих на сімейну гіперхолестеринемію (СГХ) із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), розробки моделювання неалкогольного стеатогепатиту у щурів в експерименті, розробки персоналізованої, патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії та комплексної оцінки ефективності запропонованого медикаментозного лікування, розробки модифікованого опитувальника для скринінгової, суб'єктивної оцінки якості життя у пацієнтів із СГХ та НАСГ.

На першому етапі дисертаційного дослідження шляхом ретроспективного аналізу лабораторних даних і даних історій хвороб було виявлено ряд пацієнтів із ознаками СГХ та НАСГ. З 376 виявлених хворих з можливим діагнозом СГХ та НАСГ під час проведення детального збору анамнезу та фізикального огляду до дисертаційного дослідження було включено 108 хворих з клінічними ознаками СГХ із НАСГ, які відповідали критеріям включення з подальшим розподілом на групи дослідження шляхом простої рандомізації, методом «конвертів».

Для комплексної оцінки впливу розробленої терапії, зокрема оцінки гістологічної картини тканини печінки, було розроблено спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту у щурів в експерименті протягом 90 діб шляхом використання атерогенного раціону із додатковим введенням пальмової олії та

свинячого сала із розрахунку 50 г/кг і наступним етапом лікування протягом 45 діб, аналізом отриманих біохімічних (ЗХ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, КА, АЛТ, АСТ, ГГТп, глюкоза крові) та патоморфологічних даних (зabarвлення зрізів за гематоксилін еозин, Ван Гізон для виявлення фіброзування, Судан III для виявлення жирової дистрофії). У результаті індукції НАСГ за розробленою схемою було сформовано НАСГ із гіперхолестеринемією (активність АЛТ та АСТ була в 4 рази вище ($p < 0,001$); рівень ЗХ був вище на 153 % ($p = 0,001$), ЛПНЩ – вище в 4 рази, рівень ТГ був вище на 24 % ($p = 0,001$), рівень ЛПВЩ був менше на 42 % ($p = 0,023$) порівняно до інтактної групи. Гістологічно: порушення гістоархітекtonіки гепатоцитів, білкова дистрофія, осередки центролобулярних фокусів фіброзування дифузна, мікро-, макровезикулярна, жирова дистрофія гепатоцитів, жировий гепатоз III–IV ступеня.

Методом збору анамнестичних даних та результатів клініко-лабораторного обстеження, відповідно до чинних протоколів надання медичної допомоги та діагностичних критеріїв Dutch Lipid Clinic Network усі хворі мали клінічні ознаки СГХ та НАСГ. Під час опитування та збору сімейного анамнезу найчастіше виявлявся факт наявності ССЗ у родичів першого порядку, що було виражено у 100 (93 %) пацієнтів; відомості про наявність корнеальної дуги було виявлено у 5 (4,6 %) хворих; 46 (43 %) хворих мали ранній початок дебютом ССЗ і судинних захворювань (чоловіки < 55 років, жінки < 60 років), 43 (40 %) мали ознаки розвитку церебрального або периферичного атеросклерозу.

Для виключення прихованого, хронічного вживання алкоголю використовували тест «Сітка LeGo» в модифікації Жарікова О.Б. З метою суб'єктивної, скринінгової оцінки якості життя використовували стандартні (MOS SF-36, HADS) та розроблений модифікований опитувальник (MQLFS).

Фізикальний метод оцінки стану пацієнтів виявив у 8 (7,4 %) хворих незначні периорбітальні ксантелазми. Диспептичний синдром був виявлений у 101 (93,5 %) хворого, ознаки астеновегетативного синдрому – у 102 (94,4 %) пацієнтів. Огляд живота виявив його здуття у 52 (48 %) хворих. Під час пальпації край печінки виступав з-під краю реберної дуги у 92 (85 %) пацієнтів.

Перкуторно, під час визначення розмірів печінки за Курловим, спостерігалось їх збільшення у 98 (91 %) хворих. Загальноклінічні методи дослідження виконувались для оцінки загального соматичного стану пацієнта. Додатково було проведено оцінку вуглеводного обміну (глюкоза крові натщесерце, HbA1) коагуляційних властивостей (фібриноген, ПТІ). З метою визначення концентрації ліпідної фракції було проведено біохімічне дослідження з визначенням ЗХ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, КА у результаті чого було встановлено достовірне підвищення рівнів ЗХ, ЛПНЩ та КА ($p < 0,001$); оцінка активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТп, ЛФ, тимолова проба, визначення білірубину та фракцій) виявила достовірне підвищення активності печінкових ферментів в 2,5 рази ($p < 0,001$). Рівні КФК, загального білка, креатиніну та сечовини знаходились у межах референсних значень.

Методом ПЛР було проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізмів гена SLC01B1 (rs4149056, Val174Ala, c.521 T>C) для персоналізованого підбору дози статинів та виявлення факторів ризику розвитку побічних реакцій до початку лікування.

Методом ІФА було визначено концентрацію прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та концентрацію фрагментів цитокератину-18 (ЦК-18) у плазмі крові поряд зі стандартними лабораторними тестами для комплексної оцінки морфо-функціонального стану тканини печінки. На початку лікування концентрація ІЛ-6 та ЦК-18 була достовірно вищою ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Для виключення вторинної гіперхолестеринемії ІФА методом було проведено визначення ТТГ, що був у межах базальних значень у всіх хворих.

Інструментальні дослідження функціонального стану ССС включали аналіз ЕКГ, ЕхоКС та дуплексне сканування брахіоцефальних судин. За результатами ЕКГ дослідження гострої патології виявлено не було, отримані дані відповідали віку та анамнезу хворих. За даними ЕхоКС 46 (43 %) пацієнтів мали ознаки ІХС, 42 (39 %) кальциноз аортального клапана, 21 (19 %) мітрального клапана, ущільнення стінок аорти виявлено у 80 (74 %) хворих, розширення

лівих відділів серця у 17 (16 %) хворих. За даними дуплексного сканування товщина комплексу інтими-медіа >1 мм загальної сонної артерії була виявлена у 42 (39 %) хворих, внутрішньосонної артерії у 11 (10 %) хворих і в 5 (4,6 %) хворих – зовнішньої сонної артерії. Наявність атеросклеротичної бляшки ідентифікували у 28 (26 %) хворих.

Для оцінки стану печінки було проведено УЗД з визначенням гепаторенального індексу та еластографію правої частки печінки. УЗД печінки виявило у 65 (60 %) хворих 2 ступінь жирової інфільтрації, у 17 (16 %) хворих 1 ступінь жирової інфільтрації та у 26 (24 %) хворих 3 ступінь відповідно. У більшості хворих 100 (93 %) стеатоз мав дифузний характер, 8 (7 %) хворих мали осередковий характер; затухання У-звука до діафрагмального краю печінки було виявлено у 94 (87 %) хворих. Гепаторенальний індекс коливався у межах 1,46–1,48. Аналіз даних еластографії виявив жорсткість паренхіми в межах 1,5–5,8 кПа – у 84 (78 %) – F0 за METAVIR, 20 (19 %) – 5,9–7,2 кПа – F1 за METAVIR, у 3 (2,8 %) і жорсткість печінки 7,3–9,5 кПа – F2 за METAVIR мали 3 (2,8 %) хворих.

Усім пацієнтам були пояснені головні компоненти захворювань і надані рекомендації щодо модифікації способу життя, зокрема рекомендовано щоденні прогулянки в середньому та швидкому темпі не менше ніж 5 000 кроків, аеробні фізичні навантаження 150 хв на тиждень. Усім хворим індивідуально був розрахований щоденний калораж відповідно до статі та фізичного навантаження (Basal Metabolic Rate) за формулою Харріс-Бенедикта. Пацієнти отримали розроблені рекомендації дієтотерапії відповідно до TLC (Therapeutic Lifestyle Changes) з урахування обох патологій. Дисертація містить вивчення таких груп пацієнтів: першій групі (n=35) було призначено розувастатин (РОЗУКАРД®, ТОВ "Зентива", Чеська Республіка) у дозі 20 мг/щоденно, внутрішньо, незалежно від прийому їжі, постійно та езетиміб ("Ліпобон" ЗАТ ЕГІС, Угорщина) у дозі 10 мг щоденно, внутрішньо, незалежно від прийому їжі, постійно; другій групі (n=37) додатково до розувастатину та езетимібу було призначено комплекс омега-3 ПНЖК ("Епадол нео", Київський вітамінний завод, ПАТ, м.Київ, Україна)

внутрішньо, 2 рази на добу, під час прийому їжі, курсом 90 діб; третій групі (n=36) додатково до розувастатину та езетимібу було призначено комплексний гепатопротектор («Гепадиф», Глобал Фарм СП, ООО для «Валартин Фарма, ООО», Казахстан/Україна), внутрішньо, по 2 капсули 3 рази на день, незалежно від прийому їжі, курсом 90 діб. Оцінку загального стану та зміни лабораторно-інструментальних показників проводили до початку лікування на 45-у, 90-у добу терапії та за 6 міс. після проведеного лікування.

Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає в тому, що вперше розроблена методика моделювання неалкогольного стеатогепатиту у щурів в експерименті і проведена оцінка ефективності застосування розувастатину, езетимібу, омега-3 ПНЖК і комплексного гепатопротектора на морфофункціональний стан печінки. Встановлено, що терапія розувастатином та езетимібуом приводила до достовірного зниження рівня ЛПНЩ на 19 % (p=0,046), рівень ЛПВЩ – підвищився на 41 % (p=0,04), активність АЛТ – зменшилась на 41 %, АСТ – на 61 % (p<0,05) порівняно з контрольною групою; за умови додаткового введення омега-3 ПНЖК рівень ЛПНЩ знижувався на 27 % (p=0,01), ТГ на 30 % (p=0,001), рівень ЛПВЩ підвищився на 37 %, проте статистичної достовірності показник не набував; активність печінкових ферментів була меншою за контрольні показники, а саме: АЛТ – на 49 %, АСТ – на 67 % (p=0,001). Під час проведення гістологічного дослідження тканини печінки обох груп достовірної різниці встановлено не було. Біохімічне дослідження сироватки крові щурів із додатковим введенням гепатопротектора виявило зниження рівня ЛПНЩ на 64 % (p=0,001), рівня ТГ – менше на 22 % (p>0,05), рівень ЛПВЩ підвищився вдвічі (p=0,001); активність АЛТ була меншою в 2,9 рази, АСТ – в 4 рази (p=0,001) порівняно з показниками контрольної групи. Гістологічно тканина печінки характеризувалась одиничними ділянками білкової дистрофії, жировим гепатозом 0-I ступеня.

Було проведене молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена *SLCO1B1*, вибрана персоналізована тактика дозування розувастатину у пацієнтів хворих на СГХ та НАСГ та доповнені наукові дані щодо частоти, з

якою зустрічається поліморфізм rs4149056, Val174Ala, с.521 T>C у пацієнтів Одеського регіону.

Розроблений опитувальник для суб'єктивної, скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів з СГХ та НАСГ (Modified Questionary Quality of Life in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis) Проведений однофакторний дисперсійний, кореляційно-регресійний та ROC-аналіз виявив достовірний тісний кореляційний зв'язок MQLFS зі стандартними опитувальниками, лабораторними даними та результатами інструментального обстеження хорошу та відмінну якість показників – відповідно до експертної шкали AUC площа під кривими знаходилась у межах 0,63-1,0 ($p < 0,04$). Чутливість методу у пацієнтів, які отримували розроблену, персоніфіковану гіполіпідемічну терапію складала 89,2 %, а специфічність 87,5 %. Рівняння багатфакторної регресії для пацієнтів, які отримували гіполіпідемічну терапію розувастатином, езетимібом та гепатопротектором мало такий вигляд: $ЯЖ = -9,172 + -3,22 * ЛПВЩ + 57,387 * ЛПДНЩ$, коефіцієнт детермінації складав $R^2=0,92$ (значимість F-критерія Фішера $< 0,05$).

Крім того було проведено оцінку клінічної ефективності розробленої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії. Так, додаткове призначення омега-3 ПНЖК протягом 90 діб хворим на СГХ із НАСГ, приводило до зниження рівня ЛПНЩ на 41 % ($p < 0,001$), ТГ на 45 % ($p = 0,01$), рівень ЛПВЩ підвищився на 62 % ($p = 0,02$) порівняно з вихідними даними. Активність печінкових ферментів була меншою порівняно з вихідними даними: АЛТ на 21 % ($p = 0,02$), АСТ 27 % ($p = 0,045$). Концентрація ІЛ-6 була меншою на 50 % ($p = 0,003$), концентрація фрагментів ЦК-18 у плазмі крові наприкінці лікування зменшилась на 22 % ($p = 0,004$) порівняно з вихідними даними. За результатами УЗД печінки було виявлено зменшення ступеня стеатозу 2 та 3 ступеня у 4 (10,8 %) пацієнтів, стеатоз 1 ступеня мали 12 (29,5 %) хворих, у 3 (8 %) пацієнтів не було виявлено затухання У-звуку до діфрагмального краю, гепаторенальний індекс зменшився на 0,03 і складав $1,38 \pm 0,22$ наприкінці лікування; результати

проведення еластографії правої частки печінки виявили зменшення еластичності тканини печінки від 5,9 кПа у 1 (2,7 %) пацієнта.

Встановлено, що додаткове до розувастатину та езетимібу призначення комплексного гепатопротектора протягом 90 діб хворим на СГХ із НАСГ, призводило до достовірної регресії рівня ЛПНЩ на 52 % ($p=0,001$) та підвищення рівня ЛПВЩ на 78 % ($p=0,001$) порівняно з вихідними даними. Активність печінкових ферментів була меншою порівняно з вихідними даними: АЛТ на 55 % ($p=0,001$), АСТ на 66 % ($p=0,001$), концентрація ІЛ-6 знизилась на 41 % ($p=0,001$), концентрація фрагментів ЦК-18 була менша на 53 % ($p=0,001$). УЗД печінки виявило, що 23 (64 %) хворих мали 1 ступінь стеатозу, що на 19 (52,8 %) пацієнтів більше порівняно з початком лікування, затухання У-звука виявлено у 24 (66,7 %) пацієнтів наприкінці лікування поряд з 32 (89 %) на початку лікування, гепаторенальний індекс зменшився на 0,16 і становив $1,3 \pm 0,12$; еластографія виявила щільність печінки 1,5–5,8 кПа у 31 (86,1 %) пацієнтів наприкінці терапії, що на 4 (11,2 %) пацієнти більше порівняно із початком лікування.

Вперше було проведено аналіз концентрації ІЛ-6 та ЦК-18 у плазмі крові додатково до стандартних лабораторних тестів у пацієнтів з СГХ та НАСГ для комплексної оцінки морфо-функціонального стану печінки і визначення персоналізованої тактики ведення. У пацієнтів, які отримували гіполіпідемічну терапію розувастатином, езетимібом та комплексним гепатопротектором було виявлено статистично достовірний, прямий, тісний кореляційний зв'язок із даними активності печінкових трансаміназ (з АЛТ $r=0,76$, $p=0,01$; АСТ $r=0,77$, $p=0,01$), рівнем ЛПНЩ ($r=0,81$, $p=0,01$), результатами УЗД печінки ($r=0,59$, $p=0,01$). Кореляційний аналіз концентрації ІЛ-6 виявив достовірний, позитивний, тісний кореляційний зв'язок з печінковими ферментами (з АЛТ $r=0,95$, $p=0,01$; АСТ $r=0,97$, $p=0,01$), рівнем ЛПНЩ ($r=0,96$, $p=0,01$).

Було проведено прогноз застосування розробленої, патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на СГХ із НАСГ, шляхом побудови S-кривої Гомпертца, яка продемонструвала, що запропонована

комплексна гіполіпідемічна терапія дозволяє за 3 міс від початку лікування досягти рівня ЛПНЩ 2,5 ммоль/л, на 8 міс. 1,87 ммоль/л, а концентрація фрагментів ЦК-18 за 6 міс після початку лікування складатиме 98,02 Од/л.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в науково-дослідну роботу кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії, загальної та клінічної патологічної фізіології, внутрішньої медицини № 3, клінічної імунології та медичної біології, кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ, кафедри патологічної фізіології ВНМУ ім. Пирогова, КНП «МКЛ № 5» ОМР, МЦ ТОВ «Німецький діагностичний центр Святого Павла», відділення кардіології, кардіохірургії, ревматології БПМЦ ОНМедУ, КНП «Овідіопільська ЦРЛ», КНП КДЦ № 20 ОМР, КНП КДЦ № 29 ОМР, КНП КДЦ № 6 ОМР.

Ключові слова: сімейна гіперхолестеринемія, неалкогольний стеатогепатит, поліморфізм гена SLCO1B1, розувастатин, еластографія, інтерлейкін-6, цитокератин-18, гепатопротектор, омега-3 поліненасичені жирні кислоти

ANNOTATION

Maznichenko Ie. O. Development and evaluation of the effectiveness of the use of personalized pathogenetically based hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and non-alcoholic steatohepatitis. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

A dissertation for a degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 222 "Medicine". – Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2020.

The dissertation presents a new solution to the scientific and practical problem of internal diseases; substantiates the increase of the effectiveness of the treatment of patients with FHC and NASH at the outpatient and inpatient stages by the development of modeling of non-alcoholic steatohepatitis in rats in the experiment, the development of personalized, pathogenetically substantiated hypolipidemic therapy and comprehensive evaluation of the effectiveness of the proposed drug treatment, development of a modified questionnaire for screening, subjective assessment of quality of life in patients with FHC and NASH .

At the first stage of the dissertation, a number of patients with signs of FHC and NASH were identified by retrospective analysis of the laboratory and medical history data. Of 376 identified patients with a possible diagnosis of FHC and NASH 108 patients with clinical signs of FHC with NASH were included while conducting a detailed anamnesis taking and physical examination for the dissertation study who met the inclusion criteria with subsequent division into study groups by simple randomization, by the method of "envelopes".

For a comprehensive assessment of the effects of the developed therapy, in particular the evaluation of the histological picture of the liver tissue, a method of simulating non-alcoholic steatohepatitis in rats was developed in an experiment for 90 days by using an atherogenic diet with additional administration of the palm oil and lard at a rate of 50 g / kg per 45 days, analysis of biochemical (TC, LDL, HDL,

TG, KA, ALT, AST, GGTP, blood glucose) and pathomorphological data (staining of the sections with hematoxylin eosin, Van Gison to identify fibrosis, Sudan III –for detection of fatty dystrophy). As a result of induction of NASH according to the developed scheme, NASH with hypercholesterolemia was formed (ALT and AST activity was 4 times higher ($p<0.001$); LC level was higher by 153% ($p=0.001$), LDL – higher by 4 times, TG level was higher by 24% ($p=0.001$), HDL level was lower by 42% ($p=0.023$) compared to the intact group. Histologically there were revealed hepatocyte histoarchitectonics disorders, protein dystrophy, centers of centrolobular foci of fibrosis, fibrosis diffusion, micro-, macrovesicular fatty dystrophy of hepatocytes, fatty hepatitis of III-IV degree.

By the method of taking anamnestic data and the results of clinical and laboratory examination, in accordance with the current protocols of rendering medical aid and diagnostic criteria of the Dutch Lipid Clinic Network, all patients had clinical signs of FHC and NASH. During the interview and taking of family history, the fact of first-degree relatives of coronary or vascular disease was most frequently detected, which occurred in 100 (93%) patients; information about the presence of senile cornea was detected in 5 (4.6%) patients; 46 (43%) patients had early onset of the coronary heart disease, 43 (40%) had signs of cerebral or peripheral atherosclerosis.

To exclude latent, chronic alcohol use, the LeGo Grid test was used in the modification of O.B. Zharikov. Standard (MOS SF-36, HADS) and modified questionnaires (MQLFS) were used for subjective, screening assessment of life quality.

A physical method of assessment of patients' condition revealed 8 (7.4%) patients with minor periorbital xanthelasma. The dyspeptic syndrome was found in 101 (93.5%) patients, signs of the asthenovegetative syndrome – in 102 (94.4%) patients. Examination of the abdomen revealed its distension in 52 (48%) patients. On palpation, the edge of the liver protruded from the edge of the costal arch in 92 (85%) patients. On percussion, determining the liver size by Kurlov, enlargement of the liver was found in 98 (91%) patients.

General clinical investigation methods were performed to evaluate the patient's general somatic condition. Additionally, carbohydrate metabolism (blood glucose

fasting test, HbA1) of the coagulation properties (fibrinogen, PTI) was evaluated. In order to determine the concentration of the lipid fraction, a biochemical study was conducted with the determination of LC, LDL, HDL, TG, CA, resulting in a significant increase in the levels of LC, LDL and CA ($p < 0.001$); assessment of the liver enzyme activity (ALT, AST, GGTP, LF, thymol sample, determination of bilirubin and fractions) revealed a significant increase in the liver enzyme activity – 2.5fold ($p < 0.001$). The levels of CPC, total protein, creatinine and urea were within the reference values.

PCR was a molecular genetic study of SLCO1B1 gene polymorphisms (rs4149056, Val174Ala, c.521 T > C) to personalize the statin dose and identify risk factors for adverse reactions prior to treatment. According to the results of the study, wild type carriers (Val/Val, c.521TT) were detected in most patients – 42 (57.5%), heterozygous carriers (Val/Ala, c.521TC,) were detected in 26 (36%) patients and 7 (6.5%), respectively, were homozygous carriers (Ala/Ala, c.521CC). According to the data obtained and the design of the dissertation, all patients were administered an MMC-CoA reductase inhibitor – rosuvastatin, internally, at a dose of 20 mg/day.

ELISA determined the concentration of the proinflammatory cytokine IL-6 and the concentration of CK-18 fragments in the blood plasma in addition to standard laboratory tests for comprehensive assessment of the morphofunctional state of the liver tissue. At the beginning of treatment, the IL-6 and CK-18 concentrations were significantly higher ($p < 0.001$) compared to the control group. To exclude secondary hypercholesterolemia the ELISA method was used to determine TSH, which was within the basal values in all patients.

Instrumental studies of the functional status of CVS included ECG, ECHO CG, and duplex scan of the brachiocephalic vessels. According to the results of the ECG study acute pathology was not found, the data obtained corresponded to the age and history of patients. According to the ECHO CG data, 46 (43%) patients had signs of the coronary heart disease, 42 (39%) – aortic valve calcification, 21 (19%) – mitral valve, aortic wall induration was detected in 80 (74%) patients, enlargement of the left heart sections – in 17 (16%) patients. According to the duplex scan, the thickness of the

intima-media complex >1 mm of the total carotid artery was detected in 42 (39%) patients, the intraosseous artery – in 11 (10%) patients, and in 5 (4.6%) patients – in the external carotid artery. The presence of the atherosclerotic plaque was identified in 28 (26%) patients.

Ultrasonography was performed with determination of the hepatorenal index and elastography of the right lobe of the liver to evaluate the condition of the liver. Ultrasonography of the liver revealed 65 (60%) patients with 2 degree of fatty infiltration, 17 (16%) patients with 1 degree of fatty infiltration and 26 (24%) patients with 3 degree, respectively. In most patients, 100 (93%) steatosis was of diffuse character, in 8 (7%) of patients it was of focal character; attenuation of B-sound to the diaphragmatic edge of the liver was detected in 94 (87%) patients. The hepatorenal index was within the range of 1.46–1.48. The analysis of elastography data revealed parenchyma stiffness within 1.5–5.8 kPa – in 84 (78%) – F0 by METAVIR, 20 (19%) had 5.9-7.2 kPa – F1 by METAVIR, and liver stiffness of 7.3 – 9.5 kPa – F2 by METAVIR was in 3 (2.8%) patients.

The main components of the disease were explained to all patients and recommendations were given for lifestyle modification, including daily walks at an average and fast pace of at least 5.000 steps, aerobic exercise for 150 minutes for a week. All patients were individually calculated daily calorage according to the gender and exercises (Basal Metabolic Rate) according to the Harris-Benedict formula. The patients received developed TLC (Therapeutic Lifestyle Changes) dietary guidelines taking into account both pathologies. The dissertation study included the following patient groups: the first group (n=35) was administered rosuvastatin (ROSUKARD®, Zentiva LLC, Czech Republic) at a dose of 20 mg/daily, internally, regardless of food intake and ezetimibe (Lipobon CJSC EGIS, Hungary) at a dose of 10 mg daily, orally, regardless of food intake, constantly; the second group (n=37) in addition to rosuvastatin and ezetimibe was administered omega-3 PUFA complex (“Epadol neo”, Kiev Vitamin Plant, PJSC, Kyiv, Ukraine) internally, twice a day, during meals, for 90 days; the third group (n=36) in addition to rosuvastatin and ezetimibe was administered a hepatoprotector complex ("Gepadiff", Global Farm SP, LLC for "Valartin Pharma,

LLC", Kazakhstan/Ukraine), internally, 2 capsules 3 times a day, regardless of meal, for 90 days. Assessment of the general condition and changes in the laboratory-instrumental indices were performed before the start of treatment, on the 45th, 90th day of therapy and in 6 months after treatment.

The scientific novelty of the dissertation study is as follows: for the first time the method of simulation of non-alcoholic steatohepatitis in rats in the experiment was developed and the efficacy of rosuvastatin, ezetimibe, omega-3 PUFA and hepatoprotector complex on the morpho-functional state of the liver was evaluated. It was found that rosuvastatin and ezetimibe led to a significant decrease in LDL level by 19% ($p=0.046$), HDL level – higher by 41% ($p=0.04$), ALT activity – by 41%, AST – by 61% ($p<0,05$) when compared with the control group; when omega-3 PUFAs were additionally introduced, the level of LDL was 27% ($p=0.01$), TG – by 30% ($p=0.001$), the level of HDL was higher by 37%, however, the index did not acquire statistical reliability; the activity of the liver enzymes was lower than the control indices, namely: ALT – 49%, AST – 67% ($p=0.001$). Histological examination of the liver tissue of both groups showed no significant difference. A biochemical study of rat serum with additional hepatoprotector administration revealed a 64% ($p=0.001$) reduction in LDL, a TG level of 22% ($p>0.05$), and an HDL level more than doubled ($p=0.001$); ALT activity was 2.9fold less, AST-4fold ($p=0.001$) compared to controls. Histologically, the liver tissue was characterized by single areas of protein dystrophy, fatty hepatitis of 0-I degree.

For the first time, by conducting a molecular genetic study of the SLCO1B1 gene polymorphism, a personalized dosage tactic of rosuvastatin dosing was selected in patients with FHC and NASH and supplemented with scientific data on the incidence of rs4149056, Val174Ala, p.521 T>C in the patients of Odessa region. Thus, according to the results of the molecular genetic study most patients – 42 (57.5%) were found to be wild-type carriers (Val/Val, c.521TT), heterozygous carriage (Val/Ala, c.521TC) was found in 26 (36%) patients and 7 (6.5%) were homozygous carriers, respectively (Ala/Ala, c.521CC).

For the first time, a questionnaire for subjective, screening assessment of quality of life in patients with FHC and NASH (Modified Questionary Quality of Life in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis) was devised. The one-way ANOVA, correlation-regression and ROC analysis revealed significant close correlation of MQLFS with standard questionnaires, laboratory data and instrumental examination results, good and excellent quality of indices – according to the AUC expert scale, the area under the curves was within 0.63-1.0 ($p < 0.04$). The sensitivity of the method in the patients receiving devised, personalized hypolipidemic therapy was 89.2% and specificity – 87.5%. The multivariate regression equation for the patients receiving hypolipidemic therapy with rosuvastatin, ezetimibe and hepatoprotectant Hepadiff had the form – $QL = -9.172 + -3.22 * HDL + 57.387 * LDL$, the coefficient of determination was $R^2 = 0.92$, (significance of Fisher's F test < 0.05).

The clinical efficacy of the developed pathogenetically sound hypolipidemic therapy was evaluated for the first time. Thus, the additional administration of omega-3 PUFAs for 90 days to the patients with FHC with NASH, led to a decrease in the level of LDL by 41% ($p < 0.001$), TG – by 45% ($p = 0.01$), the level of HDL was more than 62% ($p = 0.02$) compared to the baseline data. The activity of the liver enzymes was lower compared to the baseline: ALT by 21% ($p = 0.02$), AST 27% ($p = 0.045$). IL-6 concentration was lower by 50% ($p = 0.003$). The concentration of CK-18 fragments in the blood plasma at the end of treatment was lower by 22% ($p = 0.004$) compared to the baseline data. According to the results of liver ultrasonography a decrease in the degree of steatosis of 2 and 3 degrees was revealed in 4 (10.8%) patients, steatosis of 1 degree had 12 (29.5%) patients, 3 (8%) patients were not detected attenuation of the B-sound to the diaphragmatic margin, the hepatorenal index was less by 0.03 and was 1.38 ± 0.22 at the end of treatment; results of elastography of the right lobe of the liver revealed a decrease in the elasticity of the liver tissue less than 5.9 kPa in 1 (2.7%) patient.

For the first time, it was established that supplementation of rosuvastatin, ezetimibe with a hepatoprotector complex for 90 days in the patients with FHC and HASH resulted in a significant regression of LDL by 52% ($p = 0.001$) and an increase

in HDL by 78% ($p=0.001$) compared with the baseline data. The activity of the liver enzymes was lower compared to the baseline: ALT – by 55% ($p=0.001$), AST- by 66% ($p=0.001$), the concentration of IL-6 was lower by 41% ($p=0.001$), the concentration of CK fragments- 18 was less by 53% ($p=0.001$). Liver ultrasonography revealed that 23 (64%) patients had 1 degree of steatosis, which is by 19 (52.8%) patients more than at the beginning of treatment, B-sound attenuation was detected in 24 (66.7%) patients at the end of treatment compared to 32 (89%) patients at the beginning of treatment, the hepatorenal index was less by 0.16 and was 1.30 ± 0.12 ; elastography revealed the liver density of 1.5–5.8 kPa in 31 (86.1%) patients at the end of therapy, which is by 4 (11.2%) more patients than at the start of treatment.

For the first time, the analysis of the concentration of IL-6 and CK-18 in the blood plasma was performed in addition to standard laboratory tests in the patients with FHC and NASH for comprehensive evaluation of the morpho-functional status of the liver and determination of personalized management tactics. In the patients receiving hypolipidemic therapy with rosuvastatin, ezetimibe and hepatoprotector “Hepadiff”, a statistically reliable, direct, close correlation was found with hepatic transaminase activity data (with ALT $r=0.76$, $p=0.01$; AST $r=0.77$, $p=0.01$), LDL ($r=0.81$, $p=0.01$), liver ultrasonography results ($r=0.59$, $p=0.01$). Correlation analysis of the IL-6 concentration showed reliable, positive, close correlation with the liver enzymes (with ALT $r=0.95$, $p=0.01$; AST $r=0.97$, $p=0.01$), LDL level ($r=0.96$, $p=0.01$).

For the first time, the prognosis of the use of the devised, pathogenetically substantiated hypolipidemic therapy in the patients with FHC and NASH was made by constructing the S-curve of Gompertz, which showed that the proposed complex hypolipidemic therapy allows to achieve a level of LDL of 2.5 mmol / l for 8 months on the 3rd month from the beginning of treatment. 1.87 mmol / l, and the concentration of CK-18 fragments on the 6th month after the start of treatment was 98.02 U / l.

The results of the dissertation study are introduced into the research work of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Therapy, Internal Medicine № 3, Clinical Immunology and Medical Biology, Normal and Pathological, Clinical Anatomy, General and Clinical Pathological Physiology of ONMedU, MCL "Center

of St. Paul", Department of Cardiology, Cardiac Surgery, Rheumatology, BPMC of ONmedU, KNP "Ovidiopol CRH", KNP KDC № 20 OMR, KNP KDC № 29 OMR, KNP KDC № 6 OMR. A developed treatment method and a devised MQLFS questionnaire is included in inpatient treatment regimens.

Key words: familial hypercholesterolemia, non-alcoholic steatohepatitis, SLCO1B1 gene polymorphism, rosuvastatin, elastography, interleukin-6, cytokeratin – 18, hepatoprotector, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Досвід визначення поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів із гіперліпідемією. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2018. Т. 1(78). С. 41-45 (Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження; огляді літератури; проводив збір, узагальнення та обробку статистичних даних).
2. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Виявлення та лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 3. С. 146-151 (Особистий внесок – огляд літератури; узагальнення та підготовка статті).
3. Yakimenko O, Kholodkova O, Maznichenko Ie. Analysis of the efficacy of a comprehensive use of a hepatoprotector and statin in the treatment of experimental hypercholesterolemia with nonalcoholic fatty liver disease in rats (experimental study). *German Science Herald*. 2018. № 4. С. 40-44 (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту; брав участь у розробці моделювання патології; проводив огляд літератури; проводив забір біологічного матеріалу; проводив гістологічне дослідження; проводив збір, узагальнення та обробку статистичних даних; узагальнення результатів та підготовка статті).
4. Yakimenko O, Maznichenko I. Evaluation of treatment efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis and heterozygotic familial hypercholesterolemia. *Georgian Medical News*. 2019. № 1(286). С.67-72 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).
5. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Комплексна гіполіпідемічна терапія пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із сімейною гіперхолестеринемією.

Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип.1. Т. 2 (149). С. 207-211 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

6. Якименко О.О., Апельханс О.Л., Мазніченко Є.О. Корекція морфофункціонального стану печінки при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті з гіпірхолестеринемією. *Світ медицини та біології*. 2019. № 3 (69). С. 239-244 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

7. Maznichenko Ie. Dynamics of IL-6 and CK-18 concentration in blood plasma in patients with familial hypercholesterolemia with non-alcoholic steatohepatitis against the background of statin therapy and hepatoprotector. *East European Science Journal*. 2019. № 8 (48). Part 3. С. 48-53 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

8. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Застосування модифікованого опитувальника MQLFS для скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом на тлі статинотерапії. *Colloquium Journal*. 2019. № 19 (43). С. 66-72 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків).

9. Динаміка концентрації інтерлейкіну-6 і цитокератину-18 у плазмі крові хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом на тлі персоналізованої гіполіпідемічної терапії. *Інтегративна антропологія*. № 1 (33). 2019. С. 23-8 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

10. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією: пат. № 120172 Україна. и 2017 03984; заявл. 24.04.2017; опубл. 25.10.2017, Бюл. № 20. 3с.(Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

11. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією: пат. на винахід № 117069 Україна. № а 2017 03989; заявл. 24.04.2017; опубл. 11.06.2018, Бюл. № 11. 3с. (Особистий внесок – брав участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, оформленні патенту).

12. Холодкова О.Л., Мазніченко Є.О. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів: пат. 132515 Україна. № и 2018 10224; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 5с. (Особистий внесок – брав участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, оформленні патенту).

13. Холодкова О.Л., Мазніченко Є.О. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів: пат. на винахід 120898 Україна. № а 2018 10223; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2020, Бюл. № 4. 5с. (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

14. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб оцінки ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією: пат. на винахід № 132516 Україна. № а 2018 10225; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.09.2020, Бюл. № 18. 4с. (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

15. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб оцінки ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією: пат. 122173 Україна. № и 2018 10226; заявл. 29.10.2018;

опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 3с. (Особистий внесок – брав участь у патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

16. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Evaluation of treatment efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis and heterozygotic familial hypercholesterolemia: свід. про реєстрацію авторського права на твір. № 87465; заявл. 14.03.2019 № 88448; зареєстров. 05.04.2019 (Особистий внесок – брав участь у підготовці наукового твору, публікації та оформленні заявки на авторське право на твір).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

17. Мазніченко Є.О. Скринінг і лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 27–28 квітня 2017р. Одеса, ОНМедУ, 2017. С. 76-77.

18. Мазніченко Є.О. Персоніфікація терапії хворих на гіперхолестеринемію з метою профілактики ускладнень статинотерапії. *Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я*: мат. Науково-практичної конференції, Одеса, 26–27 травня 2017р. Одеса, ЛОК "Біла Акація", 2017.

19. Maznichenko I.O., Kasatkin O.I., Hussain Abdulla, Yakovlev K.O. Experience of induction of nonalcoholic steatohepatitis usage palmitic acid in experiment in rats. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine*: abstr. of International and practice conference, Lublin, 20-21 October 2017. С. 108-109.

20. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Профілактика ускладнень статинотерапії шляхом застосування фармакогенетичного тестування у хворих на гіперхолестеринемію. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*: № 1-2, 2017р. С. 67.

21. Мазніченко Є.О. Визначення поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів з гіперхолестеринемією для запобігання статиніндукованої міопатії. *Сучасні*

теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018р. Одеса, ОНМедУ, 2018. С. 78.

22. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Яковлев К.О. Формування неалкогольного стеатогепатиту внаслідок тривалого надходження пальмової олії в раціон щурів. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018р. Одеса, ОНМедУ, 2018. С. 24.

23. Мазніченко Є.О. Підхід до лікування гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *Профілактична медицина сьогодні*: внесок молодих спеціалістів: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24 травня 2018р. С.35.

24. Мазніченко Е.А. Эффективность гепатопротектора в комплексной терапии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Ташкент, 13 квітня, 2018р. С. 68-69.

25. Мазніченко Є.О. Эффективность использования гепатопротектору у лікуванні гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *The development of medical science: problems and solutions*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Врно, 27-28 квітня, 2018р. С. 6-8.

26. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Эффективность застосування статинів при неалкогольному стеатогепатиті (експериментальне дослідження). *Актуальні питання сучасної медицини*: мат. XV Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 25-26 квітня, 2018р. С. 131-132.

27. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Клінічний випадок гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *International*

Trends in Science and Technology: мат. VI Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Варшава, 30 квересня, 2018р. С. 15-18.

28. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Порівняльна характеристика застосування комплексного гепатопротектору та омега-3 поліненасичених жирних кислот у лікуванні гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії із неалкогольним стеатогепатитом. *Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках*: мат. Науково-практичної конференції, Київ, 30 листопада – 1 грудня, 2018р. С. 54-56.

29. Мазніченко Є.О. Комплексна гіполіпідемічна терапія хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 18–19 квітня 2019р. Одеса, ОНМедУ, 2019. С. 54-55.

30. Аппельханс О.Л., Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Експериментальна перевірка ефективності комплексної гіполіпідемічної терапії неалкогольного стеатогепатиту із гіперхолестеринемією. *Актуальні питання внутрішньої медицини*: мат. III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції, Одеса, 7-8 травня 2019р. С. 10-11.

31. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Концентрація цитокератину-18 у хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією на тлі гіполіпідемічної терапії. *Актуальні питання внутрішньої медицини*: мат. III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції, Одеса, 7-8 травня 2019р. С. 75.

32. Мазніченко Є.О. Динаміка концентрації інтерлейкінв-6 на тлі гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із гетерозиготної гіперхолестеринемією із неалкогольним стеатогепатитом. *Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 23 травня 2019р. С.28.

33. Мазніченко Є.О. Персоніфікований підхід до статинотерапії за даними фармакогенетичного тестування гена *SLCO1B1* у хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією. *XX Національний конгрес кардіологів України: Український кардіологічний журнал*, Київ, 25-27 вересня, 2019р. С. 76.

34. Мазніченко Є.О. Скринінгова оцінка якості життя у пацієнтів на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом шляхом застосування модифікованого опитувальника MQLFS. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 15-16 жовтня, 2019р. С. 123-124.

35. Мазніченко Є.О. Оптимізація лікування хворих на сімейну гіперхолестеринемію з неалкогольним сеатогепатитом. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 9–10 квітня 2020р. Одеса, ОНМедУ, 2020. С. 60-61.

36. Мазніченко Є.О. Аналіз концентрації цитокератину-18 в плазмі крові у пацієнтів із гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 22–23 квітня 2021р. Одеса, ОНМедУ, 2021. С.83.

37. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Оцінка ефективності застосування атерогенного раціону в моделюванні неалкогольного стеатогепатиту (експериментальне дослідження). *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 22–23 квітня 2021р. Одеса, ОНМедУ, 2021. С.39.

Список додаткових публікацій здобувача:

1. Appelhans O, Maznichenko I, Abdulla H et al. Influence of platelet-enriched plasma on the morpho-functional state of liver in rats with induced non-alcoholic steatohepatitis and dyslipidemia. *Journal of Education, Health and Sport*.

2020;10(6):455-464p. (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування груп дослідження; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

2. Bondar V., Chernyshova K., Kobeleva H., Tbileli V., Maznichenko I. Genetic Stratification of Cardiovascular Risk in Patients with Arterial Hypertension. *ANA Council of Hypertension*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, 14-17 вересня 2017р. Sun-Francisco, USA.

3. Мазніченко Е.А., Касаткин А.И., Хуссейн А. Клеточная терапия гиперхолестеринемии с неалкогольным стеатогепатитом. *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Ташкент, 13 квітня, 2018р. С. 69-70.

4. Bondar V. Chernyshova K. Kobeleva H., Maznichenko I. Association of eNOS gene polymorphisms with features of dyslipidemia in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Міжнародний конгрес "*ESC Congress*", *European Heart Journal* Vol.5 suppl., 25-29 серпня 2018р. Munich, Germany, С.1403-1404.

5. Аппельханс О.Л., Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Збагачена тромбоцитами плазма нормалізує морфо-функціональний стан печінки щурів за умов неалкогольного стеатогепатиту. Науково-практична конференція з міжнародною участю "*Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя*", Харків, 23 травня 2019р. С. 4.

6. Аппельханс О.Л., Мазніченко Є.О., Бірюк М.В., Касаткін О.І. Ефективність застосування мезенхимальних стовбурових клітин в корекції дисліпідемії при неалкогольному стеатогепатиті у щурів в експерименті. *VII Конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України*: мат. VII Конгрес наукового товариства АГЕТ, Одеса, 2-4 жовтня, 2019р. Видавець Бондаренко М.О. Одеса. 2019р. С. 203-204.

7. Appelhans O, Maznichenko Y. Efficiency of mononuclear stem cells and statinotherapy in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *European Society for Artificial*

Organs Winter School 2020: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Lutherstadt Wittenberg, 26-29 лютого, 2020р. С. 41.

8. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Бірюк М.В. Корекція морфофункціонального стану тканини печінки за допомогою експериментальної клітинної терапії при неалкогольному стеатогепатиті. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 22–23 квітня 2021р. Одеса, ОНМедУ, 2021. С.38-39.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	31
 ВСТУП.....	 36
 РОЗДІЛ 1 СІМЕЙНА ГПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЯ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	45
1.1 Клінічна характеристика СГХ	45
1.2 Сучасні методи діагностики СГХ.....	47
1.3 Сучасний концепт терапії СГХ.....	52
1.4 Особливості епідеміології та патогенезу НАСГ	55
1.5 Методи діагностики НАСГ	62
1.6 Сучасний підхід до лікування пацієнтів з НАСГ.....	66
 РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	 70
2.1 Матеріали дослідження	70
2.2 Методи дослідження пацієнтів	72
2.2.1 Методи лабораторного обстеження	74
2.2.2 Методи інструментального обстеження хворих.....	76
2.3 Терапевтичні підходи використані в дисертаційному дослідженні	79
2.3.1 Загальні рекомендації для пацієнтів з СГХ та НАСГ	79
2.3.2 Патогенетичне обґрунтування гіполіпідемічної терапії	83

	28
2.4 Методи скринінгової оцінки якості життя	85
2.5 Матеріали та методи експериментального дослідження	88
2.6 Статистичні методи обробки отриманих даних.....	91
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	93
3.1 Загальна характеристика пацієнтів дисертаційного дослідження	93
3.2 Клінічна характеристика пацієнтів дисертаційного дослідження	96
РОЗДІЛ 4 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ІНДУКОВАНОМУ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ ІЗ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ У ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	108
4.1 Спосіб моделювання НАСГ із ГХ в експерименті	108
4.2 Порівняльний аналіз динаміки біохімічних та патоморфологічних методів досліджень у експериментальних тварин.....	109
Висновки до розділу 4	121
РОЗДІЛ 5 СУБ'ЄКТИВНА, СКРИНІНГОВА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ МОДИФІКОВАНОГО ОПИТУВАЛЬНИКА MODIFIED QUESTIONARY QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AND NONALCOHOLIC STEATONERATITIS У ПАЦІЄНТІВ З СІМЕЙНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ	125
Висновки до розділу 5	134

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ НА СІМЕЙНУ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЮ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ	136
6.1 Порівняльний аналіз динаміки суб'єктивного статусу пацієнтів, хворих на СГХ та НАСГ	137
6.2 Порівняльний аналіз динаміки об'єктивного статусу пацієнтів, із СГХ та НАСГ в залежності від проведеної терапії.....	141
6.3 Фармакогенетичне тестування поліморфізму rs4149056 (Val174/Ala, c.521T>C) гена SLCO1B1 у пацієнтів II та III групи з СГХ та НАСГ	146
6.4 Порівняльний аналіз динаміки лабораторних показників пацієнтів із СГХ та НАСГ під впливом розробленого лікування	148
6.5 Результати ультразвукового обстеження печінки та еластографії правої долі печінки пацієнтів СГХ та НАСГ 154	155
6.6 Оцінка якості життя у пацієнтів на СГХ та НАСГ за опитувальником MQLFS	160
6.7 Оцінка ефективності патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у пацієнтів на СГХ із НАСГ	167
6.8 Прогноз ефективності застосування розробленої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у пацієнтів з СГХ та НАСГ	175
Висновки до розділу 6	181

	30
ВИСНОВКИ.....	190
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	193
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	194
ДОДАТКИ.....	237
<i>Додаток А. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ</i>	239
<i>Додаток Б. ДИЗАЙН ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ</i>	240
<i>Додаток В. РОЗКЛАД ВІЗИТІВ ПАЦІЄНТА</i>	241
<i>Додаток Г. ОПИТУВАЛЬНИК MQLFS</i>	242
Додаток Г. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	245
<i>Додаток Д. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ</i>	254

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АС – ПЛР	– алель специфічна – полімеразна ланцюгова реакція
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
АТФ	– аденозинтрифосфат
ББ	– бета-блокатори
ВГ	– Ван Гізон
ВЖК	– вільні жирні кислоти
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
В1-4	– візит 1-4
ГГТп	– гама-глутамілтранспептидаза
ГЕ	– гемотоксилін-еозин
ГЕРХ	– гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу
ГХ	– гіперхолестеринемія
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ЕхоКС	– ехокардіоскопія
ДІ	– довірливий інтервал
ЕЦМ	– екстрацелюлярний матрикс
ЖК	– жирні кислоти

ЗАК	– загальний аналіз крові
ЗХС	– загальний холестерин
ІЛ	– інтерлейкін
ІМТ	– індекс маси тіла
ІМП	– індекс маси печінки
ІП	– істинно позитивний
ІН	– істинно негативний
ІР	– інсулінрезистентність
ІХС -	– ішемічна хвороба серця
КТ	– комп'ютерна томографія
ЛДХ	– лікувальна дозована хода
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	– лівий шлуночок
ЛФ	– лужна фосфатаза
МКЛ	– міська клінічна лікарня
МКХ-10	– міжнародна класифікація хвороб
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
МРС	– протонна резонансна спектроскопія
МС	– метаболічний синдром
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НАЖГП	– неалкогольний жировий гепатоз печінки

НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
ОС	– окружність стегна
ОТ	– окружність талії
ПЛР	– полімеразно-ланцюгова реакція
ПН	– помилково негативний діагноз
ПП	– помилково позитивний діагноз
ПТІ	– протромбіновий індекс
СГХ	– сімейна гіперхолестеринемія
СП	– стеатоз печінки
ССЗ	– серцево-судині захворювання
ССК	– серцево-судині катастрофи
ССС	– серцево-судинна система
ТГ	– тригліцериди
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФВ	– фракція викиду
ФГДС	– фіброгастродуоденоскопія
ФНП	– фактор некрозу пухлин
ФП	– фіброз печінки
ХСН	– хронічна хвороба нирок
ЦД	– цукровий діабет
ЦК-18	– цитокератин-18
ЦП	– цироз печінки
ЧСС	– частота серцевих скорочень

ЯЖ	– якість життя
ALN-PCS	– антисмислові олігонуклеатиди
AS	– Anxiety Scale (шкала тривоги)
BMR	– Basic Metabolic Rate
ChREBP	– Carbohydrate response element binding protein
DS	– Depression Scale (шкала депресії)
GCP	– Good Clinical Practice
eNOS	– ендотеліальна NO-синтетаза
ESF	– European Science Foundation
HADS	– Hospital Anxiety and Depression Scale
HbA1c	– глікозильований гемоглобін крові
HS	– Hepatic Status (показник соматичного стану гепатобіліарної системи)
MOS SF-36	– Medical Outcomes Study Short Form 36
MSAQ	– Modified Seattle Angina Questionary
MQLFS	– Modified Questionnaire Quality of Life for Patients With Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis
NF-κB	– Nuclear factor– κB
NO	– оксид азоту
PCSK9	– пропротеїн конвертаза субтилізін / кексина 9 типу
PHQ9	– Patients Health Questionary
ROC	– Receiver operating characteristics
RP	– Role Physical (показник рольового функціонування)
SF	– Social Functioning (показник соціального функціонування)

SREBP – 1 – Sterol regulatory element-binding protein

TLC – Therapeutic Lifestyle Changes

TS – Treatment Satisfaction (показник задоволенням лікуванням)

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на активні превентивні заходи кардіоваскулярних захворювань, серцево-судинна патологія посідає перше місце в структурі захворюваності в Україні та світі.

Останнім часом багато уваги приділяється виявленню пацієнтів хворих на сімейну гіперхолестеринемію (СГХ), адже фенотипічно захворювання проявляється раннім розвитком атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС), тому пацієнти з СГХ асоційовані з високим та дуже високим рівнем ризику кардіоваскулярних катастроф у молодому, працездатному віці. Нині вважається, що поширеність гетерозиготної СГХ (ГСГХ) серед європейського населення складає 1 : 250-500 осіб, що обумовлює актуалізацію питання щодо раннього виявлення та адекватної тактики ведення пацієнтів з СГХ у сучасних умовах.

Відомо, що неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) вважається хворобою цивілізації, посідає перше місце серед хронічних, неінфекційних, дифузних захворювань печінки, поширеність якої впродовж останніх років зросла в 2,5 рази. Встановлено, що до 80 % пацієнтів з гіперхолестеринемією мають прояви НАЖХП, однак реальна поширеність захворювання невідома, зважаючи на олігосимптомність перебігу та мінімальну маніфестацію клінічних симптомів. Незважаючи на хронічний, малосимптомний перебіг, 30 % пацієнтів протягом 8-10 років досягають стадії декомпенсації, а 8 % усіх трансплантацій печінки в США проводять внаслідок ускладнень неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що є прогресуючою формою НАЖХП та може призводити до розвитку цирозу печінки або гепатоцелюлярної карциноми. Причиною 30 % летальних випадків у хворих на НАСГ є серцево-судинні захворювання, які є домінуючими, що обумовлено спільними ланками патогенезу.

Поєднаний перебіг гіперхолестеринемії та НАСГ є прикладом коморбідної патології, проте незважаючи на збільшення захворюваності на НАСГ та поширеність СГХ наразі немає єдиного погляду на патогенез та тактику ведення

хворих, тому пошук нових методів лікування пацієнтів з СГХ та НАСГ є актуальним питанням сучасної клініки внутрішніх хвороб.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є складовою частиною науково-дослідницької роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії ОНМедУ на тему «Лікування і профілактика соціально значущих неінфекційних хвороб серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату на основі системного аналізу факторів ризику», № держреєстрації 0115U006646; кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ на тему: «Розробка та обґрунтування способів корекції фіброзних змін печінки при хронічному гепатиті та цирозі печінки», № держреєстрації 0116U008927. Здобувач є співвиконавцем тем.

Метою дисертаційного дослідження було підвищення ефективності лікування пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом шляхом розробки персоніфікованої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії.

Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні **задачі**:

1. На основі аналізу анамнестичних даних, опитування, даних клінічного стану, результатів лабораторних, інструментальних та молекулярно-генетичних методів дослідження, доповнити наукові дані клінічного стану і перебігу СГХ із НАСГ.

2. Розробити алгоритм скринінгової, суб'єктивної оцінки якості життя у пацієнтів з СГХ та НАСГ, оцінити його чутливість та специфічність, простежити кореляційний зв'язок із параметрами суб'єктивного статусу та даними об'єктивних, лабораторно-інструментальних досліджень.

3. Розробити експериментальну модель гіперхолестеринемії із НАСГ, оцінити вплив комплексного застосування омега-3 ПНЖК, гепатопротектора із розувастатином та езетимібом на показники ліпідного обміну та морфологічну структуру тканини печінки у щурів в експерименті.

4. Оцінити діагностичну значимість та доповнити наукові дані щодо частоти, з якою зустрічається поліморфізм rs4149056, Val174Ala, с.521 T>C гена SLCO1B1 у хворих на СГХ із НАСГ Одеського регіону.

5. Розробити персоніфіковану комплексну медикаментозну гіполіпідемічну терапію хворих на СГХ із НАСГ шляхом додаткового до розувастатину з езетимибом призначенням омега-3 ПНЖК або комплексного гепатопротектора, вивчити вплив розробленої терапії на безпосередні та віддалені результати лікування: суб'єктивний стан, якість життя, фізикальний стан, динаміку ліпідного спектру плазми крові, динаміку структурно-функціонального стану печінки, ІЛ-6, ЦК-18 у пацієнтів з СГХ та НАСГ.

6. Провести прогноз динаміки біохімічних показників на тлі розробленої, комплексної, патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії пацієнтів з СГХ та НАСГ.

Об'єкт дослідження: гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія із неалкоголним стеатогепатитом.

Предмет дослідження: динаміка суб'єктивних, фізикальних, лабораторних та інструментальних даних перебігу СГХ із НАСГ.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір анамнезу життя, сімейного анамнезу, аналіз скарг, аналіз даних опитувальників, фізикальне обстеження); лабораторні (ензимна калориметрія, імуноферментне дослідження, полімеразна ланцюгова реакція); інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКС), ультразвукове дослідження (УЗД), еластографія); метод статистичного (Microsoft Corporation, 2018; SPSS Statistics 21.0) та математичного аналізу отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційному дослідженні було доповнено та уточнено наукові дані динаміки клінічного стану та його перебігу, динаміки показників ліпідного спектру, активності ферментів печінки, концентрації ІЛ-6 та фрагментів ЦК-18 у плазмі крові при додатковому до розувастатину з езетимибом призначенні омега-3 ПНЖК або гепатопротектора у хворих на СГХ із НАСГ. Доповнено та уточнено наукові дані щодо

діагностичного значення ультразвукового дослідження печінки та еластографії для діагностики та динамічного спостереження за станом печінки у пацієнтів на СГХ із НАСГ.

Вперше розроблено методику моделювання гіперхолестеринемії та неалкогольного стеатогепатиту в експерименті і проведено оцінку ефективності застосування розувастатину, езетимібу омега-3 ПНЖК та комплексного гепатопротектора на морфо-функціональний стан печінки у щурів в експерименті. Було встановлено, що додавання до розувастатину омега-3 ПНЖК призводило до значущого зниження рівня ЛПНЩ на 27 % ($p=0,01$), ТГ на 30 % ($p=0,001$) порівняно з контрольною групою, активність печінкових трансаміназ була меншою за контрольні показники АЛТ – на 49 %, АСТ – на 67 % ($p=0,001$). Гістологічно тканина печінки мала виражені ознаки НАСГ. Додавання гепатопротектора до розувастатину з езетимібом призводило до достовірного зниження рівня ЛПНЩ на 64 % ($p=0,001$), підвищення рівня ЛПВЩ в два рази ($p=0,001$). Активність печінкових трансаміназ була достовірно меншою порівняно з контрольною групою (АЛТ була менша в 2,9 разу, АСТ – в 4 рази ($p=0,001$)). Гістологічна картина характеризувалась зменшенням кількості фокусів запалення, мостоподібних некрозів, відсутністю явищ білірубіностазу та значним зменшенням вираженості білкової та жирової дистрофії.

Подальшого розвитку набуло проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму rs4149056 (Val1174/Ala, c.521T>C) гена SLCO1B1 та визначення персоналізованої тактики дозування розувастатину у пацієнтів з СГХ та НАСГ. Доповнені наукові дані щодо частоти, з якою зустрічається поліморфізм гена SLCO1B1 у пацієнтів Одеського регіону.

Вперше розроблено опитувальник для суб'єктивної скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів з СГХ та НАСГ (Modified Questionary Quality of Life in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis), який було укладено з урахуванням даних опитувальників PHQ9 (Patients Health Questionary), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), SF-36 (36-item Short Form Health Survey) та MSAQ (Modified Seattle Angina Questionnaire). Чутливість

методу у пацієнтів, які отримували розроблену, персоніфіковану гіполіпідемічну терапію складала 89,2 %, а специфічність 87,5 %. Кореляційний аналіз опитувальника MQLFS із показниками біохімічного та імунологічного профілів виявив статистично значущий, прямий, тісний зв'язок із показниками ЯЖ опитувальників SF-36 ($r=0,71$), HADS ($r=0,8$) ($p<0,05$); з даними лабораторного дослідження: АЛТ ($r=0,85$), АСТ ($r=0,86$), ЛПНЩ ($r=0,87$), ІЛ-6 ($r=0,85$), ЦК ($r=0,74$) ($p<0,03$). За результатами ROC-аналізу була виявлена середня, хороша та відмінна якість показників ЯЖ, відповідно до експертної шкали AUC площа під кривими знаходилась в межах 0,63-1,0 ($p<0,04$). У результаті кореляційно-регресійного аналізу було математично розраховано рівняння багатofакторної регресії для пацієнтів, які отримували гіполіпідемічну терапію розувастатином та гепатопротектором, що мало вигляд: $ЯЖ = -9,172 + -3,22 * ЛПВЩ + + 57,387 * ЛПДНЩ$, коефіцієнт детермінації складав $R^2=0,92$, таким чином модель пояснює 91,9 % варіації вихідних даних, тобто є точною (значимість F-критерія Фішера $<0,05$), коефіцієнти моделі є статистично значущий ($p<0,05$). Доповнені наукові дані щодо психоемоційного стану хворих на СГХ із НАСГ.

Доповнені наукові дані щодо впливу комплексної гіполіпідемічної терапії із додаванням до розувастатину з езетимібом омега-3 ПНЖК та гепатопротектора на імунологічний і функціональний стан тканини печінки у пацієнтів з СГХ та НАСГ.

Вперше було проведено оцінку клінічної ефективності розробленого медикаментозного лікування. Так, додаткове до розувастатину з езетимібом призначення омега-3 ПНЖК протягом 90 діб хворим на СГХ із НАСГ порівняно із терапією розувастатином та езетимібом приводило до статистично значущого зниження ЛПНЩ на 41 % ($p<0,001$), ТГ на 45 % ($p=0,01$) підвищення рівня ЛПВЩ на 62 % ($p=0,02$) порівняно з вихідними даними. Активність печінкових ферментів була меншою порівняно з вихідними даними: АЛТ на 21 % ($p=0,02$), АСТ 27 % ($p=0,045$), а також було виявлено достовірне зменшення концентрації ІЛ-6 ($p=0,003$) та ЦК-18 ($p=0,004$). За результатами УЗД печінки було виявлено зменшення ступеня стеатозу 2 та 3 ступеня у 4 (10,8 %) пацієнтів, стеатоз

1 ступеня мали 12 (29,5 %) хворих, у 3 (8 %) пацієнтів не було виявлено затухання У-звука до діфрагмального краю, гепаторенальний індекс був менше на 0,03 і складав $1,38 \pm 0,22$ в кінці лікування; результати проведення еластографії правої частки печінки виявили зменшення еластичності тканини печінки менше 5,9 кПа у 1 (2,7 %) пацієнта.

Вперше встановлено, що додаткове до розувастатину з езетимібом призначення комплексного гепатопротектора протягом 90 діб хворим на СГХ із НАСГ, призводило до зменшення скарг пацієнтів, підвищення показників якості життя та значущого зниження рівня ЛПНЩ на 52 % ($p=0,001$) та підвищення рівня ЛПВЩ на 78 % ($p=0,001$) у порівнянні із вихідними даними. Активність печінкових ферментів була менша порівняно з вихідними даними: АЛТ на 55 % ($p=0,001$), АСТ на 66 % ($p=0,001$), концентрація ІЛ-6 була меншою на 41 % ($p=0,001$), концентрація фрагментів ЦК-18 була меншою на 53 % ($p=0,001$). УзД печінки виявило, що 23 (64 %) хворих мали 1 ступінь стеатозу, що на 19 (52,8 %) пацієнтів більше у порівняно з початком лікування, затухання У-звука виявлено у 24 (66,7 %) пацієнтів у кінці лікування, поряд з 32 (89 %) на початку лікування, гепаторенальний індекс зменшився на 0,16 і становив $1,3 \pm 0,12$; еластографія виявила щільність печінки 1,5–5,8 кПа у 31 (86,1 %) пацієнта наприкінці терапії, що на 4 (11,2 %) пацієнти більше порівняно із початком лікування.

Доповнено наукові дані щодо концентрації ІЛ-6 та фрагментів ЦК-18 у плазмі крові хворих на СГХ із НАСГ, а також на при використанні медикаментозної гіполіпідемічної терапії. Проведений статистичний аналіз зв'язку ІЛ-6 та ЦК-18 із даними лабораторно-інструментального обстеження пацієнтів.

Вперше було проведено прогноз застосування розробленої, патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на СГХ із НАСГ, шляхом побудови S-кривої Гомпертца, яка продемонструвала, що запропоноване медикаментозне лікування дозволяє досягти рівня ЛПНЩ 2,5 ммоль/л на 3 міс., на 8 міс. 1,87 ммоль/л, після початку терапії, концентрацію 126,5 Од/л фрагментів ЦК-18 за 6 міс. від початку розробленої терапії, а концентрацію

75,89 Од/л, що відповідає референсному значенню – на 22 міс. від початку гіполіпідемічної терапії.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи були впроваджені в науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії, загальної та клінічної патологічної фізіології, внутрішньої медицини № 3, клінічної імунології та медичної біології, кафедри патологічної фізіології ВНМУ ім. Пирогова, КНП «МКЛ № 5» ОМР, МЦ ТОВ «Німецький діагностичний центр Святого Павла», відділення кардіології, кардіохірургії, ревматології БПМЦ ОНмедУ, КНП «Овідіопільська ЦРЛ», КНП КДЦ № 20 ОМР, КНП КДЦ № 29 ОМР, КНП КДЦ № 6 ОМР.

Особистий внесок здобувача. Безпосередньо автором здійснено:

- патентно-інформаційний пошук, ретроспективний аналіз доступних літературних даних за темою дисертації;
- обґрунтовано актуальність теми дослідження;
- самостійно розроблено дизайн та програму дослідження;
- на кожному етапі здійснено самостійне, незалежне дослідження розділів дисертації;
- особиста участь в етапах клінічного, фізикального, лабораторного та інструментального обстеження хворих;
- самостійно розроблено дизайн експериментального дослідження; сформовано групи, проведено забір біологічного матеріалу експериментальних тварин, виведення щурів з експерименту, самостійне проведення усіх етапів гістологічного дослідження;
- обробка отриманих даних та статистичний аналіз;
- написано всі розділи дисертації;
- підготовлено результати дослідження до друку.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Якименко О.О., Аппельханс О.Л. Співавторами наукових робіт є науковий керівник та науковець, спільно з яким було проведено експериментальне дослідження. В опублікованих наукових

працях у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий доробок. Постановка мети роботи, завдань, обговорення отриманих результатів дослідження були проведені разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати роботи були викладені в усних та стендових доповідях і обговорювалися на науково-практичних конференціях:

- науково-практична конференція з міжнародною участю для студентів та молодих вчених "Сучасні теоритичні та практичні аспекти клінічної медицини" (м. Одеса, 2017) (доповідь та публікація);

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я України» (м. Одеса, 2017) (доповідь);

- науково-практична конференція з міжнародною участю для студентів та молодих вчених "Сучасні теоритичні та практичні аспекти клінічної медицини" (м. Одеса, 2018) (доповідь та публікація);

- науково-практична конференція «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» (м. Харків, 2018) (доповідь та публікація);

- науково-практична конференція з міжнародною участю для студентів та молодих вчених «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (м. Одеса, 2019) (доповідь та публікація);

- III науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Одеса, 2019) (доповідь та публікація);

- науково-практична конференція «Досягнення профілактичної медицини, як основа збереження здоров'я і благополуччя» (м. Харків, 2019) (доповідь та публікація);

- VII Конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (м. Одеса, 2019) (доповідь та публікація);

- European Society for Artificial Organs Winter School 2020 (Lutherstadt Wittenberg, Germany, 2020) (стендова доповідь);

- науково-практична конференція з міжнародною участю для студентів та молодих вчених «Сучасні теоритичні та практичні аспекти клінічної медицини» (м. Одеса, 2020) (доповідь та публікація);

- науково-практична конференція з міжнародною участю для студентів та молодих вчених «Сучасні теоритичні та практичні аспекти клінічної медицини» (м. Одеса, 2021) (доповідь та публікація).

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 266 сторінках машинописного тексту (193 сторінок основного тексту) : анотації, вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел, 19 додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 31 рисунками, 45 таблицями, містить 5 формул. Список використаних джерел містить 369 найменування, з яких 131 – кирилицею та 238 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

СІМЕЙНА ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЯ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Клінічна характеристика СГХ

Сімейна гіперхолестеринемія (СГХ) – це група спадкової патології з аутосомно-домінантним типом успадкування, яке характеризується мутацією гена асоційованого із синтезом мембранного рецептора до ЛПНЩ, що призводить до кількісної недостатності рецепторів, унаслідок чого знижується катаболізм ліпопротеїнів низької щільності [20, 79, 87, 136, 145, 154, 289]. Фенотипічно проявляється підвищеним рівнем ЗХ, ЛПНЩ, що призводить до раннього розвитку та тяжкого перебігу ССЗ [79, 286]. Незважаючи на відносно велику поширеність захворювання та доступність ефективного лікування, діагностувати його вдається лише у 20 % випадків [78, 87, 199, 261]. Вважається, що СГХ є найпоширенішою причиною розвитку ІХС у віці до 60 років, так, ІМ у хворих віком до 60 років у 5–7 % випадків є наслідком прогресування СГХ [177, 213, 206, 216].

Сімейна гіперхолестеринемія є моногенним захворюванням («хвороба одного гена») і найчастіше зумовлена мутацією гена рецептора ЛПНЩ (LDLR, 19p13.2), апобілка В (2p24-p23), що призводить до розвитку сімейного дефекту аполіпопротеїну В-100, пропротеїн конвертази субтилізин-кесин 9 (PCSK9, 1p32.3), рідше (<1:10 млн.) білка адаптера (OMIM *605747) рецептора ЛПНЩ (LDLRAP1/ARN, 1p36 – p35), проте відомо, що спектр мутацій трапляється з різною частотою в різних расових та етнічних групах [42, 56, 79, 138, 168, 179, 243, 336].

У результаті розвитку моногенної домінантної гетерозиготної мутації відбувається генетична мутація гена-регулятора метаболізму ліпідів, що кодує продукцію рецепторів ЛПНЩ [164, 216]. Нині відомо понад 1600 варіантів

мутацій гена LDLR, на частку якого припадає 85-90 % усіх мутацій, що призводить до розвитку СГХ (рис 1.1.1) [42, 79, 200, 213]. Існує п'ять класів мутацій гена LDLR: повна відсутність рецептора (делеція промотера гена, нонсенс-мутація, мутація зсуву рамки зчитування); внутрішньоклітинного транспорту білка (місенс-мутація, делеція); порушення зв'язування рецептора з лігандом; комплекс рецептора та ліганда не інтерналізується шляхом ендоцитозу та мутації, що призводить до неспроможності дисоціації від ліпопротеїну в кислому середовищі ендосом [164, 194–196, 213, 254, 317].

Мажорна мутація R3500Q гена Apo-B, характеризується заміщенням глутамілу і частіше поширена в країнах Європи [254, 285, 317]. Така мутація також призводить до підвищення атерогенної фракції в периферичній крові, утруднюючи захоплення ЛПНЩ рецепторами, які розміщені на поверхні гепатоцитів і мають нормальну структуру [43]. Мутація Arg3500Gln гена ApoB найрозповсюдженіша в країнах Північної Європи, поширеність її досягає 5-10 % від усіх випадків СГХ, але в інших популяціях трапляється рідше [43, 317, 335].



Рис.1.1.1 Патогенетичні особливості рецептурного апарату при СГХ.

Встановлено низку полігенних гіперхолестеринемій, які є наслідком поліморфізмів у локусах «другорядних» олігогенів, що призводять до порушення толерантності обміну холестерину. Полігенні гіперхолестеринемії трапляються частіше і не успадковуються [164]. Залежно від успадкування захворювання на СГХ існує у двох формах: гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСГХ) та

гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГСГХ) [43, 78, 225, 233]. Хворі на СГХ зазвичай мають рівень ЛПНЩ у два рази вищий у порівнянні з сибсами (брати, сестри 1 ступеня спорідненості), що не мають захворювання [164, 194-196, 225, 233, 300]. Також встановлено, що хворі на СГХ мають двадцятикратний підвищений ризик смертності в результаті ССЗ [33, 264, 342]. За умов ГоСГХ відмічається глибоке порушення рецепторів або повна їх відсутність, що асоційовано із ранньою смертністю (у віці до 20 років) за умов відсутності адекватної гіполіпідемічної терапії [79, 188]. Нині поширеність СГХ активно вивчають у країнах Європи (ScreenPro FH (<http://screenprofh.com/>)), і за результатами досліджень поширеність ГСГХ серед європейської раси становить 1:200–500 осіб, ГоСГХ 1:160 000–300 000 осіб [79, 136, 145, 173, 311, 338]. За даними доступної літератури, у світі налічується близько 34 млн хворих на СГХ [78, 173, 179, 206, 237, 311, 338, 345]. У деяких популяціях, зокрема серед представників Канади французького походження або жителів Південної Африки голландського походження, поширеність СГХ сягає 1:100 осіб [164, 196, 237, 328]. Даних щодо поширеності СГХ в Україні наразі немає [78], що зумовлено низкою проблем, а саме: недостатньою інформованістю лікарів, відсутністю адекватних програм скринінгу СГХ. Раніше проведене дослідження National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) у 1999-2012 роках в США оцінювалась поширеність СГХ за критеріями голандської ліпідної клініки, де результати дослідження були екстрапольовані на 210 мільйонів дорослих американців віком ≥ 20 років за цей проміжок часу [354]. Так, більше учасників із ожирінням кваліфікувались як пацієнти, що мають вірогідну/визначену СГХ (0,58 %, 1 з 172) порівняно з пацієнтами без ожиріння (0,31 %, 1 з 325) [256, 354].

1.2 Сучасні методи діагностики СГХ

Діагностичний пошук СГХ складається з декількох послідовних етапів. На першому етапі, під час фізикального обстеження можна запідозрити

захворювання, якщо було виявлено ксантоми сухожиль, не зважаючи на вік пацієнта, ліпоїдну дугу рогівки чи горбисту ксантелазму у пацієнтів віком до 25 років [111]. Збір сімейного анамнезу з деталізацією наявності ІХС або підвищеного ЗХ є пріоритетним. Для клінічного встановлення діагнозу СГХ останнім часом поширення набуло використання діагностичних критеріїв Саймона Брума (Simon Broome), Голландських критеріїв (The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)) або MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) (табл.1.2.1) [78, 227, 262]. Фізикальні методи обстеження малочутливі, проте можливі специфічні симптоми [78, 79, 196, 227, 233, 235]. Туберозна ксантома, ксантелазма не є специфічними для СГХ, але за наявності таких даних симптомів у молодого пацієнта слід зважити на можливу СГХ [78, 262]. У разі виникнення підозри щодо СГХ необхідно двічі визначити концентрацію ліпідів у плазмі з мінімальним проміжком 10 годин натщесерце (наступні тестування можна проводити незалежно від прийому їжі) [196, 233, 262, 345]. Захворювання на СГХ також слід запідозрити, якщо під час біохімічного дослідження сироватки крові було виявлено, що концентрація ЗХ перевищує 7,5 моль/л або ЛПНЩ $\geq 4,9$ моль/л у дорослих ≥ 16 років та рівень ЗХ 6,5 моль/л або ЛПНЩ $\geq 4,1$ моль/л у дітей та підлітків. У хворих епізодично може підвищуватися рівень ТГ, тому вважається, що підвищений рівень ТГ не виключає СГХ [78, 79, 87, 98, 111, 195, 225]. Наступним етапом необхідно виключити вторинні гіперхолестеринемії (табл. 1.2.2). Для підтвердження діагнозу СГХ використовують молекулярно-генетичне дослідження. Якщо у пацієнта діагностовано СГХ, далі необхідне проведення каскадного скринінгу родичів хворого [78, 154, 179, 196, 213, 227].

Верифікація діагнозу шляхом проведення молекулярно-генетичного дослідження у хворих з клінічно виявленою або можливою ГСГХ становить 60–80 %, що свідчить про наявність полігенного захворювання чи зв'язок з мутаціями в неідентифікованих генах [75, 321].

З метою ранньої діагностики СГХ необхідно провести скринінг: таргетний (прицільний), опортуністичний, універсальний та каскадний [111, 185, 196, 227, 274].

Таблиця 1.2.1.

Діагностичні критерії клінічного діагнозу сімейної гіперхолестеринемії
згідно з критеріями Dutch Lipid Clinic Network

Анамнез	Бали
Група 1. Сімейний анамнез	
Родичі першої лінії з відомим раннім дебютом ІХС, судинних захворювань (чоловіки <55 років, жінки <60 років) або з рівнем ХС ЛНП вищим за 95-го перцентиль	1
Ксантоми сухожиль і / або arcus cornealis у родичів першої лінії або діти <18 років з рівнем ХС ЛНП вищим за 95-го перцентиль	2
Пацієнти з раннім дебютом ішемічного (коронарного) або васкулярного захворювання (чоловіки <55 років, жінки <60 років)	2
Пацієнти з раннім дебютом (чоловіки <55 років, жінки <60 років) цереброваскулярної хвороби і ЗПА	1
Фізикальне обстеження*	
Ксантоматоз сухожиль	6
Дуга рогівки у віці до 45 років	4
Лабораторне обстеження	Бали
ЛПНЩ >325 мг/дл (8,5 моль/л)	8
ЛПНЩ 251 – 325 мг/дл (6,5 – 8,4 моль/л)	5
ЛПНЩ 191 – 250 мг/дл (5,0 – 6,4 моль/л)	3
ЛПНЩ 155 – 190 мг/дл (4,0 – 4,9 моль/л)	1
Аналіз ДНК	Бали
Мутація гена ЛПНЩ (LDLR, APOB, PCSK9)	8
Діагноз СГХ	
Певний діагноз СГХ	>8
Вірогідна СГХ	6–8
Можлива СГХ	3–5
Маловірогідна СГХ	1–3

Примітка. * – без урахування один одного (т. е. максимум 6 балів, якщо наявні обидва варіанти)

Прицільний скринінг спрямований на виявлення індексних пацієнтів та базується на вивченні анамнезу й ознак, що можуть бути зумовлені

атеросклерозом, можливе виявлення захворювання у пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у кардіолога, невропатолога, судинного хірурга [79, 227, 233, 274].

Нині рекомендується виключати діагноз СГХ у хворих із ІХС віком <55 років для чоловіків та <60 років для жінок відповідно, у осіб, що мають родичів з раннім розвитком ССЗ, також у осіб, родичі яких мають ксантоми сухожиль, у осіб з вираженим підвищенням рівня ЛПНЩ (для дорослих > 5 ммоль/л (>190 мг/дл), для дітей >4 ммоль/л (>150 мг/дл)), а також у родичів першої лінії хворих СГХ [28, 111].

Опортуністичний скринінг проводиться за умов дослідження рівнів ЛПНЩ відповідно до віку та статі, у дорослих, які звернулись до амбулаторій та лікарів первинної ланки [79, 227].

В осіб молодших ніж 20 років, дітей до початку статевого дозрівання доцільним є проведення універсального скринінгу. Необхідно зауважити, що для популяційної характеристики потрібно поєднувати універсальний та каскадний скринінг [79, 145, 274].

У разі виявлення індексного пацієнта потрібен каскадний скринінг, який рекомендовано проводити в ліпідному центрі [111]. Однак відсутність вищевказаних ознак не виключає діагнозу СГХ. Діагноз СГХ можливо встановити без залучення ДНК-діагностики зацікавлених генів (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1), але за наявності результатів генетичного тестування істотно полегшується робота, яка спрямована на проведення каскадного скринінгу, що може бути корисним для планування сім'ї, це також підвищує схильність пацієнта до лікування.

Негативний генетичний тест на одну з мутацій не виключає діагнозу СГХ, тому що приблизно 20 % мутацій у хворих цього профілю виявити не вдається [87, 233, 347].

При наявності в сім'ї одного хворого з діагнозом «вірогідна» СГХ чи «маловірогідна» СГХ, необхідно провести каскадний скринінг усіх родичів, починаючи з першої лінії, далі другої та третьої [78, 179, 195, 244, 346]. Метою

каскадного скринінгу є виявлення захворювання на доклінічному етапі, а це в свою чергу дозволяє своєчасно провести комплекс превентивних заходів для попередження розвитку кардіоваскулярних та цереброваскулярних катастроф [206, 227, 244]. Діти з підозрою на ГСГХ повинні пройти скринінг у віці від 5 до 10 років незалежно від статі [87, 185, 233, 347].

Таблиця 1.2.2

Вторинні причини гіперліпідемій

Причина	Підвищення рівня ЛПНЩ	Підвищення рівня ТГ
Дієта	Насичені або ненасичені жири, зайва вага тіла, анорексія	Зайва вага тіла, дієта з дуже низьким вмістом жирів, надлишок рафінованих вуглеводів, надмірне споживання алкоголю
Медикаментозні препарати	Діуретики, циклоспоріни, глюкокортикоїди, аміодарон, імунодепресанти, високоактивна ретровірусна терапія у ВІЛ інфікованих хворих	Пероральні естрогени, глюкокортикоїди, секвестранти жовчних кислот, інгібітори протеаз. Анаболічні стероїди, препарати ретіноєвої кислоти, сиролімус, ралоксифен, тамоксифен, ББ (окрім карведілолу), тiazиди
Захворювання	Холестаза, нефротичний синдром	Нефротичний синдром, ХНН, ліподисторофія
Порушення та зміни обміну речовин	Гіпотиреоз, ожиріння, вагітність	ЦД (недостатньо контрольований), гіпотиреоз, ожиріння, вагітність, синдром Кушинга

Примітки:

1. ББ – бета-блокатори;
2. ВІЛ – вірус імунодефіциту людини,
3. ХНН – хронічна ниркова недостатність

Після проведення каскадного скринінгу далі проводиться генетичний та фенотипічний скринінг родичів пробанда. У випадку, якщо за результатами генетичного тестування родичів було отримано отримання негативного результату генетичного тестування родичів або якщо можливості проведення такого дослідження немає, можна використати фенотипічний скринінг [79, 196, 206, 216].

1.3 Сучасний концепт терапії СГХ

При виявленні СГХ необхідно проінформувати пацієнта про наявність високого або дуже високого ризику виникнення кардіо- та цереброваскулярних катастроф. Шкалу SCORE для визначення ризику КВК у пацієнтів із СГХ використовувати недоцільно [55, 78, 145]. На початку лікування, традиційно, необхідно корегувати фактори ризику та модифікувати повсякденне життя [95, 165, 195, 196, 203].

Корекцію факторів ризику проводять шляхом відмови від паління, адекватний контроль артеріального тиску (АТ), індексу маси тіла (ІМТ), обмеження вживання продуктів збагачених на холестерин, не більше 200 мг/день та підвищити вживання продуктів, які містять рослинні стероли і станоли, що за даними досліджень можуть знижувати концентрацію ЛПНЩ у людей з СГХ [78, 203, 225, 253, 261, 297]. Усім пацієнтам з СГХ призначають дієтотерапію, насичену рослинними складними ефірами або стиролу 2 г/добу, рекомендовано вживання розчинної клітковини 10-20 г/добу, а також дієтотерапію, розроблену лікарем-дієтологом, з урахуванням місцевих харчових звичок. Також надають рекомендації щодо дотримання індивідуальних дозованих фізичних навантажень під контролем частоти серцевих скорочень та артеріального тиску [78, 79, 207, 216, 235, 287, 297].

Наступним кроком терапії СГХ є призначення медикаментозної терапії [54, 78, 195, 203, 216, 235, 312]. Згідно з доказовою базою гіполіпідемічні препарати розподіляються таким чином: інгібітори ГМК-КоА-редуктази, інгібітори абсорбції холестерину, секвестранти жовчних кислот, комбінована терапія, «нові» гіполіпідемічні препарати [78, 79, 196, 223, 312, 318, 321, 339].

Стартовою групою препаратів, що продемонстрували високу ефективність та безпечність застосування для всіх пацієнтів із СГХ є статини. Статини призводять до збільшення експресії рецепторів ЛПНЩ за рахунок зниження ГМК-КоА-редуктази, що обмежує синтез холестерину. [78, 191, 203, 208, 232, 235, 268, 279, 261, 297, 341].

Стартове лікування доцільно розпочинати застосуванням максимальних доз Розувастатину 40 мг/добу або Аторвастатиту 80 мг/добу та в більшості випадків в комбінації езетиміду [78, 203, 208, 297, 343]. Метою медикаментозного лікування хворих високого ризику та/або первинної профілактики у пацієнтів дуже високого ризику є зниження ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від початкового рівня або досягнення цільових рівнів ЛПНЩ $< 1,4$ моль/л (< 55 мг/дл). За умови відсутності у пацієнта ССЗ та виявлених факторів ризику всі пацієнти із СГХ мають високий ризик розвитку ССЗ, цільовий рівень ЛПНЩ має бути знижений на 50% від висхідного рівня та рівень ЛПНЩ складати $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) [111]. Ефективність лікування доцільно оцінювати не раніше 6–8 тиж, крім того оцінити вплив відмови від шкідливих звичок, підвищення фізичної активності більшістю дослідників вважають можливим через 6–12 міс вяд початку модифікації.

На початку статинотерапії необхідне всебічне спостереження за пацієнтом та моніторинг фізикального та біохімічного профілю з метою оцінки ефективності та переносимості лікування, не тільки даних ліпідного профілю але й визначення функціональних печінкових тестів протягом 3 місяців після початку лікування і через 12 місяців, у разі розвитку м'язових симптомів, зокрема біль або слабкість, необхідно додатково контролювати рівень КФК [169, 187, 221, 279, 280, 294, 290, 304, 307, 327, 352, 353].

Езетиміб – це селективний інгібітор абсорбції холестерину в кишківнику, мішенню якого є протеїн Німана-Піка типу С1 (Niemann – Pick C1-Like1, NPC1L1), який є білком-транспортером холестерину та фітостеролів в ентероцитах [162, 301]. Дія езетимібу полягає у перешкоджанні всмоктування холестерину і таким чином зменшенню кількості надходження до печінки, що призводить до зменшення депо холестерину та збільшення його виведення з крові [162, 187, 205].

Застосування замісної гормональної терапії (естрогеном) – оральними контрацептивами не призводило до зниження ризику ССЗ та не рекомендується до профілактики у жінок [111].

Сьогодні існують нові групи гіполіпідемічних препаратів, дія яких полягає у:

- блокаді експресії апо-білка А або пригнічення активності мікосомального білка-переносника ТГ, що призводить до зменшення кількості ліпопротеїнів у печінці;

- збільшення кількості рецепторів до ЛПНЩ на поверхні гепатоцитів, за рахунок блокади пропротеїн конвертази субтилізин – кексина 9 типу (PCSK9) [191, 192, 215, 218, 230, 354].

Представником інгібітору синтезу Апо-В є міпомерсен, який концентрується в печінці та сприяє зниженню рівнів ЛПНЩ, апо-В у сироватці крові та підвищенню ЛПВЩ [157, 158, 230, 355]. Ломітапід сприяє інгібуванню активності мікосомального білка-переносника ТГ, що викликає зменшення синтезу ЛПДНЩ, ЛПНЩ, крім того за даними літератури, препарат призводив до зниження рівнів ТГ, ЗХ, апо-В [157, 158, 275]. Проте езетиміб та ломітапід є препаратами з вираженим гепатотоксичним ефектом, що відносять до групи орфанних препаратів, але обидва засоби схвалені Управлінням США з нагляду за якістю харчових продуктів, косметичних засобів і медикаментів (FDA) для лікування ГоСГХ [79, 230, 252, 275].

Новим класом препаратів у лікуванні СГХ є інгібітори PCSK9, у теперешній час існує чотири групи препаратів цієї групи: моноклональні антитіла (еволокумаб, алірокумаб, бокосизумаб, евінакумаб), антисмислові олігонуклеатиди (ALN- PCS), пептидоміметики (рекомбінантний аднексин) та малі молекули – інгібітори (SX- PCSK9) [166, 167, 255, 277, 296, 303, 337, 367].

Алірокумаб («Пралуент» реєстраційне посвідчення UA/15348/01/01) призводить до збільшення кількості рецепторів ЛПНЩ на поверхні гепатоциту, що обумовлює взаємодію останніх із циркулюючими ЛПНЩ і сприяє зниженню рівня останніх.

Еволокумаб є найбільш вивченим препаратом, регулярна терапія даним засобом сприяла досягненню цільових рівнів ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, більше того препарат виявив високу ефективність у всіх хворих на ГСГХ, незалежно від типу

мутації [78, 277, 299, 306, 309, 354]. Сьогодні можливою є терапія Еволокумабом («Репата» реєстраційне посвідчення UA/17010/01/01).

У лютому 2021 року FDA схвалив застосування евінакумабу – інгібітора ангіопоетинподібного білка 3 (ANGPTL3), як додаткового до інших методу зниження рівня ЛПНЩ у пацієнтів із ГоСГХ. Евінакумаб сприяє зниженню рівня ЛПНЩ незалежно від функціоналу рецепторів ЛПНЩ [369].

Інклізіран (ALN-PCSSc) це синтетична інтерферуюча РНК, що зв'язує специфічні рецептори у печінці і діє шляхом інгібування синтезу PCSK9. Інклізіран продемонстрував високу ефективність у зниженні рівня ЛПНЩ [297].

У клінічних випадках із ГоСГХ та тяжким перебігом ГСГХ доцільно застосовувати програмний аферез ЛПНЩ – екстракорпоральне видалення ЛПНЩ з плазми периферичної крові, як додатковий метод лікування [79, 98, 111]. Однак даний метод має низку недоліків, зокрема важкодоступність для пацієнта, необхідність спеціалізованого обладнання та кваліфікованого персоналу [98, 270].

У пацієнтів, що не реагують на комбіновану гіполіпідемічну терапію існуючими засобами можливо проведення трансплантації печінки, однак проведення операції можливе до розвитку значних ССЗ. Трансплантація печінки призводила до вираженого та швидкого зниження рівня ЛПНЩ та стабільні знижені показники протягом тривалого часу спостереження [111, 312].

1.4 Особливості епідеміології та патогенезу НАСГ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) може мати вирішальне значення у пацієнтів із СГХ. НАЖХП є найпоширенішим хронічним, дифузним захворюванням печінки, яке характеризується накопиченням ліпідів більше 5 % від маси печінки або більше 5 % гепатоцитів, що мають ліпідні включення, за даними гістологічного дослідження та умови відсутності вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах (більше 20 г на день для чоловіків та більше 10 г на день

для жінок) вірусів гепатиту та інших специфічних причин [7, 11, 12, 27, 36, 86, 132, 171, 220].

У дослідженні Panagiotis A. та співавт. було досліджено 1633 пацієнта із встановленою гетерозиготною СГХ, з яких НАЖХП було встановлено у 24 % випадків [281]. В результаті проведеного порівняльного аналізу було виявлено, що поширеність НАЖХП у пацієнтів із ГСГХ не відрізняється від поширеності НАЖХП серед населення в цілому [281, 368]. Також Lugarì S. та співавт. вивчають поширеність і предиктори стеатозу печінки та її участь у формуванні серцево-судинного ризику у хворих на СГХ [247].

Згідно з епідеміологічними даними за останні 20 років поширеність НАЖХП серед населення працездатного віку збільшилася в 2,5 рази [101, 153, 171, 220]. У теперішній час розповсюдженість неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у пацієнтів з ожирінням становить до 30 % дорослого населення, та до 5 % серед дітей [35, 220, 226]. Відомо, що у країнах Європейського союзу та США 30 % хворих на НАЖХП протягом 8–10 років досягають стадії декомпенсації, а щорічно до 8 % усіх трансплантацій печінки виконують пацієнтам із ускладненнями НАСГ [12, 184]. Для хворих на НАЖХП найбільш частими причинами смерті є ССЗ – 13–30 % та смерть, що пов'язана із захворюванням печінки 2,8–19 % [12, 77, 184].

Встановлено, що захворювання не має популяційних, видових або географічних особливостей, може зустрічатися у кожному віці, проте розповсюдженість НАЖХП коливається в залежності від віку, статі та етнічної приналежності [77, 171, 239]. Даних щодо поширеності НАЖХП в Україні станом на тепер немає.

НАЖХП об'єднує спектр клініко-морфологічних форм з різним перебігом та прогнозом, починаючи від неалкогольного жирового гепатозу (НАЖГ), НАСГ, фіброзу (ФП) і цирозу печінки (ЦП) і закінчуючи розвитком гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [37, 99, 101, 108, 112, 113, 336].

НАСГ мультифакторіальна, прогресуюча стадія НАЖХП, що характеризується процесами запалення, фіброгенезу та асоціюється скороченою

тривалістю життя, підвищеним ризиком смертності та розвитком ускладнень у вигляді ЦП та КЦГ [181, 319, 322]. Також встановлено, що НАСГ може виникати через шість місяців після трансплантації, як у дітей так і дорослих пацієнтів [17,89].

У теперешній час не має єдиного встановленого етіологічного чинника виникнення НАСГ [5, 89, 108]. Серед основних факторів необхідно відмітити малорухливий спосіб життя, висококалорійне харчування із надмірним споживанням насичених жирів, рафінованих вуглеводів, цукру, у тому числі цукровмісних напоїв, надмірне вживання фруктози і західна дієта, що корелюють зі збільшенням маси тіла, ожирінням та розвитком НАЖХП [91, 94, 107]. Доведено, що довготривале вживання фруктози підвищує ризик розвитку НАСГ і вираженого ФП [12, 189].

Згідно з дослідженням Gagginі M. підвищена кількість ліпідів у складі тканини печінки із зниженою або нормальною кількістю вісцерального жиру має більш несприятливий ефект у порівнянні із зниженою або нормальною кількістю жиру в гепатоцитах та збільшеної кількості вісцерального жиру [77]. Сьогодні НАСГ розглядається в контексті печінкового прояву метаболічного синдрому (МС), що може бути зумовлений вісцеральним ожирінням, інсулінрезистентністю (ІР) (індекс НОМА-ІР>5), гіперхолестеринемією), артеріальною гіпертензією (АГ) [107, 108, 310, 364]. Проте зазначені фактори не є обов'язковими для всіх пацієнтів і широко коливаються у світі [107, 171, 288]. ЦД, МС, ожиріння та НАЖХП мають загальні патогенетичні механізми, вони можуть поєднуватись та потенціювати розвиток один одного [45, 155].

Незалежними предикторами розвитку та прогресування НАСГ є жіноча стать, вік понад 45 років, поєднаний перебіг із ЦД 2-го типу, патологічне центральне ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ)>28 кг/м²), генетична схильність, збільшення активності аланінаміотрансферази (АЛТ) вдвічі. Виявлення двох і більше факторів свідчить про високий ризик ФП [32, 171]. Відомо, що

поширеність НАЖХП у хворих з ІМТ більше 30 кг/м^2 досягає 80 %, а у осіб із нормальними показниками ІМТ поширеність НАЖХП до 16 % [32, 115, 116].

Полегшене потрапляння вільних жирних кислот (ВЖК), що зумовлене центральним ожирінням, пояснюється даними порталної теорії, зокрема сальникові та мезентереальні адипоцити здатні продукувати більшу кількість неестерифікованих жирних кислот у порталну вену, за рахунок більшої ІР при порівнянні із ліпоцитами підшкірної жирової клітковини. Вісцеральні адипоцити продукують більшу кількість прозапальних цитокінів, що призводить до печінкового та системного запалення [77, 211, 323].

Окрім загальноприйнятих факторів ризику існують супутні захворювання на фоні яких можливий розвиток НАСГ: синдром полікістозних яєчників, ліподистрофія, синдром Вебера – Крисчена, тривале паратеральне харчування, голодування, обхідні анастомози шлунка, аерозолі органічних розчинників, гіперлептинемія, алкогольна хвороба печінки, медикаментозна хвороба печінки, жировий гепатоз на фоні HCV-інфекції, гемохроматоз, холестатичні та аутоімунні захворювання гепатобілярної системи, целиакія, хвороба Вільсона – Коновалова, а-/гіпобеталіпопротеїнемія [32, 41, 108, 114]. Окремим кластером, що призводять до НАСГ є ятрогенні чинники: дилтіазем, антиретровірусні препарати, тамоксфен, аміодарон [32, 41].

Доведена спадкова схильність у розвитку та прогресуванні захворювання, зокрема дефекти β -окислення, зміни у структурі мітохондріальної ДНК, наявність певних локусів антигенів системи HLA, гетерозиготи C282Y, можуть визначати прогресування НАЖХП [86]. Також відомі генетичні фактори розвитку та прогресування НАЖХП, зокрема була ідентифікована асоціація з геном PNPLA3, який вважається модифікатором тяжкості захворювання по гістологічному спектру, ген TM6SF2 є модифікатором захворювання і може знайти клінічне застосування в стратифікації ризику захворювання печінки в порівнянні із ССЗ. Доведено, що поліморфізм гена PNPLA3, алель rs738409 впливає на патоморфологічну картину і фіброгенез у дітей та підлітків з ожирінням [107, 108, 355].

Станом на сьогодні не має єдиної патогенетичної теорії виникнення НАЖХП та її трансформації у НАСГ, проте однією з глобальних гіпотез патогенезу НАСГ є «гіпотеза багаторазових ударів», у якій основну роль надають МС, ІР та прозапальному процесу, що виникає під дією біологічно активних протеїнів та імунних компонентів [6, 13, 29, 107, 108]. Вважається, що ідентичність багаторазових «ударів» має індивідуальний характер у кожного хворого, проте не зважаючи на етіологічні чинники стеатозу в патогенезі запальні та некротичні зміни мають універсальний характер [41, 88, 93, 156]

На початковому етапі відбувається формування стеатозу тканини печінки на тлі метаболічних порушень, ІР. Наступний, «удар» полягає у формуванні НАСГ на тлі окисного стресу, прозапальної реакції, мітохондріальної дисфункції, активацією цитохрому Р450 [27, 77, 101, 133, 236]. При подальшому прогресуванні патологічного процесу настає «удар», який пов'язаний із фіброзом тканини печінки.

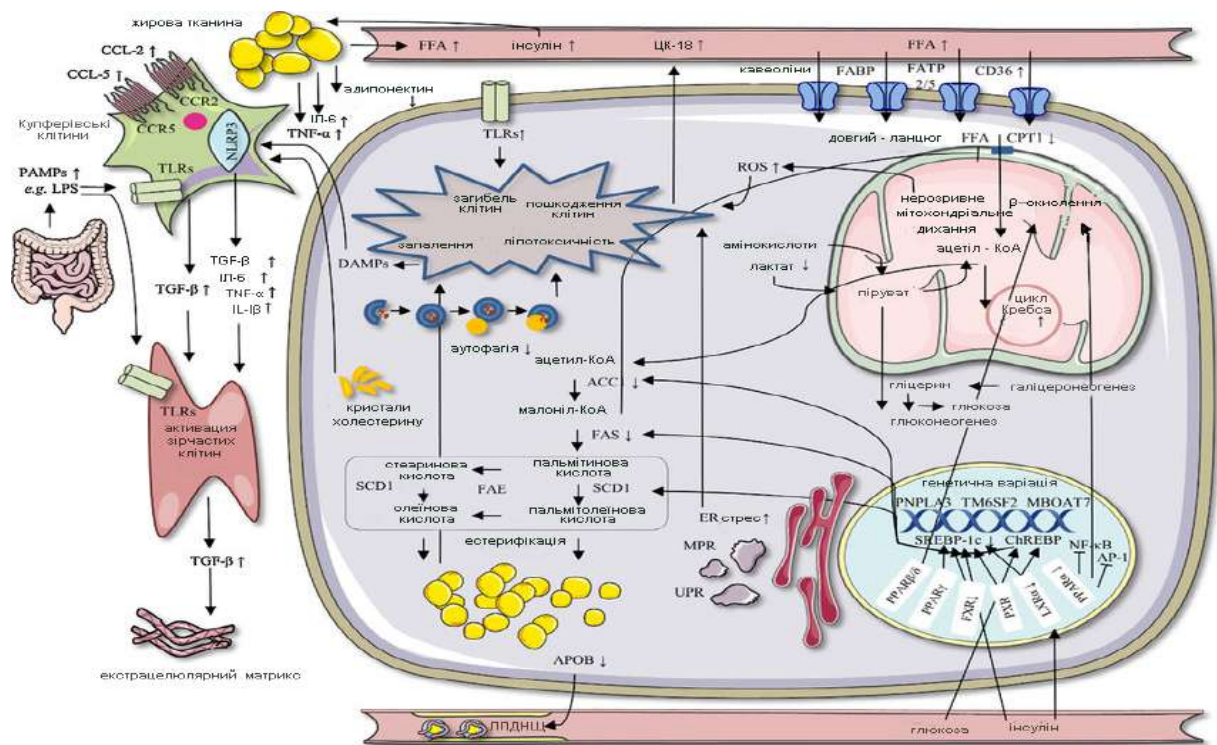


Рис. 1.4.1 Основні патогенетичні ланки НАЖХП

У результаті впливу факторів ризику адипоцитами вісцеральної жирової тканини відбувається надмірна секреція вільних жирних кислот, що є субстратом для формування атерогенних ліпопротеїнів і сприяє перешкоджанню зв'язування інсуліну із гепатоцитами, що потенціює розвиток ІР [45, 211, 222, 236]. Встановлено, що за умов стеатозу гепатоцитів створюються передумови для ліпотоксичності жирних кислот, які мають пряму та опосередковану деструктивну дію на внутрішньоклітинні структури. Опосередковано через активацію лізосомального шляху, гіперпродукції фактору некрозу пухлин (ФНП), що може призводити до активації апоптозу [114, 258, 269, 276]. Токсичний та пошкоджувальний вплив ВЖК на гепатоцит має пряму залежність від стану гепатоциту та його імунологічного статусу, мітохондріального β -окиснення, активації альтернативних шляхів утилізації ВЖК, стану антиоксидантних систем (рис 1.4.1) [114, 269, 348].

Печінка депонує ліпіди в обмеженій кількості, але невелика кількість гепатоцитів, які "навантажені" ліпідами впливають на функціональну активність за рахунок зниженої чутливості до інсуліну, здатності викликати реакцію запалення та в цілому зумовлює зниження метаболічної активності [12, 111, 283, 292]. Накопичення ліпідів у гепатоциті є провідним патогенетичним чинником розвитку метаболічного ураження печінки та печінкової ІР [58, 88, 77, 332]. За умов надлишкової кількості екзогенних ліпідів, ліпідів які були синтезовані, порушенні експорту ліпідних фракцій, порушенні процесу катаболізму у гепатоциті розвивається стеатоз печінки (СП) [77, 108, 348]. СП характеризується зниженим печінковим мітохондріальним окисненням, пошкодженням мембран мітохондрій продуктами перекисного окислення ВЖК та зменшеним виведенням ТГ з гепатоцитів у результаті зниженого синтезу транспортних ліпідів ЛПВЩ [8, 91, 332]. У результаті порушення бета-окиснення нестерофіковані ЖК депонуються в тканині печінки з наступною естерифікацією в ТГ, які безпосередньо накопичуються в гепатоциті у вигляді краплин [2, 140, 147].

Формування НАСГ відбувається за рахунок окисного стресу, де центральна роль відводиться реактивним формам кисню [18, 48, 108, 282]. Дослідницька група, на чолі з Chalasani N. виявили підвищені рівні окисних ЛПНЩ та тіобарбітурової кислоти у хворих на НАСГ, що виявляє системні ознаки перекисного окиснення ліпідів, яке було підтверджене результатами біопсії. Згідно із сучасними уявленнями, «ліпотоксичність» ліпідів у гепатоцитах разом із окислювальним стресом, пошкодженим ендоплазматичним ретикулумом призводять до активації сигнальних шляхів, яка відбувається за участю Toll-рецепторів, (Toll-like receptors, TLRs), у тому числі реактивних форм кисню N-термінальна кіназа та нуклеарний фактор κB (NF-κB), що активують TLRs і є важливим моментом трансформації стеатозу в стеатогепатит і цироз печінки [50, 76, 82, 84, 112, 117]. Так, в експериментальному дослідженні була встановлена головна роль TLR-4 купферовських клітин у розвитку НАСГ, коли руйнування рецепторів запобігало розвитку НАСГ [22, 117, 282].

Відома важлива участь ядерних рецепторів, що активують проліферацію пероксисом (PPAR). Експериментальні дані свідчать, що у мишей послаблення активності стеатогепатиту зв'язують із надлишковою експресією PPAR, що пов'язано із перерозподілом жирних кислот із печінки та жирової тканини [91, 92, 106]. Експресія PPAR пригнічує оксидативний стрес, а протизапальна дія опосередковано впливає на адипокіни, що сприяє пригніченню ФНП, який має цитотоксичний ефект та призводить до альтерації гепатоцитів та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), які синтезовані макрофагами та купферівськими клітинами, що в свою чергу посилює ІР та пригнічує антиліпогенну дію адипокінів, і разом із MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) підтримує процеси запалення [91, 92, 114, 282, 284, 358].

Встановлено, що гіперпродукція ФНП-α та ІЛ-6 призводить до більш тяжкого пошкодження печінки, а також у хворих на цироз прямо корелює із класом цирозу згідно з Chald-Pugh. [84, 91, 313]. Печінковий рецептор LXR-α виконує функцію холестеринового сенсору, який активується при надмірній кількості холестерину в гепатоциті та інших типах тканин. Він призводить до

індукції SREBP-1C, ацетил-КоА карбоксилази, синтетази жирних кислот, що в свою чергу призводить до ініціації ліпогенезу de novo з формуванням стеатозу, а також індукує транскрипцію через рецептор X- α (RXR- α), печінкового гена SDC-1, який відповідає за продукцію жирних кислот [22, 45, 91, 164].

Під час апоптозу клітини утилізуються власними макрофагальними тільцями гепатоцитів, тому запальної реакції не відбувається [16, 160]. Проте тривалий апоптоз сприяє формуванню стерильного запалення [32]. Таким чином печінкові трансамінази не реагують на запалення, яке залишається не діагностованим, але печінка продовжує втрачати паренхіму. Серед пацієнтів, у яких протягом тривалого часу зберігається синдром цитолізу «невідомого походження» в 20–32 % виявляють НАЖХП [12, 32, 107].

На фоні оксидативного стресу, хронічного запалення та накопичення продуктів ПОЛ в гепатоцитах прогресують білкова та жирова дистрофії, що призводить до порушення морфологічної структури клітини з наступним розривом клітинної мембрани та виходом ліпідів в інтерстиціальний простір із формуванням перивенулярного фіброзу [88, 172]. При продовженні прогресування та відсутності компенсації патологічного процесу відбувається формування хибних часточок, тобто сполучнотканинних септ, формування ішемічних та мостоподібних некрозів, що в результаті призводить до формування цирозу печінки [35, 88, 171]. Відомо, що при тривалому, безпервному прогресуванні патологічного процесу загроза виникнення криптогенного цирозу становить 20 % [32, 171].

1.5 Методи діагностики НАСГ

Зважаючи на малосимптомність НАСГ на початкових стадіях суттєво ускладнюється своєчасне звернення пацієнтів до лікарів первинної ланки та безпосередньо діагностику захворювання. Також діагностика ускладнюється тим, що захворювання є «діагнозом виключення» і полягає у виключенні всіх

специфічних причин [12, 32, 57, 107]. Скринінг НАЖХП здебільшого не проводиться, на підставі низької прогностичної значущості. Проте ефективним є обстеження хворих високого ризику (вік > 50 років, ЦД 2-го типу, або МС) [19, 107, 171]. Діагностичний пошук необхідно проводити із виявленням у пацієнта безсимптомного підвищення печінкових ензимів; наявності постійної гепатомегалії та/або виявлення гепатомегалії за даними радіологічного дослідження із виключенням усіх причин, що призводять до її виникнення [11, 45, 112, 135].

На перший план клінічної картини НАСГ виходять різні метаболічні порушення, зокрема вісцеральне ожиріння, ІР, дисліпідемії (ДЛ). Характерною скаргою є астеновегетативний синдром – швидка втомлюваність, відчуття тяжкості та/або дискомфорту в правому підребер'ї [107, 108, 220]. При фізикальному огляді виявляється гепатомегалія, безболісна під час пальпації, зі структурою, яка залежить від стадії захворювання (тістувата або щільна) [40, 107].

Неінвазивна оцінка НАСГ характеризується виявленням за даними біохімічного дослідження сироватки крові підвищення активності печінкових ферментів АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, але треба зауважити, що вираженість цитолітичного синдрому не є обов'язковими і не завжди корелює із тяжкістю перебігу захворювання [25]. Діагностичним критерієм, що дозволяє запідозрити НАСГ є ДЛ, зокрема підвищення рівня ЗХ, ЛПНЩ, ТГ > 1,7 ммоль/л, зниження рівня ЛПВЩ менше 1,2 ммоль/л для жінок та 1,0 ммоль/л для чоловіків [18, 19].

Для неінвазивної оцінки морфологічного стану тканини печінки використовують ряд тестів [19, 48], відомий FibroMax тест розглядається, як неінвазивна альтернатива біопсії печінки, що дозволяє зменшити кількість проведення пункційних біопсій до 40 % [37, 48, 107, 108]. Steato-Scrin тест використовується для скринінгової діагностики пацієнтів різних груп та допомагає в оцінці рівня та ризику розвитку стеатозу та/або ФП [101, 363]. NASH-тест, який був опрацьований для відокремлення стеатозу від НАСГ у хворих на неалкогольний, за етіологією стеатогепатит [32, 101, 363].

Виявлення ФП можна здійснювати за допомогою NAFLD Fibrosis Score, яка була розроблена для хворих на НАЖХП, базується на шести показниках (вік, ІМТ, гіперглікемія, кількість тромбоцитів, рівень альбуміну, індекс де Рітиса) і може бути розрахований онлайн (<http://naflscore.com>) [108, 363].

З огляду на інструментальні методи дослідження найбільш доступним є ультразвукове дослідження (УЗД) печінки в стандартному та В-режимі, яке використовується у щоденній рутинній практиці [36, 101]. Чутливість УЗД становить 60-94 %, однак залежить від ступеня стеатозу [32, 163]. За результатами УЗД виявляють неоднорідність ехо-структури печінки, дифузну гіперехогенність, дистальне затухання ехо-сигналу. У хворих на НАСГ виявляється «яскрава печінка» та «розмитість судинного малюнка» [30, 36, 52, 163]. За ехо-структурою тканина печінки схожа за тканину нирки, визначення печінково-ренального індексу кількісно виявляє тяжкість стеатозу із нижньою межею 5 % [30, 32, 163]. У дослідженні Tarantino та співавт. виявили, що під час УЗД подовження довжини довжика селезінки >116 мм прогнозує НАСГ [32, 99, 100].

Альтернативним варіантом сьогодні, є використання комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) печінки, зокрема з використанням фазового контрастування, яке дозволяє провести кількісну оцінку жирової інфільтрації, виявити зниження рентгенщільності тканини печінки на 3-5 НУ, та підвищення щільності печінкових судин, в першу чергу ворітної вени у порівнянні із тканиною печінки [36,100]. Але дослідження КТ та МРТ більш чутливе при фокальних відкладеннях ліпідів, а інформативність методів зменшується при підвищенні ступеня стеатозу.

Специфічним для НАСГ інструментальним методом дослідження є еластографія (перехідна еластографія). Дослідження ґрунтується на застосуванні додаткового датчика ехо-ультразвуку, який виявляє жорсткість тканини по всій поверхні печінки [32, 101]. Згідно з даними наукових джерел, існує позитивна

кореляція між жорсткістю печінки та ступенем фіброзу тканини печінки у хворих на НАСГ [32, 163]. Недоліками дослідження є обмежене застосування у пацієнтів із асцитом, вузькими міжреберними проміжками, абдомінальним ожирінням [37, 163].

У теперешній час із УЗД досліджень найбільшою доказовою базою вволодіє транзиторна еластографія, що виконується на апараті FibroScan [35, 37, 112]. Відомо, що "FibroScan" шляхом комп'ютерного аналізу відображених вібраційних імпульсів надає інформацію про стан тканини печінки на всіх стадіях фіброзу (F0-F4), відтворюванність методу до двохсот разів вище, за біопсію. Проте низка факторів знижують ефективність процедури, зокрема ІМТ > 35 кг/м², виражений стеатоз та цитолітичний синдром [36, 118, 171, 331].

Центральним методом діагностики НАСГ є пункційна біопсія печінки, яка вважається «золотим стандартом», проте цей метод інвазивний і має ряд недоліків [8, 36, 86, 107, 171, 234]. Існує ризик помилкової оцінки за умов забору матеріалу з неураженої ділянки та/або неякісного забору матеріалу. Опираючись на дані біопсії неможливо оцінити процес у динаміці, оскільки констатується морфологічний стан тканини на момент біопсії і досліджується 1/500 000 частина органа, а результат залежить від інтерпретації патоморфолога [8, 37]. Відомий факт, що при вивченні гістологічних зрізів парних біопсій хворих на НАСГ розбіжності визначення стадії фіброзу були у 26 % випадків [37, 175].

Гістологічне дослідження тканини печінки дозволяє оцінити морфологічний стан печінки, виявити наявність запалення та ділянок некрозу, визначити вид жирової дистрофії та локалізацію відносно гепатоциту, ступінь фіброзу, стеатозу, що в результаті надає можливість провести диференційний діагноз та остаточно обрати персоніфікований шлях лікування [18, 175].

Сьогодні відомий ряд специфічних біологічних маркерів, що дозволяють в комплексному підході діагностики: фрагменти цитокератину-18 (ЦК-18) в сироватці крові є показовим та якісним біомаркером НАСГ, специфічність

методу 83,7 %, чутливість 70 % AUROC-0,71, тому NAFLD guidelines вважає його перспективним та рекомендує даний тест з метою виявлення хворих із НАЖХП; ІЛ-6 є незалежним предиктором розвитку НАСГ та ФП [11, 16, 32, 39, 45, 210, 217, 224, 238, 248, 250, 260, 313, 344, 359].

1.6 Сучасний підхід до лікування пацієнтів з НАСГ

У дослідженні Scivali R. та співат. було продемонстровано, що у 26 хворих, які мали молекулярно-генетичний підтвержений діагноз СГХ з НАЖХП, що знаходились на лікуванні інгібітором PCSK9, наприкінці терапії було виявлено значне покращення маркерів стеатозу печінки [312]. Однак, у теперешній час не існує заснованої на доказах медикаментозної терапії НАСГ [143, 171]. Лікування спрямовано на корекцію метаболічних розладів, зниження маси тіла, зменшення ІР та ПОЛ в гепатоцитах, що сприяє підвищенню якості життя (ЯЖ) пацієнтів, знижує летальність від розвитку ускладнень, зокрема ЦП та ГЦК [108, 143, 325].

- Модифікація повсякденного способу життя та дієтотерапія

Першою та основною ланкою лікування НАСГ є немедикаментозний етап. Відносно невелике зниження маси тіла (на 5-10 %), при ожирінні сприяє зменшенню кількості жиру в тканині печінки і поліпшенню гістологічної картини, що дозволяє подолати ІР [108,171,189,366]. Високоєфективним методом є гіпокалорійна дієта із персоніфікованим розрахунком калоражу [302, 330]. Цільове зниження маси тіла на 7 – 10 %, бажаний ІМТ<25 кг/м², але достовірним вважається зменшення окружності талії (ОТ) до<80 см у жінок та<94 у чоловіків [107, 108, 366]. Важливо збільшувати кількість омега-3 / омега-6 полінасичених жирних кислот (ПНЖК) в щоденному раціоні [93, 278].

Наступним етапом лікування є поступове підвищення фізичної активності, розпочинаючи з аеробного навантаження і поступовим включенням силового блоку [35, 37, 108]. Фізичні навантаження слід вводити три – чотири рази на тиждень не менше за 200 хвилин на тиждень та досягненням частоти серцевих скорочень до 60-75 % від вікового максимуму. Зміни стилю життя важливі в будь-якій спробі позитивно вплинути на перебіг НАСГ [35, 143, 189].

- Лікування метаболічних станів

Відомо, що ожиріння, ЦД 2-го типу та ДЛ є основними патологічними станами, що асоційовані із НАСГ, тому лікування та профілактика направлені на корекцію дисметаболізму, що запобігає прогресуванню НАСГ, зменшенню вираженості ІР, зменшенню активності печінкових ензимів, стеатозу.

Хворі із ДЛ повинні отримувати статинотерапію. Згідно з дослідженнями з аторвастатином виявили поліпшення гістологічної картини тканини печінки на тлі застосування статинотерапії [186, 198].

- Хірургічне лікування

У пацієнтів із патологічним ожирінням на початкових стадіях захворювання доцільна бариатрична (метаболічна) хірургія. Так, за даними мета-аналізу Mummadi і співат., було виявлено, що перебіг сеатозу, стеатогепатиту та фіброзу покращувався або повністю зникав. [35, 176].

Резюмуючи вищесказане, необхідно зазначити, що проблематика ведення пацієнтів з коморбідною патологією СГХ та НАСГ є сучасним, актуальним питанням, адже захворювання має низку ідентичних ланок патогенезу та виражений системний характер, що впливає на перебіг захворювання і ЯЖ. Проте, не зважаючи на поширеність захворювань, сьогодні немає остаточної думки щодо патогенезу та алгоритму фармакотерапевтичного ведення пацієнтів з поєднаною патологією СГХ та НАСГ.

Генетичні мутації, що зумовлюють функціональну нездатність рецепторів до ліпопротеїнів, призводять до кумуляції атерогенних фракцій у периферичних

судинах та раннього, агресивного розвитку ССЗ [174,193]. Накопичення ліпідів у гепатоцитах призводить до активації процесів ПОЛ, порушення мітохондріального матриксу, розриву гепатоцитів, активації апоптозу та розвитку хронічного, стерильного запалення та втрати паренхіми печінки [211, 229]. Субклінічний, олігосимптомний перебіг захворювання призводить до важкого прогресування патологічного процесу з розвитком ускладнень, що зумовлює часті кардіоваскулярні та цереброваскулярні катастрофи [35, 107].

Таким чином, отримані дані літературного огляду стали підставою для розробки патогенетично обґрунтованого гіполіпідемічного лікування пацієнтів на СГХ із НАСГ. Зважаючи на поширеність патологій, необхідно проявляти максимальну насторогу щодо захворювань у пацієнтів з факторами ризику, своєчасно проводити діагностику та ранній початок комплексного лікування, що в подальшому сприятиме доброякісному перебігу захворювань та високим показникам ЯЖ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Виявлення та лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 3. С. 146-151 (Особистий внесок – огляд літератури; узагальнення та підготовка статті).

2. Мазніченко Є.О. Скринінг і лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 27–28 квітня 2017р. Одеса, ОНМедУ, 2017. С. 76-77.

3. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Рання діагностика сімейної гіперхолестеринемії. *Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Запоріжжя, 26-27 жовтня 2017 р. Запоріжжя. 2017. С. 36.

4. Bondar V., Chernyshova K., Kobeleva H., Tbileli V., Maznichenko I. Genetic Stratification of Cardiovascular Risk in Patients with Arterial Hypertension. *AHA Council of Hypertension: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, 14-17 вересня 2017 р. Sun-Francisco, USA.*

5. Якименко О.О., Єфременкова Л.Н., Закатова Л.В., Клочко В.В., Кравчук О.Є., Богдан Н.М., Мазніченко Є.О., Мариновська І.В. Поліморбідність у осіб з метаболічний синдром. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: мат. X Науково-практичної конференції, Тернопіль, 5–6 жовтня 2017 р. С. 53.*

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Дисертаційна робота виконана на клінічних базах ДВНЗ – Одеського національного медичного університету, Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ на базі кардіологічного та кардіохірургічного відділень, КУ центру первинної медико-санітарної допомоги № 20 м. Одеса, КУ центру первинної медико-санітарної допомоги № 5 м. Одеса у 2016–2018 рр.

Дисертаційна робота містить багаторівневий цикл комплексного обстеження та лікування хворих, який складався з трьох основних етапів проспективного та ретроспективного нагляду.

Для досягнення мети і вирішення поставлених задач на першому етапі проводилась селекція хворих, був проведений ретроспективний аналіз лабораторних показників 968 хворих. Після аналізу історій хвороб, бесіди, хворим у кількості 367 було проведено фізикальний огляд з подальшою селекцією до дослідження 108 пацієнтів з клінічними ознаками характерними для СГХ із НАСГ.

Для формування груп дослідження були розроблені критерії включення: хворі із клінічними ознаками СГХ із НАСГ, віком 18-70 років (незалежно від статі), які мали 3 і більше балів згідно діагностичними критеріями Dutch Lipid Clinic Network; ранній розвиток ССЗ; ранній розвиток атеросклеротичного ураження церебральних/периферичних артерій; рівень ЛПНЩ > 4,5 ммоль/л.

До дослідження не залучали осіб, які мали критерії виключення: пацієнти, які мали супутню соматичну патологію шлунково-кишкового тракту, в тому числі зі сторони інших органів та систем, що могли впливати на результати обстеження, а також хворі, які зловживали алкоголем, приймали гепатотоксичні препарати, вагітні та жінки у період годування груддю, хворі із виявленою

вторинною гіперхолестеринемією, пацієнти з ознаками аутоімунного, вірусного або токсичного гепатиту, пацієнти, які перенесли гострі стани (інфекції, гострий інфаркт міокарда, травми, операції) у період менше двох місяців до початку обстеження, хворі із протипоказаннями до проведення лікування.

Пацієнтів було розподілено на три групи, шляхом "простої рандомізації" методом конвертів [53]: першу групу склали $n=35$ хворих (з яких жінок складало 19 (54 %) та чоловіків 16 (43 %) відповідно) на СГХ із НАСГ, які отримували стандартну гіполіпідемічну терапію згідно з протоколом МОЗ, розувастатином (РОЗУКАРД®, ТОВ «Зентіва», Чешская Республика) внутрішньо, 20 мг/добу, постійно та та езетиміб («Ліпобон» ЗАТ ЕГІС, Угорщина) у дозі 10 мг щоденно, внутрішньо, незалежно від прийому їжі, постійно; другу групу склали $n=37$ пацієнтів (з яких жінок складало 19 (51 %) та чоловіків 18 (49 %) відповідно) на СГХ із НАСГ, які отримували внутрішньо, розувастатин 20 мг/добу і езетиміб 10мг.добу, постійно та додатково внутрішньо, омега-3 ПНЖК «Епадол нео» («Епадол нео», Київський вітамінний завод, ПАТ, м.Київ, Україна), 1000 мг, двічі на добу, курсом 90 діб; третю групу пацієнтів склали $n=36$ хворих на СГХ із НАСГ (з яких жінок складало 20 (55,5 %) та чоловіків 16 (44,5 %) відповідно), яким на тлі гіполіпідемічної терапії розувастатином 20 мг/добу та езетимібом 1-мг.добу, постійно додатково призначали комплексний гепатопротектор («Гепадиф», Глобал Фарм СП, ООО для "Валартін Фарма, ООО", Казахстан/Україна), внутрішньо, 2 капсули / тричі на добу, курсом 90 діб. Всі хворі проживали на території України не менше 10 років та мали європеїдне походження. Дизайн дисертаційного дослідження подано у додатку А.

Верифікація патологічних станів та соматичної патології здійснювалась згідно з класифікацією МКХ-10. Діагноз ГСГХ був виставлений на підставі клінічного керівництва групи експертів сімейної гіперхолестеринемії Національної ліпідної асоціації США «Сімейна гіперхолестеринемія: обстеження, діагностика і лікування дорослих і дітей» (2015) [194]; методичних рекомендацій Асоціації кардіологів України «Дисліпідемії: діагностика,

профілактика та лікування» (2011) [78]; Узагальненого керівництва з лікування сімейної гіперхолестеринемії Міжнародного фонду сімейної гіперхолестеринемії (2014) [225], Рекомендацій ESC/EAS для лікування дисліпідемій 2019: модифікація ліпідів для зниження серцево-судинного ризику: робоча група з лікування дисліпідемій Європейського кардіологічного товариства (ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (EAS) [111]. Діагноз НАСГ був виставлений на підставі Наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 [108] і адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014) [107], рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) (2016) [35].

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Всі обстеження були виконані відповідно до міжнародних стандартів етичної складової досліджень та взяття біоматеріалу.

На етапі рандомізації, що відповідало другому етапу, всім пацієнтам було пояснено мету й завдання дослідження, всі пацієнти були ознайомлені з "Інформаційною угодою" для участі в дисертаційному дослідженні. Для динамічного спостереження та проведення комплексного лабораторно-інструментального обстеження, пацієнтам було запропоновано розклад візитів на 45-у, 90-у добу та на 6 міс. від початку лікування.

2.2 Методи дослідження пацієнтів

До пацієнтів було застосовано такі методи дослідження: опитування та збір клініко – анамнестичних даних, оцінка критеріїв включення / виключення, детальний збір анамнезу супутньої патології, медикаментозної терапії протягом останніх 45 діб.

Антропометричні дані визначали шляхом вимірювання зросту, ваги, довжини об'єму талії, визначення ІМТ за формулою Кеттле.

Лабораторно-інструментальні методи обстеження проводились згідно з Наказом МОЗ України № 564 Уніфікований клінічний протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Профілактика серцево-судинних захворювань» [46] та Наказом № 271 МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» [99].

Проводився контроль наступних лабораторних показників: загального аналізу крові (ЗАК), загального аналізу сечі (ЗАС), аналіз калу на приховану кров, біохімічних показників крові: активності печінкових ферментів АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ, вмісту білірубину та його фракцій, тимолової проби, ЗХ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, коефіцієнта атерогеності (КА), загального білка та його фракцій, фібриногену, протромбінового індексу (ПТІ), загального білка та його фракцій, сечовини, креатиніну, креатинфосфокінази (КФК), тиріотропного гормону (ТТГ), глікованого гемоглобіну (HbA1c), глюкози крові натщесерце, зокрема визначали маркери вірусних гепатитів В та С за допомогою методу ПЛР: ПЛР–HBVDNA, ПЛР–HCVRNA.

Всім пацієнтам було проведено інструментальне дослідження з оцінки функціонального стану міокарду: ехокардіографія серця (ЕхоКС), електрокардіограма (ЕКГ), стану печінки: УЗД печінки, еластографія, з метою виключення ознак портальної гіпертензії проводили фіброгастродуоденоскопію.

Для виключення прихованого, хронічного вживання алкоголю використовували тест "Сітка LeGo" в модифікації Жарикова О.Б. До тесту входять такі показники: дефіцит маси тіла, транзиторна АГ, тремор, полінейропатія, телеангіоектази, пальмарна еритема, гіперемія обличчя з розширеною сіткою шкірних капілярів, гепатомегалія, гіпертрофія привушних залоз, контрактура Дюпюїтрена, сліди травм, опіків, кісткових переломів. Виявлення від 1 до 3 ознак цього тесту свідчило на користь вживання алкоголю в малих дозах, а при виявленні 7 і більше ознак результат вказував на систематичне вживання алкоголю [57].

Для оцінки якості життя, використовувались опитувальники MOS SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) та розроблений опитувальник MQLFS (Modified Questionnaire Quality of Life for patients with Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis) [23,44,47,103].

2.2.1 Методи лабораторного обстеження. Загальноклінічне дослідження.

Для проведення ЗАК використовувалась венозна кров, визначення показників периферичної крові проводилась на аналізаторі Celltac Es Automated Hematology Analyzer MEK-7300K (Nihon Kohden, Японія 2017).

Забір біологічного матеріалу для ЗАС виконувався самостійно пацієнтом, після роз'яснення правил забору сечі у нестерильний контейнер. Визначення показників сечі відбувався на аналізаторі Clinitek Status + Analyzer, Siemens Healthcare Diagnostic Inc. (США, 2011).

Біохімічні дослідження. Рівень загального білка визначався колориметричним методом за кінцевою точкою та Біуретової реакції; рівень альбуміну оцінювали за колориметричним методом за кінцевою точкою з бромкрезоловим зеленим; АЛТ, АСТ колориметричним методом за Райтманом-Френкелем; ГГТ, КФК кінетичним колориметричним методом, білірубін та його фракції, тимолова проба за колориметричним методом за кінцевою точкою; ЛФ визначали за кінетичним колориметричним з діетаноламіном методом; креатинін колориметричним методом за кінцевою точкою з лужним пікратом, сечовина визначалась кінетичним, двохточковим методом.

Дослідження вуглеводного обміну. Глюкоза визначалась в периферичній крові колориметричним іонообмінним методом, натщесерце. HbA1 визначався згідно зі стандартними методиками колориметричним методом за кінцевою точкою з гексокіназой.

Дослідження ліпідного спектру сироватки крові. ЗХ оцінювався за методом преципітації, колориметричним за кінцевою точкою, ферментативним;

ЛПВЩ та ТГ колориметричним за кінцевою точкою, ферментативним методом; ЛПНЩ методом преципітації з полівінілсульфатом. Розрахунок КА здійснювався за формулою: $КА = 3X - ЛПВЩ / ЛПВЩ$, при референсному значенні 2,86–4,46.

Всі біохімічні дослідження були проведені із використанням автоматичної тест-системи Beckman Coulter (США, 2007).

Дослідження коагуляційних властивостей крові. Кількісне визначення рівня фібриногену в плазмі крові було проведене за методом Клауса; протромбіновий тест базувався на визначенні тромбопластину (фактор ІІІ, тромбокіназа) та протромбінового часу (час утворювання фібрину в плазмі крові в присутності оптимальної кількості кальцію та надлишку тканинного тромбопластину, за допомогою коагулометра Dade (Германія, 1999).

Імунологічне дослідження. З метою оцінки тиреоїдного статусу було проведене кількісне визначення ТТГ в сироватці крові на аналізаторі IMMULITE 1000 DPC (США, 2005) з застосуванням тесту "ТТГ третьої генерації" за стандартною методикою. Референсні значення до 4,0 мОд/л.

Концентрацію ІЛ-6 визначали імунохімічним методом із електрохемілюмінісцентною детекцією (ECLIA) з периферичної, венозної крові з використанням тест-системи IMMULITE 1000 DPC (США, 2005), референсні значення 1,5-7,0 пг/мл. Визначення моноклональних антитіл ЦК-18 (Human cytokeratin ELISA, RayBiotech, США) визначали методом хемілюмінісцентного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора IMMULITE 1000 DPC (США, 2005), референсні значення до 75 Од/л.

Молекулярно-генетичне дослідження. Досліджуваний біологічний матеріал було отримано методом зішкрібка епітеліальних клітин ротової порожнини за допомогою одноразових стерильних зонд-тампонів-тупферів. Після проведення гігієни порожнини рота пацієнтові протягом 2 хвилин протирати внутрішні щічні поверхні, після чого зонд опускали в пробірку без транспортного середовища. Проби до виділення ДНК зберігали при $t = -18^{\circ}\text{C}$.

Виділення ДНК з отриманого біологічного матеріалу проводили за методом Деллапорт. Аналіз поліморфізму *SLCO1B1* rs4149056 (с.Т521С, р.Val174Ala, екзон 5) здійснювали методом алель – специфічної полімеразної ланцюгової реакції. Варіабельний нуклеотид розташовується на 3' – кінцевій частині праймера, при цьому Taq – полімераза із різною швидкістю подовжувала повністю комплементарний та частково некомплементарний матриці праймер. Синтез ДНК згідно зі стандартними методиками здійснювався за допомогою відповідних праймерів («Літех», Росія). Ампліфікація фрагменту виявлялась із використанням пари праймерів: 5'-TTGTTTAAAGGAATCTGGGTCA-3' – прямого, та зворотнього – 5'-GAGTCTCCCSTATTCCACGA-3'. ПЛР із 35 циклами проводили в наступних умовах: денатурація матричної ДНК для першого циклу 94 °С 120 с, денатурація при 94 °С протягом 20 с, отжиг 53,4 °С протягом 20 с. та розширення 72 °С протягом 22 с. ПЛР було проведено з використанням 10 мкл реакційноздібного розчину (10 мМ HCl, 50 мМ KCl, рН 9,0; 2,0 мМ MgCl₂; 200 мкМ кожного dNTP; 0,5 U Taq ДНК-полімерази; 200 нМ кожного праймера; 10 нг геномної ДНК шаблон) із додаванням флуоресцентної інтеркалюючої ДНК.

2.2.2 Методи інструментального обстеження хворих. Для дослідження структури печінки використовували УЗД, еластографію здвигової хвилі із визначенням жорсткості паренхіми печінки, з використанням апарату Toshiba Aplio 500, Японія (2013 р.). Для мінімізації впливу людського фактору та виключення варіабельності отриманих результатів усі УЗД проводилось одним кваліфікованим фахівцем.

Дослідження проводилось натщесерце за загальноприйнятою методикою [Іванов В.А., 2008] з використанням датчиків режимів В, М, 2PW, CFM 13; частотою 4 – 11 МГц. Оцінювалась форма печінки, контури, капсула, розміри, положення печінки (доступність акустичних хвиль, положення печінки відносно реберної дуги), структура паренхіми, судинний малюнок, звукопровідність (згасання ультразвуку за товщиною печінки в передньозадньому напрямку), ехо-

структуру (дрбінозернистість (1–2 мм), середьозернистість (2-4 мм), великозернистість (5 мм і більше), ехогенність (нормальна, знижена, підвищена) та проводили вимірювання гепаторенального індексу на однаковій глибині. Було проведено біометрію передньозаднього розміру при спокійному диханні пацієнта (оцінювали контур рівний/нерівний), передьонижній кут печінки (гострий/заокруглений). Ультразвукову доплерографію портальної вени було проведено відповідно до загальноприйнятої методики з урахуванням метаболічної активності органів травлення та селезінки.

Визначення ехогеності печінки, як головної сонографічної ознаки жирової інфільтрації, відбувалось шляхом порівняння ехогенності паренхіми печінки з еталоном ехогенності – кіркової речовини нирок. З метою визначення змін структури тканини печінки оцінювали звукопровідність печінки [Іванов В.А., 2008]. Для проведення розрахунку гепаторенального індексу під час УЗ – візуалізації правої долі печінки в положенні повздовжнього сканування, із сагітальним розташуванням датчика на серединно-ключичній лінії з виведенням у зріз правої нирки. Далі було обрано дві зони дослідження: "зона А" – розміром 3,5 x 4 см поблизу передньої поверхні печінки, з максимально можливою гомогенністю без включення біліарних трактів, судин; "зона В" – розміром 2 x 2 см, локалізувалась в кірковій речовині, поміж пірамід в правій нирці. В обраних зонах було зареєстровано цифровий гістографічний показник середнього рівня інтенсивності ехосигналу (MN). За формулою (Wenn M та ін., 2009) розраховували гепаторенальний індекс.

$$\text{ГРІ} = \text{MNA} / \text{MNB} \quad (2.2.2)$$

де MNA – середній рівень інтенсивності ехосигналу «зони А»;

MNB – середній рівень інтенсивності ехосигналу "зони В"

Критеріями стеатозу вважали: збільшення розмірів печінки, капсула печінки чітко не диференціюється, структура паренхіми дифузно нерівномірно

гетерогенна, збідніння судинного малюнка, підвищення ехогеності тканини печінки («біла печінка»). Для стеатогепатиту було визначено такі критерії: розміри печінки збільшені, капсула без чіткої диференціації, гіперехогеність ("яскрава печінка") печінки, зниження звукопровідності. Ступінь вираженості ультразвукових ознак оцінювали згідно з класифікацією С.С. Бацкова 1995р (Табл.2.2.2.1). Окрім вищезазначених параметрів додатково оцінювали стан жовчного міхура, підшлункової залози, нирки, селезінки та наявність або відсутність вільної рідини у черевній порожнині.

Таблиця 2.2.2.1

Ультразвукові ознаки сеатозу печінки

Фонографічна ознака	Ступень вираженості сеатозу			
	I	II	III	IV
Збільшення печінки	немає	незначно	помірно	значно
Візуалізація печінкових вен	не порушена	незначно погіршена	погіршена	різко погіршена
Дистальне затухання ехосигналу	не виражене	незначно виражене	помірно виражене	різко виражене
Гіперехогенність паренхіми печінки	незначно виражена	помірно виражена	значно виражена	різко виражена
Візуалізація діафрагмального контура	не утруднена	помірно утруднена	утруднена	значно утруднена
Ангіоархітектоніка печінкових вен	не порушена	не порушена	помірно порушена	значно порушена
Розширення діаметра печінкової вени	немає	немає	немає	є
Спленомегалія	немає	немає	немає	є

Для оцінки жорсткості тканини печінки була проведена зсувнохвильова еластографія та фіброеластометрія за допомогою апарата Toshiba Aplio 500, Японія (2013р.) відповідно до стандартних методик. Отримані результати кПа, IQR порівнювали згідно зі ступенем фіброзу за шкалою METAVIR із застосуванням шкали оцінки жорсткості печінки за Castera та ін. у кПа [52].

Інтервали значень еластичності печінки згідно стадії фіброзу за METAVIR:

- 1,5–5,8 кПа – F0 за METAVIR;
- 5,9–7,2 кПа – F1 за METAVIR;
- 7,3–9,5 кПа – F2 за METAVIR;
- 9,6–12,5 кПа – F3 за METAVIR;
- більше 12,5–F4 за METAVIR.

Електрокардіографічне дослідження проводилось у стані спокою, лежачи після 10 хвилинного відпочинку на 1-му, 2-му та 30-му візитах. Реєстрація ЕКГ проводилась апаратом "Heart Sreen 112 Clinic" (Угорщина, 2013р) у 12 стандартних відведеннях.

Ехокардіографічне дослідження серця проводилось за стандартною методикою [241] на апараті GE Vivid E9 (США, 2016р). Для оцінки стану серця визначали систолічний та діастолічний об'єм лівого шлуночка (ЛШ), товщину та масу міокарда, ударний обсяг і фракцію викиду (ФВ) ЛШ.

2.3 Терапевтичні підходи використані у дисертаційному дослідженні

2.3.1 Загальні рекомендації для пацієнтів з СГХ та НАСГ. Всім хворим було пояснені головні компоненти захворювань та надані рекомендації щодо модифікації способу життя. Пацієнтам було рекомендовано дотримуватись дієтотерапії, метою якої є зменшення вживання продуктів багатих на холестерин і трансжири. Були розроблені рекомендації щодо дієти, яка поєднувала комплекс заходів з урахуванням обох патологій, відповідно до основи дієтичних рекомендацій TLC (Therapeutic Lifestyle Changes – терапевтичні зміни способу життя) (табл. 2.3.1.1) [366].

Крім того пацієнтам було рекомендовано:

1. Кількість прийомів їжі 4 – 5, регулярні, в фіксований час;
2. Кулінарна обробка: парова, тушкована, запікання;

Дотримання достатнього питного режиму, відповідно до антропометричних особливостей;

3. Вилучити з раціону вживання полуфабрикатів (їжі швидкого приготування, ковбасні вироби)

Дієтичні рекомендації для хворих на ГСГХ із НАСГ

	Кількість порцій	Розмір та об'єм	Переважно	Обмежити	Вилучити
Злаки	6–8	<ul style="list-style-type: none"> • 30 г крупи • 1/2 тарілки каші 	хліб, рис, макаронні вироби, кукурудзяні пластівці	хліб, рис, макаронні вироби, кукурудзяні пластівці	тістечка, пироги, круасани, манна каша, рис, макаронні вироби, перловка, пшоно, посмажене борошно
Хліб і борошняні продукти	2–4	<ul style="list-style-type: none"> • 1 ламтик хліба 	хліб житній (з сіяного, обдирного борошна), пшеничний (з борошна 1-го, 2-го сорту), білково-висівковий, сухарі з пшеничного хліба, нездобне печиво, вчорашня випічка		листокове і здобне тісто, млинці
Овочі	4–5	<ul style="list-style-type: none"> • 1 тарілка різаних листових овочів • 1/2 тарілки приготовлених овочів • 170 мл овочевого соку без цукру 	свіжі, варені, морська капуста, гриби, кабачки	ріпа, бруква, шпинат, щавель	приготовлені в олії або вершках, грибні бульйони, редис капуста, часник цибуля, квашені, солоні і мариновані овочі, гриби
Фрукти	4–5	<ul style="list-style-type: none"> • 170 мл соку, середнього розміру фрукти • 1/2 чашки свіжих фруктів (заморожених) 	стигли, сезонні, солодкі і свіжі фрукти і ягоди, заморожені	сушені, желе, варення, щербет	кислі тверді фрукти, ягоди з жорсткими зернами (журавлина та ін.), халва

Продовження табл. 2.3.1.1

	Кількість порцій	Розмір та об'єм	Переважно	Обмежити	Вилучити
Солодощі	< 5 на тиждень	• До 1 ст. л цукру	некалорійні	сахароза, мед, фруктоза, глюкоза, шоколад	торти, морозиво, усі прянощі
М'ясо, риба	< 170 г	• 80–90 г приготованої риби /м'яса	телятина, баранина, м'ясо кроля, індички, птах без шкіри, заливне з відвареної курячої грудинки, заливне з мисом на овочевому бульйоні	пісна яловичина, свинина, баранина або морепродукти, молюски	гусак, качка, смажене м'ясо без попереднього відварювання, мозок, печінка, нирки, копченості, сосиски, саямі, бекон, дичина, реберця, хот-доги, м'ясні субпродукти, ікра, консервована риба, бульйони
Бобові	1–2 на тиждень	• 1/2 тарілки приготованої квасолі або гороху	все, включаючи соєвий білок		бобові бульйони
Молочні продукти, яйця	2–3	• 220–230 мл молока • 40–45 г сиру або твердого сиру	знежирене молоко і молочні продукти, яєчний білок або некруто до 3-х штук на тиждень, білковий паровий омлет	молоко, тверді сири, молочні продукти (сир) низької жирності, сметана в продуктах	сир, вершки, яєчний жовток, цільне молоко, йогурти, яйця виключити у вигляді інших страв
Соуси, приправи	2–3	• 1 ст. л. майонезу • 1 ч. л. олії • 2 ст. л. салатного оцту	оцет, кетчуп, гірчиця, соуси без жиру	олія, маргарин, майонез, салатні соуси	вершкове масло, важкі маргарини, пальмова, кокосова олії, смалець, соуси на основі яєчного жовтка
Горіхи, насіння	4–5 на тиждень	• 40–45 г горіхів • 2 ст л насіння		усі	кокос
Кулінарна обробка			приготування на грилі, пару, варене (пюре, суфле, кнелі)	печене	смажене

4. Не вживати солодоці, зокрема сахарозу та цукрозамінники;
5. Курячі яйця вживати без жовтка та приготовлені на пару;
6. Щоденний раціон має містити не менше 60 % овочів, зелені та стиглих фруктів;
7. Дотримуватись персоніфікованої щоденної енергетичної цінності.

Для розрахунку денного калоражу, для кожного хворого, індивідуально було розраховано денну потребу калорій, та зіставлено із активністю пацієнта, залежно від статі та ступеня активності. Розрахунок базового рівня метаболізму людини (Basal Metabolic Rate (BMR)) проводився за формулою Харріс-Бенедикта:

Для чоловіків:

$$\text{BMR} = 88,36 + (13,4 \times \text{маса тіла (кг)}) + (4,8 \times \text{зріст (см)}) - (5,7 \times \text{вік (роки)})$$

Для жінок:

$$\text{BMR} = 447,6 + (9,2 \times \text{маса тіла (кг)}) + (3,1 \times \text{зріст (см)}) - (4,3 \times \text{вік (роки)})$$

Для визначення загальної потреби в калоражі отриманий результат обчислення BMR множили на коефіцієнт відповідний до фізичного навантаження, слід зауважити, що у хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням остаточний обчислений калораж був зменшений на 15 %:

- Мінімальний рівень = BMR x 1,2
- Низький рівень = BMR x 1,375
- Середній рівень = BMR x 1,55
- Високий рівень = BMR x 1,725
- Дуже високий рівень = BMR x 1,9

Мінімальний рівень для хворих які не мають фізичного навантаження, низький рівень відповідає 1–3 фізичному навантаженню на тиждень, середній рівень – 3–5 навантажень, високий рівень – 5–6, а дуже високий рівень у випадку, коли фізичні навантаження є частіше ніж один раз на день.

Всім пацієнтам був рекомендований індивідуальний режим дозованих фізичних навантажень, однак щоденно пацієнт мав проходити не менше 5 000

кроків, щотижня 150 хвилин фізичних навантажень помірної інтенсивності або 75 хвилин високої інтенсивності.

2.3.2 Патогенетичне обґрунтування гіполіпідемічної терапії. Сучасна гіполіпідемічна терапія базується на застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази [10, 18, 26, 38, 54, 107, 151, 228], як препарати першої лінії, однак ряд досліджень вказують на плейотропність статинів, в тому числі гепатопротекторні властивості, однак існуючі дослідження обмежені кількістю вибірки та методологією, тому остаточної думки про гепатопротекторну роль статинів наразі немає. Метою гіполіпідемічної терапії є досягнення цільових рівнів атерогенних ліпопротеїнів – ЛПНЩ < 2,4 ммоль/л, а для хворих із дуже високим рівнем < 1,8 ммоль/л [46, 78, 170, 195, 356].

В експериментальних роботах було продемонстровано, що статинотерапія асоціюється з розвитком багатьох побічних реакцій зокрема міопатій різного ступеня вираженості [49, 53, 54, 267, 269, 293, 346, 365]. Дослідження Ланкін В.З. та співат. виявили, що підвищення активності АЛТ, АСТ у разі приймання статинів пов'язане з підвищенням проникності біомембран гепатоцитів, що може бути зумовлено процесами вільнорадикального окиснення у біомембранах гепатоцитів на фоні статинотерапії [31, 54, 90, 118, 249, 307, 316]. Необхідно зауважити, що інтенсифікація статинотерапії знижує рівень ЛПНЩ на 6 % ("правило 6"), що асоційовано з ризиком розвитку статин-індукованого гепатиту [18, 21, 26, 149].

З доступної літератури відомий позитивний вплив омега-3 ПНЖК на перебіг НАСГ в експериментальних дослідженнях та у клінічній практиці [24, 107, 247, 314, 340, 362]. Омега-3 ПНЖК мають протизапальну, гіполіпідемічну, антиагрегантну, мембраностабілізуючу, імуномодельюючу дію, завдяки здатності контролювати ліпогенез та гліколіз у тканині печінки шляхом регуляції транскрипції генів PPAR α , PPAR γ , SREBP-1 (Sterol regulatory element-binding protein), ChREBP (Carbohydrate response element binding protein), зокрема генів

відповідальних за продукцію прозапальних цитокінів ФНП та ІЛ-6 [2, 15, 22, 24, 59, 83, 202, 271, 273, 308, 315, 350, 362].

Експериментальні роботи із застосуванням омега-3 ПНЖК продемонстрували регрес стеатозу та стеатогепатиту у щурів з ожирінням та НАЖХП [332, 340]. Дослідження М. Саранні із застосуванням омега-3 ПНЖК виявило достовірне зниження рівня ТГ, активності АЛТ та АСТ і покращення сонографічних показників печінки [59]. Проте, дані щодо ефективності застосування омега-3 ПНЖК в клінічній практиці обмежені відсутністю рандомізованих, багатоцентрових досліджень [107, 144, 152, 201, 204, 240, 259, 351].

Впродовж останніх років все більше уваги приділяється комплексним, поліфункціональним та комбінованим фармакологічним засобам [27,29,38,102,107,246]. Безсумнівним є факт, що гепатопротектори посідають важливе місце в лікуванні НАСГ [39, 97, 104, 105, 150]. У разі диференційного ведення хворих на СГХ із НАСГ патогенетично обґрунтованим є використання гепатопротекторів, що мають у складі природні амінокислоти [15], та комплекс активних речовин, що впливають на декілька ланок патогенезу. Так, до складу діючих речовин «Гепадиф» входить: карнітину оротат 150 мг (що еквівалентно 73,8 мг кислоти оротової та 76,2 мг карнітину), антитоксичної фракції екстракту печінки 12,5 мг (що містить ціанокобаломіну не менше 0,000125 мг), піридоксину гідрохлориду 25,0 мг, аденіну гідрохлориду 2,5 мг, рибофлавіну 0,5 мг.

L-карнітин виконує головну роль у внутрішньоклітинному метаболізмі ліпідів шляхом транспорту довголанцюгових ЖК до мітохондріального матриксу гепатоцитів, що сприяє протекції від жирової дистрофії тканини печінки пригнічуючи внутрішньоклітинний адипоз шляхом підтримування «спалювання» жирів, окислення ЖК, яке призводить до зменшення накопичення жиру в гепатоциті та зменшує вміст холестерину в крові [334]. Шляхом інгібування синтезу церамідів та активності каспаз чинить захисну дію при апоптозі. Карнітинова система бере участь у процесах деградації ЖК, стероїдів, фосфоліпідів, дезінтоксикації органічних кислот та ксенобіотиків, видаленні біогенних шлаків із мітохондрій та є донатором оксиду азоту [96, 81, 104].

Максимальний обсяг синтезу ендogenous L-карнітину відбувається в печінці, тому метаболізм ЖК в інших органах залежить від синтезу останнього саме в печінці [36, 111]. Крім того, підвищена ектопія ліпідів у нежирових тканинах, зокрема міокарді, печінці – зумовлена зниженням β – окиснення ЖК внаслідок порушення їх транспорту в мітохондрії, тому «Гепадиф» вважається гепатопротектором із патогенетичним механізмом впливу при НАСГ [36, 81].

Оротова кислота бере активну участь у процесах репарації та регенерації гепатоцитів і таким чином виконує функцію інгібування гепатоцелюлярного некрозу та має пряму детоксикаційну функцію [36, 96].

Антиоксична фракція, що входить до складу препарату, складається з амінокислот (аланін, пролін), пептидів, вітамінів та антиоксидантів, що знаходяться в хелатних формах і чинять антиоксидантну, регенеруючу дію зокрема забезпечують фармакологічну активність гепатопротектора [36, 81, 104]. Аланін та пролін володіють цитопротекторними властивостями, виступаючи у ролі органічних осмолітів. Лізин та метіонін беруть участь у синтезі ендogenous карнітину та мають ліпотропні властивості [36, 96, 105].

Встановлено, що у хворих на НАСГ рівні гомоцистеїну підвищені, а зростання рівня гомоцистеїну в крові на 5 мкмоль/л асоціюється із ризиком розвитку атеросклерозу на 60 % для чоловіків та на 80 % для жінок. Рибофлавін (вітамін В2) позитивно впливає на капіляри мікроциркуляторного русла [36,102,105]. Ціанокобаломін сприяє зниженню рівня гомоцистеїну і є одним з необхідних компонентів утворення ендogenous карнітину [28, 36, 96, 106, 172].

2.4 Методи скринінгової оцінки якості життя

Для оцінки ЯЖ використовувалися опитувальники MOS SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36)) та для оцінки тривожного стану та депресії опитувальник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) та

MQLFS (Modified Questionnaire quality of Life for patients with Familial hypercholesterolemia and non-alcoholic Steatohepatitis) [180].

Під час анкетування SF-36, згідно з розкладом візитів, пацієнти відповідали на 36 питань, які формували вісім шкал, а саме фізичне функціонування (PF), рольове фізичне функціонування (RP), шкала болю (BP), шкала загального здоров'я (GH), рольового емоційного функціонування (RE), життєздатності (VT), психічного здоров'я (MH) та соціального функціонування (SF).

Кожна шкала виражається в значенні від 0 до 100 %, де 0 % відповідає найгіршому здоров'ю, а показники менше 70 % свідчать про погіршення ЯЖ за відповідною шкалою або шкалами.

Опитувальник хворі заповнювали самостійно при включенні у дослідження до початку лікування, на 90-у добу терапії та через 6 місяців після лікування.

Шкала тривоги та депресії HADS має в своєму складі твердження у кількості 14, які підпорядковані двом шкалам – «тривога» (твердження 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) та «депресія» (твердження 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Для кожного твердження є чотири варіанти відповіді, що показують градації виразності ознаки і кодуються згідно з наростанням важливості симптому від 0 (відсутність) до 3 (максимальна виразність).

MQLFS – модифікований опитувальник якості життя для скринінгової, суб'єктивної оцінки ЯЖ пацієнтів на СГХ із НАСГ (Modified Questionnaire Quality of Life for Patients With Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis). Опитувальник MQLFS комбінує питання та твердження з опитувальників MOS SF-36, HADS, PHQ9 (Patients Health Questionary), що найбільш відображає вплив захворювання на повсякденне життя та самопочуття хворого в оточуючому середовищі із додатковими питаннями, що притаманні для прояву астеновегетативного синдрому та захворювань гепатобіліарної системи. Перевагами MQLFS є:

1. Менша кількість питань, що скорочує час скринінгу та підвищує прихильність пацієнта до анкетування і сприяє зниженню відчуття дискомфорту перед заповненням опитувальника;
2. Врахування під час оцінки самопочуття пацієнтів симптомокомплексу захворювань гепатобіліарного тракту;
3. Використання з метою оцінки динаміки загального стану до лікування, після терапії та у відстроченому періоді;
4. Дозволяє оцінити суб'єктивне ставлення респондента до ефективності терапії.

Під час візиту, після опитування, збору анамнестичних даних та перед проведенням лабораторно-інструментального дослідження пацієнт заповнює опитувальник MQLFS обираючи одну відповідь у кожному питанні. Далі лікар або середній медичний персонал проводить розрахунок суми балів за кожною шкалою отримуючи результат в балах.

- Показник рольового функціонування RP (Role Physical)

Q1, Q2: 0 балів – пацієнт не має обмежень зі сторони стану здоров'я у виконанні повсякденних справ або виконанні робочих обов'язків; 0–2 бали – пацієнт має помірний ступень фізичних проблем, які лімітують виконання повсякденних обов'язків; 4 бали – респондент вважає, що стан здоров'я значно обмежує повсякденне життя.

- Показник соціального функціонування SF (Social Functioning)

Q3, Q4: 0–2 бали – пацієнт задоволений своїм рівнем соціальної активності; 3–5 балів – пацієнт має помірний ступінь зниження соціальної активності впродовж останніх чотирьох тижнів (зменшення часу проведених із сім'єю, друзями, колективі); 6–8 балів – хворий має значне обмеження соціальної активності внаслідок стану здоров'я.

- Показник соматичного стану гепатобіліарної системи HS (Hepatic Status)

Q5, Q6: 0 балів – впродовж останніх чотирьох тижнів хворих не відчував дискомфорту зі сторони органів гепатобіліарної системи; 0–2 бали, респондент

має періодичні явища дисфункції гепатобіліарної системи; 3 і більше балів – має виражений дисфункціональний стан гепатобіліарного тракту.

- Шкала депресії DS (Depression Scale)

Q7, Q8, Q9: 0 – 2 бали – пацієнт не має проявів депресії; 3–5 балів – хворий має субклінічні симптоми депресії; 6–9 – пацієнт має клінічні прояви депресії.

- Шкала тривоги AS (Anxiety Scale)

Q11, Q13: 0 – 1 балів – пацієнт не має проявів тривоги; 2 – 3 балів – у хворого наявні субклінічні прояви тривоги; 4 – 6 балів – у пацієнта клінічно виражений синдром тривоги.

- Показник задоволенням лікуванням TS (Treatment Satisfaction)

Q10, Q12: 0 – 1 бали – хворий оцінює перебіг лікування задовільно, схильний дотримуватись режиму прийому ліків; 2–4 балів – пацієнт сумнівається в ефективності лікування, не відчуває результату проведеної терапії; 4–6 балів – хворий вважає терапію неефективною, не схильний дотримуватись режиму прийому ліків.

- Загальний показник ЯЖ:

- 0–7 балів – підвищений показник ЯЖ;
- 8–15 балів – середній показник ЯЖ;
- 16–28 балів – знижений показник ЯЖ;
- 29–39 балів – низький показник ЯЖ.

Повний варіант опитувальника наведено у додатку Г.

2.5 Матеріали та методи експериментального дослідження

Дослідження було виконане на базі навчальної лабораторії кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ. Загальна чисельність лабораторних тварин склала $n=110$ статевозрілих щурів, самців лінії Wistar, у віці

3–4 міс, вагою 140–180 г, у тому числі інтактна група, що складалась з 10 здорових щурів, того ж віку та статі.

Експеримент був проведений у три етапи. На першому етапі відбувалось моделювання НАСГ із гіперхолестеринемією (ГХ) та проведення оцінки морфофункціонального стану сформованого патологічного стану печінки шляхом гістологічного та біохімічного досліджень.

На другому етапі була проведена терапія НАСГ із ГХ шляхом інтрагастрального введення розувастатину, езетимібу та додатковим інтрагастральним введенням омега-3 ПНЖК або гепатопротектору, протягом 45 діб, відповідно до попереднього розподілення експериментальних тварин на групи.

На третьому етапі було проведено патоморфологічне дослідження тканини печінки та міокарда щурів, дослідження біохімічного профілю та статистична обробка отриманих результатів.

Моделювання патологічного стану НАСГ з ГХ відбувалось шляхом заміни стандартного корму віварію на розроблений атерогенний раціон з додатковим включенням свинячого сала та інтрагастральним введенням пальмової олії із розрахунку 50 г/кг ваги.

Тварини утримувалися в стандартних клітках по п'ять особин протягом 135 діб. Кожні 30 діб проводились антропометричні виміри (довжина тіла, маса тіла). На 90-у добу моделювання НАСГ із ГХ було виконане біохімічне дослідження сироватки крові експериментальних тварин з подальшим патоморфологічним дослідженням тканини печінки та серця.

Після патофорфологічного та біохімічного досягнення патологічного стану експериментальних тварин було розподілено на групи: I – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин 0,3 мг/кг на добу та езетиміб 0,07 мг/добу, 45 діб (n=30); II – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин 0,3 мг/кг на добу, езетиміб 0,07 мг/добу та омега-3 ПНЖК дозуванням 0,1 мл/кг/добу ("Епадол Нео", Київський вітамінний завод", Укпаїна), 45 діб (n=30); III – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин 0,3 мг/кг, езетиміб 0,07 мг/добу на

добу та гепатопротектор «Гепадиф» («Валартін фарма», Україна/Казахстан) 0,5 кг/добу, 45 діб (n=30); контрольна група складалась з n=10 експериментальних тварин.

На 91 добу, була розпочата терапія, шляхом інтрагастрального введення статину розувастатин, езетимібу, омега-3 ПНЖК та гепатопротектору відповідно до експериментальної групи. Перший день гіполіпідемічної терапії вважався першим днем експерименту.

Тварин виводили з експерименту на 15-у, 45-у добу терапії, шляхом дислокації I шийного хребця під ефірною анестезією. Органи фіксувались в розчині забуферованого формаліну концентрацією 10 %. Заливання в «Гістомікс» проводилось відповідно до чинних стандартних методик CLSI GP28-A [ISBN 1-56238-563-1] інституту клінічних та лабораторних досліджень США. Для забарвлення тканини печінки за Судан III, печінку фіксували в розчині забуференого формаліну 10 % протягом 48 год, після промивки дистильованою водою заморожували та отримували зрізи товщиною 3–5 мкм, за допомогою мікротом-кріостату МК-25. Зрізи з парафінових блоків отримували за допомогою ротаційного мікротому «Leica», товщиною 3–5 мкм, з подальшим забарвленням за гематоксилін – еозином (ГЕ), за Ван-Гізон (ВГ). Патоморфологічне дослідженням проводили за допомогою світлового мікроскопа «Leica – DLMS».

Для функціонального моніторингу міокарда проводили реєстрацію ЕКГ у III стандартних відведеннях.

Для оцінки загального морфологічного стану тканини печінки було використано забарвлення за ГЕ, для виявлення волокон сполучної тканини використовували забарвлення за Ван Гізоном, для виявлення ліпідних включень в тканині печінки застосовували забарвлення за Суданом III.

Для функціональної оцінки стану печінки були викроєстані такі біохімічні дослідження сироватки крові: ліпідограма (ЗХ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, КА); активність АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ; глюкоза венозної крові.

Всі процедури з тваринами були проведені відповідно до міжнародних біотичних правил і норм (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC) протягом періоду року, коли тривалість світлового періоду доби перевищувала 10 годин. Підготовка тварин до експерименту, всі інвазивні втручання, знеболювання та виведення з експерименту були здійснені з дотриманням відповідних інструкцій (Наказ № 755 від 12.08.77 р. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных»; Законом України «Про захист тварин від жорсткого поводження» № 27, ст. 230 від 2006 р. із змінами, внесеними згідно із Законом № 1759-VI (1759-17) від 15.12.2009, ВВР, 2010, № 9, ст.76, а також загальними етичними принципами експериментів на тваринах (I Національний конгрес з біоетики, 20.09.2001 р., м.Київ) Етичним кодексом вченого України (НАНУ, 2009 р.).

2.6 Статистичні методи обробки отриманих даних

Отримані результати досліджень були адаптовані для математичного обчислення та оброблені методом описової та варіаційної статистики з використанням ліцензійних програм Microsoft Excel (Microsoft corporation, 2018) та статистичного пакету програм SPSS Statistics 21.0 [85].

Отримані результати були перевірені на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. Були складені варіаційні ряди та проведений аналіз варіант із подальшим обчисленням показників:

M – середня арифметична; σ – середньоквадратичне (стандартне відхилення); m – стандартне відхилення середньої величини; t – довірчий коефіцієнт (критерій достовірності Стьюдента); Пірсона – критерій щодо виявлення статистичнозначущих відмінностей при статистичній обробці якісних (нечислових) даних; p – рівень значущості. Різниця між досліджувальними параметрами при $p < 0,05$ вважалась достовірною.

Кореляційний аналіз для визначення зв'язків між показниками проводився за методом Спірмена. Кореляційний зв'язок із силою $r \leq 0,25$ розцінювався як слабкий, із силою $0,25 < r < 0,75$ – середньої сили та $r \geq 0,75$ – сильний кореляційний зв'язок.

Кореляційний аналіз між двома ознаками здійснювався прямим методом кореляції Пірсона, з розрахунком рівняння кореляції, коефіцієнта детермінації (D), середньої помилки апроксимації (а) та обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена з обов'язковим відхиленням можливої нульової або альтернативної гіпотези.

Для оцінки чутливості та специфічності розробленого опитувальника був проведений ROC-аналіз, розраховувалась площа під ROC-кривою (Area Under Curve (AUC)). Модель вважалась адекватною при площі під кривою $>0,5$ та $p < 0,05$. При значенні AUC 0,5-0,6 – низька прогностична цінність; 0,6-0,7 – середня прогностична цінність, 0,8-0,9 – висока прогностична цінність, 0,9-1,0 – відмінна прогностична цінність.

Для отримання прогнозу динаміки біохімічних показників було застосовано математичний розрахунок та побудову S-кривої Гомертца, що аналітично виражається за формулою:

$$\hat{y} = ka^{b^t} \quad (2.6)$$

де a, b – додатні параметри, причому $b < 1$;

k – асимптота функції.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Загальна характеристика пацієнтів дисертаційного дослідження

На базі кардіологічного та кардіохірургічного відділень Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ було проведене комплексне обстеження 108 хворих на СГХ із НАСГ. Кандидатами до включення в дисертаційне дослідження були пацієнти із клінічними ознаками СГХ із НАСГ, які відповідали критеріям включення.

Обстежені пацієнти були віком від 27 до 69 років, з яких 58 (54 %) склали жінки та 50 (46 %) чоловіки, середній вік пацієнтів склав $(49,00 \pm 10,03)$ року. В першій групі кількість жінок складало 19 (54 %), чоловіків 16 (46 %); до другої групи відносились 19 (51 %) жінок, 18 (49 %) чоловіків, відповідно; до третьої групи відносились 20 (55,5 %) жінок та 16 (44,5 %) чоловіків. Віковий та статевий розподіл пацієнтів наведено в табл 3.1.1.

У складі першої групи був 1 пацієнт віком 27 (2,8 %) років, 9 (26 %) віком 30 – 39 років, віком 40 – 49 років було 13 (37 %) хворих, віком 50 – 59 років та 60 – 69 років було по 6 (17 %) хворих відповідно.

До складу другої групи увійшло 2 (5,4 %) пацієнти віком 27 – 29 років, 30 – 39 років – 5 (13,3 %), віком 40 – 49 років склало 18 (49 %) пацієнтів, 7 (19 %) пацієнтів входило до категорії хворих віком 50 – 59 років, та віком 60 – 69 – 5 (13,3 %) пацієнтів.

Третій групі віком 27 – 29 років був 1 (2,7 %) хворий, віком 30 – 39 років – 14 (39 %) хворих, 11 (30,5 %) віком 40 – 49 років, віком 50 – 59 років було 4 (11 %) хворих та віком 60 – 69 років було 6 (16,8 %) пацієнтів.

Тривалість захворювання становила від 5 до 16 років, в середньому $10,2 \pm 3,1$ років.

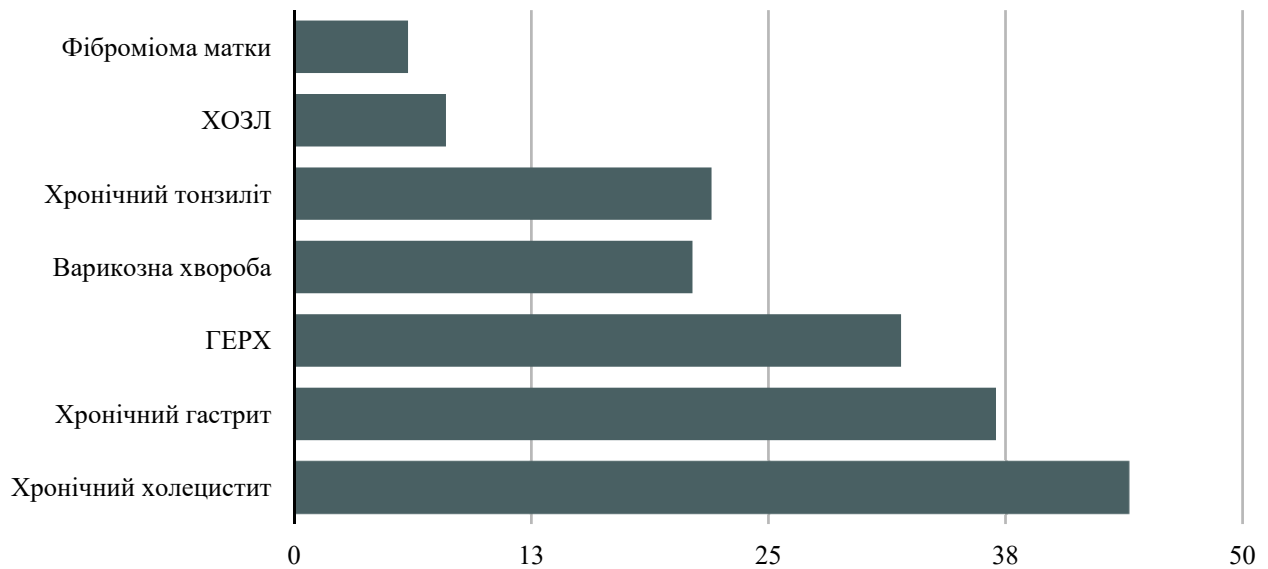


Рис. 3.1.1 Виявлена супутня патологія обстежених пацієнтів

Таблиця 3.1.1

Розподіл хворих за віком і статтю

Вік	I група			II група			III група		
	Жінки	Чоловік и	Разом, n (%)	Жінки	Чоловік и	Разом, n (%)	Жінки	Чоловік и	Разом, n (%)
27–29 років	1 (2,8 %)	0	1 (2,8 %)	1 (2,7 %)	1 (2,7 %)	2 (5,4 %)	0 (0 %)	1 (2,7 %)	1 (2,7 %)
30–39 років	4 (11,4 %)	5 (14,4 %)	9 (26 %)	3 (8 %)	2 (5,3 %)	5 (13,3 %)	6 (16,8 %)	8 (22,2 %)	14 (39 %)
40–49 років	8 (22,7 %)	5 (14,4 %)	13 (37 %)	11 (29,6 %)	7 (19 %)	18 (49 %)	5 (12,8 %)	6 (16,8 %)	11 (30,5 %)
50–59 років	2 (5,7 %)	4 (11,4 %)	6 (17 %)	3 (8 %)	4 (11 %)	7 (19 %)	2 (5,6 %)	2 (5,6 %)	4 (11 %)
60–69 років	4 (11,4 %)	2 (5,8 %)	6 (17 %)	1 (2,7 %)	4 (11 %)	4 (16 %)	5 (13,8 %)	1 (2,7 %)	6 (16,8 %)
Разом, n (%)	19 (54 %)	16 (46 %)	35 (100 %)	19 (51 %)	18 (49 %)	37 (100 %)	18 (50 %)	18 (50 %)	36 (100 %)

Протягом проведення обстеження окрім захворювань ССС у хворих була виявлена супутня патологія, зокрема хронічний тонзиліт в стадії ремісії, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) в стадії ремісії, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) в стадії ремісії, хронічний гастрит в

стадії ремісії, варикозне розширення вен нижніх кінцівок в стадії ремісії та хронічний холецистит в стадії ремісії.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, яким було проведене комплексне фізикальне та лабораторно-інструментальне обстеження. До групи увійшло 11 (55 %) жінок та 9 (45 %) чоловіків, віком від 25 до 48 років. Усі дослідження були виконані з дотриманням основних положень GCP (Good Clinical Practice, 1996), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997, Гельсінської декларації та Наказу МОЗ України № 639 від 01.10.2015 щодо змін до Наказу № 690 від 23.09.2009.

Під час аналізу антропометричних даних пацієнтів було встановлено, що чоловіки та жінки статистично не відрізнялись за зростом. Виявлено ІМТ характерний для хворих, які мають незначну надмірну вагу переважно внаслідок абдомінального ожиріння.

Показник абдомінального ожиріння оцінювався за визначенням об'єму талії (ОТ) та відношення ОТ до об'єму стегна (ОС). Отримані антропометричні дані наведені у табл 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Антропометричні показники обстежених хворих

Антропометричний показник		I група	II група	III група
Зріст, м	жінки	1,7±1,2	1,7±4,0	1,66±2,4
	чоловіки	1,75±1,45	1,78±2,60	1,76±1,84
Маса тіла, кг	жінки	74,80±3,60	72,50±5,10	71,50±3,50
	чоловіки	85,20±2,85	80,50±3,25	78,50±4,20
ІМТ, кг/м ²	жінки	26,2±4,5	25,8±2,04	25,6±3,75
	чоловіки	25,4±3,8	25,1±2,2	25,0±3,1
ОТ, м	жінки	0,90±2,80	0,89±1,67	0,92±1,05
	чоловіки	0,98±2,80	1,03±1,67	1,05±1,05
ОС, м	жінки	0,95±1,80	0,87±1,06	0,90±1,44
	чоловіки	0,78±1,50	0,74±1,54	0,76±2,15
ОТ/ОС, Од	жінки	0,86±1,16	0,78±2,40	0,81±3,05
	чоловіки	0,95±1,50	0,88±1,60	0,95±2,40

3.2 Клінічна характеристика пацієнтів дисертаційного дослідження

Аналіз симптомів та синдромів виявив, що найпоширенішим синдромом був астеновегетативний, що був провідним для пацієнтів всіх груп. Так, у 102 (94,4 %) хворих було виявлена швидка стомлюваність, 97 (90 %) хворих скаржились на загальну слабкість. Іншими частими скаргами пацієнтів були зниження працездатності у 76 (70,4 %) та порушення формули сну у 50 (46 %) хворих, які мали скарги на сонливість, порушення процесу засинання, зокрема його пролонгацію, сноговоріння, раннє прокидання (табл 3.2.1).

Диспептичний синдром був другим за поширеністю встановленим симптомокомплексом у хворих на СГХ із НАСГ. Так, більшість хворих – 101 (94 %) відчували дискомфорт та важкість в області правого підребер'я, та 75 (69,4 %) хворих поскаржились на метеоризм, 62 (57,4 %) пацієнтів мали скарги на відчуття журчання в животі. Крім того суб'єктивний стан 93 (86 %) хворих супроводжувався зниженням апетиту, відрижкою повітрям 16 (15 %) і печією у 29 (27 %) хворих, періодичним відчуттям нудоти у 9 (8,3 %) хворих. На постійний ниючий біль у ділянці правого підребер'я поскаржилось 5 (4,6 %) хворих, на періодичний ниючий біль, який виникав за останні 3 міс. поскаржилось 42 (39 %) хворих, окрім болю з локалізацією в правому підребер'ї та епігастральній області, на біль іншої локалізації скарг не було (табл 3.2.1).

Під час проведення фізикального обстеження, шкірні покриви та візуальні слизові оболонки були фізіологічного кольору, ознак іктеричності виявлено не було, проте 8 (7,4 %) хворих мали слабковиражені периорбітальні ксантелазми. Огляд живота виявив його здуття у 52 (48 %) хворих.

При пальпації ділянці проекції печінки 31 (29 %) пацієнт відзначав незначну болісність, край печінки виступав з-під краю реберної дуги у 92 (85 %) пацієнтів. Перкуторно, при визначенні розмірів печінки за Курловим, розміри печінки були збільшені у 98 (91 %) хворих (Табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.1

Симптоми та синдроми у пацієнтів досліджуваних груп

Симптоми та синдроми	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)
1. Больовий синдром: постійний ниючий біль	2 (5,7 %)	1 (2,7 %)	2 (5,6 %)
періодичний ниючий біль	15 (43 %)	13 (35,1 %)	14 (39 %)
Локалізація болю: – праве підребер'я	16 (46 %)	15 (41 %)	16 (44,4 %)
– епігастрій	3 (9 %)	1 (2,7 %)	1 (2,7 %)
2. Диспепсичний синдром: важкість та дискомфорт в правому підребер'ї	32 (91,4 %)	35 (94,6 %)	34 (97,1 %)
печія	6 (17 %)	14 (38 %)	9 (25 %)
відрижка повітрям	7 (20 %)	3 (8,1 %)	6 (17 %)
зниження апетиту	30 (88 %)	32 (86,4 %)	31 (86,1 %)
нудота	3 (9 %)	2 (5,4 %)	4 (11,1 %)
метеоризм	21 (60 %)	28 (76 %)	26 (72,2 %)
бурчання в животі	23 (66 %)	18 (49 %)	21 (58 %)
3. Астеновегетативний синдром: швидка стомлюваність	33 (94,2 %)	36 (97,3 %)	33 (91,6 %)
зниження працездатності	29 (83 %)	25 (66 %)	22 (61,1 %)
загальна слабкість	32 (91,4 %)	34 (92 %)	31 (86,1 %)
головний біль	16 (46 %)	20 (57 %)	17 (47 %)
дратівливість	8 (23 %)	5 (13,5 %)	9 (25 %)
порушення формули сну	18 (51,4 %)	11 (30 %)	21 (58,3 %)
емоційна лабільність	30 (86 %)	31 (84 %)	33 (92 %)

Виявлений симптомокомплекс є характерним для пацієнтів на НАСГ і збігається з даними доступної літератури, проте як симптомокомплекс при СГХ відсутній з огляду на характер захворювання [35, 107, 112, 135, 139, 146, 231].

Таблиця 3.2.2

Дані фізикального обстеження пацієнтів досліджуваних груп

Симптом	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)
Здуття живота	16 (46 %)	19 (51,4 %)	17 (47,2 %)
Болісність при пальпації в області правого підребер'я	11 (31,4 %)	8 (21,6 %)	12 (33,3 %)
Печінка виступає з-під краю реберної дуги	31 (88,6 %)	31 (88,6 %)	30 (86 %)
Перший розмір печінки за Курловим, см $M \pm m$	11,50 \pm 1,05	11,60 \pm 1,12	11,40 \pm 1,08
Другий розмір печінки за Курловим, см $M \pm m$	10 \pm 0,88	10,6 \pm 0,77	10,5 \pm 0,82
Третій розмір печінки за Курловим, см $M \pm m$	9,2 \pm 0,48	9,0 \pm 0,36	9,1 \pm 0,4

Особлива увага приділялась опитуванню хворого та проведенню детального збору сімейного та клінічного анамнезу. Дані опитування хворих, згідно досліджуваних груп наведені у табл 3.2.3.

Таблиця 3.2.3

Анамнестичні дані пацієнтів та дані об'єктивного огляду

Сімейний анамнез	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)
Родичі першої лінії з встановленим фактом ранньої ІХС, ССЗ	32 (92,4 %)	35 (94,5 %)	33 (91,7 %)
Родичі першої лінії з встановленим фактом підвищеного рівня ЛПНЦ >95 перцентиля	24 (68,6 %)	20 (54 %)	26 (72,2 %)
Родичі першої лінії з сухожильними ксантомами та/або з корнеальною дугою	1 (2,9 %)	2 (5,4 %)	2 (5,6 %)
Діти <18 років з рівнем ЛПНЦ >95 перцентиля	0	0	1 (2,7 %)
Пацієнт має ранній початок розвитку ІХС	14 (40 %)	18 (48,6 %)	14 (39 %)
Пацієнт має ранній початок розвитку церебрального або периферичного атеросклерозу	14 (40 %)	17 (46 %)	12 (33 %)

Під час опитування та збору сімейного анамнезу найчастіше виявлявся факт наявності ІХС у родичів першого порядку, що мало місце у 100 (93 %) пацієнтів. Однак, інформованість щодо підвищеного рівня ЗХ та ЛПНЦ у

родичів першого порядку була встановлена у 70 (65 %). Відомості про наявність сенільної рогівки було виявлено у 5 (4,6 %) хворих.

Під час збору клінічного анамнезу, було встановлено, що 46 (43 %) хворих, мали ранній початок ІХС, 43 (40 %) мали ознаки розвитку церебрального або периферичного атеросклерозу.

Під час проведення комплексного обстеження не було виявлено хворих, що мали симптомокомплекс характерний для ГоСГХ, таким чином до дисертаційної роботи були включені лише пацієнти, які мали клінічні ознаки ГСГХ. Виявлені особливості сімейного та клінічного анамнезу, характерні для прояву СГХ, що відповідало характеристиці захворювання за даними доступної літератури [1, 131, 142, 148, 178].

До початку лікування, на 90-у добу та через 6 міс, всім хворим було запропоновано анкетування з метою суб'єктивної, скринінгової оцінки якості життя (ЯЖ), для визначення ефективності лікування, виявлення прихильності пацієнта до лікування, а також персоніфікованого підходу до пацієнта і покращення комплаєнсу з ним. Пацієнти заповнювали, самостійно такі опитувальники: SF-36, HADS та розроблений опитувальник MQLFS.

Опитувальник MQLFS включає питання щодо виявлення рольового функціонування пацієнта серед оточення середовище, тривожного та депресивного стану, фізичного і соціального функціонування, суб'єктивну оцінку ефективності лікування та наявності скарг з боку гепатобіліарної системи. Результати опитування за групами наведені у табл. 3.2.4.

За результатами опитування більшість хворих – 46 (43 %) мали знижений показник ЯЖ, що характеризує незадовільний стан психоемоційної сфери, підвищені показники рівня тривоги та депресії, симптоми з боку гепатобіліарної системи, що впливають на рольове функціонування хворих в побуті.

Низькі показники ЯЖ були виявлені у 37 (34 %) хворих, що певною мірою обумовлено хронічним перебігом та коморбідною патологією, щоденним прийомом ліків, зміною харчових звичок. Середній показник ЯЖ було виявлено у 20 (19 %) пацієнтів та 4 (4 %) мали підвищений показник ЯЖ.

Таблиця 3.2.4

Результати оцінки ЯЖ хворих досліджуваних груп за результатами заповнення опитувальника MQLFS

Результати опитування	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)
Підвищений показник ЯЖ	1 (3 %)	2 (5,4 %)	1 (2,8 %)
Середній показник ЯЖ	7 (20 %)	8 (22 %)	5 (14 %)
Знижений показник ЯЖ	15 (43 %)	16 (42,6 %)	16 (44,2 %)
Низький показник ЯЖ	12 (34 %)	11 (30 %)	14 (39 %)

Наступним діагностичним кроком було проведене інструментальне обстеження пацієнтів, що включало ЕКГ дослідження, для виключення гострої патології. Результати ЕКГ-обстеження були у межах фізіологічної норми, відповідали віку та анамнезу хворих. Під час проведення ЕхоКС порушення скоротливої функції, легеневої гіпертензії та зниження показника фракції викиду (ФВ) не було виявлено (табл 3.2.5).

Таблиця 3.2.5

Дані ЕхоКС дослідження серця хворих досліджуваних та контрольної групи

Показник	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)
Ущільнення стінок аорти	25 (71,4 %)	29 (78,3 %)	26 (72,2 %)
Нерозширені камери серця	28 (80 %)	31 (83,8 %)	30 (83,3 %)
Розширення лівих відділів серця	6 (17,1 %)	6 (16,2 %)	5 (13,9 %)
Розширення правих відділів серця	1 (2,9 %)	–	1 (2,7 %)
Фракція викиду (Simpson) ≥ 55 %	35 (100 %)	37 (100 %)	36 (100 %)
Фіброз: аортального клапана	8 (23 %)	4 (10,8 %)	2 (5,6 %)
• мітрального клапана	5 (14,3 %)	2 (5,4 %)	6 (16,7 %)
• трикуспідального	–	–	–
Кальциноз:			
• аортального клапана	14 (40 %)	16 (43,2 %)	12 (33,3 %)
• мітрального клапана	11 (31,4 %)	4 (10,8 %)	6 (16,7 %)
• трикуспідального	0	0	1 (2,7 %)
Легенева гіпертензія	0	0	0

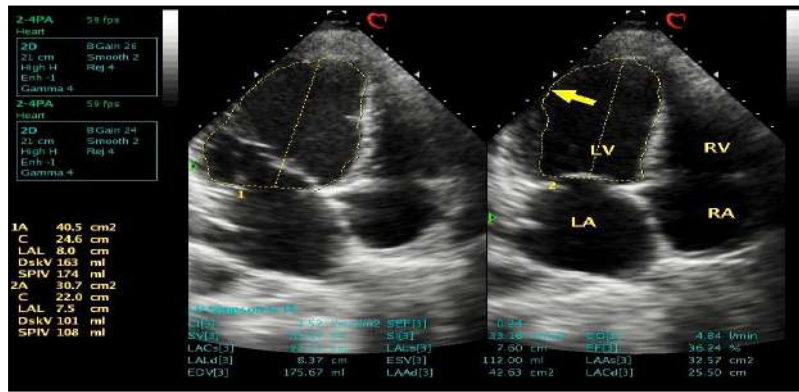


Рис 3.2.1 ЕхоКС з ознаками ІХС, розширення лівого шлуночка

Однак 46 (43 %) пацієнтів мали ознаки ІХС (рис 3.2.1), 42 (39 %) мали кальциноз аортального клапана, 21 (19 %) мітрального клапана, 1 (0,9 %) трикуспідального. Кальциноз клапанного апарату є частою зміною у хворих на СГХ, відповідно до аналізу доступної літератури [52, 78, 241]. Ущільнення стінок аорти було виявлено у 80 (74 %) хворих, розширення лівих відділів серця в 17 (16 %) хворих, розширення правих відділів серця у 2 (1,9 %). Розподіл даних ЕхоКС за групами наведені у табл. 3.2.5.

Таблиця 3.2.6

Дуплексне сканування брахіоцефальних судин

Показник	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)
Загальна сонна артерія:			
• Товщина комплексу інтими-медіа до 0,8 мм	9 (25,7 %)	11 (27,8 %)	13 (36,1 %)
• Товщина комплексу інтими-медіа до 1 мм	10 (28,6 %)	14 (38 %)	9 (23,9 %)
• Товщина комплексу інтими-медіа >1 мм	16 (45,7 %)	12 (34,2 %)	14 (40 %)
Внутрішня сонна артерія:			
• Товщина комплексу інтими-медіа до 0,8 мм	24 (68,6 %)	28 (75,6 %)	22 (61,1 %)
• Товщина комплексу інтими-медіа до 1мм	10 (28,6 %)	5 (13,5 %)	8 (22,2 %)
• Товщина комплексу інтими-медіа >1 мм	1 (2,9 %)	4 (10,9 %)	6 (16,7 %)
Зовнішня сонна артерія:			
• Товщина комплексу інтими-медіа до 0,8 мм	16 (45,7 %)	26 (70,2 %)	22 (61,1 %)
• Товщина комплексу інтими-медіа до 1мм	18 (51,4 %)	11 (29,8 %)	10 (27,8 %)
• Товщина комплексу інтими-медіа >1 мм	1 (2,9 %)	0	4 (11,1 %)
Наявність атеросклеротичної бляшки	10 (29 %)	12 (32 %)	6 (16,7 %)

Для виявлення ознак розвитку цереброваскулярного атеросклерозу, наявності атеросклеротичних бляшок та оцінки комплексу інтими-медіа всім хворим, що входили до дисертаційного дослідження було проведене дуплексне сканування брахіоцефальних судин.

Згідно з отриманими даними дуплексного сканування товщина комплексу інтими-медіа >1 мм загальної сонної артерії була виявлена у 42 (39 %) хворих, внутрішньосонної артерії у 11 (10 %) хворих і в 5 (4,6 %) хворих зовнішньої сонної артерії. Наявність атеросклеротичної бляшки ідентифікували у 28 (26 %) хворих. Результати дуплексного сканування брахіоцефальних судин у відповідних групах наведені у табл. 3.2.6.

Стан тканини печінки оцінювали із використанням ультразвукових досліджень.

Згідно з отриманими даними у більшості хворих 65 (60 %) було виявлено 2 ступінь жирової інфільтрації печінки, у 17 (16 %) хворих 1 ступінь жирової інфільтрації та у 26 (24 %) хворих 3 ступінь, відповідно. У більшості хворих – 100 (93 %) стеатоз мав дифузний характер, 8 (7 %) хворих мали осередкований характер сеатозу.

Аналізуючи розміри печінки, у 4 (3,7 %) хворих спостерігаємо відсутність її збільшення та відповідність антропометричним особливостям особи, у 17 (16 %) всіх пацієнтів печінка була збільшена до 1 см, у 60 (56 %) печінка була збільшена до 2 см, у 27 (25 %) хворих більш ніж 2 см. Затухання У-звука до діафрагмального краю печінки було виявлено у 94 (87 %) пацієнтів. Гепаторенальний індекс був в межах 1,46 – 1,48. Діаметр ворітної вени був у межах референсних значень. Отримані дані УЗД печінки у відповідних групах наведені у табл. 3.2.7.

При проведенні аналізу отриманих даних за результатами еластографії було виявлено, що у пацієнтів всіх груп, найчастіше жорсткість паренхіми була в межах 1,5 – 5,8 кПа – у 85 (78,5 %), що відповідало стадії F0 за METAVIR, та співпадала за розрахунками відповідно до шкали NAFLD Fibrosis score. У 20 (19 %) хворих була виявлена жорсткість паренхіми печінки – 5,9 -7,2 кПа – F1 за

METAVIR. Менше було виявлено хворих із жорсткістю печінки 7,3 – 9,5 кПа, що відповідало стадії F2 за METAVIR – 3 (2,5 %) хворого. Серед усіх хворих, які входили до дослідження даних за жорсткість печінки 9,6 – 12,5 кПа, що відповідає стадії F3 згідно METAVIR виявлено не було. Результати еластографії згідно груп наведено у табл. 3.2.8.

Таблиця 3.2.7

УЗД дані пацієнтів досліджуваних груп до початку лікування

Показник	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)
Ступінь жирової інфільтрації: стеатоз 1 ст	5 (14,3 %)	8 (21,5 %)	4 (11,2 %)
стеатоз 2 ст	21 (60 %)	22 (59,5 %)	22 (61 %)
стеатоз 3 ст	9 (25,7 %)	7 (19 %)	10 (27,8 %)
Збільшення печінки: печінка не збільшена	2 (5,7 %)	0	2 (5,5 %)
збільшення печінки до 1 см	7 (20 %)	5 (13,5 %)	5 (13,9 %)
збільшення печінки, від 1 до 2 см	16 (45,7 %)	26 (70,2 %)	18 (50 %)
збільшення печінки від 2 до 3 см	10 (28,6 %)	6 (16,2 %)	11 (30,6 %)
За поширеністю та формою інфільтрації: дифузний стеатоз	33 (94,3 %)	34 (92 %)	33 (91,7 %)
осередковий стеатоз	2 (5,7 %)	3 (8 %)	3 (8,3 %)
Затухання У-звука до діафрагмального краю	31 (88,6 %)	31 (83,8 %)	32 (89 %)
Гепаторенальний індекс, $M \pm m$	1,48 \pm 0,26	1,41 \pm 0,28	1,46 \pm 0,26
Діаметр воротньої вени, мм	10,5 \pm 0,61	10,6 \pm 0,58	10,7 \pm 0,57

Аналіз біохімічних показників сироватки крові виявив, що середні значення показників, які характеризують функціональний стан печінки, зокрема рівень білірубіну та його фракцій, ЛФ, тимолової проби, загального білка та його фракцій, показники коагулограми у пацієнтів досліджувальних груп не перевищували показників референсних значень.

Таблиця 3.2.8

Дані еластичності правої долі печінки пацієнтів

Показник	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)
Еластичність правої долі печінки за даними еластографії: 1,5 – 5,8 кПа – F0 за METAVIR	28 (80 %)	29 (78,3 %)	28 (77,8 %)
5,9 -7,2 кПа – F1 за METAVIR	6 (17,1 %)	7 (19 %)	7 (19 %)
7,3 – 9,5 кПа – F2 за METAVIR	1 (2,9 %)	1 (2,7 %)	1 (2,8 %)
9,6 – 12,5 кПа – F3 за METAVIR	0	0	0

Аналіз даних біохімічного дослідження обстежених хворих виявив достовірне підвищення активності печінкових ферментів ($p < 0,001$), однак активність ГГТп, ЛФ та тимолової проби були в межах референсних значень. При аналізі ліпідограми було виявлено достовірне підвищення рівнів ЗХ, ЛПНЩ та КА ($p < 0,001$). Рівні КФК, креатиніну, сечовини, показників коагулограми – фібриногену та ПТІ були достовірно вище ($p < 0,05$) проте знаходились в межах референсних значень. Для виявлення вторинної гіперхолестеринемії було визначено рівень ТТГ, який виявився в межах базальних значень. Рівень глюкози натщесерце був дещо вищим за показники контрольної групи, але статистичної достовірності не набув. Рівень загального білку та альбуміну був достовірно менший за показники контрольної групи ($p < 0,05$). Концентрація ІЛ-6 та ЦК-18 була достовірно вищою ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Результати біохімічного дослідження у відповідних групах наведені у табл. 3.2.9.

Отримані результати досліджень виявили симптомокомплекс, біохімічні та імунологічні ознаки, які характерні для СГХ та НАСГ і узгоджуються із даними доступної літератури [33, 46, 56, 93, 99, 107, 108, 111, 168, 194, 195, 208, 227, 233, 286, 297].

Таблиця 3.2.9

Біохімічні показники сироватки крові
обстежених пацієнтів на першому візиті

Показники, од. вимірювання	Контрольна група, М±m	I група, М±m	II група, М±m	III група, М±m	p1	p2	p3
АЛТ, Од/л	25,0±2,1	108±6	103,2±6,6	102,3±9	p<0,001	p<0,001	p<0,001
АСТ, Од/л	27,5±1,8	97,5±5	94±8,3	98,7±4,4	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Ф, Од/л	54±7	125±2	115,6±2,8	106,0±5,7	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Тимолова проба, Од	1,20±0,15	3,76±0,20	3,62±0,22	3,50±0,23	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Загальний білірубін, моль/л	12±2,1	17,1±1,3	15±1,1	16±1,5	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЗХ, моль/л	4,25±0,2	8,60±0,8	8,70± 0,8	8,60±0,82	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ЛПДНЦ, моль/л	0,63±0,15	0,71±0,14	0,70±0,18	0,69±0,16	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЛПНЦ, моль/л	2,83±0,31	5,21±0,25	5,40±0,28	5,54±0,33	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ЛПВЦ, моль/л	1,24±0,22	1,23±0,18	1,21±0,10	1,21±0,15	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ТГ, моль/л	1,05±0,21	1,46±0,26	1,39±0,28	1,16±0,27	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Коефіцієнт атерогенності, моль/л	2,35±0,52	6,05±0,46	6,15±0,16	6,15±0,27	p<0,001	p<0,001	p<0,001
КФК, Од/л	62±4,6	108±12,1	124,7±5	135±14	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Креатинін, моль/л	71,5±0,21	97,2±2,1	106,2±5,2	105,0±8,0	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Сечовина, моль/л	3,8±0,12	5,1±0,44	4,6±0,32	6±0,22	p=0,01	p=0,02	p<0,001
Загальний білок, г/л	72,0±0,21	65,0±3,2	61,2±4,2	66,3±2,7	p=0,03	p=0,01	p=0,04
Альбумін, г/л	42,0±0,32	33,8±3,60	34,7±3,50	35,0±3,0	p=0,03	p=0,04	p=0,03
ГГТп, Од/л	30±1,1	50±2,7	42±4,7	38±2,0	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Глюкоза, моль/л	5,1±0,12	5,97±0,44	5,8±0,56	5,7±0,38	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Фібриноген, г/л	2,2±0,18	3,7±0,51	3,5±0,48	3,0±0,44	p=0,01	p=0,01	p>0,05

Показники, од. вимірювання	Контрольна група, М±m	I група, М±m	II група, М±m	III група, М±m	p1	p2	p3
ПТІ, %	101±4,2	120±6,5	107,6±8,3	110±6,4	p=0,02	p>0,05	p>0,05
ТТГ, мОд/л	2,08±0,11	2,02±0,41	2,42±0,3	2,5±0,27	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ІЛ-6 пг/мл	1,05±0,35	5,0±0,28	4,96±0,22	4,98±0,21	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ЦК-18, Од	65±2,2	372±15	366±18	371±14	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примітки:

1. p1 – значущість достовірності відмінності відповідних даних між контрольною та I групою;
2. p2 – значущість достовірності відмінності відповідних даних між контрольною та II групою;
3. p3 – значущість достовірності відмінності відповідних даних між контрольною та III групою.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Застосування модифікованого опитувальника MQLFS для скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом на тлі статинотерапії. *Colloquium Journal*. 2019. № 19 (43). С. 66-72 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків).
2. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Клінічний випадок гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *International Trends in Science and Technology*: мат. VI Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Варшава, 30 квересня, 2018р. С. 15-18.
3. Мазніченко Є.О. Скринінг і лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 27–28 квітня 2017р. Одеса, ОНМедУ, 2017. С. 76-77.

4. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Рання діагностика сімейної гіперхолестеринемії. *Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Запоріжжя, 26-27 жовтня 2017р. Запоріжжя. 2017. С. 36.

5. Мазніченко Є.О. Визначення поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів з гіперхолестеринемією для запобігання статиніндукованої міопатії. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018р. Одеса, ОНМедУ, 2018. С. 78.

6. Мазніченко Є.О. Скринінгова оцінка якості життя у пацієнтів на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом шляхом застосування модифікованого опитувальника MQLFS. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 15-16 жовтня, 2019р. С. 123-124.

РОЗДІЛ 4

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ІНДУКОВАНОМУ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ ІЗ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ У ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

4.1 Спосіб моделювання НАСГ із ГХ в експерименті

Моделювання патологічного стану НАСГ із ГХ відбувалось шляхом заміни стандартного раціону віварію на атерогенний з додатковим інтрагастральним введенням пальмової олії та свинячого сала із розрахунку 50 г/кг ваги протягом 90 діб, відповідно до дизайну дослідження (додаток Б).

Після моделювання патологічного стану всіх експериментальних тварин було розподілено на такі групи: I – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин 0,3 мг/кг на добу та езетиміб 0,07 мг/добу, 45 діб (n=30); II – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин 0,3 мг/кг на добу, езетиміб 0,07 мг/добу та омега-3 ПНЖК дозуванням 0,1 мл/кг/ добу ("Епадол Нео", Київський вітамінний завод", Україна), 45 діб (n=30); III – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин 0,3 мг/кг, езетиміб 0,07 мг/добу на добу та гепатопротектор «Гепадиф» ("Валартін фарма", Україна/Казахстан) 0,5/кг/добу, 45 діб (n=30); контрольна група складалась з (n=10) експериментальних тварин із модельованим НАСГ із ГХ без корекції.

Перший день гіполіпідемічної терапії вважався першим днем експерименту. Тварин виводили з експерименту на 30-у, 45-у добу терапії, шляхом дислокації I шийного хребця під ефірною анестезією. Органи фіксували в розчині забуференого формаліну концентрацією 10 %. Заливання в «Гістомікс» проводили відповідно до чинних стандартних методик CLSI GP28-A [ISBN 1-56238-563-1] Інституту клінічних та лабораторних досліджень США.

Для гістологічного дослідження з використанням забарвлення Судан III були використані зрізи товщиною 3–5 мкм, що отримували за допомогою мікротому-кріостату «МК 25» [120].

Зрізи з парафінових блоків отримували за допомогою ротаційного мікротому "Leica", товщиною 3–5 мкм, з подальшим забарвленням гематоксиліном-еозином (ГЕ), за Ван Гізон (ВГ). Патоморфологічне дослідження проводили за допомогою світлового мікроскопа "Leica – DLMS".

Для функціонального моніторингу серця проводили реєстрацію ЕКГ у III стандартних відведеннях.

З метою оцінки антропометричних даних проводили вимірювання довжини тіла, ваги, з подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) кожні 30 діб. Після виведення експериментальних тварин з експерименту розраховували індекс маси печінки (ІМП).

Для оцінки загального морфологічного стану тканини печінки було використано забарвлення ГЕ, для виявлення волокон сполучної тканини використовували забарвлення за Ван Гізон, а для виявлення ліпідних включень в тканині печінки застосовували забарвлення за Суданом III.

Для функціональної оцінки стану печінки були використані такі біохімічні дослідження сироватки крові: ліпидограма (ЗХ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, КА); активність печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ); глюкоза венозної крові.

4.2 Порівняльний аналіз динаміки біохімічних та патоморфологічних методів досліджень у експериментальних тварин

На 90-ту добу моделювання НАСГ із ГХ у експериментальних тварин було виявлено значуще збільшення маси тіла на 84 % ($p < 0,05$) та маси печінки на 73 % ($p < 0,05$) у порівнянні з інтактною групою (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Антропометричні дані експериментальних тварин, $M \pm m$

Показник	Інтактна група n=10	Контрольна група n=10	I група n=30 15 доба	II група n=30 15 доба	III група n=30 15 доба	I група n=30 45 доба	II група n=30 45 доба	III група n=30 45 доба
Маса тіла, г	140,00± ±1,45	258,40± ±2,55*	193,8± ±1,8&	180,5± ±1,25&#	173,2± ±1,5&#§	184,1± ±1,85&	176,7± ±1,28&#	162± ±1,1&#§
Маса печінки, г	7,5±0,07	13,00± ±0,14*	12,8± ±0,17&	11,5± ±0,25&#	9,8± ±0,12&#§	11,06± ±0,11&	9,6± ±0,22&#	8,1± ±0,47&#§

Примітки:

1. * – різниця є достовірною відносно інтактної групи, $p < 0,05$;
2. # – різниця є достовірною відносно I групи, $p < 0,05$;
3. § – різниця є достовірною відносно II групи, $p < 0,05$;
4. & – різниця є достовірною відносно контрольної групи.

Порівняльний аналіз біохімічного дослідження сироватки крові експериментальних тварин виявив підвищення рівня ЗХ на 153 % ($p=0,001$), ЛПНЩ – в 4 рази ($p < 0,01$), рівень ЛПВЩ був менший на 42 % ($p=0,023$), рівень ТГ вищий на 24 % ($p=0,001$) у порівнянні з інтактною групою; рівень глюкози крові виявив збільшення на 121 % ($p=0,001$) у порівнянні з інтактною групою; щодо вираженості цитолітичного синдрому, активність АЛТ та АСТ була в 4 рази вищою ніж в інтактній групі ($p < 0,001$), активність ГГТ – вищою на 25 % ($p=0,021$), в той час, коли активність ЛФ знаходилась на рівні показника інтактної групи (табл. 4.2.2).

Під час аналізу отриманих даних ЕКГ були виявлені явища ішемії міокарда, у 11 тварин, 24 тварини мали ознаки підвищення сегменту ST.

Патоморфологічне дослідження тканини печінки на 90-у добу моделювання НАСГ із ГХ виявило, що макроскопічно печінка збільшена у розмірі, бліда, світло-бурого кольору. Мікроскопічно, ГЕ: порушення гістоархітекtonіки гепатоцитів, виражене венозне повнокрів'я, білкова з ділянками гідропічної дистрофія, переважно по периферії зрізів, периваскулярна

осередкова лімфо-гістіоцитарна інфільтрація з поодинокими нейтрофільними клітинами, осередковий центролобулярний внутришньоклітинний білірубіностаз (рис. 4.2.1);

Таблиця 4.2.2

Біохімічні показники сироватки крові інтактної та контрольної груп на 90-у добу моделювання НАСГ із ГХ

Показник, од.	Інтактна група M±m	Контрольна група M±m
ЗХ ммоль/л	1,5±0,05	3,8±0,55*
ЛПНЦ ммоль/л	0,24±0,02	1,21±0,09*
ЛПВЦ ммоль/л	0,71±0,04	0,35±0,15*
ТГ ммоль/л	1,58±0,02	1,96±0,11*
АЛТ од/л	55,7±0,24	208,0±2,21*
АСТ од/л	64,3±0,15	360,0±1,46*
ЛФ од/л	220,5±0,10	252,0±0,24*
ГГТ од/л	1,40±0,05	1,75±0,14
Глюкоза крові ммоль/л	5,2±0,18	11,5±0,43*

Примітка. * – різниця є достовірною відносно інтактної групи, $p < 0,05$.

ВГ: початкові склеротичні зміни у портальних трактах, осередки центролобулярних фокусів фіброзування (рис. 4.2.2); Судан III: дифузна, переважно макровезикулярна, жирова дистрофія з мікроевезикулярною дистрофією гепатоцитів, жировий гепатоз III-IV ступеня (рис. 4.2.3).

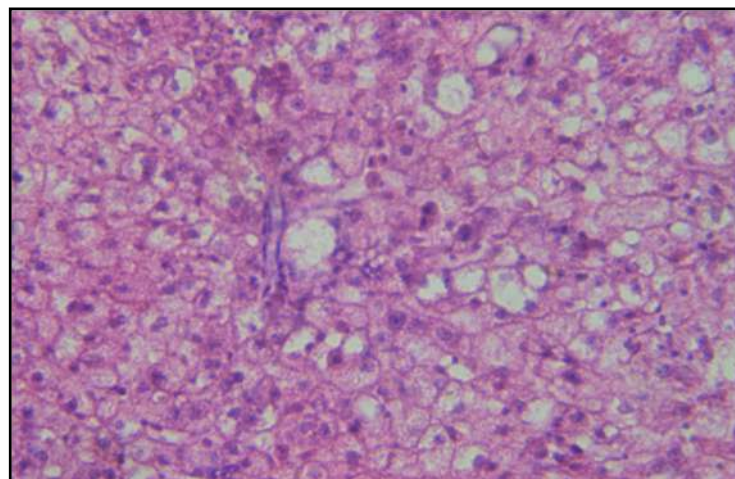


Рис 4.2.1 Контрольна група, 90 доба, тканина печінки, забарвлення ГЕ, x100

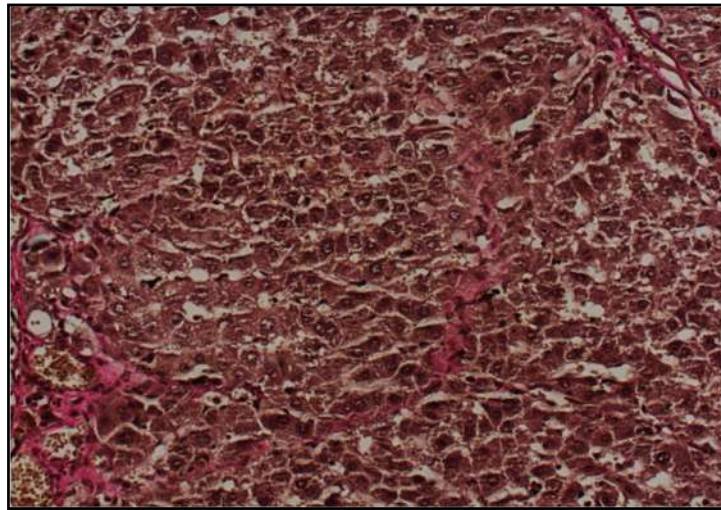


Рис. 4.2.2 Контрольна група, 90 доба, тканина печінки, забарвлення ВГ, x100

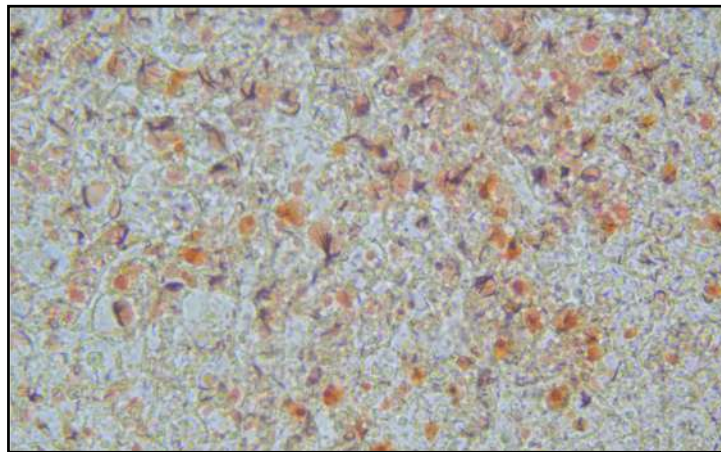


Рис. 4.2.3 Контрольна група, 90 доба, тканина печінки, забарвлення Судан III, x100

Гістологічне дослідження тангенціального зрізу міокарду: поперечний зріз з переважанням м'язової тканини над строною; білкова дистрофія кардіоміоцитів з осередковою помірною гіпертрофією, дрібновогнищевий ліпофусциноз кардіоміоцитів, осередкова звивистість та фрагментація м'язових волокон, незначний набряк міжм'язової строми, дифузний атеросклеротичний кардіосклероз, нерівномірне кровонаповнення, атеросклероз судин (рис 4.2.4).

При проведенні оцінки функціонального стану печінки на 15-у добу терапії була виявлена позитивна тенденція, щодо покращення біохімічних показників сироватки крові в усіх досліджуваних групах, але статистичної значущості

показники не набули. За даними ЕКГ явища ішемії міокарда зберігалися у 28 щурів.

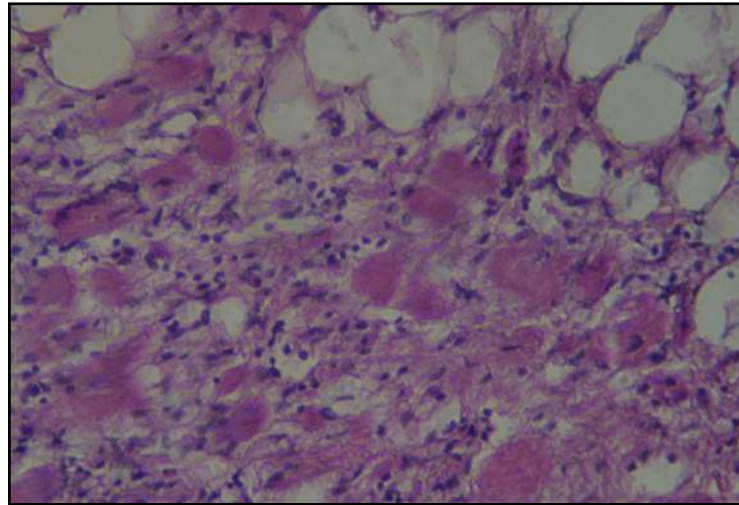


Рис. 4.2.4. Контрольна група, 90 доба, міокард, забарвлення ГЕ, x100

На 45-у добу стандартної гіполіпідемічної терапії розувастатином та езетимібом у тварин I групи під час біохімічного дослідження сироватки крові було виявлено, що рівень ЗХ був менший за показники контрольної групи на 33 % ($p=0,004$), ЛПНЩ – на 19 % ($p=0,046$), рівень ЛПВЩ – вище на 41 % ($p=0,04$). Рівень глюкози крові був нижчим на 18 % ($p=0,001$) порівняно з контрольною групою. Активність печінкових ферментів була дещо меншою за показники попереднього терміну, зокрема, активність АЛТ – менша на 41 %, АСТ – на 61 % ($p<0,05$) у порівнянні з контрольною групою (табл. 4.2.3).

При патоморфологічному дослідженні тканини печінки I групи на 45-у добу макроскопічно печінка дещо збільшена, світло-бурого кольору.

Мікроскопічно, ГЕ: порушення структури гепатоцитів, венозне поновкрів'я судин, білкова дистрофія гепатоцитів, периваскулярна лейкоцитарна інфільтрація з осередками внутришньоклітинного холестазу (Рис. 4.2.5); ВГ: поодинокі ділянки мостоподібних осередків фіброзування помірного ступеня; Судан III: явища паренхіматозної дифузної мікроемуляційної жирової дистрофії, ділянки макроемуляційної дистрофії гепатоцитів переважно по периферії зрізів, жировий гепатоз II-III ступеня (рис. 4.2.6).

Таблиця 4.2.3

Динаміка біохімічних показників сироватки крові
I, II та III експериментальних груп на 45-у добу гіполіпідемічної терапії,
M±m

Показник	Інтактна група n=10	Контрольна група n=10	I група n=30	II група, n=30	III група, n=30
ЗХ ммоль/л	1,5±0,05	3,8±0,24*	2,5±0,35*#	2,3±0,19 *#	1,7±0,17 #§&
ЛПНЩ ммоль/л	0,24±0,02	1,21±0,09*	0,98±0,07*#	0,88±0,09 *#	0,44±0,07 *#§&
ЛПВЩ ммоль/л	0,71±0,04	0,41±0,1*	0,58±0,07*	0,65±0,12	0,90±0,08 *#§&
ТГ ммоль/л	1,58±0,02	1,96±0,11*	1,75±0,12	1,38±0,09 #§	1,52±0,11 #
АЛТ од/л	55,7±0,24	208,0±2,21*	123,7±1,64*	105,5±1,37 *#§	71,2±1,5*#§&
АСТ од/л	140,3±0,15	360±1,46*	140,5±1,7*	118,9±2,8 *#§	87,2±1,1 *#§&
Глюкоза крові ммоль/л	5,2±0,18	11,5±0,43*	9,4±0,25*	9,1±0,23*#	5,75±0,2*#§&

Примітка:

1. * – різниця є достовірною відносно інтактної групи, $p < 0,05$;
2. # – різниця є достовірною відносно контрольної групи, $p < 0,05$;
3. § – різниця є достовірною відносно I групи, $p < 0,05$;
4. & – різниця є достовірною відносно II групи, $p < 0,05$.

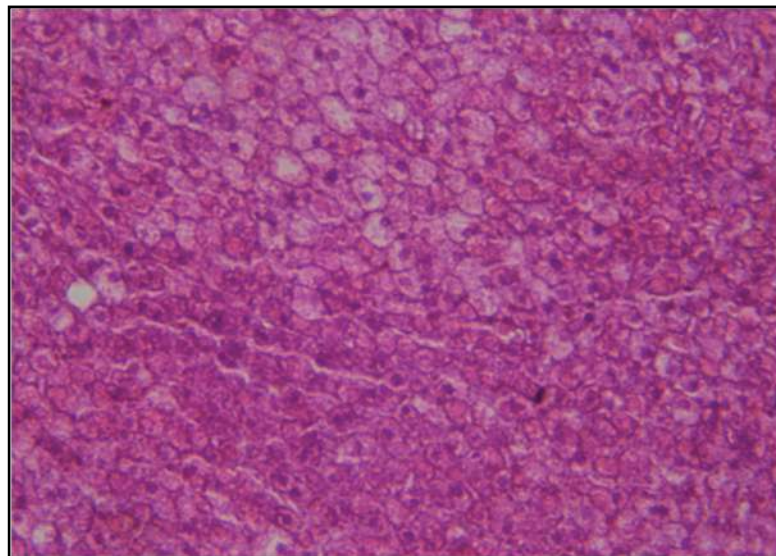


Рис. 4.2.5 I група, 45 доба, тканина печінки, GE, x100

Зрізи міокарда в препаратах поздовжні, явища білкової дистрофії кардіоміоцитів, вогнищева звивистість та фрагментація м'язових волокон, осередки набряку міжм'язової стромы, периваскулярний атеросклеротичний кардіосклероз, нерівномірне кровонаповнення, атеросклероз судин.

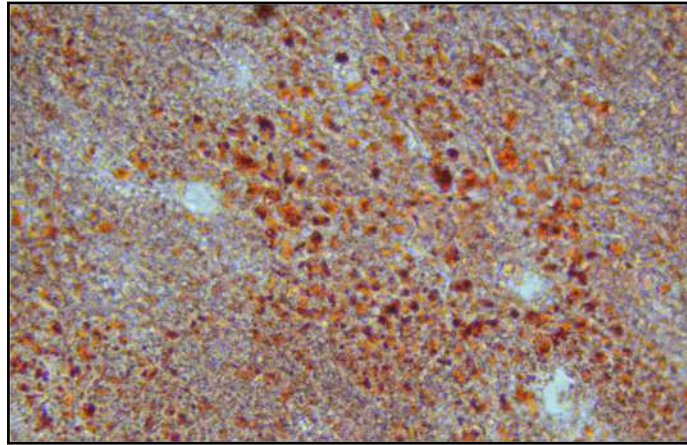


Рис. 4.2.6 I група, 45 доба, тканина печінки, Судан III, x100

На 45-у добу гіполіпідемічної терапії із додаванням омега-3 ПНЖК у порівнянні з показниками контрольної групи було виявлено зниження рівнів ЗХ на 39 % ($p=0,04$) та ЛПНЩ на 27 % ($p=0,011$), ТГ на 30 % ($p=0,001$), рівень ЛПВЩ був вищим майже на 37 %, проте статистичної значущості показник не набував. Рівень глюкози крові знижувався на 21 % ($p=0,001$) у порівнянні з контрольною групою. Активність печінкових ферментів була меншою за контрольні показники, а саме: АЛТ – на 49 %, АСТ – на 67 % ($p=0,001$) (табл. 4.2.3).

Патоморфологічне дослідження виявило, що макроскопічно печінка збільшена, світло-бурого кольору. Гістологічно за ГЕ: порушення архітекtonіки гепатоцитів, виражене повнокрів'я судин, білкова та вуглеводна дистрофія гепатоцитів, переважно периваскулярна, лейкоцитарна інфільтрація та явища білірубіностазу (Рис. 4.2.7); ВГ: вогнища фіброзоутворення помірного ступеня; Судан III: паренхіматозна, дифузна, мікроевезикулярна та макроевезикулярна жирова дистрофія II-III ступеня (рис.4.2.8).

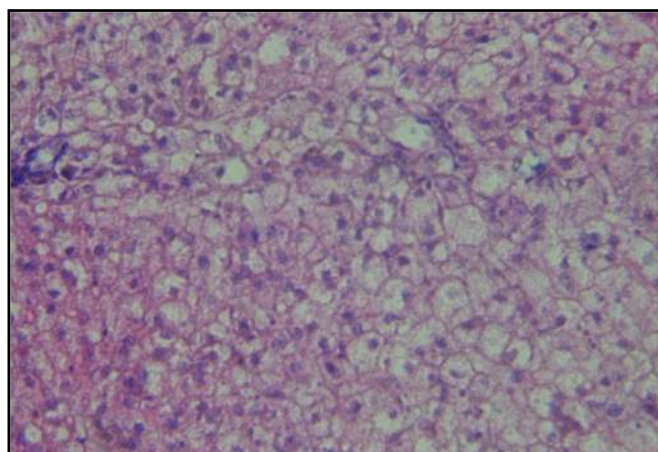


Рис. 4.2.7 II група, 45 доба, тканина печінки, ГЕ, x100

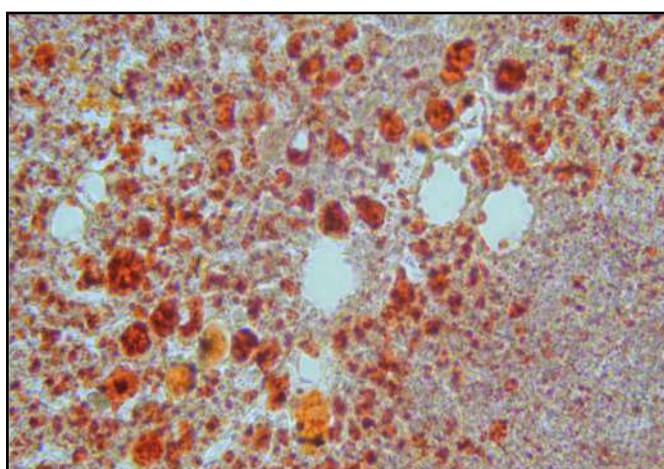


Рис. 4.2.8 II група, 45 доба, тканина печінки, Судан III, x100

У III групи експериментальних тварин на 45-у добу терапії з додаванням гепатопротектору відбувались більш виражені зміни в бік зниження показників атерогенних ліпопротеїдів, зокрема, рівень ЗХ зменшився на 58 % ($p=0,001$), ЛПНЩ – на 64 % ($p=0,001$), рівень ТГ – на 22 %, у свою чергу, рівень ЛПВЩ підвищився у два рази ($p=0,001$) порівняно з показниками контрольної групи. Рівень глюкози був меншим на 50 % ($p=0,001$) порівняно з групою контролю. Активність печінкових ферментів була значно нижчою за контрольні показники, а саме: АЛТ – в 2,9 разів, АСТ – в 4 рази ($p=0,001$) (табл. 4.2.3).

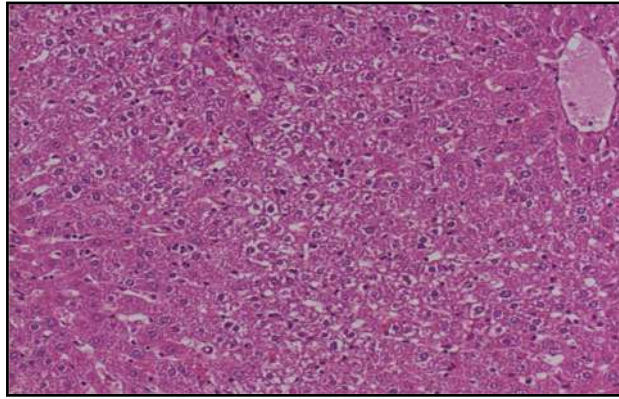


Рис. 4.2.9 III група, 45 доба, тканина печінки, GE, x100

Гістологічне дослідження зрізів печінки III групи на 45-у добу при забарвленні GE виявило венозне повнокрів'я судин, поодинокі ділянки білкової дистрофії, переважно по периферії зрізу (рис. 4.2.9); ВГ: поодинокі ділянки периваскулярного фіброзу (рис. 4.2.10); Судан III: незначною мірою, явища мікроезистемної жирової дистрофії, жировий гепатоз 0-I ступеня (рис. 4.2.11). Міокард характеризувався переважанням м'язової тканини над стромою, білковою дистрофією кардіоміоцитів, явищами незначного набряку міжм'язової стромы, нерівномірним кровонаповненням, атеросклерозом судин (рис. 4.2.12).

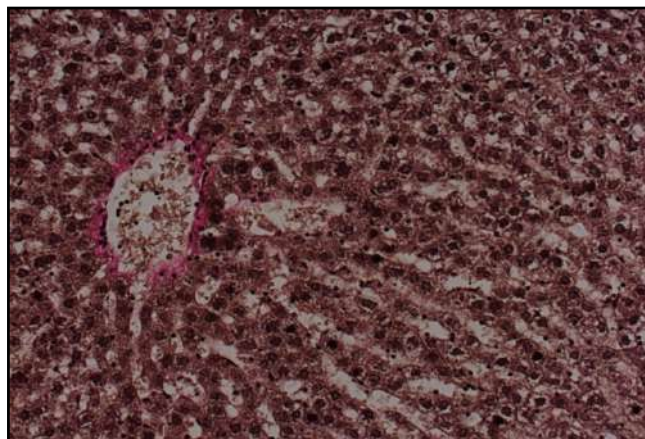


Рис. 4.2.10 III група, 45 доба, тканина печінки, ВГ, x100

Порівняльний аналіз отриманих результатів біохімічного дослідження сироватки крові експериментальних щурів виявив, що застосування терапії розувастатином і езетимібом призводило до значущого зменшення рівнів ЗХ,

ЛПНЩ та підвищення рівня ЛПВЩ, але гістологічні ознаки НАСГ зберігались, зокрема, порушення гістоархетиктоніки тканини, ознаки запалення та жирової дистрофії.

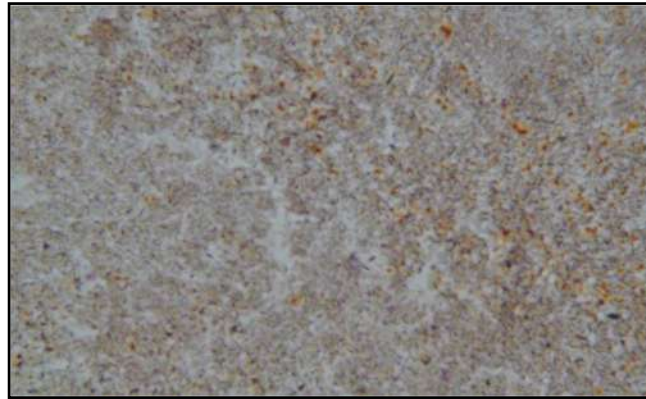


Рис. 4.2.11 III група, 45 доба, тканина печінки, забарвлення Судан III, x100

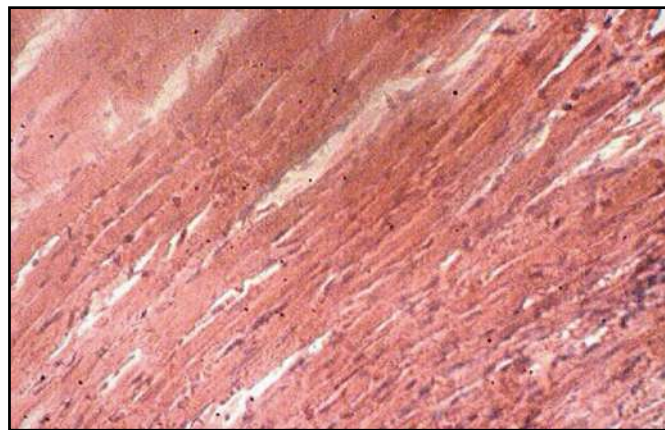


Рис. 4.2.12. III група, 45 доба, міокард, забарвлення GE, x100

Під час порівняльного аналізу II групи тварин, яким додатково до гіполіпідемічної терапії інтрагастрально вводили омега-3 ПНЖК виявлено більш виражений гіполіпідемічний ефект, який характеризувався зниженням рівня ЗХ на 9 %, ЛПНЩ – на 10 %, ТГ – на 20 % ($p=0,01$) порівняно з I групою, але коливання рівнів ЗХ та ЛПНЩ статистичної достовірності не досягали. Цитолітичний синдром був менш виражений у тварин II групи порівняно з I групою, що проявлялося підвищенням активності АЛТ на 14 % ($p=0,001$), АСТ – на 15 % ($p=0,001$) порівняно з інтактною групою, проте активність АЛТ була вищою на 89 %, АСТ – на 85 % ($p=0,001$) порівняно з інтактною групою. Патоморфологічне дослідження тканини печінки у тварин II групи виявило

осередки запалення, та вогнища периваскулярного фіброзоутворення, але вираженість жирової дистрофії була меншою порівняно з даними I групи. Найбільш виражений гіполіпідемічний ефект спостерігався під час інтрагастрального введення розувастатину, езетимібу та гепатопротектору тваринам III групи. Так, рівень ЗХ був нижчим на 35 % порівняно з даними I групи ($p=0,03$) і на 28 % – порівняно з II групою ($p=0,02$), проте, порівняно з інтактною групою рівень ЗХ був вищим на 10 %, однак статистичної достовірності показник не набував. Рівень ЛПНЩ – важливий показник, що характеризує наявність дисліпідемії. Цей показник у тварин III групи наприкінці терапії був менший на 55 % порівняно з I групою ($p=0,001$) та на 50 % у порівнянні з II групою ($p=0,003$), проте зростав на 83 % порівняно з інтактними тваринами ($p=0,01$). Рівень глюкози крові був нижчим за показник I групи на 39 %, і на 37 % – порівняно з II групою ($p=0,001$), але був вищим на 11 % відносно інтактних тварин, однак статистичної значущості показник не набував. Вираженість цитолітичного синдрому була найменшою у тварин III групи, активність АЛТ була на 42 % нижчою від показника I групи, на 33 % – від показника II групи ($p=0,001$) та на 30 % вищою за показник інтактної групи ($p=0,001$). Активність АСТ була нижчою за I групу на 38 %, за II групу – на 27 % ($p=0,001$), але підвищувалась на 36 % порівняно з інтактною групою. В результаті проведеного порівняльного аналізу отриманих даних експериментального дослідження було виявлено, що у тварин I групи в кінці експерименту було значуще зменшення рівня атерогених ліпопротеїнів – ЛПНЩ – на 19 % ($p=0,046$) та підвищення рівня ЛПВЩ на 41 % ($p=0,04$) порівняно до вихідних даних. Активність печінкових ензимів була меншою, зокрема АЛТ – на 41 %, АСТ – на 61 % ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою, проте гістологічних змін тканини печінки виявлено не було, порівняно з тканиною печінки контрольної групи. В II групі на 45-у добу гіполіпідемічної терапії було виявлено більш виражений гіполіпідемічний ефект комплексної терапії із додатковим введенням омега-3 ПНЖК, так рівень ЛПНЩ був меншим на 27 % ($p=0,011$), ТГ на 30 % ($p=0,001$), рівень ЛПВЩ був вищим майже на 37 %

порівняно із вихідними даними, а активність печінкових ферментів була менше на 49 % – АЛТ та на 67 % – АСТ ($p=0,001$), однак гістологічні зміни характеризувались незначущим зменшенням ознак запалення та вираженості жирової дистрофії. В III групі із додатковим введенням гепатопротектору було виявлено статистично значущий гіполіпідемічний ефект – ЛПНЩ був менше на 64 % ($p=0,001$), рівень ТГ – на 22 %, а рівень ЛПВЩ підвищився більше ніж у два рази ($p=0,001$) порівняно з показниками контрольної групи. Активність печінкових ферментів була менше в 2,9 разу – АЛТ і в 4 рази АСТ ($p=0,001$), що відповідало позитивним гістологічним змінам в тканині печінки: зменшення вираженості білкової дистрофії, зникнення ознак запалення та некрозів, зменшення вираженості дифузної жирової дистрофії до явищ осередкового стеатозу 0-I ступеня.

Низка експериментальних досліджень продемонстрував, що омега-3 ПНЖК мають антиоксидантними, антиапоптичними і протизапальними властивостями, та впливають на антиоксидантну систему і мітохондріальний матрикс [24,59,80]; існує думка, що гіполіпідемічний ефект застосування омега-3 ПНЖК вищий за інгібітори ГМГ- КоА редуктази [24], однак у поданому дослідженні це призводило до достовірного зниження концентрації атерогенних ліпідів та активності печінкових ферментів у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$), однак тільки рівень ТГ був достовірно нижчим у порівнянні з контрольною та I групами експериментальних тварин ($p<0,05$), що збігається із даними мета-аналізу доступної літератури. Зокрема М. Саранні та співавт. [59] в своєму клінічному дослідженні довоготривалого застосування омега-3 ПНЖК виявив зниження рівня ТГ та активності сироваткових трансаміназ із покращенням ультразвукових характеристик печінки. У тварин III групи дійсного дослідження гіполіпідемічний та гепатопротекторний ефекти були більш виражені, що напевно обумовлено комплексною гіполіпідемічною терапією із використанням комбінованого гепатопротектору. Основні компоненти препарату впливають на внутришньоклітинний метаболізм ліпідів шляхом транспорту жирних кислот до мітохондрій, протекції від жирової

дистрофії, опосередковано зменшують рівень холестерину в периферичній крові. Вірогідно, що застосування гепатопротектору із розувастатином та езетимібом нівелювало можливі побічні реакції останніх, а комплексний вплив на декілька ланок патогенезу НАСГ сприяв більш вираженому гіполіпідемічному та гепатопротекторному ефекту.

Висновки до розділу 4

1. Заміна стандартного корму віварія на атерогенний раціон з додатковим інтрагастральним введенням свинячого сала та пальмової олії із розрахунку 50 г/кг маси тіла на 90 добу призводить до формування НАСГ із ГХ.

2. Використання розувастатину та езетимібу у щурів із НАСГ та ГХ призводить до значущого зниження рівня ЗХ, ЛПНЩ ($p < 0,03$) та підвищення фракції ЛПВЩ ($p < 0,05$), незначного зниження активності печінкових ферментів порівняно з тваринами без лікування ($p < 0,03$). Однак позитивні зміни біохімічного профілю сироватки крові не відповідають змінам гістологічної картини тканини печінки, що характеризувалась наявністю ознак притаманних для НАСГ.

3. Застосування комплексної гіполіпідемічної терапії з додатковим введенням омега-3 ПНЖК протягом 45 діб у щурів з індукованим НАСГ та ГХ призводила до більш вираженого зменшення рівнів ЗХ, ЛПНЩ, ТГ порівняно з I та контрольною групами ($p < 0,05$), проте значущих гістологічних змін тканини печінки не відбувалось порівняно із контрольною групою.

4. Гіполіпідемічна терапія, що включала інтрагастральне введення розувастатину, езетимібу та гепатопротектору протягом 45 діб експериментальним тваринам з індукованим НАСГ та ГХ призводила до значущого гіполіпідемічного ефекту всіх показників ліпідограми, порівняно з групою контролю, I та II групами ($p < 0,04$) та вираженого зменшення активності печінкових ферментів ($p < 0,02$). Отримані гістологічні дані свідчать про покращення мікроструктури тканини печінки: відсутність осередків запалення, мостоподібних фіброзоутворень, жировий гепатоз 0-I ступень.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Yakimenko O, Kholodkova O, Maznichenko Ie. Analysis of the efficacy of a comprehensive use of a hepatoprotector and statin in the treatment of experimental hypercholesterolemia with nonalcoholic fatty liver disease in rats (experimental study). *German Science Herald*. 2018. № 4. С. 40-44 (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту; брав участь в розробці моделювання патології; проводив огляд літератури; проводив забір біологічного матеріалу; проводив гістологічне дослідження; проводив збір, узагальнення та обробку статистичних даних; узагальнення результатів та підготовка статті).

2. Якименко О.О., Апельханс О.Л., Мазніченко Є.О. Корекція морфофункціонального стану печінки при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті з гіпірхолестеринемією. *Світ медицини та біології*. 2019. № 3 (69). С. 239-244 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

3. Appelhans O, Maznichenko I, Abdulla H et al. Influence of platelet-enriched plasma on the morpho-functional state of liver in rats with induced non-alcoholic steatohepatitis and dyslipidemia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(6):455-464p. (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

4. Холодкова О.Л., Мазніченко Є.О. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів: пат. 132515 Україна. № u 2018 10224; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4 (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

5. Холодкова О.Л., Мазніченко Є.О. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів: пат. на винахід 120898 Україна. № а 2018 10223; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2020, Бюл. № 4. 5с. (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

Maznichenko I.O., Kasatkin O.I., Hussain Abdulla, Yakovlev K.O. Experience of induction of nonalcoholic steatohepatitis usage palmitic acid in experiment in rats. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine*: abstr. of International and practice conference, Lublin, 20-21 October 2017. С. 108-109.

6. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Яковлев К.О. Формування неалкогольного стеатогепатиту внаслідок тривалого надходження пальмової олії в раціон щурів. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018 р. Одеса, ОНМедУ, 2018. С. 24.

7. Мазніченко Е.А., Касаткин А.И., Хуссейн А. Клеточная терапия гиперхолестеринемии с неалкогольным стеатогепатитом. *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Ташкент, 13 квітня, 2018р. С. 69-70.

8. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Ефективність застосування статинів при неалкогольному стеатогепатиті (експериментальне дослідження). *Актуальні питання сучасної медицини*: мат. XV Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 25-26 квітня, 2018р. С. 131-132.

9. Аппельханс О.Л., Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Експериментальна перевірка ефективності комплексної гіполіпідемічної терапії неалкогольного стеатогепатиту із гіперхолестеринемією. *Актуальні питання внутрішньої медицини*: мат. III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції, Одеса, 7-8 травня 2019р. С. 10-11

10. Аппельханс О.Л., Мазніченко Є.О., Бірюк М.В., Касаткін О.І. Ефективність застосування мезенхимальних стовбурових клітин в корекції дисліпідемії при неалкогольному стеатогепатиті у щурів в експерименті. *VII Конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України*: мат. VII Конгрес наукового товариства АГЕТ, Одеса, 2-4 жовтня, 2019р. Видавець Бондаренко М.О. Одеса. 2019р. С. 203-204.

11. Appelhans O, Maznichenko Y. Efficiency of mononuclear stem cells and statinotherapy in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *European Society for Artificial Organs Winter School 2020*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Lutherstadt Wittenberg, 26-29 лютого, 2020р. С. 41.

12. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Бірюк М.В. Корекція морфофункціонального стану тканини печінки за допомогою експериментальної клітинної терапії при неалкогольному стеатогепатиті. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 22–23 квітня 2021р. Одеса, ОНМедУ, 2021. С. 38-39.

13. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Оцінка ефективності застосування атерогенного раціону в моделюванні неалкогольного стеатогепатиту (експериментальне дослідження). *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 22–23 квітня 2021р. Одеса, ОНМедУ, 2021. С. 39.

РОЗДІЛ 5

**СУБ'ЄКТИВНА, СКРИНІНГОВА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ШЛЯХОМ
ЗАСТОСУВАННЯ МОДИФІКОВАНОГО ОПИТУВАЛЬНИКА
MODIFIED QUESTIONARY QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH
FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AND NONALCOHOLIC
STEATONEPATITIS У ПАЦІЄНТІВ З СІМЕЙНОЮ
ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИМ
СТЕАТОГЕПАТИТОМ**

Протягом 2016–2018 років під час обстеження, згідно розкладу візитів, всім хворим було запропоновано заповнення розробленого опитувальника MQLFS (Modified Questionary Quality of Life in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis) для скринінгової оцінки показника ЯЖ, визначення психоемоційного стану пацієнта та налаштованості його до лікування. Заповнення опитувальника відбувалось самостійно пацієнтом із подальшим розрахунком балів лікарем до початку лікування, на 90-у добу терапії та за 6 міс. після проведення терапії.

Для дисертаційного дослідження були залучені пацієнти із СГХ та НАСГ, обстежена кількість хворих, яка відповідала зазначеним вимогам складала 108 пацієнтів. Одночасно із заповненням опитувальника MQLFS були заповнені стандартні опитувальники: SF-36 для визначення показника ЯЖ та HADS для визначення показників тривоги та депресії. З метою оцінки валідності запропонованого опитувальника було проведено кореляційно-регресивний аналіз зв'язку суб'єктивного стану (SF-36, HADS) та об'єктивних параметрів (активність АЛТ, АСТ; рівень ЛПНЩ; концентрація ІЛ-6, ЦК-18 та стеатозу за даними УЗД) із показником ЯЖ. Отримані результати наведені в табл. 5.1.

Отримані дані кореляційного аналізу свідчать про наявність позитивного сильного та дуже сильного кореляційного зв'язку на всіх візитах між опитувальниками SF-36 та HADS порівняно з розробленим опитувальником

MQLFS. Також був виявлений позитивний сильний та помірний зв'язок із активністю АЛТ, рівнем ЛПНЩ, концентрацією ІЛ-6, ЦК-18 та даними УЗД дослідження печінки. Однак в I групі на В4 був виявлений дуже слабкий позитивний зв'язок із даними УЗД ($r=0,18$); в II групі дуже слабкий зв'язок із ІЛ-6 ($r=0,28$) і ЦК-18 ($r=0,14$) та помірний із ЛПНЩ ($r=0,32$).

Таблиця 5.1

Результати аналізу кореляційного зв'язку опитувальника MQLFS з результатами суб'єктивного та об'єктивного досліджень

Група	Візит	Параметр						
		SF-36	HADS	АЛТ	ЛПНЩ	ІЛ-6	ЦК-18	УЗД
Перша група	В1	$r=0,72$	$r=0,90$	$r=0,77$	$r=0,75$	$r=0,90$	$r=0,77$	$r=0,73$
	В3	$r=0,25$	$r=0,58$	$r=0,75$	$r=0,41$	$r=0,34$	$r=0,51$	$r=0,65$
	В4	$r=0,87$	$r=0,90$	$r=0,71$	$r=0,65$	$r=0,59$	$r=0,44$	$r=0,18$
Друга група	В1	$r=0,70$	$r=0,78$	$r=0,69$	$r=0,80$	$r=0,57$	$r=0,47$	$r=0,76$
	В3	$r=0,53$	$r=0,77$	$r=0,59$	$r=0,53$	$r=0,57$	$r=0,59$	$r=0,48$
	В4	$r=0,80$	$r=0,70$	$r=0,92$	$r=0,32$	$r=0,28$	$r=0,14$	$r=0,59$
Третя група	В1	$r=0,73$	$r=0,87$	$r=0,78$	$r=0,73$	$r=0,79$	$r=0,71$	$r=0,79$
	В3	$r=0,77$	$r=0,80$	$r=0,53$	$r=0,81$	$r=0,58$	$r=0,70$	$r=0,61$
	В4	$r=0,73$	$r=0,61$	$r=0,61$	$r=0,59$	$r=0,54$	$r=0,66$	$r=0,60$

Наступним кроком був проведений аналіз чутливості та специфічності розробленого опитувальника MQLFS на В1, В2 та В4. Так, в I групі пацієнтів групу "позитивного діагнозу" (сума істино позитивних (ІП) та помилково негативних (ІН) діагнозів) склали 30 пацієнтів, а групу «негативного діагнозу» (сума істино негативних (ІН) та помилково позитивних (ІП) діагнозів) склали 5 пацієнтів. Чутливість методу складала 90 %, а специфічність 80 % (рис. 5.1).

Подальшим етапом було проведено оцінку чутливості та специфічності опитувальника MQLFS шляхом проведення ROC-аналізу. За результатами I групи площа AUC знаходилась в межах середньої якості моделі, тобто площа під кривими складала значення 0,6–0,7 і мала середню прогностичну цінність

методу. Показники мали не менше одного збігу з позитивною та негативною групами реального стану (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Оцінка AUC показника у пацієнтів I групи

Показник	Площа AUC	Стандартна помилка	p	95 % ДІ
RF	0,63	0,06	0,033	0,51-0,74
HS	0,65	0,05	0,013	0,55-0,74
SF	0,67	0,05	0,004	0,57-0,78
DS	0,63	0,06	0,031	0,51-0,75
AS	0,66	0,05	0,01	0,56-0,77
TS	0,61	0,06	0,06	0,5-0,55

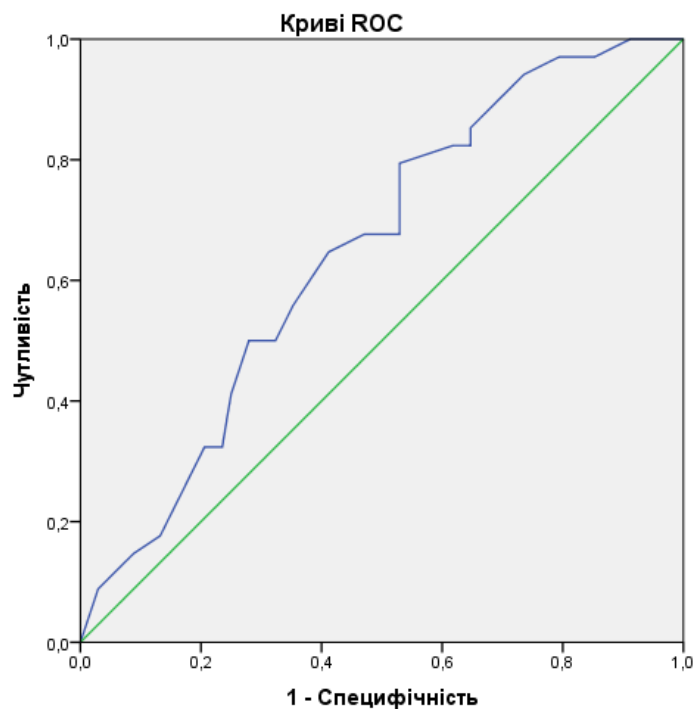


Рис. 5.1 Чутливість та специфічність методики оцінки ЯЖ у пацієнтів на СГХ та НАСГ I групи

В II групі до складу групи «позитивного діагнозу» входило 29 пацієнтів, до групи «негативного діагнозу» 8 хворих, відповідно. Чутливість методу складало 86,6 %, специфічність 75 % (рис. 5.2).

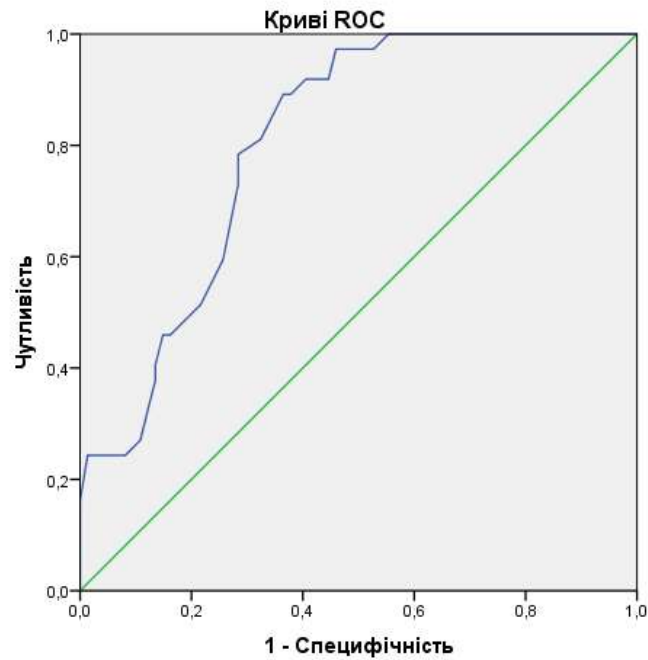


Рис 5.2 Чутливість та специфічність методики оцінки ЯЖ у пацієнтів на СГХ та НАСГ II групи

ROC-аналіз II групи виявив, що показники RF та DS мали середню якість, показник HS – хорошу якість, показники SF та TS мали дуже хорошу та AS має відмінну якість (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Оцінка AUC показника у пацієнтів II групи

Показник	Площа AUC	Стандартна помилка	p	95 % ДІ
RF	0,75	0,06	0,001	0,64-0,86
HS	1,0	0,002	0,001	0,95-1,0
SF	0,96	0,016	0,001	0,93-1,0
DS	0,87	0,04	0,001	0,79-0,96
AS	0,86	0,04	0,001	0,78=0,94
TS	0,89	0,04	0,001	0,8-0,97

В III групі, до групи «позитивного діагнозу» входило 28 пацієнтів, а до «негативного діагнозу» 6 пацієнтів, таким чином чутливість методу склала 89,2 %, а специфічність 87,5 % (рис. 5.3).

За експертною шкалою AUC даних III групи виявлена хороша якість за показником RF, для показників DS, AS і TS була виявлена дуже хороша якість, а показник SF, HS мали відмінну якість, тобто розрахована площа AUC знаходилась в межах 0,9-1,0 (табл. 5.4)

Таблиця 5.4

Оцінка AUC показника у пацієнтів III групи

Показник	Площа AUC	Стандартна помилка	p	95 % ДІ
RF	0,67	0,053	0,01	0,56-0,77
SF	0,83	0,037	0,001	0,76-0,91
HS	0,73	0,047	0,001	0,64-0,82
DS	0,64	0,059	0,02	0,52-0,75
AS	0,91	0,027	0,001	0,86-0,96
TS	0,83	0,038	0,001	0,76-0,91

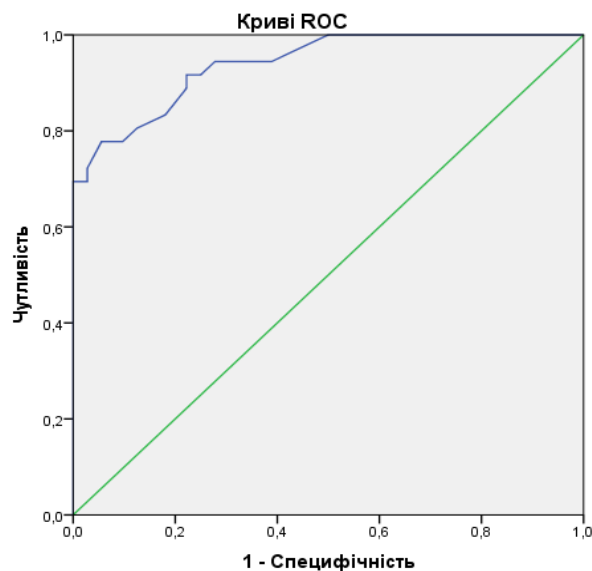


Рис. 5.3 Чутливість та специфічність методики оцінки ЯЖ у пацієнтів на СГХ та НАСГ III групи

Далі було проведений однофакторний дисперсійний аналіз даних трьох груп. Результати отриманих даних наведені у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Результати дисперсійного аналізу досліджуваних груп пацієнтів

Показник	I група		II група		III група
	F-критерій Фішера	p	F-критерій Фішера	p	F-критерій Фішера
RF	2,89	0,06	3,23	0,04	25,56*
SF	3,01	0,05	30,76	0,001	104,42*
HS	16,31	0,001	16,84	0,001	414,83*
DS	2,73	0,07	3,45	0,04	47,73*
AS	8,34	0,001	45,57	0,001	40,99*
TS	1,81	0,17	26,35	0,001	67,44*

Примітка. *- рівень статистичної значущості відмінностей між результатами 0,001.

За результатами проведеного аналізу в I групі за нульовою гіпотезою лікування не покращувало показник ЯЖ, тобто групові середні показники відрізнялись незначно. За результатами альтернативної гіпотези лікування покращувало значення показників, які характеризують показник ЯЖ, тобто середні відрізняються значно.

Статистично достовірним можна вважати вплив лікування на такі показники: RF (значущість критерію Фішера 0,06), тобто з ймовірністю 94 % можна стверджувати, що групові середні відрізняються значно; SF (значущість F-критерію Фішера 0,054); DS (значущість F-критерію Фішера 0,07); AS (значущість F-критерію Фішера 0,001). Однак, вплив лікування на показник TS не є статистично значущим. Групові середні не відрізняються значно (значущість F-критерію Фішера 0,17).

За результатами проведеного однофакторного дисперсійного аналізу даних II групи було виявлено, що середні значно відрізняються для кожної зі змінних, а саме для показників SF, HS, і TS результат виявився високозначущий (значущість F-критерію Фішера 0,001, тобто, з ймовірністю 99 % можна стверджувати, що лікування має позитивний вплив на подані показники ЯЖ).

Однофакторний дисперсійний аналіз даних III групи виявив найбільш достовірні зміни суб'єктивної оцінки ЯЖ на тлі проведеної терапії, значущість F-критерію Фішера становила 0,001 для всіх досліджуваних показників.

Наступним етапом було проведено кореляційно-регресійний аналіз в якому використовувались об'єднані дані за три візити: до початку лікування, на 90-у добу терапії та через 6 міс після терапії. Результати кореляційного зв'язку наведені у табл. 5.6.

В I групі був виявлений помірний кореляційний зв'язок показника ЯЖ із активністю АЛТ ($r=0,48$; $p=0,001$) і дуже сильний із АСТ ($r=0,76$; $p=0,001$), кореляційний зв'язок із рівнем ЛПВЩ був дуже слабким і не мав статистичної достовірності ($r=0,2$; $p=0,43$); рівень ЛПНЩ мав помірний, позитивний кореляційний зв'язок із показником ЯЖ ($r=0,38$; $p=0,001$), проте слід зазначити, що був виявлений позитивний сильний кореляційний зв'язок із ІЛ-6 ($r=0,5$; $p=0,001$) і помірний із рівнем ЦК-18 ($r=0,44$; $p=0,001$).

Під час проведення аналізу отриманих даних II групи був виявлений прямий, тісний кореляційний зв'язок із рівнем АЛТ ($r=0,75$; $p=0,001$) та АСТ ($r=0,78$; $p=0,001$), помірний позитивний зв'язок із рівнем ЛПНЩ ($r=0,46$; $p=0,001$) та дуже сильний позитивний із рівнем ТГ ($r=0,77$; $p=0,001$), прямий сильний кореляційний зв'язок із рівнем ІЛ-6 ($r=0,64$; $p=0,001$) та ЦК-18 ($r=0,58$; $p=0,001$).

Аналіз отриманих результатів кореляційно-регресивного аналізу III групи вияв аналогічно до II групи прямий, дуже сильний кореляційний зв'язок із печінковими ферментами – АЛТ ($r=0,85$; $p=0,001$) та АСТ ($r=0,86$; $p=0,001$), крім того прямий дуже сильний зв'язок із рівнем ЛПНЩ ($r=0,87$, $p=0,001$), негативний сильний зв'язок із рівнем ЛПВЩ ($r=-0,53$; $p=0,001$), позитивний, сильний із

рівнем ТГ ($r=0,7$; $p=0,001$), при аналізі імунологічних показників був виявлений прямий, дуже сильний кореляційний зв'язок із концентрацією ІЛ-6 ($r=0,85$; $p=0,001$) та ЦК-18 ($r=0,74$; $p=0,001$).

Таблиця 5.6

Результати оцінки кореляційного зв'язку показників MQLFS та даних об'єктивного дослідження

Показник	І група		ІІ група		ІІІ група	
	r	p	r	p	r	p
АЛТ	0,48	0,001	0,75	0,001	0,85	0,001
АСТ	0,76	0,001	0,78	0,001	0,86	0,001
ЗХ	0,5	0,001	0,69	0,001	0,92	0,001
ЛПНЩ	0,38	0,001	0,46	0,001	0,87	0,001
ЛПВЩ	0,02	0,43	-0,18	0,032	-0,53	0,001
ЛПДНЩ	0,23	0,011	0,69	0,001	0,95	0,001
ТГ	0,46	0,001	0,77	0,001	0,7	0,001
КА	0,17	0,042	0,49	0,001	0,75	0,001
ІЛ-6	0,5	0,001	0,64	0,001	0,85	0,001
ЦК-18	0,44	0,001	0,58	0,001	0,74	0,001

Таким чином, під час проведення аналізу даних І групи було виявлено лише один показник, який демонструє значний взаємозв'язок із показниками ЯЖ – АСТ. Інші показники продемонстрували середній та нижче середнього зв'язки. В результаті аналізу, коефіцієнти регресійної моделі були ненадійними, таким чином агрегований показник ЯЖ в І групі був пов'язаний тільки із рівнем АСТ, тому модель мала такий вигляд:

$$\text{ЯЖ} = -31,631 + 0,639 \times \text{АСТ} \quad (5.1)$$

Коефіцієнт детермінації моделі склав $R^2=0,575$, тобто модель пояснює 57,5 % варіації вихідних даних, тобто є точною (значимість F-критерію Фішера $<0,05$). Коефіцієнти моделі також надійні – значимість t-статистики менше 0,05 (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Кореляційно-регресійний аналіз зв'язку даних суб'єктивного статусу та об'єктивних показників обстежувальних груп

Показник	I група	II група	III група
F-критерій Фішера	136,87	201	593,35
R2	0,57	0,78	0,92

Кореляційно-регресійний аналіз даних II групи виявив взаємозв'язок показника ЯЖ із рівнями АЛТ, АСТ, ЗХ, ЛПДНЩ, ТГ, ІЛ-6, ЦК-18. З метою усунення мультиколінеарності було залишено два показники – АСТ і ЛПДНЩ. Таким чином, рівняння двофакторної регресії мало такий вигляд:

$$\text{ЯЖ} = -33,584 + 0,447 \times \text{АСТ} + 28,355 \times \text{ЛПДНЩ} \quad (5.2)$$

Точність моделі складає $R^2=0,784$ і пояснює 78,4 % варіації вихідних даних, тобто є точною (значимість F-критерію Фішера $< 0,05$). Коефіцієнти моделі також надійні – значимість t-статистики менше 0,05.

Найбільш виразними є результати отримані в III групі, так кореляційна матриця вказувала на взаємозв'язок показника ЯЖ з усіма наведеними показниками. Для усунення мультиколінеарності були залишені два показники: ЛПВЩ і ЛПДНЩ. Рівняння багатофакторної регресії мало наступний вигляд:

$$\text{ЯЖ} = -9,172 + -3,22 * \text{ЛПВЩ} + 57,387 * \text{ЛПДНЩ} \quad (5.3)$$

Коефіцієнт детермінації складає $R^2=0,919$, таким чином модель пояснює 91,9 % варіації вихідних даних і є точною (значимість F-критерію Фішера $< 0,05$). Коефіцієнти моделі надійні – значимість t-статистики менше 0,05.

Враховуючи отримані дані показників ЯЖ опитувальника MQLFS та сумарної оцінки в цілому, необхідно зазначити його сильний кореляційний

зв'язок із стандартними, загальними опитувальниками оцінки ЯЖ та виявленню тривоги та депресії.

Відомо, що психоемоційний стан пацієнта корелює із прихильністю останніх до лікування [47]. Хворі на СГХ із НАСГ, потребують позитивний прийом ліків, тому під час формування тактики терапії доцільно враховувати показники психоемоційної сфери пацієнта. Прихильність до лікування визначає кінцеву точку всієї терапії [119], тому вкрай важливо оцінювати психоемоційний стан для подальшої тактики ведення пацієнтів .

Низкою досліджень встановив, що 40 % пацієнтів Данії та США з ІМ виявились неприхильними до лікування, що призводило до підвищення повторних госпіталізацій на 10 % [119, 211, 263]. В свою чергу WAD Souza та співавт. встановили позитивний кореляційний зв'язок між прихильністю та ефективністю лікування: так пацієнти з АГ які приймали ліки відповідно до рекомендацій лікаря мали менші рівні АТ та швидше досягали цільового рівня АТ у порівнянні із хворими які нехтували рекомендаціями [211, 263].

Пацієнтам даного дослідження був виданий розклад візитів, а також був впроваджений регулярний follow-up за телефоном, таким чином пацієнти перебували в тісному контакті з лікарем, а розроблений опитувальник скоротив час на визначення основних показників ЯЖ, що виявилось зручніше у використанні. Крім того хворі, які мали виражене зниження рівнів ЛПНЩ та печінкових ензимів були більш схильні до лікування, що збігається із даними доступної літератури [1,23,47,180].

Висновки до 5 розділу

1. Розроблений модифікований опитувальник MQLFS для суб'єктивної, скринінгової оцінки ЯЖ у хворих на СГХ із НАСГ. Опитувальник MQLFS має прямий, сильний у пацієнтів I групи та дуже сильний у пацієнтів II та III групи кореляційний зв'язок із даними об'єктивного обстеження: з АЛТ I групи ($r=0,48$), АСТ ($r=0,76$), ЛПНЩ ($r=0,38$), ІЛ-6 ($r=0,5$), ЦК ($r=0,44$); в II групі з АЛТ ($r=0,75$), АСТ ($r=0,78$), ЛПНЩ ($r=0,46$), ІЛ-6 ($r=0,54$), ЦК ($r=0,48$) та III групі з АЛТ

($r=0,85$), АСТ ($r=0,86$), ЛПНЩ ($r=0,87$), ІЛ-6 ($r=0,85$), ЦК ($r=0,74$) відповідно для скринінгової, суб'єктивної оцінки ЯЖ, що комбінує питання та твердження з опитувальників MOS SF-36, HADS, PHQ9 і додатковими питаннями, що притаманні для захворювань гепатобіліарної системи.

2. Опитувальник MQLFS має меншу кількість питань, що скорочує час скринінгу та підвищує прихильність пацієнта до анкетування, може використовуватись з метою динамічної оцінки в процесі лікування та дозволяє оцінити суб'єктивне ставлення респондента до ефективності терапії.

3. Модифікований опитувальник MQLFS доцільно використовувати для суб'єктивної, скринінгової оцінки ЯЖ у пацієнтів відповідно до результатів ROC-аналізу. Так, була виявлена середня, хороша та відмінна якість показників ЯЖ, тобто площа під кривими знаходилась в межах 0,63 – 1,0 ($p<0,04$). Чутливість методу в I групі склала 65 %, а специфічність 59 %, в II – 73 %, та 72 % відповідно, а в III чутливість методу склала 83 %, а специфічність 82 %.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Застосування модифікованого опитувальника MQLFS для скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом на тлі статинотерапії. *Colloquium Journal*. 2019. № 19 (43). С. 66-72 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, подача статті до журналу).

2. Мазніченко Є.О. Скринінгова оцінка якості життя у пацієнтів на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом шляхом застосування модифікованого опитувальника MQLFS. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 15-16 жовтня, 2019 р. С. 123-124.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З СІМЕЙНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Поданий розділ дисертаційної роботи описує клінічні дані власного дослідження запропонованої гіполіпідемічної терапії, результати порівняльного аналізу даних суб'єктивного стану за розробленим опитувальником порівняно зі стандартними опитувальниками, даних фізикального обстеження, що були отримані згідно з розкладом візитів, дані результатів фармакогенетичного тестування, що було проведене з метою підбору персоніфікованої дози статину, оцінку функціонального стану печінки за результатами біохімічного дослідження печінкових ферментів сироватки крові, оцінку ліпідологічної фракції крові за результатами біохімічного аналізу сироватки крові в динаміці, дані інструментального дослідження – УЗД та еластографії печінки в динаміці та результати імунологічного дослідження сироватки крові із визначенням ІЛ-6 та ЦК-18 для неінвазивної оцінки стану печінки. Визначена ефективність проведеного лікування за розробленим алгоритмом, визначена ефективність розробленого методу оцінки якості життя.

У дисертаційній роботі було проведено порівняльний аналіз отриманих результатів під час першого візиту, тобто до початку лікування, 90-у добу лікування та через 6 міс. після проведеного лікування відповідно до дизайну дисертаційного дослідження.

З метою оцінки якості життя пацієнтів було проаналізовано результати опитування за MQLFS та порівняно із SF-36, HADS. Було проаналізовано суб'єктивне ставлення до результатів терапії, задоволеністю лікуванням, рівнем тривоги та депресії, рольового функціонування пацієнтів в повсякденному житті та суб'єктивних відчуттів з боку гепатобіліарної системи. Наведені

опитувальники були заповнені особисто хворими під час розкладу візитів, а саме на першому, третьому та четвертому візитах.

Далі було проведено порівняльний аналіз та оцінку отриманих результатів антропометричного дослідження та даних об'єктивного дослідження печінки з визначенням розмірів печінки за Курловим.

Наступним етапом було проведено аналіз даних біохімічного дослідження печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТп, ЛФ, тимолова проба) та даних ліпідограми (ЗХ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, КА), глюкози крові натще до початку лікування, на 45-у, 90-у добу та через 6 міс. після запропонованого лікування.

Проведено аналіз концентрації прозапального цитокіну ІЛ-6, як маркера запалення, що має системний характер, концентрації фрагментів ЦК-18 з метою оцінки морфологічної структури печінки, як альтернативний метод дослідження біопсії печінки. Оцінено діагностичне та прогностичне значення ІЛ-6 та ЦК-18 з даними лабораторно-інструментального обстеження для хворих із СГХ та НАСГ.

Було досліджено ефективність обраної комплексної гіполіпідемічної терапії із додатковим застосуванням омега-3 ПНЖК та гепатопротектору з огляду на динаміку біохімічних та імунологічних змін та даних еластографії.

6.1 Порівняльний аналіз динаміки суб'єктивного статусу пацієнтів хворих на СГХ та НАСГ

Першим етапом оцінки суб'єктивного статусу пацієнтів була оцінка скарг в динаміці. Так, пацієнти І групи на 90-у добу лікування скаржились на постійний ниючий біль в правому підребер'ї у двох випадках, а через 6 міс. скарги мав лише один хворий, однак на періодичний ниючий біль у ділянці правого підребер'я продовжували скаржитись 11 хворих і 1 хворий на біль у ділянці епігастрію; за 6 міс. після лікування на періодичний біль у ділянці правого підребер'я скаржилось 11 хворих. Симптоми диспептичного синдрому

до лікування мали майже всі хворі I групи – 32 пацієнта, на 90-у добу на зниження апетиту скаржились 25 пацієнтів, важкість та дискомфорт в правому підребер'ї 28 хворих, з незначною тенденцією до зменшення, за 6 міс. після лікування кількість скарг на відчуття важкості та дискомфорту в правому підребер'ї було у 25 хворих, а зниження апетиту у 20 пацієнтів. Астеновегетативний синдром спостерігався у 26 хворих та за 6 міс. після лікування у 22 хворих. Порівняльний аналіз скарг I групи протягом дослідження виявив слабку тенденцію до зменшення скарг, однак більшість хворих не відчували змін суб'єктивного стану під час та після лікування. Результати збору скарг наведені у табл. 6.1.1.

Таблиця 6.1.1

Динаміка скарг пацієнтів I групи

Симптоми та синдроми	V1, n (%)	V3, n (%)	V4, n (%)
Больовий синдром: постійний ниючий біль	4 (11,4 %)	2 (5,7 %)	1 (2,9 %)
періодичний ниючий біль	15 (43 %)	12 (34,2 %)	11 (31,4 %)
Локалізація болю: праве підребер'я	16 (46 %)	13 (37,1 %)	12 (34,2 %)
епігастрій	3 (9 %)	1 (2,9 %)	0
Диспепсичний синдром: важкість та дискомфорт в правому підребер'ї	32 (91,4 %)	28 (80 %)	25 (71,4 %)
відрижка повітрям	7 (20 %)	3 (9 %)	1 (2,9 %)
зниження апетиту	30 (88 %)	25 (71,4 %)	20 (57,1 %)
нудота	3 (9 %)	0	1 (2,9 %)
метеоризм	21 (60 %)	14 (40 %)	11 (31,4 %)
Астеновегетативний синдром: швидка стомлюваність	33 (94,2 %)	26 (74,2 %)	22 (63 %)
зниження працездатності	29 (83 %)	23 (65,7 %)	21 (60 %)
загальна слабкість	32 (91,4 %)	24 (68,5 %)	16 (45,7 %)
дратівливість	8 (23 %)	5 (14,3 %)	1 (2,9 %)
порушення сну	18 (51,4 %)	11 (31,4 %)	12 (34,3 %)

Аналізуючи скарги II групи було виявлено більш виражену тенденцію до їх зменшення, а саме наприкінці лікування хворі не мали скарг на постійний біль, періодичний ниючий біль мали 6 хворих наприкінці комплексної гіполіпідемічної терапії та 4 пацієнти за 6 міс. після проведеного лікування. Явища диспептичного синдрому мали 19 хворих наприкінці терапії, а через 6 міс. 15 пацієнтів, які частіше скаржились на метеоризм – 15 хворих на 90-у добу лікування та зниження апетиту – 12 хворих на 90-у добу терапії. Ознаки астеновегетативного синдрому мали 22 пацієнти, частіше скаржились на швидку стомлюваність 14 хворих та загальна слабкість була виявлена в 22 хворих. Отримані дані в результаті збору скарг наведені у таблиці 6.1.2.

Таблиця 6.1.2

Динаміка суб'єктивного статусу пацієнтів II групи

Симптоми та синдроми	V1, n (%)	V3, n (%)	V4, n (%)
Больовий синдром: постійний ниючий біль	3 (8,1 %)	0	0
періодичний ниючий біль	13 (35,1 %)	6 (16,2 %)	4 (10,8 %)
Локалізація болю: праве підребер'я	15 (41 %)	6 (16,2 %)	4 (10,8 %)
епігастрій	1 (2,7 %)	0	0
Диспепсичний синдром: важкість та дискомфорт в правому підребер'ї	35 (94,6 %)	19 (51,4 %)	15 (40,5 %)
відрижка повітрям	3 (8,1 %)	0	0
зниження апетиту	32 (86,4 %)	12 (32,4 %)	9 (24,3 %)
нудота	2 (5,4 %)	0	0
метеоризм	28 (76 %)	15 (40,5 %)	11 (30 %)
Астеновегетативний синдром: швидка стомлюваність	36 (97,3 %)	14 (37,8 %)	12 (32,4 %)
зниження працездатності	25 (66 %)	11 (30 %)	8 (21,6 %)
загальна слабкість	34 (92 %)	22 (59,5 %)	21 (56,8 %)
дратівливість	5 (13,5 %)	1 (2,7 %)	0
порушення сну	11 (30 %)	7 (18,9 %)	12 (32,4 %)

Порівняно з вихідними даними у пацієнтів III групи на 90-у добу скарг на постійний ниючий біль не було, та за 6 міс. пацієнти не відзначали болю.

Наприкінці комплексної гіполіпідемічної терапії періодичний ниючий біль у ділянці правого підребер'я мали 2 пацієнти, однак при опитуванні через 6 міс. після проведеного лікування пацієнти скарг не мали.

На симптоми диспептичного синдрому поскаржилось 4 хворих, здебільшого на явища метеоризму та зниження апетиту – 4 хворих.

Астеновегетативний синдром мав місце у 8 хворих, та характеризувався зниженням працездатності у 8 хворих та швидкою втомою у 5 пацієнтів.

Дані збору скарг III групи наведені у табл. 6.1.3.

Таблиця 6.1.3

Динаміка суб'єктивного статусу пацієнтів III групи

Симптоми та синдроми	V1, n (%)	V3, n (%)	V4, n (%)
Больовий синдром: постійний ниючий біль	3 (8,3 %)	0	0
періодичний ниючий біль	14 (39 %)	2 (5,5 %)	0
Локалізація болю: праве підребер'я	16 (44,4 %)	2 (5,5 %)	0
епігастрій	1 (2,7 %)	0	0
Диспепсичний синдром: важкість та дискомфорт в правому підребер'ї	34 (97,1 %)	4 (11,1 %)	2 (5,5 %)
відрижка повітрям	6 (17 %)	0	0
зниження апетиту	31 (86,1 %)	4 (11,1 %)	2 (5,5 %)
нудота	4 (11,1 %)	-	-
метеоризм	26 (72,2 %)	4 (11,1 %)	1 (2,7 %)
Астеновегетативний синдром: швидка стомлюваність	33 (91,6 %)	5 (14 %)	4 (11,1 %)
зниження працездатності	22 (61,1 %)	8 (22,2 %)	6 16,7 %
загальна слабкість	31 (86,1 %)	7 (19,4 %)	5 (13,9 %)
дратівливість	9 (25 %)	1 (2,7 %)	0
порушення сну	21 (58,3 %)	4 (11,1 %)	4 (11,1 %)

Таким чином, під час проведення міжгрупового порівняльного аналізу отриманих скарг виявлено, що пацієнти III групи менше мали скарг за всіма показниками у порівнянні із I та II групами.

В I та II групі у пацієнтів зберігались скарги на больовий синдром та виражені диспептичні явища, астеновегетативний синдром мав меншу кількість скарг порівняно з даними першого візиту.

6.2 Порівняльний аналіз динаміки об'єктивного статусу пацієнтів з СГХ та НАСГ в залежності від проведеної терапії

Антропометричні дані були проведені на В1 та В3 відповідно до розкладу, отримані результати вимірів відображені у табл. 6.2.1.

Таблиця 6.2.1

Порівняльний аналіз динаміки антропометричних показників досліджуваних пацієнтів

Антропометричний показник		Візит	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)	Оцінка значущості відмінностей показника
Маса тіла, кг	жінки	В1	74,8±1,4	72,5±1,05	71,5±1,06	p1=0,19 p2=0,06 p3=0,5
	чоловіки		85±1,42	82,5±1,62	78,2±1,06	p1=0,25 p2=0,001 p3=0,29
	жінки	В3	70,5±1,56	68,5±1,55	67,2±1,7	p1=0,36 p2=0,23 p3=0,71
	чоловіки		81±1,35	76,5±1,15	74,4±1,28	p1=0,14 p2=0,001 p3=0,25
				p01=0,044 p02=0,024	p01=0,036 p02=0,004	p01=0,035 p02=0,045

Продовження табл. 6.2.1

Антропометричний показник		Візит	I група, n (%)	II група, n (%)	III група, n (%)	Оцінка значущості відмінностей показника
ІМТ, кг/м	жінки	B1	26,2±1,55	25,8±0,95	25,6±1,36	p1=0,82 p2=0,77 p3=0,9
	чоловіки		25,4±1,12	25,1±1,18	25±0,92	p1=0,85 p2=0,78 p3=0,94
	жінки	B3	24,8±1,08	24,3±1,14	24,1±1,08	p1=0,75 p2=0,65 p3=0,9
	чоловіки		24±1,27	24,4±0,88	23,8±1,26	p1=0,79 p2=0,91 p3=0,7
			p01=0,46 p02=0,48	p01=0,32 p02=0,63	p01=0,38 p02=0,44	
ОТ, м	жінки	B1	0,94±1,56	0,89±1,28	0,92±1,16	p1=0,91 p2=0,99 p3=0,98
	чоловіки		0,98±1,7	1,03±1,16	1,05±1,35	p1=0,98 p2=0,97 p3=0,99
	жінки	B3	0,9±1,06	0,8±1,16	0,87±1,44	p1=0,94 p2=0,98 p3=0,96
	чоловіки		0,92±0,95	0,91±1,32	0,93±1,06	p1=0,99 p2=0,99 p3=0,99
			p01=0,98 p02=0,97	p01=0,95 p02=0,94	p01=0,98 p02=0,94	
ОС, м	жінки	B1	0,95±0,87	0,87±0,93	0,9±0,77	p1=0,98 p2=0,98 p3=0,99
	чоловіки		0,78±1,06	0,74±1,23	0,76±1,16	p1=0,95 p2=0,93 p3=0,98
	жінки	B3	0,94±0,76	0,85±1,41	0,84±1,47	p1=0,95 p2=0,93 p3=0,98

Продовження табл. 6.2.1

	чоловіки		0,8±1,14	0,71±1,02	0,74±1,03	p1=0,95 p2=0,96 p3=0,98	
			p01=0,98 p02=0,99	p01=0,99 p02=0,98	p01=0,97 p02=0,98		
ОТ/ОС, Од	жінки	В1	0,86±1,36	0,78±1,68	0,81±1,08	p1=0,97 p2=0,97 p3=0,98	
	чоловіки		0,97±1,56	0,88±1,54	0,95±0,96	p1=0,97 p2=0,99 p3=0,96	
	жінки	В3	0,81±1,35	0,72±1,18	0,76±1,21	p1=0,96 p2=0,97 p3=0,98	
	чоловіки		0,88±1,07	0,85±1,24	0,9±1,33	p1=0,98 p2=0,99 p3=0,97	
				p01=0,99 p02=0,98	p01=0,99 p02=0,98	p01=0,98 p02=0,99	

Примітка.

1. p01 – рівень статистичної значущості відмінностей між результатами до початку лікування і на 90-у добу терапії у жінок;
2. p02 – значущість достовірності відмінностей між результатами до початку лікування і на 90-у добу у чоловіків;
3. p1 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між I та II групами;
4. p2 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між I та III групами;
5. p3 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між II та III групами.

При проведенні порівняльного аналізу показника маси тіла було виявлене достовірне зменшення показника в усіх досліджувальних групах. Так, в I групі, було виявлено статистично достовірне зменшення маси тіла на 6 % у жінок

($p=0,044$) і на 5 % ($p=0,024$) у чоловіків, в II групі маса тіла після лікування у жінок був менше на 5 % ($p=0,036$), у чоловіків менше на 7 % ($p=0,004$). Під час проведення аналізу даних III групи виявлено достовірно зменшилась маси тіла на 6 % ($p=0,035$), на 5 % ($p=0,045$) у чоловіків. Міжгрупове зіставлення результатів параметра маси тіла виявило достовірну різницю в III групі у порівнянні із I ($p=0,001$) на 90-у добу після лікування.

Також слід зауважити, що показники ІМТ, ОТ, ОС та ОТ/ОС мали тенденцію до зниження, проте достовірних відмінностей не було виявлено. Під час проведення статистичного зіставлення міжгрупових даних на ВЗ, тобто наприкінці лікування, достовірних відмінностей за жодним з параметрів не зазначається.

Під час проведення фізикального обстеження пацієнтів всіх груп шкірні покриви були фізіологічного кольору, чисті без ознак іктеричності. Периорбітальні ксантелазми були виявлені у 8 хворих, проте ксантелазми були невиражені. У більшості хворих пальпаторно край печінки виходить з-під краю реберної дуги. Під час пальпації було виявлено болісність в області проекції печінки у 5 хворих I групи та в 2 II групи, здуття живота мало місце в 11 хворих I групи та 15 в II на 90-у добу лікування, за 6 міс. в I групі виявлено 9 пацієнтів та 11 хворих у II групі. При визначенні розмірів печінки за Курловим у пацієнтів всіх груп було незначне зменшення середніх показників розмірів печінки. Так, в I групі перший розмір печінки був менше на 0,5 см на 6 міс. після лікування, в II групі на 1,3 см і в III на 1,65 см; другий розмір мав менші показники на третьому та четвертому візитах і більш виражений був у пацієнтів III групи, так в I групі показник був меншим на 0,14 см, в II на 0,75 см та в III – 1,25 см; аналогічні зміни спостерігались з третім розміром – в I групі був меншим на 0,3 см, в II на 0,7 см та найбільшого зменшення зазнав у III – на 1,35 см. Результати об'єктивного обстеження наведені у табл. 6.2.2.

Таблиця 6.2.2

Дані фізикального обстеження хворих досліджуваних груп

Симптом	I група, n (%)		II група, n (%)		III група, n (%)	
	B3	B4	B3	B4	B3	B4
Здуття живота	11 (31,4 %)	9 (28 %)	15 (40,5 %)	11 (30 %)	2 (5,6 %)	0
Болючість при пальпації у ділянці правого підребер'я	5 (14,3 %)	3 (8,6 %)	2 (5,4 %)	2 (5,4 %)	0	0
Печінка виступає з-під краю реберної дуги	30 (86 %)	29 (78,3 %)	28 (75,7 %)	26 (70,2 %)	22 (61 %)	17 (47,2 %)
Перший розмір печінки за Курловим, см $M \pm m$	11,2 \pm 1,2	11 \pm 1,38	10,8 \pm 1,34	10,3 \pm 1,45	10,2 \pm 1,02	9,75 \pm 1,21
Другий розмір печінки за Курловим, см $M \pm m$	10,4 \pm 1,06	9,86 \pm 1,15	10,3 \pm 0,85	9,85 \pm 1,06	9,56 \pm 0,72	9,25 \pm 0,84
Третій розмір печінки за Курловим, см $M \pm m$	9 \pm 0,61	8,9 \pm 0,8	8,5 \pm 0,56	8,3 \pm 0,92	8,05 \pm 0,58	7,75 \pm 0,67

При проведенні міжгрупового порівняльного аналізу отриманих даних об'єктивного спостереження отримані дані мали виражену тенденцію до зменшення розмірів печінки у пацієнтів III групи у порівнянні із вихідними даними та результатами I та II груп. Крім того у всіх групах була зафіксована менша кількість пацієнтів в яких були виявлена болісність при пальпації правого підребер'я, здуття живота, а III групі після проведеного лікування пацієнтів з болісністю та здуттям виявлено не було, крім того зберігались виявлені позитивні зміни за 6 міс. після проведеного лікування.

6.3 Фармакогенетичне тестування поліморфізму rs4149056 (Val174/Ala, c.521T>C) гена SLCO1B1 у пацієнтів II та III групи з СГХ та НАСГ

Відповідно до наказів МОЗ [46,78] та Європейської асоціації кардіологів [93, 286] препаратами першої лінії в терапії СГХ є статини, однак розвиток побічних реакцій на тлі статинотерапії, за даними доступної літератури, виникають у 10–15 % пацієнтів і характеризуються диспептичними розладами, зокрема метеоризмом, відчуттям нудоти, абдомінальним болем, порушенням функції печінки з безсимптомним підвищенням рівня активності трансаміназ, відчуттям болю, що локалізується у м'язах та суглобах з різним ступенем вираженості, рідше міотоксичністю, а саме міалгією, що можуть бути без підвищення КФК, міозиту та у тяжких випадках розвитком рабдоміолізу [14, 31, 49, 90, 169].

Відомо, що варіабельність фармакологічної відповіді залежить від індивідуальних генетичних особливостей, що асоційовані з поліморфізмом генів (однонуклеотидні заміни, делеції, інсерції, дуплікації та ін.), продукти яких впливають на процеси фармакокінетики та фармакодинаміки.

Сьогодні, фармакогенетичне тестування є найбільш поширеним методом визначення біомаркерів, що асоційовані зі зміною фармакологічної відповіді. У теперішній час для запобігання розвитку побічних реакцій існує алгоритм для індивідуального підбору максимальної дози статину відповідно до генотипу SLCO1B1 та рекомендований до практичного застосування експертами Європейського наукового фонду (European Science Foundation) (табл. 6.3.1) [118, 169, 251].

З метою визначення факторів ризику розвитку побічних реакцій та персоналізованого підбору дози статину пацієнтам II та III груп було проведено фармакогенетичне тестування гена SLCO1B1. Забір матеріалу відбувався шляхом буккального зішкрібку з подальшим проведенням ПЛР. Результати молекулярно-генетичного аналізу наведені у табл. 6.3.2.

Таблиця 6.3.1

Алгоритм вибору дози статинів у хворих з гіперліпідемією
залежно від варіанта гена SLCO1B1

	<i>c.521TT</i> (AA норма)	<i>c.521TC</i> (A/a гетерозигота)	<i>c.521CC</i> (a/a мутація)
Симвастатин	80 мг/доб	40 мг/доб	20 мг/доб
Атровастатин	80 мг/доб	40 мг/доб	20 мг/доб
Правастатин	80 мг/доб	40 мг/доб	40 мг/доб
Розувастатин	40 мг/доб	20 мг/доб	20 мг/доб
Флувастатин	80 мг/доб	80 мг/доб	80 мг/доб

Таблиця 6.3.2

Результати фармакогенетичного тестування гена транспортера аніонів
SLCO1B1 пацієнтів II та III групи

Група	n, %	AA Val/ Val, T/T n, %	Aa Val/Ala, T/C n, %	aa Ala/Ala, C/C n, %
II група	37 (100 %)	19 (51,4 %)	13 (35,1 %)	5 (13,5 %)
III група	36 (100 %)	23 (63,8 %)	11 (30,6 %)	2 (5,6 %)

За результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження у більшості хворих – 42 (57,5 %) було виявлено носійство дикого типу (Val/Val, *c.521TT*), гетерозиготне носійство (Val/Ala, *c.521TC*), було виявлено у 26 (36 %) пацієнтів та у 7 (6,5 %) відповідно гомозиготне носійство (Ala/Ala, *c.521CC*). При виявленні сприятливих алелей гена застосування статинів пов'язано із низьким ризиком розвитку побічних реакцій, дозування відповідає дозуванню згідно інструкції (максимальне дозування для розувастатину 40 мг/добу), виявлення гетерозиготного алеля гена SLCO1B1 асоційоване із підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій тому максимальне дозування статинів має бути меншим у порівнянні із носіями нормального алеля (максимальне дозування для розувастатину 20 мг/добу), для носіїв мутантного алеля прийом статинів

асоційовано із підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій (максимальне дозування для розувастатину 20 мг добу).

Відповідно до отриманих даних та дизайну дисертаційного дослідження, всім пацієнтам II та III групи було призначено інгібітор ГМК-КоА-редуктази – розувастатин, внутрішньо, дозуванням 20 мг/добу.

6.4 Порівняльний аналіз динаміки лабораторних показників пацієнтів із СГХ та НАСГ під впливом розробленого лікування

З метою оцінки ефективності лікування всім хворим проводили стандартне лабораторне обстеження відповідно до стандартів МОЗ, затвердженому наказом МОЗ України № 436 від 3.07.2006 р, рекомендацій кардіологів України та Європейської асоціації кардіологів. Додатково було проведено імуноферментний аналіз для визначення концентрації ІЛ-6 та фрагментів ЦК-18 на першому і третьому візитах, а також було проведено молекулярно-генетичний аналіз буккального зішкрібку для визначення поліморфізму гена SLCO1B1 для визначення фармакологічної відповіді під впливом застосування статинів та персоналізованого підбору дози статину.

Для проведення порівняльного аналізу динаміки лабораторних показників використовували дані печінкових ферментів (АЛТ, АСТ), ліпидограми (ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ) на всіх чотирьох візитах. Аналіз біохімічних показників сироватки крові виявив, що середні значення показників, які характеризують функціональний стан печінки, зокрема рівень білірубіну та його фракцій, ЛФ, тимолової проби, загального білка та його фракцій, показників коагулограми у пацієнтів досліджувальних груп не перевищували показників референсних значень. Активність печінкових ферментів, дані ліпидограми на В2 не мали статистично достовірних змін. Результати порівняльного аналізу даних наведені у табл. 6.4.1.

Згідно з розрахованими результатами динаміки печінкових трансаміназ у пацієнтів I групи отримані дані, щодо значущого зменшення активності АЛТ за 6 міс. після проведеного лікування ($p=0,03$), однак статистичної достовірності активність АЛТ протягом дослідження не набувала. У пацієнтів II групи були отримані дані, щодо статистично значущого зменшення активності АЛТ ($p=0,02$) на 90-у добу лікування та за 6 міс. після комплексної гіполіпідемічної терапії ($p=0,03$), активність АСТ була достовірно меншою на 90-у добу терапії ($p=0,045$). Результати динаміки III групи пацієнтів із додатковим до розувастатину, езетимібу призначенням гепатопротектору, продемонстрували достовірно меншу активність АЛТ ($p=0,001$) і АСТ ($p=0,001$) на 90-у добу гіполіпідемічної терапії та за 6 міс. після проведеного лікування.

Міжгруповий порівняльний аналіз не виявив значущих відмінностей на першому візиті, тому можна вважати дані співставними. На В3, тобто на 90-у добу лікування була отримана значуща різниця лише з показниками III групи – активність АЛТ була достовірно менша у порівнянні із I ($p=0,005$) та II ($p=0,033$) групами на 90-у добу лікування і через 6 міс. після проведеної терапії у порівнянні із I групою ($p=0,001$) та з II групою ($p=0,01$).

Таблиця 6.4.1

Порівняльний аналіз динаміки біохімічного профілю пацієнтів

Показник	Візит	I група, n=35	II група, n=37	III група, n=36	Оцінка значущості відмінностей показника
АЛТ	В1	108±7,6	103,2±6,6	102,3±9	$p_{1,2,3}>0,05$
	В3	91,5±10,3	77,8±8,4	46±12	$p_1=0,31$ $p_2=0,005$ $p_3=0,033$
	В4	85,6±7	81,3±7,6	50±8	$p_1=0,68$ $p_2=0,001$ $p_3=0,01$
	p01	0,2	0,02	0,001	
	p02	0,03	0,03	0,001	
	p03	0,64	0,75	0,78	

Продовження табл. 6.4.1

АСТ	B1	97,5±8	94±8,3	98,7±4,4	p1,2,3>0,05
	B3	85,3±5	69±9	34±6	p1=0,001 p2=0,001 p3=0,001
	B4	82,3±6,5	76,2±5,7	38,4±10	p1=0,48 p2=0,001 p3=0,001
АСТ	p01	0,2	0,045	0,001	
	p02	0,15	0,08	0,001	
	p03	0,75	0,5	0,61	
ЗХ	B1	8,6±0,78	8,7±0,8	8,6±0,82	p1,2,3>0,05
	B3	7,97±0,65	6,54±0,69	6,15±0,82	p1=0,14 p2=0,09 p3=0,72
	B4	8,39±0,79	7,88±0,68	5,97±0,63	p1=0,62 p2=0,019 p3=0,045
	p01	0,54	0,04	0,38	
	p02	0,85	0,44	0,01	
	p03	0,68	0,17	0,86	
ЛПНЦ	B1	5,21±0,25	5,4±0,28	5,54±0,33	p1,2,3>0,05
	B3	4,1±0,27	3,19±0,2	2,66±0,48	p1=0,01 p2=0,01 p3=0,01
	B4	4,69±0,58	4,62±0,4	2,49±0,24	p1=0,92 p2=0,001 p3=0,001
	p01	0,004	0,001	0,001	
	p02	0,41	0,01	0,001	
	p03	0,36	0,01	0,75	
ЛПВЦ	B1	1,23±0,18	1,21±0,1	1,24±0,15	p1,2,3>0,05
	B3	1,78±0,11	1,96±0,31	2,21±0,21	p1=0,59 p2=0,074 p3=0,5

Продовження табл. 6.4.1

ЛПВЩ	B4	1,85±0,12	1,93±0,16	2,05±0,23	p1=0,69 p2=0,44 p3=0,67
	p01	0,01	0,02	0,001	
	p02	0,01	0,001	0,001	
	p03	0,58	0,93	0,61	
ТГ	B1	1,46±0,26	1,39±0,28	1,16±0,27	p1,2,3>0,05
	B3	1,17±0,22	0,62±0,12	0,81±0,11	p1=0,03 p2=0,15 p3=0,25
	B4	1,04±0,08	0,83±0,19	1±0,16	p1=0,31 p2=0,82 p3=0,5
	p01	0,4	0,01	0,23	
	p02	0,13	0,1	0,61	
	p03	0,58	0,35	0,33	

Примітки:

1. p01 – рівень статистичної значущості відмінностей між результатами до початку лікування 90-у добу терапії;
2. p02 – значущість достовірності відмінностей між результатами до початку лікування та 6 міс. після курсу терапії;
3. p03 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між 90-ою добою лікування та 6 міс. після терапії;
4. p1 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між I та II групами;
5. p2 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між I та III групами;
6. p3 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між II та III групами.

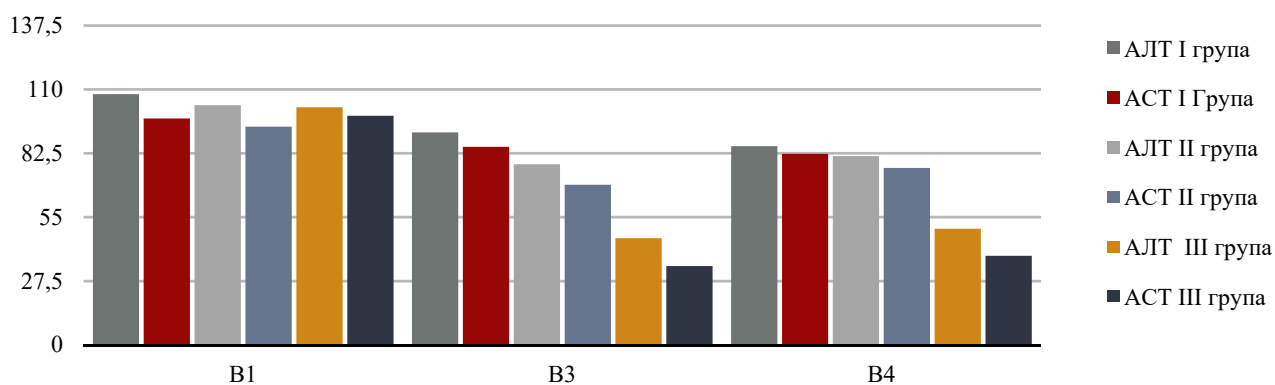


Рис. 6.4.1 Динаміка показників активності печінкових ферментів АЛТ, АСТ у пацієнтів досліджуваних груп

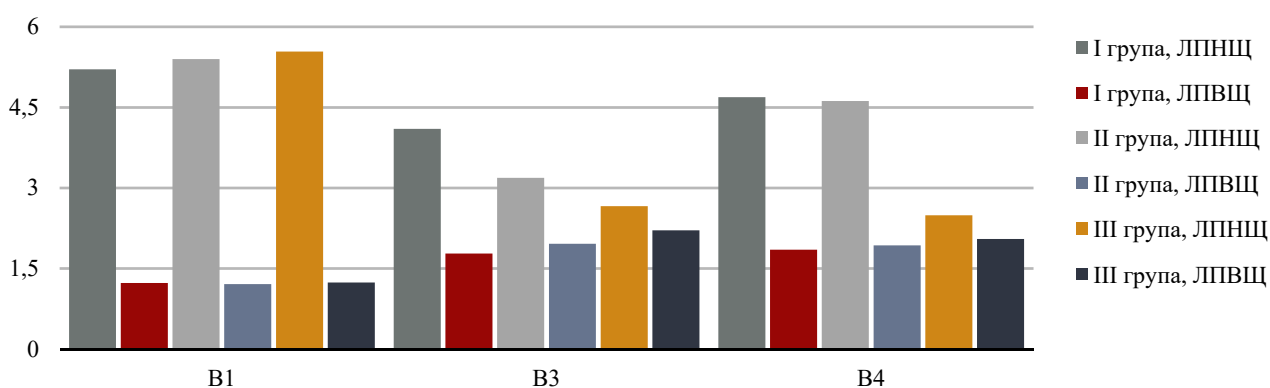


Рис. 6.4.2 Динаміка рівнів ЛПНЩ та ЛПВЩ у пацієнтів досліджуваних груп

Розраховані результати ліпідограми I групи демонструють значуще зниження рівня ЛПНЩ ($p=0,004$) та підвищення рівня ЛПВЩ ($p=0,01$) на 90-у добу лікування, однак через 6 міс. значуще змінювався лише один показник – ЛПВЩ ($p=0,01$). Порівняльний аналіз отриманих даних II групи виявив зменшення рівнів ЗХ ($p=0,04$), ЛПНЩ ($p=0,001$), ТГ ($p=0,01$) та підвищення рівня ЛПВЩ ($p=0,02$) на 90-у добу терапії, а через 6 міс. після проведеного комплексного лікування було виявлено значущі знижені рівні ЛПНЩ ($p=0,01$). Порівняльний аналіз отриманих результатів III групи на 90-у добу виявив достовірне зменшення рівня ЛПНЩ ($p=0,001$), підвищення рівня ЛПВЩ ($p=0,001$) на 90-у добу лікування, а через 6 міс. рівні ЗХ, ЛПНЩ були достовірно меншими ($p=0,01$; $p=0,001$), рівень ЛПВЩ достовірно вищим ($p=0,001$).

Міжгруповий аналіз відмінностей після проведеного лікування виявив найбільше зменшення рівня ЛПНЩ у пацієнтів III групи у порівнянні із I ($p=0,01$) та II ($p=0,01$) групами, як на 90-у добу лікування, так і через 6 міс. після проведення комплексної гіполіпідемічної терапії із додатковим додаванням гепатопротектора ($p=0,001$ для I та II групи). Рівень ЗХ був достовірно меншим у пацієнтів III групи через 6 міс. після проведеного лікування у порівнянні із I ($p=0,019$) та II ($p=0,045$) групами.

Надалі, було проведено аналіз даних імунологічного дослідження сироватки крові на визначення концентрації ІЛ-6 та фрагментів ЦК-18 з метою оцінки імунологічної відповіді та оцінки морфологічного стану тканини печінки. Отримані дані наведені в таблиці 6.4.2.

Таблиця 6.4.2

Порівняльний аналіз концентрації ІЛ-6 та фрагментів ЦК-18 сироватки крові пацієнтів

Показник	Візит	I група, n=35	II група, n=37	III група, n=36	Оцінка значущості відмінностей показника
ІЛ-6, пг/мл	В1	5,0±0,28	4,96±0,22	4,98±0,21	$p_{1,2,3}>0,05$
	В3	4,42±0,36	3,85±0,28	2,95±0,2	$p_1=0,22$ $p_2=0,001$ $p_3=0,01$
	p0	0,21	0,003	0,001	
ЦК-18, Од/л	В1	372±15	366±18	371±14	$p_{1,2,3}>0,05$
	В3	330±23	286±20	173±14	$p_1=0,1$ $p_2=0,001$ $p_3=0,001$
	p0	0,23	0,004	0,001	

Примітка.

1. p0 – рівень статистичної значущості відмінностей між результатами до початку лікування та на 90-у добу терапії;
2. p1 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між I та II групами;
3. p2 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між I та III групами;
4. p3 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між II та III групами.

Отримані результати демонструють достовірне зменшення концентрації ІЛ-6 у пацієнтів II групи ($p=0,003$) та III групи ($p=0,001$). Аналогічна картина спостерігалась під час аналізу даних ЦК-18 – концентрація ЦК-18 була достовірно менша в II ($p=0,004$) та III ($p=0,001$) при порівнянні із вихідними даними.

Міжгруповий аналіз результатів виявив достовірно меншу концентрацію ІЛ-6 у хворих III групи при порівнянні із I ($p=0,001$) та II ($p=0,01$) групами, значущою різниці між даними I та II групи не спостерігалось. Аналізуючи результати ЦК-18, було виявлено значущі менші рівні у пацієнтів III групи у порівнянні із I та II групами ($p=0,001$) (рис. 5.3.1, 5.3.2). Жоден із показників не мав достовірної різниці залежно від віку та статі.

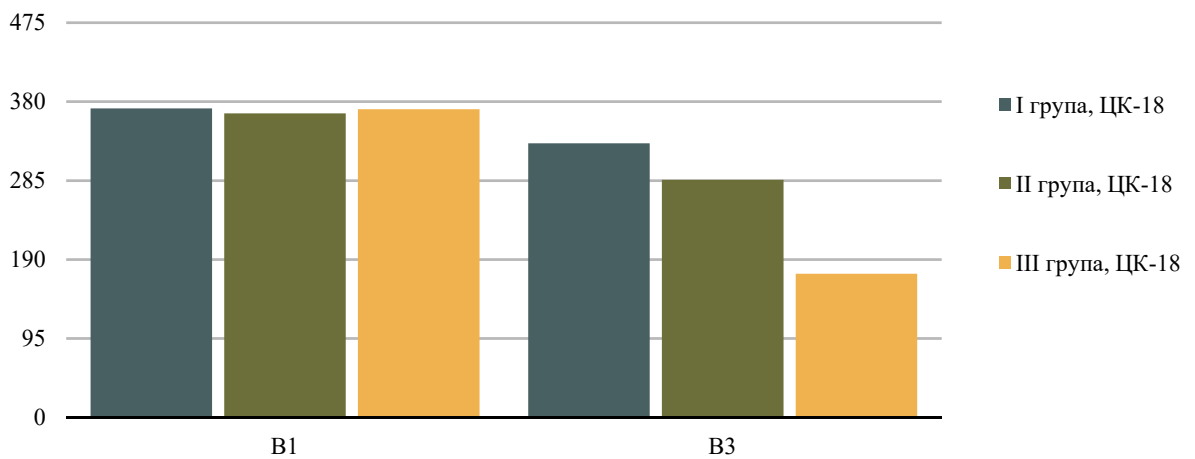


Рис. 6.4.3 Динаміка концентрації фрагментів ЦК-18 у плазмі крові пацієнтів досліджуваних груп

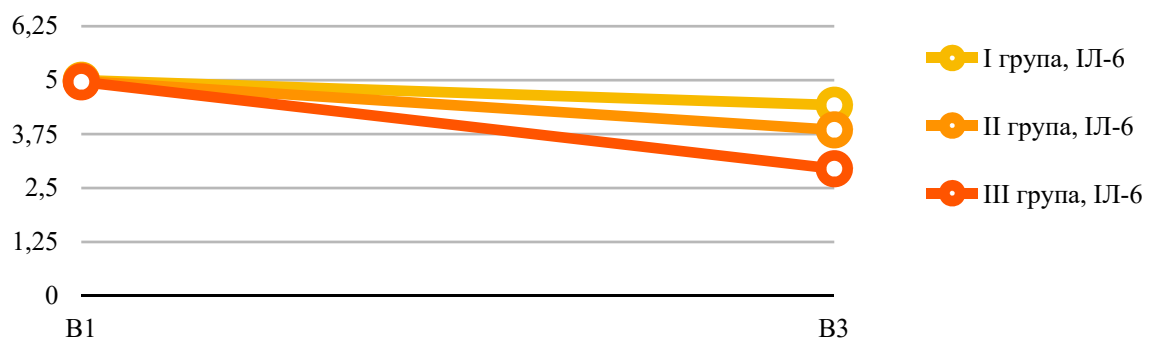


Рис. 6.4.4 Динаміка концентрації ІЛ-6 в плазмі крові пацієнтів досліджуваних груп

Значуще зменшення активності печінкових трансаміназ та рівня ЛПНЩ у хворих III групи певною мірою пов'язана із застосуванням комплексного гепатопротектора та багатофакторним впливом на патогенез захворювання. Динамічні зміни показників біохімічного обстеження та позитивні зміни суб'єктивного статусу пацієнтів сприяли високому комплаєнсу та прихильності хворих до лікування.

6.5 Результати ультразвукового обстеження печінки та еластографії правої долі печінки пацієнтів СГХ та НАСГ

Ультразвукове дослідження печінки та еластографію правої долі печінки проводили з метою оцінки стану печінки на тлі гіполіпідемічної терапії. УЗД та еластографію виконували згідно з розкладу візитів – на початку лікування, 90-у добу терапії та за 6 міс. після проведеної терапії. Отримані дані стану тканини печінки I групи із використанням ультразвукових досліджень наведені у табл. 6.5.1, 6.5.2.

За результатами УЗД печінки I групи на 90-у добу терапії у порівнянні із початком лікування кількість пацієнтів з стеатозом 1 ступеня збільшилась на 4 хворих, проте через 6 міс. було виявлено 7 (20 %) пацієнтів. стеатоз 2 ступеня було виявлено у 18 (51,3 %) хворих, за 6 міс. у 21 (60 %) хворого і стеатоз 3 ступеня було виявлено у 8 (23 %) хворих на 90-у добу та 7 через 6 міс. Збільшення печінки від 1 см до 2 см було виявлено у 17 хворих на 90-у добу, а за 6 міс. кількість пацієнтів склала 18. У переважній більшості пацієнтів стеатоз печінки мав дифузний характер – 31 (88,6 %) на 90-у добу та 29 (83 %) за 6 міс. У трьох хворих було виявлено відсутність затухання У-звука до діафрагмального краю у порівнянні із результатами на В1. Значущої різниці в зміні гепаторенального індексу та діаметру ворітної вени виявлено не було ($p=0,94$; $p=0,91$).

Таблиця 6.5.1

УЗД печінки пацієнтів I групи на початку лікування,
90-у добу терапії та через 6 міс. після терапії

Показник	I група, n=35		
	B1	B2	B3
Ступінь жирової інфільтрації: стеатоз 1 ст.	5 (14,3 %)	9 (25,7 %)	7 (20 %)
стеатоз 2 ст.	21 (60 %)	18 (51,3 %)	21 (60 %)
стеатоз 3 ст.	9 (25,7 %)	8 (23 %)	7 (20 %)
Збільшення печінки: печінка не збільшена	2 (5,7 %)	3 (8,5 %)	3 (8,5 %)
збільшення печінки до 1 см.	7 (20 %)	7 (20 %)	6 (17 %)
збільшення печінки, від 1 до 2 см.	16 (45,7 %)	17 (48,5 %)	18 (51,4 %)
збільшення печінки від 2 до 3 см.	10 (28,6 %)	8 (23 %)	8 (23 %)
За поширеністю та формою інфільтрації: дифузний стеатоз	33 (94,3 %)	31 (88,6 %)	29 (83 %)
осередковий стеатоз	2 (5,7 %)	4 (11,4 %)	6 (17 %)
Затухання У-звука до діафрагмального краю	31 (88,6 %)	28 (80 %)	28 (80 %)
Гепаторенальний індекс, $M \pm m$	1,48 \pm 0,26	1,45 \pm 0,3	1,45 \pm 0,28
Діаметр воротньої вени, мм, $M \pm m$	10,5 \pm 0,61	10,6 \pm 0,58	10,5 \pm 0,5

Надалі було проведений порівняльний аналіз даних еластографії. Отримані результати I групи наведені у табл. 6.5.2.

Згідно з результатам еластографії I групи було виявлено зміну зменшення щільності печінки менше 5,9 кПа у одного хворого, тобто стандартне лікування гіперхолестеремії розувастатином, езетимібом не призводило до значущих змін стану печінки у досліджуваних пацієнтів.

Результати динамічного УЗД спостереження пацієнтів II групи виявило збільшення кількості хворих із стеатозом 1 ступеня – 12 (29,5 %), та зменшення кількості пацієнтів із стеатозом 3 ступеня – 5 (13,5 %) на 90-у добу лікування, однак через 6 міс. спостерігалось зменшення кількості пацієнтів із стеатозом 1

ступеня – 10 (27 %), більшість пацієнтів – 31 (83,8 %) на 90-у добу та 32 (86,5 %) мали дифузний характер стеатозу і збільшення печінки від 1 см до 2 см – 22 (59,5 %) на 90-у добу лікування та через 6 міс. після терапії – 24 (65 %).

Таблиця 6.5.2

Дані еластичності правої долі печінки пацієнтів I групи

Показник	I група, n=35		
	B1, n (%)	B3, n (%)	B4, n (%)
Еластичність правої долі печінки за даними еластографії: 1,5 – 5,8 кПа – F0 за METAVIR	28 (80 %)	29 (80,6 %)	29 (80,6 %)
5,9 -7,2 кПа – F1 за METAVIR	6 (17,1 %)	5 (14,3 %)	5 (14,3 %)
7,3 – 9,5 кПа – F2 за METAVIR	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)
9,6 – 12,5 кПа – F3 за METAVIR	0	0	0

Також, у двох пацієнтів спостерігалась відсутність затухання У-звука до діафрагмального краю на 90-у добу лікування та через 6 міс. після терапії, а загальна кількість пацієнтів із затуханням У-звука до діафрагмального краю складала 29 (78,4 %) на 90-у добу лікування та через 6 міс. після терапії.

Зміни гепаторенального індексу та діаметру ворітної вени за період спостереження статистичної значущості не набували ($p=0,9$; $p=0,75$). Отримані дані УЗД обстеження наведені у табл. 6.5.3.

При проведенні еластографії у пацієнтів II групи протягом періоду спостереження, було встановлено зменшення щільності тканини печінки до менш ніж 5,9 кПа у 1 пацієнта на 90-у добу лікування, без додаткових змін через 6 міс. після проведеної терапії (табл. 6.5.4).

УЗД обстеження пацієнтів III групи виявило більш позитивну динаміку показників, так, кількість хворих із 3 ступенем стеатозу зменшилась на 6 пацієнтів на 90-у добу лікування, та на 8 хворих через 6 міс. після лікування, порівняно із вихідними даними. Кількість пацієнтів із 1 ступенем стеатозу збільшилась на 19 хворих на 90-у добу лікування та не змінювалась через 6 міс.

після терапії. У 22 (61 %) пацієнтів було виявлено дифузний характер стеатозу печінки на 90-у добу лікування, у 20 (55,6 %) через 6 міс. після проведеного лікування, тоді як у 14 (38,9 %) стеатоз був осередковим в кінці лікування, та через 6 міс. мав місце у 16 (44,4 %) хворих.

Таблиця 6.5.3

Динаміка УЗД печінки пацієнтів II групи

Показник	II група, n=37		
	B1, n (%)	B3, n (%)	B4, n (%)
Ступінь жирової інфільтрації: стеатоз 1 ст.	8 (21,5 %)	12 (29,5 %)	10 (27 %)
стеатоз 2 ст.	22 (59,5 %)	20 (57 %)	22 (59,5 %)
стеатоз 3 ст.	7 (19 %)	5 (13,5 %)	5 (13,5 %)
Збільшення печінки: печінка не збільшена	0	4 (10,8 %)	5 (13,5 %)
збільшення печінки до 1 см.	5 (13,5 %)	6 (16,2 %)	3 (8 %)
збільшення печінки, від 1 до 2 см.	26 (70,2 %)	22 (59,5 %)	24 (65 %)
збільшення печінки від 2 до 3 см.	6 (16,2 %)	5 (13,5 %)	5 (13,5 %)
За поширеністю та формою інфільтрації: дифузний стеатоз	34 (92 %)	31 (83,8 %)	32 (86,5 %)
вогнищевий стеатоз	3 (8 %)	6 (16,2 %)	5 (13,5 %)
Затухання У-звука до діафрагмального краю	31 (83,8 %)	29 (78,4 %)	29 (78,4 %)
Гепаторенальний індекс, $M \pm m$	1,41 \pm 0,28	1,38 \pm 0,22	1,37 \pm 0,18
Діаметр воротньої вени, мм, $M \pm m$	10,6 \pm 0,58	10,6 \pm 0,35	10,4 \pm 0,26

Таблиця 6.5.4

Дані еластичності правої долі печінки пацієнтів II групи

Показник	II група, n=37		
	B1, n (%)	B3, n (%)	B4, n (%)
Еластичність правої частки печінки за даними еластографії: 1,5 – 5,8 кПа – F0 за METAVIR	29 (78,3 %)	30 (81,1 %)	30 (81,1 %)
5,9 -7,2 кПа – F1 за METAVIR	7 (19 %)	6 (16,2 %)	6 (16,2 %)
7,3 – 9,5 кПа – F2 за METAVIR	1 (2,7 %)	1 (2,7 %)	1 (2,7 %)
9,6 – 12,5 кПа – F3 за METAVIR	0	0	0

На початку комплексної гіполіпідемічної терапії у більшості хворих – 18 (50 %) гепатомегалія спостерігалась в межах від 1 см до 2 см, проте через 90 діб терапії кількість хворих зменшилась до 8 (22,2 %), а через 6 міс. було у 6 (16,7 %) пацієнтів. Затухання У-звука до діафрагмального краю наприкінці терапії було виявлено у 24 (66,7 %) пацієнтів, та за 6 міс. було виявлено у 19 (52,8 %) пацієнтів. Гепаторенальний індекс мав тенденцію до зменшення, однак статистичної достовірності показник не набув ($p=0,55$). Результати отриманих даних наведені у табл. 6.5.5.

Таблиця 6.5.5

Динаміка УЗД печінки пацієнтів III групи

Показник	III група, n=36		
	V1, n (%)	V3, n (%)	V4, n (%)
Ступінь жирової інфільтрації:			
стеатоз 1 ст.	4 (11,2 %)	23 (64 %)	23 (64 %)
стеатоз 2 ст.	22 (61 %)	9 (25 %)	11 (30,6 %)
стеатоз 3 ст.	10 (27,8 %)	4 (11 %)	2 (5,4 %)
Збільшення печінки:			
печінка не збільшена	2 (5,5 %)	6 (16,7 %)	9 (25 %)
збільшення печінки до 1 см.	5 (13,9 %)	18 (50 %)	19 (52,8 %)
збільшення печінки, від 1 до 2 см.	18 (50 %)	8 (22,2 %)	6 (16,7 %)
збільшення печінки від 2 до 3 см.	11 (30,6 %)	4 (11,1 %)	2 (5,5 %)
За поширеністю та формою інфільтрації:			
дифузний стеатоз	33 (91,7 %)	22 (61,1 %)	20 (55,6 %)
осередковий стеатоз	3 (8,3 %)	14 (38,9 %)	16 (44,4 %)
Затухання У-звука до діафрагмального краю	32 (89 %)	24 (66,7 %)	19 (52,8 %)
Гепаторенальний індекс, $M \pm m$	1,46 \pm 0,26	1,3 \pm 0,12	1,28 \pm 0,15
Діаметр воротньої вени, мм, $M \pm m$	10,7 \pm 0,57	10,5 \pm 0,61	10,5 \pm 0,42

Порівняльний аналіз результатів еластографії III групи виявив зменшення щільності правої долі печінки менше 7,3 кПа у 1 хворого і в 2 пацієнтів менше 5,9 кПа на 90-у добу лікування у порівнянні із даними до початку лікування, та

через 6 міс. після лікування результати обстеження не змінювались порівняно із попередніми. Отримані результати наведені у табл. 6.5.6.

Таблиця 6.5.6

Дані еластичності правої частки печінки пацієнтів III групи

Показник	III група, n=36		
	B1, n (%)	B3, n (%)	B4, n (%)
Еластичність правої частки печінки за даними еластографії: 1,5 – 5,8 кПа – F0 за METAVIR	28 (77,8 %)	30 (83,3 %)	30 (83,3 %)
5,9 -7,2 кПа – F1 за METAVIR	7 (19 %)	6 (16,2 %)	6 (16,2 %)
7,3 – 9,5 кПа – F2 за METAVIR	1 (2,8 %)	0	0
9,6 – 12,5 кПа – F3 за METAVIR	0	0	0

Таким чином, відповідно до отриманих результатів даних ультразвукових методів обстеження стану печінки, у пацієнтів I та II груп достовірних змін виявлено не було, проте у пацієнтів III групи спостерігалась тенденція до зменшення вираженості стеатозу печінки, а саме збільшення кількості пацієнтів із I ступенем стеатозу, та зменшення кількості пацієнтів, які мали дифузний характер стеатозу. Крім того, у переважної більшості пацієнтів III групи збільшення печінки було в межах 1 см та аз 6 міс. після проведеної терапії затухання У-звука було виявлено у 19 (52,8 %) хворих. Позитивні зміни стану печінки певною мірою обумовлені патогенетичним впливом гепатопротектору на основні ланки патогенезу НАСГ у комплексі із статинотерапією та дотриманням рекомендацій щодо дієти з регулярною фізичною активністю пацієнтів.

6.6 Оцінка якості життя у пацієнтів на СГХ та НАСГ за опитувальником MQLFS

Під час проведення порівняльного аналізу суб'єктивного статусу хворих на СГХ із НАСГ шляхом використання стандартних опитувальників SF-36 та

HADS, було виявлено зменшення показників депресії, тривоги, підвищення показників соціального та рольового функціонування на тлі проведеної терапії та динамічного спостереження. При проведенні аналізу отриманих даних заповнення опитувальників SF-36, HADS на В1 не було отримано достовірної різниці між групами, що вказує на однорідність досліджуваних груп за параметром суб'єктивного статусу при включенні пацієнтів до дисертаційного дослідження.

Зокрема, у хворих I групи на тлі терапії розувастатином та езетимібом на 90-у добу лікування загальний показник ЯЖ підвищився на 14 %, однак статистичної достовірності у порівнянні із вихідними даними показник не набував. Через 6 міс. після проведеного лікування показник ЯЖ за даними SF-36 підвищився на 8 %, у порівнянні із вихідними даними на 24 %, однак статистичної значущості показник не набував. При проведенні аналізу динаміки рівня тривоги та депресії із використанням опитувальника HADS у хворих першої групи на 90-у добу лікування спостерігалось зменшення рівнів на 25 % у порівнянні із вихідними даними, на 11 % через 6 міс. після лікування, однак статистичної значущості дані не набували, хоча було виявлено достовірне зменшення рівня тривоги та депресії на 33 % через 6 міс. після лікування ($p=0,049$). Результати порівняльного аналізу наведені у табл. 6.6.1.

Під час проведення аналізу II групи пацієнтів, яким додатково до розувастатину, езетимібу було призначено омега-3 ПНЖК було виявлено достовірне підвищення показника ЯЖ на 18 % ($p=0,025$) на 90-у добу лікування, на 26 % через 6 міс. після лікування ($p=0,01$), порівняно з вихідними даними, на 5 % підвищився показник ЯЖ за 6 міс. після проведеного лікування, однак статистичної значущості дані не набували. Аналіз даних отриманих у результаті заповнення опитувальника HADS виявив достовірне зниження рівня показника тривоги і депресії на 45 % на 90-у добу лікування ($p=0,04$), який майже не змінювався на 6 міс. після терапії у порівнянні із вихідними даними.

Порівняльний аналіз даних III групи пацієнтів, яким додатково до розувастатину з езетимібом призначали гепатопротектор виявив достовірне

підвищення показника ЯЖ на 23 % ($p=0,002$) на 90-у добу лікування, на 31 % ($p=0,001$) порівняно з вихідними даними.

Таблиця 6.6.1

Порівняльний аналіз динаміки показників суб'єктивного стану за результатами заповнення опитувальника SF- 36 та HADS

Показник	Візит	I група	II група	III група	Оцінка значущості відмінностей показника
SF-36, %	B1	42,4±2,7	44±3,3	45,8±2,5	
	B2	48,5±2,3	52,6±1,8	56,2±2	p1=0,16 p2=0,013 p3=0,14
	B3	52,2±3,5	55,3±2,45	60,1±1,8	p1=0,47 p2=0,048 p3=0,12
	p01	0,089	0,025	0,002	
	p02	0,29	0,01	0,001	
	p03	0,38	0,64	0,13	
HADS, M±m	B1	12±1,28	11,2±2,05	11,5±1,8	
	B2	9,5±0,85	6,2±1,2	5,4±1,65	p1=0,028 p2=0,03 p3=0,69
	B3	8,2±1,4	6±1,3	4,2±1,22	p1=0,25 p2=0,034 p3=0,32
	p01	0,1	0,04	0,01	
	p02	0,049	0,004	0,002	
	p03	0,43	0,94	0,56	

Примітки:

1. p01 – рівень статистичної значущості відмінностей між результатами до початку лікування та на 90-у добу терапії;
2. p02 – значущість достовірності відмінностей між результатами до початку лікування та за 6 міс. після курсу терапії;
3. p03 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між 90-ою добою лікування та за 6 міс. після терапії;
4. p1 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між I та II групами;
5. p2 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між I та III групами;
6. p3 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між II та III групами.

Під час проведення аналізу даних, отриманих при заповненні опитувальника HADS, було виявлено достовірне зменшення вираженості тривоги та депресії, а саме зменшення на 53 % ($p=0,01$), на 63 % ($p=0,001$) порівняно з вихідними даними, також показник тривоги та депресії був достовірно меншим на В2 порівняно із першою групою ($p=0,003$) та на В3 ($p=0,034$).

Наступним етапом оцінки суб'єктивного статусу пацієнтів, психоемоційного стану та налаштованості на лікування, що є аспектом прихильності хворих до терапії – було проведення порівняльного аналізу даних за розробленим опитувальником MQLFS. Під час зіставлення даних, що були отримані на першому візиті достовірних відмінностей за досліджуваними параметрами виявлено не було. Отримані дані відображені у табл. 6.6.2.

Наступним етапом оцінки суб'єктивного статусу пацієнтів, психоемоційного стану та налаштованості на лікування, що є одним з аспектів прихильності пацієнтів до терапії, було проведення порівняльного аналізу даних за розробленим опитувальником MQLFS. Під час зіставлення даних, що були отримані на першому візиті достовірних відмінностей за досліджуваними параметрами виявлено не було. Отримані дані відображені у табл. 6.6.2.

Так, аналіз даних першої групи виявив підвищення показника RF, SF, HS, однак статистичної достовірності показники не набували, також було виявлено зменшення вираженості депресії та достовірне зменшення показника тривоги через 6 міс. після лікування ($p=0,027$), проте показник TS статистично не змінювався, що вказує на незадовільну суб'єктивну оцінку хворого, щодо проведеного лікування, очікуваного рівня холестерину та є фактором ризику меншої прихильності хворого до лікування.

Аналіз отриманих даних II групи виявив достовірну позитивну динаміку RF на 90-у добу лікування, достовірне підвищення на 18 % за 6 міс. після проведеного лікування порівняно із вихідними даними. Соціальне функціонування (SF) було достовірно вище на 45 % на 90-у добу лікування ($p=0,012$) та на 61 % через 6 міс. після проведеної терапії ($p=0,001$), також було виявлено достовірне

покращення показника HS на 21 % на 90-у добу лікування ($p=0,046$) та на 27 % через 6 міс. після проведення комбінованої гіполіпідемічної терапії ($p=0,01$) порівняно з вихідними даними. Показник депресії зменшувався порівняно з вихідними даними на 22 % на 90-у добу терапії і був достовірно менше на 24 % ($p=0,049$) за 6 міс. після лікування. Показник тривоги був достовірно меншим в кінці лікування на 43 %, та за 6 міс. на 52 % порівняно з вихідними даними ($p<0,001$).

Показник TS був достовірно меншим за вихідні дані, що свідчить на суб'єктивне задоволення результатом лікування, так наприкінці лікування показник був менше на 35 % та ($p=0,01$) і менше на 46 % ($p=0,001$) за 6 міс. після проведення лікування.

Порівняльний аналіз даних опитування третьої групи виявив достовірне поліпшення всіх показників MQLFS наприкінці запропонованої терапії та за 6 міс. після лікування.

Таблиця 6.6.2

Порівняльний аналіз динаміки показників якості життя за результатами заповнення опитувальника MQLFS

Показник	Візит	I група	II група	III група	Оцінка значущості відмінностей показника
Рольове функціонування (RF)	V1	2,8±0,62	2,3±0,28	2,44±0,32	P1=0,46 P2=0,61 P3=0,74
	V3	2,23±0,14	1,89±0,08	1,33±0,41	P1=0,038 P2=0,04 P3=0,18
	V4	2,2±0,23	1,68±0,12	1,08±0,37	P1=0,048 P2=0,012 P3=0,13
	p01	0,37	0,16	0,04	
	p02	0,36	0,05	0,01	
	p03	0,88	0,15	0,65	

Продовження табл. 6.6.2

Соціальне функціонування (SF)	B1	4,6±0,42	4,54±0,5	5±0,72	p1=0,93 p2=0,63 p3=0,92
	B3	3,97±0,26	2,49±0,62	1,94±0,68	p1=0,031 p2=0,007 p3=0,55
	B4	3,43±0,34	1,76±0,58	1,14±0,8	p1=0,015 p2=0,01 p3=0,53
	p01	0,21	0,012	0,003	
	p02	0,33	0,001	0,001	
	p03	0,21	0,39	0,61	
Соматичний стан гепатобіліарної системи (HS)	B1	5,06±0,52	5,11±0,44	5,22±0,52	p1=0,94 p2=0,83 p3=0,87
	B3	4,86±0,28	4,03±0,3	1,42±0,95	p1=0,46 p2=0,001 p3=0,01
	B4	4,15±0,25	3,75±0,22	1,33±0,05	p1=0,23 p2=0,001 p3=0,001
	p01	0,74	0,046	0,001	
	p02	0,041	0,01	0,001	
	p03	0,62	0,45	0,92	
Шкала депресії (DS)	B1	4,74±0,75	4,14±0,82	5,11±0,77	p1=0,59 p2=0,73 p3=0,39
	B3	4,17±0,26	3,22±0,35	2,44±0,17	p1=0,032 p2<0,001 p3=0,048
	B4	4,03±0,22	3,15±0,35	1,67±0,56	p1=0,36 p2=0,001 p3=0,028
	p01	0,47	0,31	0,001	
	p02	0,36	0,049	0,001	
	p03	0,68	0,88	0,19	

Продовження табл. 6.6.2

Шкала тривоги (AS)	B1	5,17±0,52	5,22±0,48	4,61±0,63	p1=0,94 p2=0,69 p3=0,44
	B3	4,7±0,41	3±0,27	2,18±0,28	p1=0,001 p2=0,001 p3=0,038
	B4	3,77±0,34	2,5±0,3	1,75±0,26	p1=0,01 p2=0,001 p3=0,06
	p01	0,48	0,001	0,001	
	p02	0,027	<0,001	0,001	
	p03	0,085	0,022	0,26	
Задоволення лікуванням (TS)	B1	4,8±0,42	5,14±0,52	4,17±0,4	p1=0,61 p2=0,28 p3=0,14
	B3	4,2±0,22	3,35±0,42	2,5±0,28	p1=0,08 p2<0,001 p3=0,1
	B4	3,97 ±0,27	2,78±0,26	2,08±0,18	p1=0,002 p2<0,001 p3=0,03
	p01	0,21	0,01	0,001	
	p02	0,1	0,001	<0,001	
	p03	0,51	0,25	0,21	

Примітка: 1. p01 – рівень статистичної значущості відмінностей між результатами до початку лікування та на 90-у добу терапії;

2. p02 – значущість достовірності відмінностей між результатами до початку лікування та за 6 міс. після курсу терапії;

3. p03 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між 90-ою добою лікування та за 6 міс. після терапії;

4. p1 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між I та II групами;

5. p2 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між I та III групами;

6. p3 – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між II та III групами.

Показник TS був достовірно менше за вихідні дані, що свідчить про суб'єктивне задоволення результатом лікування, так наприкінці лікування показник був менше на 35 % та ($p=0,01$) і менше на 46 % ($p=0,001$) за 6 міс. після проведення лікування.

Порівняльний аналіз даних опитування третьої групи виявив достовірне поліпшення всіх показників MQLFS наприкінці запропонованої терапії та за 6 міс. після лікування.

Під час проведення міжгрупового аналізу та зіставлення даних, було виявлено достовірні різниці: показники рольового та соціального функціонування (RF, SF) були достовірно вище в II та III групі порівняно з I на другому і третьому візитах ($p<0,05$); показник HS був достовірно меншим в III групі порівняно з I групою на візиті 2,3 ($p=0,001$); показники депресії та тривоги були достовірно меншими в II та III групі порівняно з I ($p<0,001$) під час візитів 2, 3.

У результаті проведеного аналізу суб'єктивного статусу пацієнтів досліджувальних груп отримано дані, щодо достовірного ліпшого почуття хворих II та III груп порівняно з I групою, що характеризується меншим рівнем тривоги, вираженості депресії а також негативних відчуттів зі сторони гепатобіліарної системи а також на 2 та 3 візитах було виявлено підвищення рольового та соціального функціонування та задоволеність лікуванням, що вказує на позитивний психоемоційний стан пацієнтів, задовільний комплаєнс та прихильність хворих до продовження лікування.

6.7 Оцінка ефективності патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у пацієнтів на СГХ із НАСГ

З метою комплексної оцінки ефективності застосування запропонованої комплексної гіполіпідемічної терапії із додатковим призначенням омега-3 ПНЖК пацієнтам II групи та гепатопротектору для хворих III групи було проведено однофакторний дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Так, за даними однофакторного дисперсійного аналізу біохімічних та імунологічних досліджень I групи на початку лікування, 90-у добу терапії та через 6 міс. після проведеного лікування, відповідно до F-критерію Фішера виявлено значне, значуще покращення показників ліпідограми ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, ІЛ-6 та ЦК-18, тобто терапія розувастатином і езетимібом була ефективною (табл. 6.7.1).

Таблиця 6.7.1

Однофакторний дисперсійний аналіз
біохімічних та імунологічних показників пацієнтів

Показник	I група, n=35		II група, n=37		III група, n=36	
	F- критерій	p	F- критерій	p	F- критерій	p
АЛТ	60,4	p=0,001	122,6	p=0,001	385,8	p=0,001
АСТ	53,2	p=0,001	100,7	p=0,001	920,6	p=0,001
ЗХ	6,5	p=0,002	82,7	p=0,001	134,4	p=0,001
ЛПНЩ	65,3	p=0,001	488	p=0,001	842,6	p=0,001
ЛПВЩ	196	p=0,001	151,5	p=0,001	266,2	p=0,001
ТГ	40,4	p=0,001	140,8	p=0,001	29,3	p=0,001
ІЛ-6	35,3	p=0,001	231,4	p=0,001	1218,6	p=0,001
ЦК-18	83,6	p=0,001	167,6	p=0,001	1606,7	p=0,001

Під час проведення порівняльного аналізу результатів терапії I групи із застосуванням розувастатину 20 мг/добу, езетимібу 10 мг.добу було виявлено зменшення рівня атерогених ліпопротеїнів, зокрема ЛПНЩ, ТГ, підвищення рівня ЛПВЩ, проте цільових рівнів ЛПНЩ не було досягнуто, за 90 діб спостереження рівень ЛПНЩ був достовірно меншим на 21,3 % порівняно з вихідними даними, проте на 6 міс. терапії рівень ЛПНЩ був підвищений на 14,4 % порівняно з даними на 90-у добу лікування. Слід зауважити, що статинотерапія продовжувалась у всіх хворих, недостатнє зниження рівнів ЛПНЩ та їх підвищення напевно обумовлено низькою прихильністю до лікування.

У поданому дослідженні не було виявлено плейотропних ефектів статинів та їх гепатопротекторний вплив на тканину печінки. З огляду на дані літературних

джерел, зменшення активності печінкових трансаміназ, зокрема активності АЛТ, АСТ можуть бути обумовлені зниженням рівнів атерогених ліпопротеїнів [26, 54, 149, 186, 245, 323, 341], але за результатами імуноферментного аналізу концентрації ІЛ-6 та ЦК-18 – зменшення рівнів ЛПНЩ не призводило до значущого покращення морфологічного стану печінки, тобто параметри не мали значущих відмінностей порівняно з вихідними даними, що вказує на збереження запалення та стеатозу тканини печінки [16, 165, 228, 255, 304, 316, 339].

За даними дисперсійного аналізу II групи пацієнтів, всі досліджувані показники мали середні показники, що значно відрізнялись залежно від етапу лікування, однак в результаті проведення дисперсійного аналізу, незважаючи на значну різницю показників, стійкого ефекту від лікування у пацієнтів II групи, які додатково до статинотерапії отримували омега-3 ПНЖК не виявлено.

Під час проведення дисперсійного аналізу отриманих результатів III групи та перевірки гіпотези про різницю середніх біохімічних показників залежно від етапу лікування всі досліджувані ознаки мають значно різні середні показники, що значно відрізнялись залежно від етапу терапії. Так, після значного покращення показників на 90-у добу гіполіпідемічної терапії не відбувається значного погіршення показників за 6 міс. у порівнянні із I та II групами. За 6 міс. після проведеного лікування поодинокі показники дещо погіршуються, але незначно, більшість показників покращується (Табл. 6.7.1).

Перевіряючи гіпотезу про різницю середніх біохімічних показників залежно від етапу лікування було виявлено, що всі досліджувані ознаки мають різні середні показники, що значно відрізнялись залежно від етапу лікування. Після значного покращення показників на 90-у добу лікування, не відбувається їх значного погіршення через 6 місяців, що було виявлено у пацієнтів II групи. Через 6 місяців деякі показники незначно погіршувались, проте більшість продовжує покращуватися, зокрема печінкові ферменти та ЛПНЩ. Результати аналізу наведені у таблиці 6.7.1.

Наступним етапом був проведений кореляційний аналіз даних імуноферментного аналізу ІЛ-6 та ЦК-18 із біохімічними даними сироватки

крові та результатами УЗД печінки на першому, третьому та четвертому візитах. Отримані результати наведені в таблиці 6.7.2, 6.7.3.

Таблиця 6.7.2

Кореляційний зв'язок концентрації ІЛ-6
з лабораторно-інструментальними методами дослідження

Показник	І група, n=35		ІІ група, n=37		ІІІ група, n=36	
	r	p	r	p	r	p
АЛТ	r=0,9	p=0,01	r=0,88	p=0,01	r=0,95	p=0,01
АСТ	r=0,83	p=0,002	r=0,87	p=0,01	r=0,97	p=0,01
ЛПНЩ	r=0,69	p=0,01	r=0,75	p=0,01	r=0,96	p=0,01
ЛПВЩ	r=0,91	p=0,002	r=-0,65	p=0,01	r=-0,82	p=0,01
Стеатоз	r=0,48	p=0,003	r=0,42	p=0,01	r=0,41	p=0,01

Примітка. p – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між результатами до початку лікування, на 90-у добу терапії та через 6 міс. після лікування.

Таблиця 6.7.3

Кореляційний зв'язок концентрації ЦК-18
з лабораторно-інструментальними методами дослідження

Показник	І група, n=35		ІІ група, n=37		ІІІ група, n=36	
	r	p	r	p	r	p
АЛТ	r=0,87	p=0,001	r=0,85	p=0,01	r=0,76	p=0,01
АСТ	r=0,84	p=0,001	r=0,82	p=0,01	r=0,77	p=0,01
ЛПНЩ	r=0,59	p=0,001	r=0,76	p=0,01	r=0,83	p=0,01
ЛПВЩ	r=0,6	p=0,002	r=-0,65	p=0,01	r=-0,62	p=0,01
Стеатоз	r=0,49	p=0,003	r=0,55	p=0,01	r=0,59	p=0,01

Примітка. p – значущість достовірності відмінностей відповідних даних між результатами до початку лікування, на 90-у добу терапії та через 6 міс. після лікування.

Аналізуючи кореляційні зв'язки I групи був отриманий тісний, прямий кореляційний зв'язок АЛТ з АСТ ($r=0,95$; $p=0,001$), ЗХ ($r=0,75$; $p=0,001$), ЛПВЩ ($r=0,71$; $p=0,001$), ЛПДНЩ ($r=0,73$; $p=0,001$), ТГ ($r=0,75$; $p=0,001$), ИЛ-6 ($r=0,9$; $p=0,001$), ЦК-18 ($r=0,87$; $p=0,001$). Таким чином, АЛТ має тісний зв'язок із ИЛ-6 та фрагментами ЦК-18, що збігаються із результатами аналізу джерел [144, 153, 210, 229, 238, 248, 260, 273, 282, 313, 344, 359].

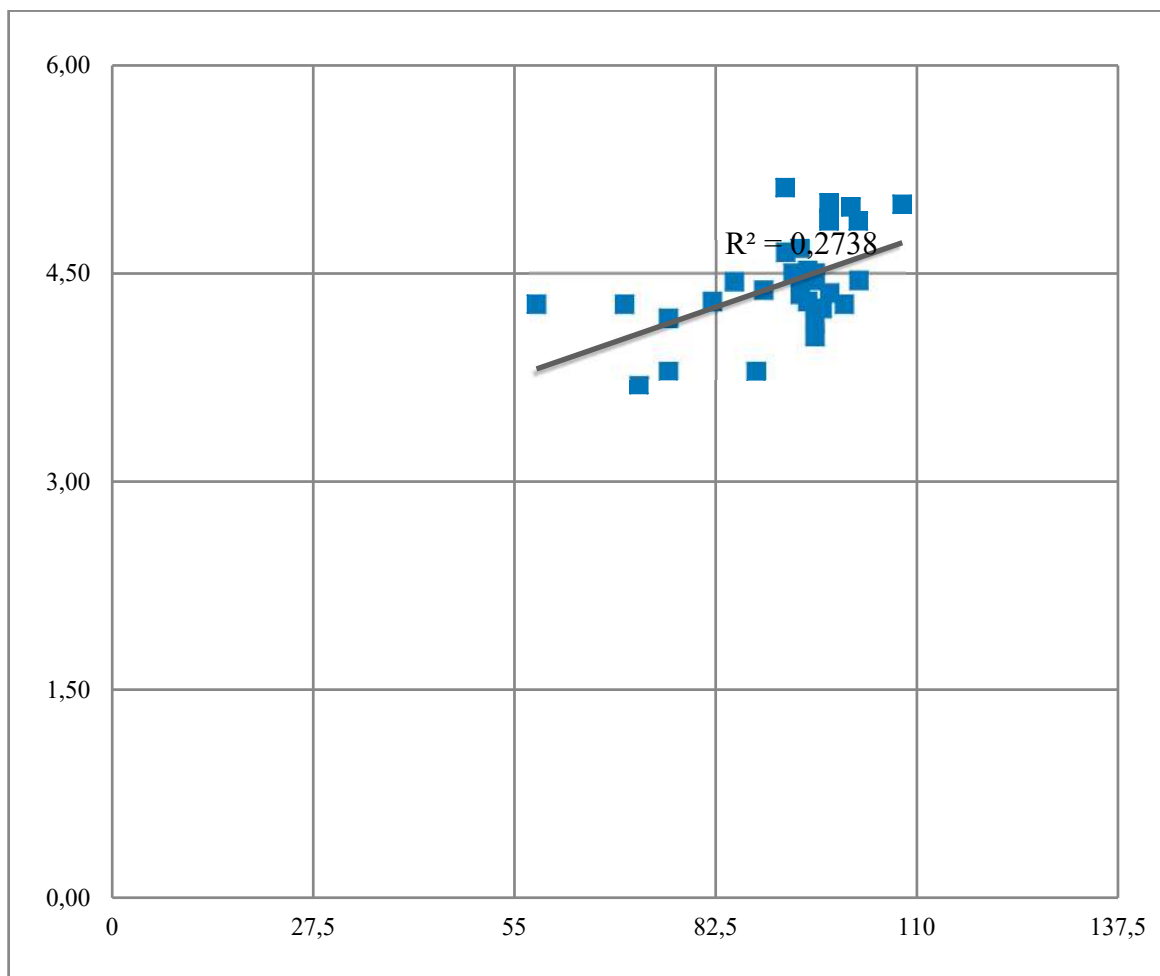


Рис. 6.7.1 Лінійна регресія залежності між рівнем АЛТ та концентрацією ИЛ-6 у пацієнтів I групи на початку гіполіпідемічної терапії та на 90-у добу лікування

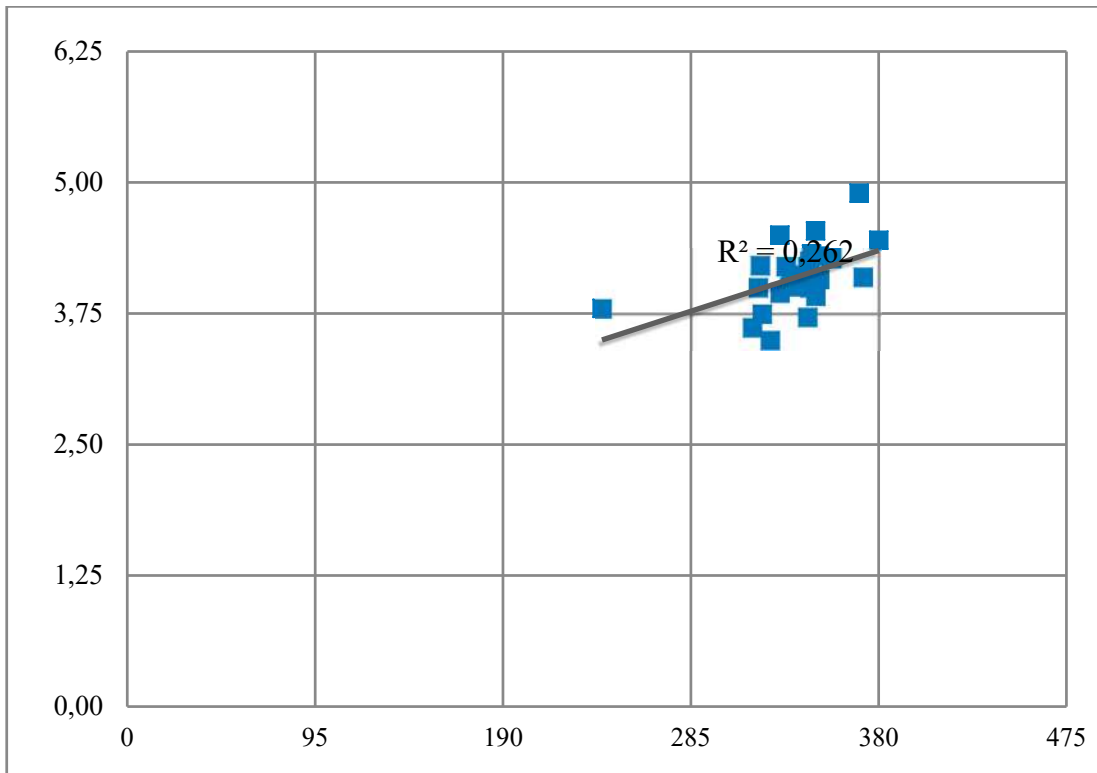


Рис. 6.7.2 Лінійна регресія залежності між рівнем ЛПНЩ та концентрацією ЦК-18 у пацієнтів I групи на початку гіполіпідемічної терапії та на 90-у добу лікування

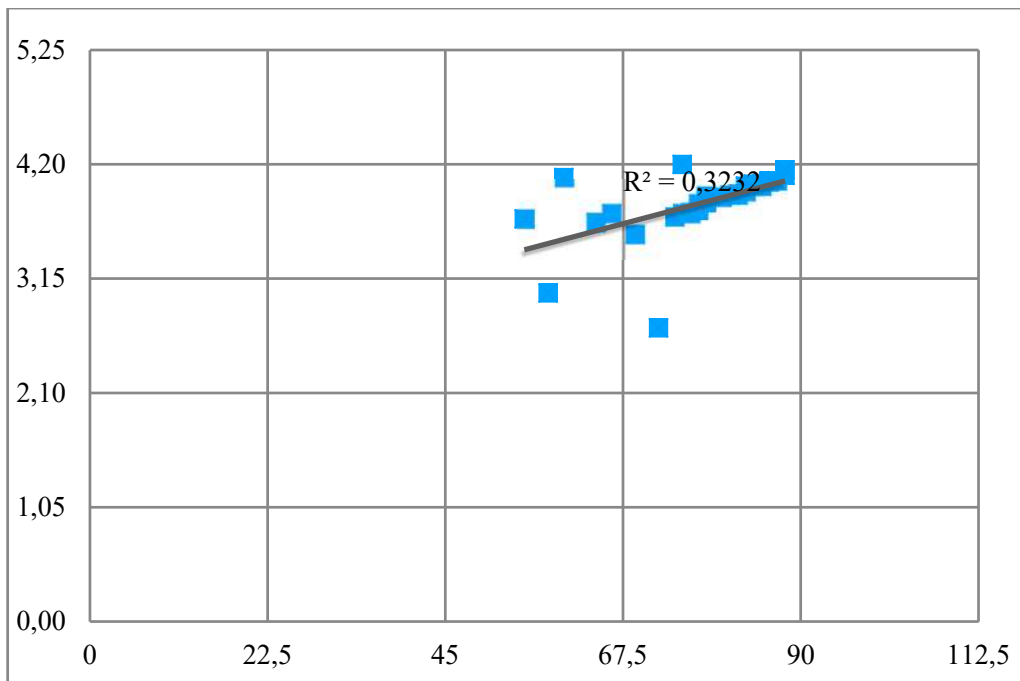


Рис. 6.7.3 Лінійна регресія залежності між рівнем АЛТ та концентрацією ІЛ-6 у пацієнтів II групи на початку гіполіпідемічної терапії та на 90-у добу лікування

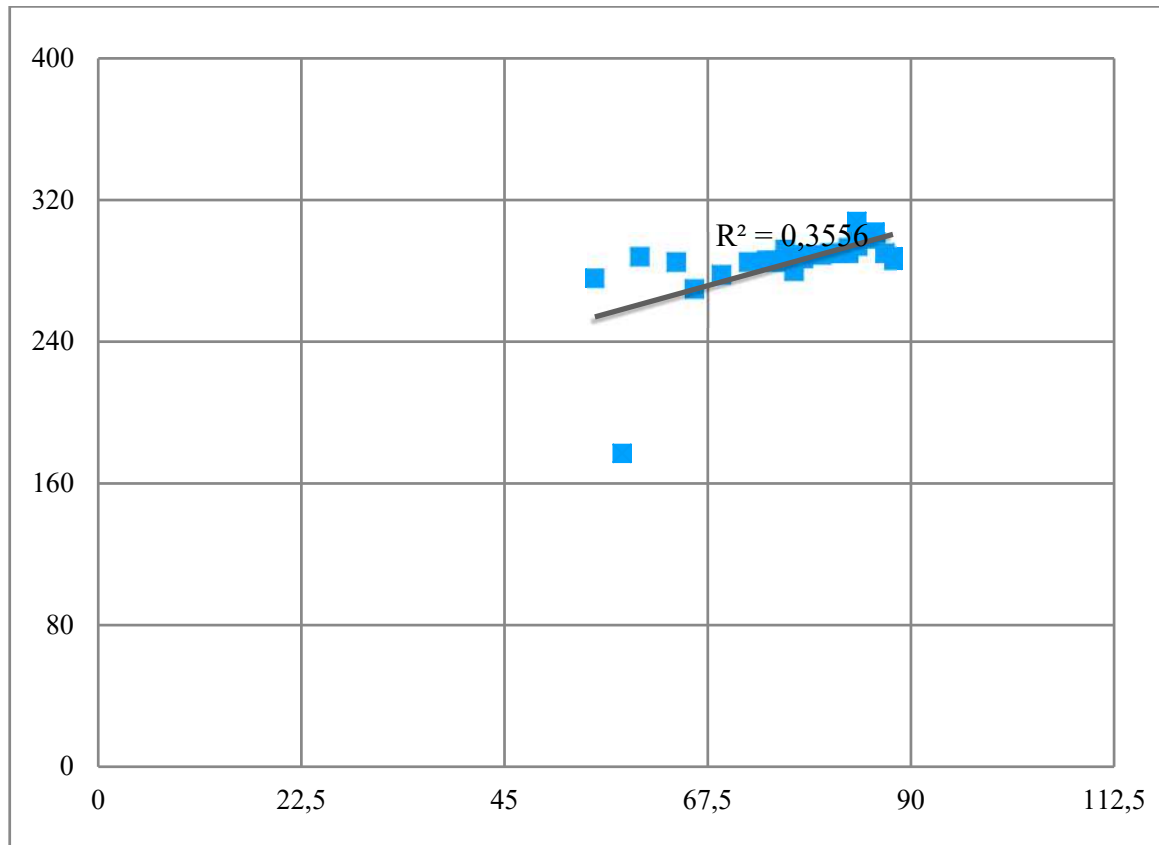


Рис. 6.7.4 Лінійна регресія залежності між рівнем ЛПНЩ та концентрацією ЦК-18 у пацієнтів II групи на початку гіполіпідемічної терапії та на 90-у добу лікування

При проведенні кореляційного аналізу за даними біохімічних показників II групи пацієнтів було проведено перевірку залежності біохімічних змінних на початку лікування, на 90-у добу лікування та через 6 міс. після проведеної терапії.

У результаті аналізу було виявлено, що активність АЛТ має тісний кореляційний зв'язок з усіма змінними, окрім рівня ЛПДНЩ ($p < 0,05$), активність АСТ та рівень ЗХ тісно корелюють з усіма змінними, крім ЛПВЩ та ЛПДНЩ ($p < 0,05$); рівень ЛПНЩ тісно корелює з усіма змінними, крім ЛПДНЩ ($p < 0,05$); рівень ЛПВЩ має обернений сильний зв'язок зі змінною КА та середній обернений зв'язок зі АЛТ, ЛПНЩ, ТГ, ІЛ-6 та ЦК-18 ($p < 0,05$); рівень ЛПДНЩ не має значного зв'язку з жодною з розглянутих змінних ($p < 0,05$); концентрація

ІЛ-6 та ЦК-18 має тісний, позитивний кореляційний зв'язок з усіма змінними, крім ЛПДНЩ ($p < 0,05$). Результати порівняльного аналізу кореляційного зв'язку ІІ групи наведені у таблиці 6.7.2, 6.7.3.

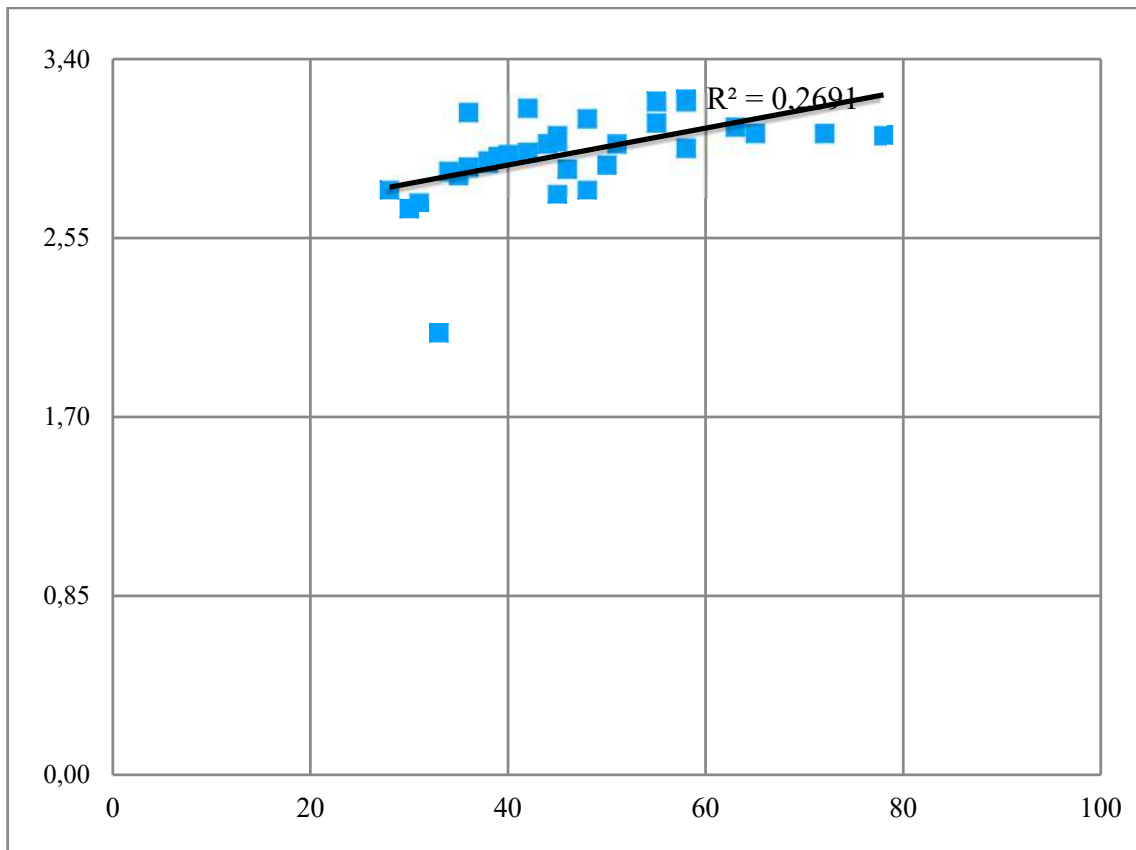


Рис. 6.7.5 Лінійна регресія залежності між рівнем АЛТ та концентрацією ІЛ-6 у пацієнтів ІІІ групи на початку гіполіпідемічної терапії та на 90-у добу лікування

Аналогічно до І та ІІ групи було проведено кореляційний аналіз отриманих даних за трьома етапами, тобто перевірялася залежність біохімічних даних на початку лікування, на 90-у добу терапії та через 6 міс. лікування. За даними кореляційної матриці було виявлено, що активність АЛТ має тісний або середній кореляційний зв'язок з усіма показниками ($p < 0,05$), а активність АСТ та рівень ЗХ тісно корелює з усіма даними ($p < 0,05$), проте рівень ЗХ має середній зв'язок із рівнем ЛПВЩ ($r = 0,56$; $p = 0,01$); рівень ЛПНЩ тісно корелює з усіма показниками, однак із рівнем ТГ має середній зв'язок ($r = 0,59$; $p = 0,01$); рівень

ЛПВЩ має обернений сильний та середній зв'язок майже з усіма змінними, а із рівнями ТГ та ЛПДНЩ не пов'язана; концентрація ІЛ-6 та ЦК-18 мають тісний та середній кореляційний зв'язок з усіма змінними ($p < 0,05$). Результати порівняльного аналізу отриманих даних у пацієнтів III групи наведені у таблиці 6.7.2, 6.7.3.

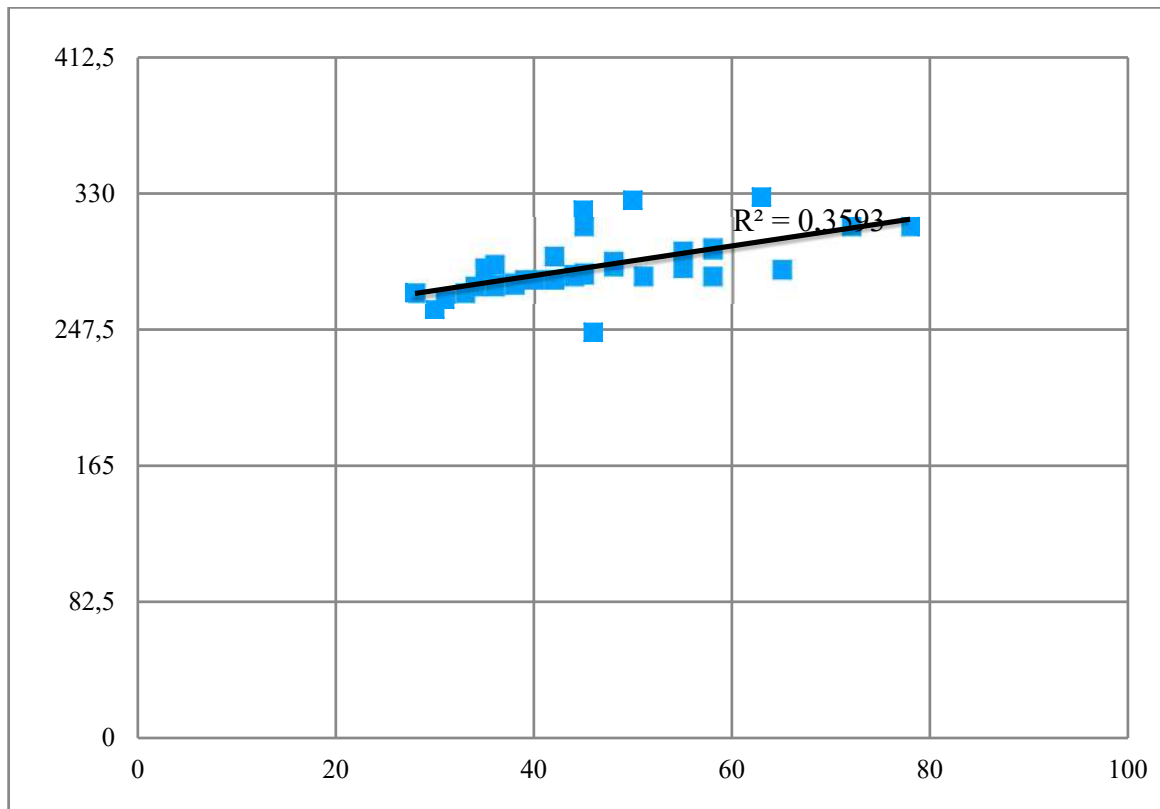


Рис. 6.7.6 Лінійна регресія залежності між рівнем ЛПНЩ та концентрацією ЦК-18 у пацієнтів III групи на початку гіполіпідемічної терапії та на 90-у добу лікування

6.8 Прогноз ефективності застосування розробленої, патогенетично обґрунтованої комплексної гіполіпідемічної терапії у пацієнтів з СГХ та НАСГ

Для отримання прогнозу динаміки біохімічних показників на тлі розробленої, комплексної, патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії із додатковим до розувастатину, езетимібу призначенням

гепатопротектору, враховуючи отримані тимчасові ряди, де зміни показників клінічного, лабораторного та інструментального обстеження були повільними на початку і в кінці терапії було обрано математичну модель, що має вираз сигмовидної функції Гомперца.

Для побудови S-подібної кривої Гомперца були проведені розрахунки за формулою:

$$\hat{y} = ka^{b^t}, \quad (6.8)$$

де a, b – додатні параметри, причому $b < 1$;

k – асимптота функції.

Крива Гомперца включає чотири відрізки: на першому – приріст функції незначний, на другому – приріст зростає, на третьому – приріст сталий, на четвертому – відбувається уповільнення темпів приросту й функція необмежено наближається до значення k .

В III групі, на відміну від I та II, середні значення біохімічних показників характеризувались стабільною динамікою. В перших двох групах, після покращення певних показників через три місяці лікування, спостерігалось погіршення більшості показників через 6 міс.

Для визначення прогнозу лікування було розглянуто два показники: ЛПНЩ, що має основну роль у патогенезі ССЗ та ЦК-18, який є неінвазивною альтернативою оцінки гістологічної картини тканини печінки та має певне значення в оцінці трансформації стеатозу в стеатогепатит.

Було отримано асимптоту функції Гомперца для показника ЛПНЩ $k = 2,5$, що є нижньою межею моделі динаміки показника. Тобто, за результатами проведеного лікування показник спадає до 2,5.

Для визначення параметрів статистичної моделі та побудови її графіку були задані початкові дані. На початку лікування середній показник ЛПНЩ дорівнював 5,54 ммоль/л, на 90-у добу терапії показник склав 2,62 ммоль/л.

Тоді для визначення параметрів моделі $\hat{y} = ka^{bt}$ отримаємо систему з двома невідомими. Результати розрахунків наведені на рис. 6.8.1, табл. 6.8.1. В таблиці 6.8.1. наведені прогностичні значення показника ЛПНЩ від початку лікування до 25 міс. від старту гіполіпідемічної терапії.

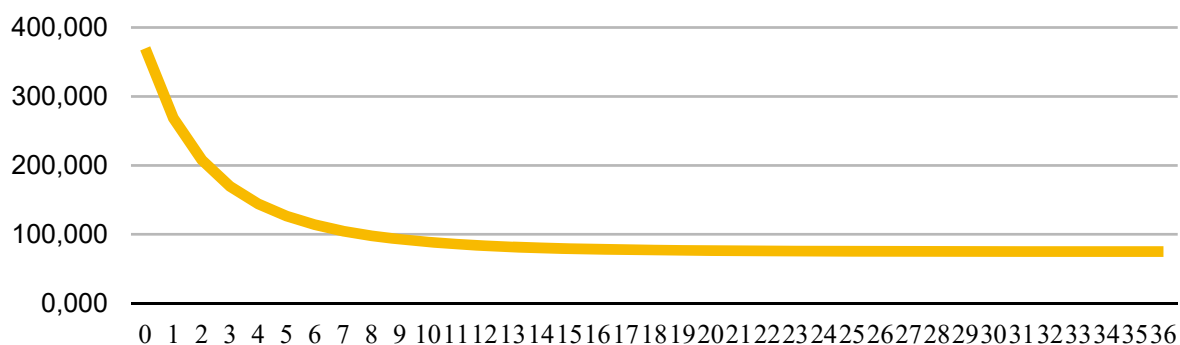


Рис. 6.8.1 Графік кривої Гомперца показника ЛПНЩ

Примітка. $\hat{y} = 2,5 * 2,22^{0,42t}$, де t – місяць після початку лікування.

Таблиця 6.8.1

Показники динаміки рівня ЛПНЩ у пацієнтів
з додатковим застосуванням гепатопротектора

Місяць	ЛПНЩ, ммоль/л	Місяць	ЛПНЩ, ммоль/л
0	5,54	13	1,47
1	4,04	14	1,45
2	3,17	15	1,44
3	2,62	16	1,43
4	2,27	17	1,42
5	2,03	18	1,42
6	1,87	19	1,41
7	1,75	20	1,41
8	1,66	21	1,41
9	1,60	22	1,41
10	1,55	23	1,40
11	1,51	24	1,40
12	1,49	25	1,40

Аналогічно, до показника ЛПНЩ було отримано рівняння кривої Гомперца для показника ЦК-18. Асимптота функції Гомперца для показника ЦК-18 склала $k = 75$, що відповідало нижньої межі динаміки показника.

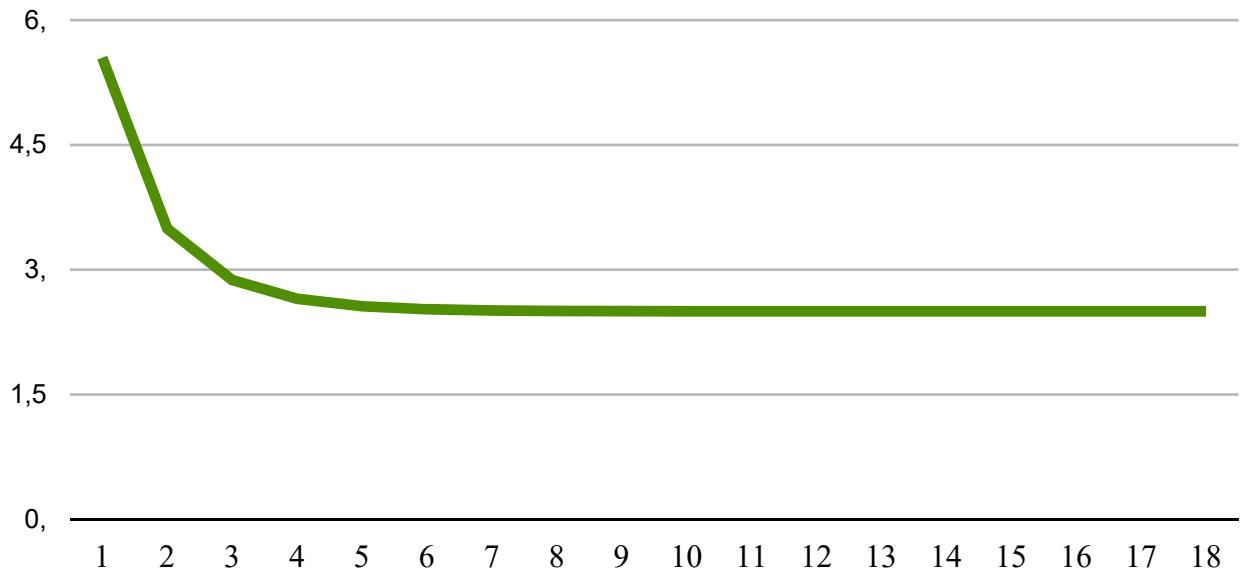


Рис. 6.8.2 Графік кривої Гомперца показника ЦК-18

Примітка. $\hat{y} = 75 * 4,93^{0,8t}$, де t – місяць після початку лікування

Наступним кроком для визначення параметрів моделі і побудування графіка були задані початкові умови. На початку лікування середній показник ЦК-18 складав 370, на 90-у добу лікування 285,61. Для визначення параметрів моделі $\hat{y} = ka^{b^t}$ було отримано систему з двома невідомими, та розрахований прогноз показника ЦК-18 на тлі комплексної гіполіпідемічної терапії. Результати розрахунку наведені на рис. 6.8.2, табл. 6.8.2.

Таким чином, відповідно до отриманих даних розрахунку прогнозу, рівень ЛПНЩ 1,75 ммоль/л на тлі розробленої, комплексної гіполіпідемічної терапії можна отримати на 7 міс. лікування, проте концентрацію ЦК-18 75,89 в плазмі крові пацієнтів на СГХ із НАСГ, відповідно до розрахунків отримуємо на 22 міс. від початку лікування.

Таблиця 6.8.2

Показники динаміки концентрації ЦК-18

Місяць	ЦК-18, Од	Місяць	ЦК-18, Од	Місяць	ЦК-18, Од
0	369,75	13	81,88	26	75,36
1	268,74	14	80,45	27	75,29
2	208,2	15	79,33	28	75,23
3	169,75	16	78,45	29	75,19
4	144,16	17	77,74	30	75,15
5	126,5	18	77,19	31	75,12
6	113,94	19	76,74	32	75,1
7	104,8	20	76,39	33	75,08
8	98,02	21	76,11	34	75,06
9	92,91	22	75,89	35	75,05
10	89,01	23	75,71	36	75,04
11	86,02	24	75,57	37	75,03
12	83,69	25	75,45	38	75,03

Відомо, що на перший план клінічної картини НАСГ виходять різні метаболічні порушення, як і в поданому дослідженні – дисліпідемії. Характерною скаргою у досліджуваних пацієнтів був астеновегетативний синдром – швидка втомлюваність, відчуття тяжкості та/або дискомфорту в правому підребер'ї, що відповідає даним доступної літератури [32,37,171]. При фізикальному огляді найчастіше виявлялась гепатомегалія, безболісна під час пальпації, зі структурою, залежно від стадії захворювання [18,171].

Зміни стилю повсякденного життя та дієтичні рекомендації в комплексному лікуванні СГХ та НАСГ виявили позитивний вплив на перебіг НАСГ, що цілком відповідає даними літератури [95,203,297].

Застосування статину, як препарату першої лінії у пацієнтів дисертаційного дослідження було ефективним та безпечним у пацієнтів із СГХ та НАСГ [78,312,339]. В.З. Ланкін та співавт. у своєму дослідженні [54] виявили,

що підвищення активності АЛТ, АСТ при прийомі статинів пов'язане з підвищенням проникності біомембран гепатоцитів, що може бути зумовлено процесами вільнорадикального окиснення [22,83,202], однак пацієнтам які брали участь у дослідженні до початку терапії було проведене фармакогенетичне тестування гену SLCO1B1, що дозволило запобігти розвитку побічних реакцій.

Застосуванням омега-3 ПНЖК в експерименті на щурах з ожирінням та НАЖХП продемонструвало регрес стеатозу та стеатогепатиту [24,59], проте у щурів з модельованим НАСГ та ГХ поданого дослідження попри зменшення рівнів ЗХ, ЛПНЩ значущих гістологічних змін тканини печінки не відбувалось порівняно з контрольною групою.

Застосуванням омега-3 ПНЖК в дозуванні 1,0 на день протягом 3 міс. призводило до достовірного зниження рівня ТГ, активності АЛТ та АСТ і покращення сонографічних показників печінки [59], однак у пацієнтів II групи цього дослідження активність печінкових ферментів була дещо меншою порівняно з I, проте значущого покращення сонографічних даних не було виявлено.

Нині багато уваги приділяється комплексним, поліфункціональним та комбінованим гепатопротекторам [96, 104, 150]. У клінічних дослідженнях гепатопротектор продемонстрував властивість оптимізувати детоксикаційну функцію печінки, сприяв зменшенню клінічних проявів та маркерів цитолізу у пацієнтів із хронічними гепатитами та цирозом печінки, а швидкість позитивних змін була вищою порівняно з фосфоліпідами та силімарином [36, 81]. Отримані дані фізикальних, лабораторних, імунологічних методів дослідження виявили позитивний вплив на перебіг НАСГ із СГХ, а саме достовірне зниження активності печінкових ферментів, рівнів атерогенних ліпопротеїдів, концентрації ІЛ-6, ЦК-18 та покращенням показників ЯЖ.

Висновки до розділу 6

1. У пацієнтів I та II групи на тлі проведеного лікування розувастатином 20 мг/добу, езетимібом 10 мг/добу та з додатковим призначенням омега-3 ПНЖК зберігались скарги на больовий та диспептичний синдроми, однак на астеновегетивний синдром скаржилася менша кількість хворих. Міжгруповий порівняльний аналіз скарг виявив, що пацієнти із додатковим до розувастатину, езетимібу призначенням гепатопротектору мали меншу кількість скарг за всіма показниками порівняно з I та II групами.

2. За результатами фізикального обстеження у всіх хворих було виявлено меншу кількість пацієнтів з болісністю в ділянці правого підребер'я під час пальпації, здуття живота. Міжгруповий порівняльний аналіз виявив, що у пацієнтів III групи спостерігалась тенденція до зменшення розмірів печінки за Курловим, порівняно з вихідними даними та з I і II групами. Виявлені позитивні зміни у пацієнтів III групи зберігались за 6 міс. після проведеного лікування.

3. За результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження пацієнтів II та III групи, у більшості хворих – 42 (57,5 %) було виявлено носійство дикого типу (Val/Val, с.521ТТ) гена *SLCO1B1*, гетерозиготне носійство (Val/Ala, с.521ТС) було виявлено у 26 (36 %) пацієнтів та у 7 (6,5 %) відповідно, гомозиготне носійство (Ala/Ala, с.521СС). Відповідно до отриманих даних та дизайну дисертаційного дослідження, всім пацієнтам II та III групи було призначено інгібітор ГМК-КоА-редуктази – розувастатин, внутрішньо, дозуванням 20 мг/добу.

4. Порівняльний аналіз динаміки біохімічних показників ліпидограми I групи виявив значуще зниження рівня ЛПНЩ ($p=0,004$) та підвищення рівня ЛПВЩ ($p=0,01$) на 90-у добу лікування, однак за 6 міс. значуще змінювався лише один показник – ЛПВЩ ($p=0,01$). Порівняльний аналіз отриманих даних II групи виявив зменшення рівнів ЗХ ($p=0,04$), ЛПНЩ ($p=0,001$), ТГ ($p=0,01$) та підвищення рівня ЛПВЩ ($p=0,02$) на 90-у добу терапії, а за 6 міс. після проведеного комплексного лікування було виявлено достовірне зниження рівня

ЛПНЩ ($p=0,01$). Порівняльний аналіз отриманих результатів III групи на 90-у добу виявив достовірне зниження рівня ЛПНЩ ($p=0,001$), підвищення рівня ЛПВЩ ($p=0,001$) на 90-у добу лікування, а за 6 міс. рівень ЗХ, ЛПНЩ були значуще менше ($p=0,01$; $p=0,001$), рівень ЛПВЩ значуще вище ($p=0,001$). Міжгруповий аналіз відмінностей після проведеного лікування виявив найбільше зменшення рівня ЛПНЩ у пацієнтів III групи у порівнянні із I ($p=0,01$) та II ($p=0,01$) групами, як на 90-у добу лікування, так і за 6 міс. після проведення комплексної гіполіпідемічної терапії із додатковим додаванням гепатопротектору ($p=0,001$ для I та II групи). Рівень ЗХ був достовірно менше у пацієнтів III групи через 6 міс. після проведеного лікування порівняно з I ($p=0,019$) та II ($p=0,045$) групами.

5. Аналіз отриманих даних динаміки імунологічних показників виявив значуще зменшення концентрації ІЛ-6 у пацієнтів II групи ($p=0,003$) та III групи ($p=0,001$). Аналогічна картина спостерігалась під час аналізу даних ЦК-18 – концентрація ЦК-18 була достовірно менша в II ($p=0,004$) та III ($p=0,001$) при порівнянні із вихідними даними. Міжгруповий аналіз результатів виявив достовірно меншу концентрацію ІЛ-6 у хворих III групи порівняно з I ($p=0,001$) та II ($p=0,01$) групами, достовірної різниці між даними I та II групи не спостерігалось. Аналізуючи результати ЦК-18, було виявлено достовірні менші рівні у пацієнтів III групи порівняно з I та II групами ($p=0,001$). Жоден із показників не мав значущої різниці в залежності від віку та статі.

6. За результатами УЗД печінки I групи на 90-у добу терапії у порівнянні із початком лікування кількість пацієнтів з стеатозом 1 ступеня збільшилась на 4 хворих, стеатоз 2 ступеня було виявлено у 18 (51,3 %), 3 ступеня у 8 (23 %) хворих на 90-у добу терапії. Збільшення печінки від 1 см до 2 см було виявлено у 17 хворих на 90-у добу. Стеатоз печінки мав дифузний характер – 31 (88,6 %) пацієнта на 90-у добу. У 3 хворих було виявлено відсутність затухання У-звука до діафрагмального краю порівняно з результатами на В1. Достовірної різниці в зміні гепаторенального індексу та діаметру ворітної вени виявлено не було

($p=0,94$; $p=0,91$). У пацієнтів II групи виявлено збільшення кількості хворих із стеатозом 1 ступеня – 12 (29,5 %), та зменшення кількості пацієнтів із стеатозом 3 ступеня – 5 (13,5 %) на 90-у добу лікування, більшість пацієнтів – 31 (83,8 %) на 90-у добу мали дифузний характер стеатозу і збільшення печінки від 1 см до 2 см – 22 (59,5 %) на 90-у добу лікування. У 2 пацієнтів спостерігалась відсутність затухання У-звука до діафрагмального краю на 90-у добу лікування, а загальна кількість пацієнтів із затуханням У-звука до діафрагмального краю складала 29 (78,4 %) на 90-у добу лікування та за 6 міс. після терапії. Зміни гепаторенального індексу та діаметру ворітної вени за період спостереження статистичної значущості не набували ($p=0,9$; $p=0,75$). УЗД обстеження пацієнтів III групи виявило більш позитивну динаміку показників, так, кількість хворих із 3 ступенем стеатозу зменшилась на 6 пацієнтів на 90-у добу лікування, порівняно із вихідними даними. Кількість пацієнтів із 1 ступенем стеатозу збільшилась на 19 хворих на 90-у добу лікування та не змінювалась за 6 міс. після терапії. У 22 (61 %) пацієнтів було виявлено дифузний характер стеатозу печінки на 90-у добу лікування, у 14 (38,9 %) стеатоз був осередкованим наприкінці лікування. На початку комплексної гіполіпідемічної терапії у більшості хворих – 18 (50 %) гепатомегалія спостерігалась в межах від 1 см до 2 см, проте за 90 діб терапії кількість хворих зменшилась до 8 (22,2 %). Затухання У-звука до діафрагмального краю в кінці терапії було виявлено у 24 (66,7 %) пацієнтів. Гепаторенальний індекс мав тенденцію до зменшення, однак статистичної значущості показник не набув ($p=0,55$).

7. Аналіз даних еластографії правої частки печінки I та II групи пацієнтів виявив зменшення щільності печінки менше 5,9 кПа у 1 хворого в кожній групі; у пацієнтів III групи було виявлено зменшення щільності правої ділянки печінки менше 7,3 кПа у 1 хворого і в 1 пацієнта менше 5,9 кПа на 90-у добу лікування.

8. Розроблений метод суб'єктивної оцінки ЯЖ шляхом застосування модифікованого опитувальника MQLFS у хворих з СГХ та НАСГ виявив знижені

рівні ЯЖ до початку лікування у пацієнтів всіх груп. У пацієнтів I групи в період спостереження значущих змін не відбувалось. У пацієнтів II групи спостерігалось покращення окремих показників ЯЖ впродовж періоду спостереження. Найбільш виражені, значущі зміни суб'єктивної оцінки ЯЖ було виявлено у пацієнтів III групи. Так, чутливість методу у пацієнтів III групи, складала 89,2 %, а специфічність 87,5 %. Кореляційний аналіз опитувальника MQLFS із показниками біохімічного та імунологічного профілів виявив статистично значущий, прямий, тісний зв'язок із показниками ЯЖ опитувальників SF-36 ($r=0,71$), HADS ($r=0,8$) ($p<0,05$); з даними лабораторного дослідження: АЛТ ($r=0,85$), АСТ ($r=0,86$), ЛПНЩ ($r=0,87$), ІЛ-6 ($r=0,85$), ЦК ($r=0,74$) ($p<0,03$). За результатами ROC-аналізу була виявлена середня, хороша та відмінна якість показників ЯЖ, відповідно до експертної шкали AUC площа під кривими знаходилась в межах 0,63–1,0 ($p<0,04$). В результаті кореляційно-регресійного аналізу було математично розраховано рівняння багатofакторної регресії для пацієнтів, які отримували гіполіпідемічну терапію розувастатином, езетимібом та гепатопротектором, що мало вигляд – $ЯЖ = -9,172 + -3,22 * ЛПВЩ + 57,387 * ЛПДНЩ$, коефіцієнт детермінації складав $R^2=0,92$, таким чином модель пояснює 91,9 % варіації вихідних даних, тобто є точною (значимість F-критерія Фішера $<0,05$), коефіцієнти моделі є статистично значущі ($p<0,05$).

9. Прогноз ефективності застосування розробленої медикаментозної гіполіпідемічної терапії було проведено шляхом побудови S-подібної кривої Гомперца. У результаті математичних розрахунків було отримано дані, відповідно до яких рівень ЛПНЩ 1,75 ммоль/л у пацієнтів з додатковим призначенням гепатопротектору можливо отримати на 7 міс. комплексного лікування, а концентрацію ЦК-18 75,89 Од в плазмі крові на 22 міс терапії.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Досвід визначення поліморфізму гена *SLCO1B1* у пацієнтів із гіперліпідемією. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2018. Т. 1(78). С. 41-45 (Особистий внесок – брав участь в плануванні дослідження; огляді літератури; проводив збір, узагальнення та обробку статистичних даних).

2. Yakimenko O., Maznichenko I. Evaluation of treatment efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis and heterozygotic familial hypercholesterolemia. *Georgian Medical News*. 2019. № 1(286). С.67-72 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

3. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Комплексна гіполіпідемічна терапія пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із сімейною гіперхолестеринемією. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип.1. Т. 2 (149). С. 207-211 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

4. Maznichenko Ie. Dynamics of IL-6 and CK-18 concentration in blood plasma in patients with familial hypercholesterolemia with non-alcoholic steatohepatitis against the background of statin therapy and hepatoprotector. *East European Science Journal*. № 8 (48). Part 3. С. 48-53 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

5. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Застосування модифікованого опитувальника MQLFS для скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом на тлі статинотерапії. *Colloquium Journal*. 2019. № 19 (43). С. 66-72 (Особистий внесок

– проведений літературний огляд; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків).

6. Динаміка концентрації інтерлейкіну-6 і цитокератину-18 у плазмі крові хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом на тлі персоніфікованої гіполіпідемічної терапії. *Інтегративна антропология*. № 1 (33). 2019. С. 23-8 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

7. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією: пат. 120172 Україна. № у 2017 03984; заявл. 24.04.2017; опубл. 25.10.2017, Бюл. № 20 (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

8. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією: пат. 117069 Україна. № а 2017 03989; заявл. 24.04.2017; опубл. 11.06.2018, Бюл. № 11 (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

9. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб оцінки ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією: пат. 132516 Україна. № у 2018 10226; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4 (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

10. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Evaluation of treatment efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis and heterozygotic familial hypercholesterolemia: свід. про реєстрацію авторського права на твір. № 87465; заявл. 14.03.2019 № 88448; зареєстров. 05.04.2019 (Особистий внесок – брав участь в підготуванні наукового твору, публікації та оформленні заявки на авторське право на твір).

11. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Профілактика ускладнень статинотерапії шляхом застосування фармакогенетичного тестування у хворих на гіперхолестеринемію. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*: № 1-2, 2017р. С. 67.

12. Мазніченко Є.О. Визначення поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів з гіперхолестеринемією для запобігання статиніндукованої міопатії. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018р. Одеса, ОНМедУ, 2018. С. 78.

13. Мазніченко Є.О. Підхід до лікування гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *Профілактична медицина сьогодні*: внесок молодих спеціалістів: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24 травня 2018р. С.35.

14. Мазниченко Е.А. Эффективность гепатопротектора в комплексной терапии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Ташкент, 13 квітня, 2018р. С. 68-69.

15. Мазніченко Є.О. Эффективность использования гепатопротектору у лікуванні гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *The development of medical science: problems and solutions*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Вроц, 27-28 квітня, 2018р. С. 6-8.

16. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Клінічний випадок гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *International Trends in Science and Technology*: мат. VI Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Варшава, 30 квересня, 2018р. С. 15-18.

17. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Порівняльна характеристика застосування комплексного гепатопротектору та омега-3 поліненасичених жирних кислот у лікуванні гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії із

неалкогольним стеатогепатитом. *Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках*: мат. Науково-практичної конференції, Київ, 30 листопада – 1 грудня, 2018р. С. 54-56.

18. Мазніченко Є.О. Комплексна гіполіпідемічна терапія хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 18–19 квітня 2019р. Одеса, ОНМедУ, 2019. С. 54-55.

19. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Концентрація цитокератину-18 у хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією на тлі гіполіпідемічної терапії. *Актуальні питання внутрішньої медицини*: мат. III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції, Одеса, 7-8 травня 2019р. С. 75.

20. Мазніченко Є.О. Динаміка концентрації інтерлейкінів-6 на тлі гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із гетерозиготною гіперхолестеринемією із неалкогольним стеатогепатитом. *Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 23 травня 2019р. С.28.

21. Мазніченко Є.О. Персоніфікований підхід до статинотерапії за даними фармакогенетичного тестування гена *SLCO1B1* у хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією. *XX Національний конгрес кардіологів України*: Український кардіологічний журнал, Київ, 25-27 вересня, 2019р. С. 76.

22. Мазніченко Є.О. Скринінгова оцінка якості життя у пацієнтів на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом шляхом застосування модифікованого опитувальника MQLFS. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 15-16 жовтня, 2019р. С. 123-124.

23. Мазніченко Є.О. Оптимізація лікування хворих на сімейну гіперхолестеринемію з неалкогольним сеатогепатитом. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 9–10 квітня 2020р. Одеса, ОНМедУ, 2020. С. 60-61.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів дисертаційного дослідження із клінічними ознаками сімейної гіперхолестеринемії (СГХ) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) перебіг захворювання характеризувався малосимптомністю з переважними проявами диспептичного, астеновегетативного синдромів та системного запалення. Підвищення вмісту ІЛ-6 та ЦК-18 в сироватці крові є функціональною ознакою трансформації стеатозу печінки в стеатогепатит.

2. Суб'єктивна оцінка якості життя (ЯЖ) у пацієнтів хворих на СГХ із НАСГ була проведена із використанням розробленого опитувальника скринінгової суб'єктивної оцінки ЯЖ Modified Questionary Quality of Life in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis (MQLFS). Чутливість методу у пацієнтів, які отримували розроблену, персоналізовану гіполіпідемічну терапію складала 89,2 %, а специфічність 87,5 %. Кореляційний аналіз опитувальника MQLFS із показниками біохімічного та імунологічного профілів виявив статистично достовірний, прямий, тісний зв'язок з показниками ЯЖ опитувальників SF-36 ($r=0,71$), HADS ($r=0,8$) ($p<0,05$); з даними лабораторного дослідження: АЛТ ($r=0,85$), АСТ ($r=0,86$), ЛПНЩ ($r=0,87$), ІЛ-6 ($r=0,85$), ЦК ($r=0,74$) ($p<0,03$). За результатами ROC-аналізу була виявлена середня, хороша та відмінна якість показників ЯЖ, відповідно до експертної шкали AUC площа під кривими знаходилась в межах 0,63-1,0 ($p<0,04$). Опитувальник MQLFS має меншу кількість питань, що скорочує час скринінгу та підвищує прихильність пацієнта до анкетування, може використовуватись з метою динамічної оцінки в процесі лікування та дозволяє оцінити суб'єктивне ставлення респондента до ефективності терапії.

3. Розроблена експериментальна модель НАСГ та гіперхолестеринемії дозволила скоротити термін моделювання патологічного стану на 28-30 діб і виявилась простішою у виконанні. В результаті індукції НАСГ за розробленою схемою на 90-у добу було сформовано НАСГ із ГХ. На 45-у добу

експериментальної гіполіпідемічної терапії розувастатином, езетимібом та гепатопротектором біохімічне дослідження сироватки крові виявило достовірний гіполіпідемічний ефект всіх показників ліпідограми ($p < 0,04$) та виражене зменшення активності печінкових ферментів ($p < 0,02$); в тканині печінки – покращення мікроструктури: відсутність осередків запалення, мостоподібних фіброзоутворень, жировий гепатоз 0-I ступеня.

4. Результати клінічного дослідження підтвердили доцільність визначення біомаркеру, який асоційований зі зміною фармакологічної відповіді інгібіторів ГМК-КоА-редуктази було проведено фармакогенетичне тестування поліморфізму rs4149056 (Val1174/Ala, с.521T>C) гена SLCO1B1 з подальшим вибором персоналізованої дози розувастатину. З 73 хворих на СГХ та НАСГ, 42 (57,5 %) пацієнти мали носійство дикого типу (Val/Val, с.521TT), 26 хворих (36 %) – гетерозиготне носійство (Val/Ala, с.521TC) і 7 пацієнтів (6,5 %) – гомозиготне носійство (Ala/Ala, с.521CC).

5. Застосування комплексної гіполіпідемічної терапії, що включало дієтотерапію із попереднім розрахунком добового калоражу, щоденні прогулянки не менше 5 000 кроків, аеробними фізичними навантаженнями 150 хв. на тиждень та медикаментозного лікування розувастатином, езетимібом та додатковим призначенням омега-3 ПНЖК на 90-у добу терапії призводило до зменшення рівнів ЗХ ($p = 0,04$), ЛПНЩ ($p = 0,001$), ТГ ($p = 0,01$), підвищення рівня ЛПВЩ ($p = 0,02$); активність АЛТ та АСТ була меншою на 21 % ($p = 0,02$) та 27 % ($p = 0,045$) відповідно; концентрація ІЛ-6 та ЦК-18 мала тенденцію до зменшення, концентрація фрагментів ЦК-18 наприкінці лікування була меншою на 22 % ($p = 0,004$), а ІЛ-6 – на 50 % ($p = 0,003$) порівняно з вихідними даними.

6. Комплексна гіполіпідемічна терапія, що включала дієтотерапію із попереднім розрахунком добового калоражу, щоденні прогулянки не менше 5 000 кроків, аеробними фізичними навантаженнями 150 хв. на тиждень та медикаментозного лікування розувастатином, езетимібом і комплексним гепатопротектором, що містить карнітин оротат, кислоту оротову, антиоксичну фракцію екстракту печінки та комплекс вітаїнів з амінокислотами, на 90-у добу

призводило до достовірної регресії рівнів ЗХ, ЛПНЩ ($p=0,001$), підвищення рівня ЛПВЩ ($p=0,001$); за 6 міс. рівні ЗХ, ЛПНЩ були достовірно меншими ($p=0,001$), рівень ЛПВЩ вище ($p=0,001$), активність АЛТ та АСТ була меншою на 55 % ($p=0,001$) та 66 % ($p=0,001$) порівняно з вихідними даними. Міжгруповий аналіз відмінностей після проведеного лікування виявив найбільше зменшення рівня ЛПНЩ у пацієнтів, які отримували лікування із додатковим введенням гепатопротектора. Аналіз концентрації ІЛ-6 та ЦК-18 виявив достовірне зменшення вираженості запального процесу та апатозу гепатоцитів, що певною мірою пов'язано із застосуванням комплексного гепатопротектору та багатofакторним впливом на патогенез захворювання. Так, концентрація ІЛ-6 була меншою на 41 % ($p=0,001$), а ЦК-18 на 53 % ($p=0,001$).

7. Прогноз ефективності застосування розробленої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у пацієнтів з СГХ та НАСГ був отриманий шляхом математичного розрахунку та побудови графіку S-функції Гомпертца. У результаті розрахунку показника ЛПНЩ було виявлено, що під впливом застосування розувастатину, езетимібу та гепатопротектору рівень ЛПНЩ 2,5 ммоль/л можна отримати на 6 міс., концентрацію 126,5 Од/л фрагментів ЦК-18 – за 6 міс., а концентрацію 75,89 Од/л, що відповідає референсному значенню – на 22 міс. від початку гіполіпідемічної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Зважаючи на поширеність НАСГ серед пацієнтів із ГХ та СГХ додатково до стандартних методів обстеження доцільно проводити еластографію печінки, визначати концентрацію ІЛ-6 та ЦК-18 сироватки крові в динаміці з метою виявлення ризику трансформації в стеатогепатит, оцінки ефективності проведеного лікування та визначення подальшої тактики ведення пацієнта.

2. Для підвищення оптимізації моделювання НАСГ та ГХ в експерименті доцільно замінити стандартний корм віварію на атерогенний раціон із додатковим інтрагастральним введенням пальмової олії та свинячого сала з розрахунку 50 г/кг, протягом 85-90 діб.

3. Заходи лікування, що включають комплексну дієтотерапію із попереднім розрахунком добового калоражу, щоденні прогулянки в середньому та швидкому темпі не менше 5 000 кроків, аеробними фізичними навантаженнями 150 хв. на тиждень та комплексної гіполіпідемічної терапії, що складається з розувастатину 20 мг на добу, езетимібу 10 мг на добу та гепатопротектору "Гепадиф" 2 капс. тричі/добу тривалістю 85-90 діб з повторним курсом гепатопротектору за показаннями є ефективним та доцільним у пацієнтів із СГХ та НАСГ.

4. З метою динамічної оцінки показників якості життя, суб'єктивного відношення респондента до ефективності терапії в процесі лікування пацієнтів із СГХ та НАСГ доцільним є використання опитувальника Modified Questionary Quality of Life in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis (MQLFS).

5. На первинному прийомі з огляду на безпечність застосування статинів доцільно застосовувати розувастатин в дозуванні 20 мг/добу з подальшим визначенням максимально переносимої дози статину шляхом фармакогенетичного тестування поліморфізмів гена SLCO1B1 та вибору дози статину відповідно до алгоритму.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аліфер ОО. Оцінка якості життя пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Здобутки експерим. клін. мед. 2017;(2):122-5.
2. Анохина ГА, Харченко ВВ. Патогенетические аспекты профилактики и лечения фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом. Сучасна гастроентерол. 2013;4(72):82-6.
3. Аппельханс ОЛ, Мазніченко ЄО, Бірюк МВ, Касаткін ОІ. Ефективність застосування мезенхимальних стовбурових клітин в корекції дисліпідемії при неалкогольному стеатогепатиті у щурів в експерименті. В: VII Конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. Матеріали конгресу; 2019 жовт. 2-4; Одеса, Україна. Одеса: Видавець Бондаренко М.О.; 2019. с. 203-204.
4. Аппельханс ОЛ, Мазніченко ЄО, Касаткін ОІ, Хуссейн А, Бірюк МВ. Експериментальна перевірка ефективності комплексної гіполіпідемічної терапії неалкогольного стеатогепатиту із гіперхолестеринемією. В: Актуальні питання внутрішньої медицини. Матеріали III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції; 2019 трав. 7-8; Одеса, Україна. Одеса: ТОВ «Рекламно производственное предприятие «ЭкспрессРеклама»; 2019. с. 10-11.
5. Бабак ОЯ, Колесникова ЕВ, Дубров КЮ. Неалкогольный стеатогепатоз печени – «аккорд» метаболических нарушений. Укр. терапевт. журн. 2011;(1):5-11.
6. Бабак ОЯ, Колесникова ЕВ, Сытник КА. Влияние «Бициклола» на динамику цитолитического синдрома жировой болезни печени. Сучасна гастроентерол. 2013;4(72):18-22.
7. Буеверов АО, Богомоллов ПО, Кучеров АА, Сюткин ВЕ. Алирокумаб в практике многопрофильного дневного стационара: результаты открытого несравнительного проспективного исследования. Сеченов вестник 2020;11(4):15-22. doi. 10.47093/2218-7332.2020.11.4.15-22.

8. Бабак ОЯ, Лапшина ЕА. Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови. Сучасна гастроентерол. 2016;2(88):15-9.

9. Базилевич АЯ. Неалкогольный стеатогепатит як новий фактор розвитку ішемічної хвороби серця. ScienceRise. Medical science. 2015;10(3):171-5.

10. Бугаенко ВВ. Статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистого риска: новый взгляд на старую проблему. Укр. кардиол. журн. 2014;(3):103-108.

11. Вакалюк П, Вірстюк НГ. Діагностична значущість новітніх біомаркерів прогресування стеатозу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, що поєднана із неалкогольною жировою хворобою печінки [Інтернет]. Актуальні питання фармацевт. і мед. науки. 2018 [Цитовано 2019 груд. 17];11(1):35-9. Доступно з:
file:///C:/Users/e170374pop/Downloads/apfimntp_2018_11_1_8.pdf

12. Вдовиченко ВІ, Аксентійчук ХБ. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки серед померлих, які страждали на цукровий діабет 2 типу. Сучасна гастроент. 2013;1(69):41-47.

13. Власенко АВ. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете. Междунар. эндокрин. журн. 2013;1(49):10-4.

14. Воскобойников АМ, Грачев АВ, Князева ГП, Сычев ДА. Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту SLCO1B1*5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемией. Бюл. мед. интернет-конф. 2013;3(6):975-6.

15. Гайковая ЛБ. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: лабораторные методы в оценке их многофакторного действия. Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. 2010;8(4):3-14.

16. Гейвандова НИ, Белова НГ, Александрович ГА. Сывороточные цитокины у больных неалкогольной жировой болезнью печени и их взаимосвязь

с выраженностью морфологических изменений. Мед. вест. Север. Кавказа. 2011;1(21):9-12.

17. Громнацька НМ, Ткаченко СК. Особливості ліпідного обміну в дітей із метаболічним синдромом. 2014;5(56):15-20.

18. Драпкина ОМ, Буеверова ЕЛ, Ивашкин ВТ. Атерогенная дислипидемия и печень. Атеросклероз и дислипемии. 2010;(1):25-31.

19. Дуданова ОП, Шмповская АА, Курбатова ИВ. Маркеры печеночно-клеточного повреждения и воспаления при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени. Клини. гастроэнтерол. 2017;(3):16-9.

20. Ежов МВ, Близнюк СА, Тмоян МА, Рожкова ТА, Дупляков ДВ, Сальченко ВА, и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемии и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Рос. кардиол. журн. 2019;24(5):7-13.

21. Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТА, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Мешков АН, и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):21-29.

22. Єлізарова ТО. Концентрація протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) у сироватці крові хворих на неалкогольний стеатогепатит. Мед. альманах. 2011;2(14):57-60.

23. Жолдасбеоква АС, Калматаева ЖА, Нурбакыт АН, Абстатарова К. Изучение качества жизни пациентов ишемической болезнью сердца перенесших операцию по реваскуляризации миокарда (обзорная статья). Вестн. КазНМУ. 2016;(1):654-6.

24. Заїчко НВ, Некрут ДО. Вплив омега-3 поліненасичених жирних кислот та симвастатину на маркери цитолізу, дисліпідемії та оксидативного стресу у щурів з неалкогольною жировою хворобою печінки, асоційованою з гіпергомоцистеїнемією. Вісн. проблем біології і медицини. 2017;2(136):123-9.

25. Холодкова ОЛ, Мазніченко ЄО, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів. Патент України UA 120898 А 2018 лютий. 25. 5с.

26. Звенигородская ЛА, Самсонова НГ, Мельникова НВ, Черкашова ЕА. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. ЭиКГ. 2010;7:25-33.

27. Звенигородская ЛА. Неалкогольна жировая болезнь печени: эволюция представлений. Эффектив. фармакотерапия. 2015;(2):16-22.

28. Звягинцева ТД, Чернобай АИ, Глущенко СВ. Роль адеметионина в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени. Укр. мед. часопис. 2014;3(101)-V/VI:56-59.

29. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Новые возможности гепатопротекции неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. Практ. лікар. 2015;(1):46-52.

30. Иванов ВА. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной области: учеб. пособие. М.: РУДН; 2008. 139 с.

31. Казаков РЕ, Евтеев ВА, Муслимова ОВ, Мазеркина ИА, Демченкова ЕЮ. Значение генетических факторов в прогнозировании побочных действий статинов. Междунар. журн. приклад. и фундамент. исслед. 2016;(8):691-698.

32. Калинин АЛ, Цитко ЕВ, Сницаренко ЕН, Хватик ТВ. Неинвазивная диагностика неалкогольного стеатогенного гепатита. Проблемы здоровья и экологии. 2011;1(27):95-102.

33. Катеренчук ІП, Вакуленко Є, Мякінькова ЛО, Шаблій ЛМ. Сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія: клінічний випадок. Кардиология: от науки к практике. 2016;3 (22):104-17.

34. Качан І. Якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою в залежності від виразності компонентів метаболічного синдрому. Клін. медицина. 2012;(2):82-6.

35. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. J Hepatol. 2016;(64):1388-1402.

36. Кляритская ИЛ, Максимова ЕВ, Шахбазиди Г, Стилиди ЕИ, Мошко ЮА. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее редкие формы. Крым. терапевт. журн. 2017;(1):41-6.

37. Кобиляк НМ, Диник ОБ, Кирієнко ДВ. Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки. Міжнар. ендокринол. журн. 2015;(5):89-99.

38. Коковина ЮВ, Вишневская ОН. Применение комбинированных гепатопротекторов у пациентов с диффузными изменениями печени с з измененным липидным спектром. РМЖ.2015;(2):86-89.

39. Колесникова ЕВ. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы. Укр. мед. часопис. 2014;3(101)-V/VI:61-66.

40. Колеснікова ОВ. Динамічне спостереження за хворими з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з ожирінням та кардіоваскулярним ризиком. Сучасна гастроентерол. 2013;4(72):36-42.

41. Комова АГ, Маевская МВ, Ивашкин ВТ. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;(5):36-41.

42. Корнева ВА, Богословская ТЮ, Кузнецова ТЮ, Мандельштам МЮ, Васильев ВБ. Семейная гиперхолестеринемия, обусловленная новой мутацией гена рецептора липопротеинов низкой плотности. Клини. медицина. 2014;92(7):49-53.

43. Корнева ВА, Богословская ТЮ, Кузнецова ТЮ, Мандельштам МЮ, Васильев ВБ. Семейная гиперхолестеринемия, обусловленная новой мутацией гена рецептора липопротеинов низкой плотности человека. Клини. медицина. 2014;92(7):49 -53.

44. Коротийш АІ, Терещенко МФ. Експериментально-психологічна діагностика латентної дересії у студентів. Междунар. науч. журн. 2016;(5):99-102.

45. Кособян ЕП, Смирнова ОМ. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Сахар. диабет. 2010;(1):55-64.
46. Кравченко ВВ, Соколов МЮ, Талаева ТВ, Ліщишина ОМ, Багрій АЕ, Волков ВІ та ін. Уніфікований клінічний протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: профілактика серцево-судинних захворювань: затв. наказ № 564 МОЗ України від 13.06.2016р.
47. Кривенко ВІ, Качан ІС, Пахомова СП, Федорова ОП, Колесник МЮ, Непрядкіна ІВ, та ін. Якість життя та прихильність до лікування в клініці внутрішніх хвороб: навч. посіб. Запоріжжя: ЗДМУ; 2015. 80 с.
48. Кривошеев АБ, Куимов АД, Богорядова ПА, Попов КВ, Кондратова МА, Губанова СК, та ін. Особенности нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени. Сибир. мед. обозрение.2016;(4):48-57.
49. Кукес ВГ, редактор. Клиническая фармакология: учебник для вузов. 4-е издание., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1056 с.
50. Курбатова ИВ, Дуданова ОП. Особенности некротически-воспалительного процесса при разных формах неалкогольной жировой болезни печени. Терапевт. архив. 2017;89(2):52-8.
51. Куринная ЕГ. Взаимосвязь маркеров воспаления и показателей обмена липидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением. Вісн. мор. медицини. 2016;(4):17-23.
52. Лазебник ЛБ, Винницкая ЕВ, Шапошникова НА, Хомерики СГ, Никаноров АВ, Терехин АА, та ін. Диагностическая значимость ультразвуковой эластометрии в оценке фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени. Клин. гастроэнтерол. 2010;(5):10-3.
53. Лазебник ЛБ, Звенигородская ЛА, Хомерики СГ, Ефремов ЛИ, Черкашова ЕА. Лекарственный (статиновый) гепатит. Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2009;(3):110-16.

54. Ланкин ВЗ, Тихадзе АК, Коновалова ГГ. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности. Рос. кардиол. журн. 2018;23(8):39-44.

55. Латфуллин ИА. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение. 2-е изд. Казань: Изд. Казан. универ.; 2017. 426 с.

56. Липовецкий БМ, Мандельштам МЮ. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в Санкт-Петербурге вследствие дефекта гена рецептора липопротеинов низкой плотности. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;3(8):59-64.

57. Лобанець НВ. Розробка клініко-лабораторного комплексу для підтвердження алкогольної етіології у хворих на цироз печінки. Вісн. наук. дослідж. 2010;(2):109-112.

58. Луценко МТ. Гепатоэнтеральная рециркуляция холестерина. Бюл. СО РАМН. 2006;2(120):23-6.

59. Маевская МВ, Морозова МА. Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):55-61.

60. Мазниченко ЕА, Касаткин АИ, Хуссейн А. Клеточная терапия гиперхолестеринемии с неалкогольным стеатогепатитом. В: Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины. Матеріали республіканської науково-практичної конференції; 2018 квіт. 13-14; Ташкент, Узбекистан. 2018. с. 69-70.

61. Мазниченко ЕА. Эффективность гепатопротектора в комплексной терапии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. В: Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины. Матеріали республіканської науково-практичної конференції; 2018 квіт. 13-14; Ташкент, Узбекистан. 2018. с. 68-69.

62. Мазніченко ЄО, Касаткін ОІ, Хуссейн А, Яковлев КО. Формування неалкогольного стеатогепатиту внаслідок тривалого надходження пальмової олії в раціон щурів. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини.

Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2018 квіт. 19-20; Одеса, Україна. Одеса: ОНМедУ; 2018. с. 24.

63. Мазніченко ЄО, Касаткін ОІ., Хуссейн А, Бірюк МВ. Ефективність застосування статинів при неалкогольному стеатогепатиті (експериментальне дослідження). В: Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей XV Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців; 2018 квіт. 25-26; Харків, Україна. Харків: ХНУ ім. В. Н. Каразіна; 2018. с. 131-132.

64. Мазніченко ЄО, Якименко ОО. Досвід визначення поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів із гіперліпідемією. Експерим. і клін. медицина. 2018;1(78):41-5.

65. Мазніченко ЄО, Якименко ОО. Клінічний випадок гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. В: International Trends in Science and Technology: мат. VI Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Варшава, 30 вересня, 2018 р. с. 15-18.

66. Мазніченко ЄО, Якименко ОО. Профілактика ускладнень статинотерапії шляхом застосування фармакогенетичного тестування у хворих на гіперхолестеринемію. Мед. реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2017;(1-2):67.

67. Мазніченко ЄО, Якименко ОО. Рання діагностика сімейної гіперхолестеринемії. В: Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2017 жовт. 26-27; Запоріжжя, Україна. Запоріжжя; 2017. с. 36.

68. Мазніченко ЄО. Визначення поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів з гіперхолестеринемією для запобігання статиніндукованої міопатії. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 2018 квіт. 19-20; Одеса, Україна. Одеса: ОНМедУ; 2018.с. 78.

69. Мазніченко ЄО. Динаміка концентрації інтерлейкінів-6 на тлі гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із гетерозиготною гіперхолестеринемією із

неалкогольним стеатогепатитом. В: Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2019 трав. 23; Харків, Україна. с. 28.

70. Мазніченко ЄО. Ефективність використання гепатопротектору у лікуванні гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. In: The development of technical sciences: problems and solutions: The international research and practical conference; 2018 April 27-28; Brno, the Czech Republic. 2018. с. 6-8.

71. Мазніченко ЄО. Комплексна гіполіпідемічна терапія хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 2019 квіт. 18–19; Одеса, Україна. Одеса: ОНМедУ; 2019. с. 54-55.

72. Мазніченко ЄО. Персоніфікований підхід до статинотерапії за даними фармакогенетичного тестування гена *SLCO1B1* у хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією [тези доп.]. В: XX Національний конгрес кардіологів України; 2019 верес. 25-27; Київ, Україна. Укр. кардіол. журн. 2019; 26(Дод. 2):76.

73. Мазніченко ЄО. Підхід до лікування гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. В: Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів. Матеріали науково -практичної конференції з міжнародною участю; 2018 трав. 24; Харків, Україна. 2018. с. 35.

74. Мазніченко ЄО. Скринінг і лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2017 квіт. 7–28; Одеса, Україна. Одеса: ОНМедУ; 2017. с. 76-77.

75. Мазніченко ЄО. Скринінгова оцінка якості життя у пацієнтів на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом шляхом застосування модифікованого опитувальника MQLFS. В: Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної

конференції з міжнародною участю; 2019 жовт. 15-16; Харків, Україна. с. 123-124.

76. Мазніченко Є.О. Оптимізація лікування хворих на сімейну гіперхолестеринемію з неалкогольним стеатогепатитом. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2 2020 квіт. 9–10; Одеса, Україна. Одеса: ОНМедУ; 2020. с. 60-61.

77. Мишина ЕЕ, Майоров АЮ, Богомоллов ПО, Мациевич МВ, Кокина КЮ, Богомоллова АВ. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинрезистентности? Сахар. диабет. 2017;5(20):335-43.

78. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Київ; 2011. 40 с.

79. Мураталиев ТМ, Звенцова ВК, Неклюдова ЮН, Раджапова ЗТ, Жанышбекова НЖ, Султан уулу Э. Семейная гиперхолестеринемия: современные принципы диагностики и лечения (часть 1). Вест. КРСУ. 2017; 7(17):51-6.

80. Максимчук ОВ. Вплив ω -3 поліненасичених жирних кислот на експресію ферментів прот- та антиоксидантної системи в печінці щурів. Фізіолог. журн. 2017;60(3):32-7.

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

82. Мязин РГ. Современные аспекты лечения неалкогольной жировой болезни печени. Мед. совет. 2017;(15):39-42.

83. Осадчук МА, Буторова ЛИ, Солоденкова КС, Токмулина ГМ. Современные подходы к лечению гиперхолестеринемии у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом и хроническим неалкогольным стеатогепатитом. Рос. кардиол. журн. 2014;7(111):105-9.

84. Пестренин ЛД, Булатова ИА, Гуляева ИЛ. Активность сывороточных цитокинов и маркера повреждения эндотелия у пациентов со стеатозом, фиброзом и циррозом печени. *Здоровье и образование в XXI в.* 2017;19(7):116-120.
85. Петри А, Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: Гэотар-Мед.; 2003.144 с.
86. Півторак К. В. Вплив ангіоліну на функціональний стан печінки при експериментальному стеатогепатиті. *Вісник Вінн наці мед ун.*2019;Т.23(№ 2):С. 213-217.
87. Садыкова ДИ, Галимова ЛФ. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2017;62(5):119-123.
88. Півторак К.В. Антропометричне дослідження хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Запор мед ж.* 2017;Т. 19,№ 5(104):С. 623–628.
89. Сиренко ЮН. Некоторые аспекты применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Укр. мед. часопис.* 2012;1(87):88-90.
90. Сироткина АМ, Хохлов АЛ, Воронина ЕА, Могутов МС, Дряженкова ИВ, Царева ИН, и др. Распространенность полиморфного маркера гена *SLCO1B1* у пациентов с дислипидемией и системным атеросклерозом. В: *Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013. Материалы научно-практической конференции с международным участием; 2013 апр. 3-4; Москва, Россия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(Спец. Вып.):22.
91. Скрыпник ИН, Гопко АФ. Роль ядерных рецепторов в прогрессировании неалкогольного стеатогепатита. *Новости медицины и фармации.* 2012;3(419):5-8.
92. Скрыпник ИН. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкоольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования *DIREG_L_04443.* *Сучасна гастроентерол.* 2013;2(70):64-70.

93. Современные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом по лечению дислипидемий. Часть 4. Укр. терапевт. журн. 2013;(2):12-23.

94. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Косивцова МА, Тыщенко ИА. Неалкогольная жировая болезнь печени, как мультисистемное заболевание. Вестн. ВолгГМУ. 2016;2(58):8-14.

95. Стельмах ВВ, Козлов ВК. Метаболическая коррекция дислипидемий у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии. Терапевт. архив. 2013;(4):71-6.

96. Степанов ЮМ, Кононов ИН. «Гепадиф» – новый эффективный гепатопротектор для лечения диффузных хронических заболеваний печени. Сучасна гастроентерологія. 2010;2(52):75-80.

97. Ткаченко ЕИ, Орешко Л. Атеросклероз – как гастроентерологическая проблема. Медицина. 2013;(1):17-25.

98. Тодуров БМ, Малышев ПП, Сусеков АВ, Коновалов ГА, Жаринов ОИ, Дружина АН. Семейная гиперхолестеринемия экстракорпоральные методы лечения. Консенсус группы экспертов. Кардіологія та інтервенційна кардіологія. 2012;(1):67-72.

99. Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія": затв. Наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005р.

100. Фадеев ГД, Кравченко НА, Виноградова СВ. Прогноз и эффективность лечения неалкогольного стеатогепатита. Роль генетических факторов. Сучасна гастроентерол. 2006;4(30):14-7.

101. Фади К, Глушенков ДВ, Усанова АА, Павлов Ч. Современная диагностика неалкогольной жировой болезни печени в клинике внутренних болезней. Вестник ДГМА. 2016;4(21):77-82.

102. Фейса СВ, Кочмарь ОЮ. Гепатопротектори в лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки. Наук. вісн. Ужгор. ун-ту. Серія: Медицина. 2017;1(55):72-4.

103. Фещенко ЮІ, Мостовой ЮМ, Бабійчку ЮВ. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою. Укр. пульмонол. журн. 2002;(3):9-11.

104. Харченко НВ, Анохіна ГА, Харченко ВВ, Опанасюк НД, Лопух ІЯ. Патогенетическое обоснование применение препарата "Гепадиф" у больных неалкогольным стеатогепатитом. Сучасна гастроентерол. 2011;6(62):66-72.

105. Харченко НВ, Анохіна ГА, Харченко ВВ. Комплексные полифункциональные гепатопротекторы в лечении больных неалкогольной болезнью печени в сочетании с гипертонической болезнью. Практ. лікар. 2013;(1):64-6.

106. Харченко НВ, Бабак ОЯ, Звягинцева ТД. Печень и гепатопротекторы. Новые возможности цитопротекторной терапии в комплексном лечении заболеваний печени [докл.]. В: По материалам ІХ Украинской гастроентерологической недели; 29-30 сент. 2016; Харьков, Украина. Здоров'я України. 2016;(4):27.

107. Харченко НВ, Ліщина ОМ, Анохіна ГА, Бабак ОЯ, Дорофеев АЕ, Драгомирецька НВ, та ін. Неалкогольна жирова хвороба печінки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. 2014 [Цитовано 2019 груд. 17]. 57 с. Доступно з: http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf

108. Хобзей МК, Харченко НВ, Ліщина ОМ та ін. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит»: затв. наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року.

109. Холодкова ОЛ, Мазніченко ЄО, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів. Патент України UA 132515 U 2018 листоп. 25. 5с.

110. Хохлов АА, Сычев ДА, Сироткина АМ. Аспекты безопасного применения сатинов: межлекарственное взаимодействие, фармакогенетические вопросы. Universum: Медицина и Фармакология [Інтернет]. 2016 [Цитировано 2019 дек. 24];1-2(24):1-17. Доступно с:

file:///C:/Users/e170374pop/Downloads/aspekt-bezopasnogo-primeneniya-statinov-mejlekarstvennoe-vzaimodeystvie-farmakogeneticheskie-vopros.pdf

111. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Рос кард ж. 2020;25(5):С.121-193..

112. Черкашина ЕА, Петренко ЛВ, Евстигнеева АЮ. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. Ульянов. мед-биол. журн. 2014;(1):35-46.

113. Чернышов ВА, Богун ЛВ. Постпищевая липемия и воспаление: взаимосвязь с образом жизни и метаболическим синдромом. Сучасна гастроентерол. 2013;2 (70):130-7.

114. Чернявкая ИВ, Дорош ЕГ, Полозова ЛГ, Черняева АА, Дунаева ИП, Алексеева ИИ, та ін. Взаимосвязь липоцитокинов с активностью иммунной системы при сахарном диабете 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. Обзор литературы и собственные наблюдения. Проблемы эндокринолог. патології. 2015;1(51):103-112.

115. Черняева АО, Кравчуге НО. Показники центральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки. Взаємозв'язок з фактором некрозу пухлин альфа та інтерлейкіном – 6. Міжнар. ендокринолог. журн. 2015;(1):53-6.

116. Черняк ОО, Сенцова ТБ, Ворожко ИВ, Тутельян ВА, Гаппарова КМ. Полиморфизм генов аполипопротеина Е и липопротеинлипазы в оценке эффективности стандартной гипокалорийной диетотерапии у больных ожирением. Атеросклез и дислипидемии. 2015;(3):44-48.

117. Чеснокова ЛВ, Петров ИМ, Трошина ИА, Медведева ИВ. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Клин. медицина.2013;(12):30-5.

118. Шуев ГН, Сычев ДА, Грачев АВ. Полиморфизм гена SLC01B1, ассоциированный с развитием старин- индуцированной миопатии, уровень

витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями. Креативная кардиология. 2015; 9(4):40-45.

119. Ягенський АВ, Січкарук ІМ. Прихильність до лікування пацієнтів у віддалений період після інфаркту міокарда. Раціон. Фармакотер. 2019; 12(50-51):С24-27.

120. Якименко ОО, Аппельханс ОЛ, Мазніченко ЄО. Корекція морфофункціонального стану печінки при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті з гіпірхолестеринемією. Світ медицини та біології. 2019;3(69):239-44.

121. Якименко ОО, Єфременкова ЛН, Закатова ЛВ, Ключко ВВ, Кравчук ОЄ, Богдан НМ, та ін. Поліморбідність у осіб з метаболічний синдром. В: Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм. Матеріали Х науково-практичної конференції, присвячена 60-річчю ТДМУ; 2017 жовт. 5-6; Тернопіль, Україна. Тернопіль; 2017. с. 53.

122. Якименко ОО, Мазніченко Є.О. Виявлення та лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. Вісн. наук. дослідж. 2018;(3):146-51.

123. Якименко ОО, Мазніченко ЄО, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією. Патент України UA 120172 U. 2017 жовт. 25. с. 4.

124. Якименко ОО, Мазніченко ЄО. Виявлення та лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. Вісн. наук. дослідж. 2018;(3):146-51.

125. Якименко ОО, Мазніченко ЄО. Застосування модифікованого опитувальника MQLFS для скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом на тлі статинотерапії. Colloquium Journal. 2019;19(43):66-72.

126. Якименко ОО, Мазніченко ЄО. Комплексна гіполіпідемічна терапія пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із сімейною гіперхолестеринемією. Вісн. проблем біології і медицини. 2019;2(149 Вип. 1):207-11.

127. Якименко ОО, Мазніченко ЄО. Концентрація цитокератину-18 у хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією на тлі гіполіпідемічної терапії. В: Актуальні питання внутрішньої медицини. Матеріали III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції; 2019 трав. 7-8; Одеса, Україна. Одеса: ТОВ «Рекламно-производственное предприятие «ЭкспрессРеклама»; 2019. с. 75.

128. Якименко ОО, Мазніченко ЄО. Порівняльна характеристика застосування комплексного гепатопротектору та омега-3 поліненасичених жирних кислот у лікуванні гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії із неалкогольним стеатогепатитом. В: Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках. Матеріали науково-практичної конференції; 2018 30 листоп. – 1 груд.; Київ, Україна. Київ; 2018. с. 54-56.

129. Якименко ОО, Мазніченко ЄО. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією. Патент України UA 117069. 2018 черв. 11. с. 4.

130. Якименко ОО, Мазніченко ЄО. Спосіб оцінки ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Патент України UA 132516. 2019 лют. 25. с. 4.

131. Ярема НІ, Радецька ЛВ, Смачило ІВ, Боб АО, Мандзій ЗП та ін. Деякі аспекти корекції ліпідензії – нової проблеми у сучасній кардіології. Вісник наук досл. 2018; № 3: С.49-52.

132. Abenavoli L, Voccuto L, Federico A, Dallio M, Loguercio C, Di Renzo L, et al. Diet and non-alcoholic fatty liver disease: the mediterranean way. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):pii: E3011 doi: 10.3390/ijerph16173011.

133. Afonso MB, Castro RE, Rodrigues CMP. Process exacerbating apoptosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(22):2245-64p. doi: 10.1042/CS20190068.

134. Ahmed IA, Mikail MA, Mustafa MR, Ibrahim M, Othman R. Lifestyle interventions for non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi J Biol Sci*. 2019;26(7):1519-24. doi:10.1016/j.sjbs.2018.12.016.

135. Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, et al. Real-world data reveals a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2018;13;16 (1):130. doi: 10.1186/s12916-018-1103-x.
136. Alicezah MK, Razali R, Rahman T, Hoh BP, Suhana NH, Muid S, et al. Homozygous familial hypercholester. *Malays J Pathol.* 2014;36(2):131-7.
137. Alici CB, Koc Z. Quality of life and satisfaction affect individualized nursing care perceptions in intensive care. *Psychol Health Med.* 2019;1-12. doi: 10.1080/13548506.2019.1654110.
138. Alipour A, Valdivielso P, Elte JW, Janssen HW, Rioja J, van der Meulen N, et al. Exploring the value of apoB48 as a marker for atherosclerosis in clinical practice. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(7):702-8. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02635.x.
139. Alkagiet S, Papagiannis A, Tziomalos K. Association between nonalcoholic fatty liver disease and ischemic stroke. *World J Hepatol.* 2018;10(7):474-478. doi: 10.4254/wjh.v10.i7.474.
140. Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad Med J.* 2019;95(1129):601-11. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136364.
141. Appelhans O, Maznichenko Y. Efficiency of mononuclear stem cells and statinotherapy in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *European Society for Artificial Organs Winter School 2020: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Lutherstadt Wittenberg, 26-29 лютого, 2020р. С. 41.*
142. Andresen J, Gobbens RJJ, Eriksen HH, Overvad K. Health-related quality of life at hospital discharge as a predictor for 6-month unplanned readmission and all-cause mortality of acutely admitted older medical patients. *Qual Life Res.* 2019;28(11):3015-24. doi: 10.1007/s11136-019-02259-w.
143. Anushiravani A, Haddadi N, Pourfarmanbar M, Mohammadkarimi V. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(5):613-7.

144. Arab JP, Hernández-Rocha C, Morales C, Vargas JI, Solís N, Pizarro M, et al. Serum cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive marker of nonalcoholic steatohepatitis in the Chilean population. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):388-394.
145. Arnold-Reed DE, Brett T, Troeung L, Vickrery A, Garton-Smith J, Bell D, et al. Detection and management of familial hypercholesterolemia in primary care in Australia: protocol for a pragmatic cluster intervention study with pre-post intervention comparisons. *BMJ Open*. 2017;7(10):e017539. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017539.
146. Asai A, Chou PM, Bu HF, Wang X, Rao MS, DiDonato CJ, et al. Dissociation of hepatic insulin resistance from susceptibility of nonalcoholic fatty liver disease induced by a high-fat and high-carbohydrate diet in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(6):G496-504. doi: 10.1152/ajpgi.00291.2013.
147. Axmann M, Strobl WM, Plochberger B, Strandl H. Cholesterol transfer at the plasma membrane. *Atherosclerosis*. 2019;(290):111-17p. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.022.
148. Bahramnezhad F, Khajeh M, Shiri M, Asgari P, Afshar PF. Quality of life in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Glob J Health Sci*. 2015;7(5):246-50. doi: 10.5539/gjhs.v7n5p246
149. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015 Mar 16;11(1):1-23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807.
150. Barbakadze G, Khachidze T, Sulaberidze G, Burnadze K, Jebashvili M. Comparative analysis of efficiency of ursodeoxycholic acid and combination of vitamin E and vitamin C in treatment of non-alcoholic diabetic nonalcoholic steatohepatitis. *Georgian Med News*. 2019;(288):81-85.
151. Basak RC, Chatterjee M, Sarma PSA. An overview on management of diabetic dyslipidemia. *Academ j*. 2013; 4(3):27-36.
152. Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based

prescription: 2010 ESF-UB. *Pharmacogenomics*. 2011;12(1):113-24. doi: 10.2217/pgs.10.147.

153. Benmassaoud A, Ghali P, Cox J, Wong P, Szabo J, Deschenes M, et al. Screening for nonalcoholic steatohepatitis by using cytochrome 18 and transient elastography in HIV mono-infection. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191985. doi: 10.1371/journal.pone.0191985.

154. Besseling J, Sjouke B, Kastelein JJ. Screening and treatment of familial hypercholesterolemia— Lessons from the past and opportunities for the future (based on the Anitschkow Lecture 2014). *Atherosclerosis*. 2015;241(2):597-606. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.011.

155. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713-23. doi: 10.1002/hep.26672.

156. Blencowe M, Karunanayake T, Wier J, Hsu N, Yang X. Network Modeling Approaches and Applications to Unravelling Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Genes (Basel)*. 2019;10(12):pii: E966. doi: 10.3390/genes10120966.

157. Blom DJ, Cuchel M, Ager M, Phillips H. Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):96. doi: 10.1186/s13023-018-0841-3.

158. Blom DJ, Raal FJ, Santos RD, Marais AD. Lomitapide and Mipomersen-inhibiting microsomal triglyceride transfer protein (MTP) and apoB100 synthesis. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(12):48. doi: 10.1007/s11883-019-0809-3.

159. Bondar V, Chernyshova K, Kobeleva H, Tbileli V, Maznichenko Y. Genetic Stratification of Cardiovascular Risk in Patients with Arterial Hypertension [abstract]. In: *Joint Hypertension 2017*; 2017 Sep. 14-17; Sun-Francisco, USA. p. 157-158.

160. Bratoevka K, Nikolova S, Merdzhanova A, Stoyanov GS, Dimitrova E, Kashlov J, et al. Association between serum CK-18 levels and the degree of liver

damage in fructose-induced metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(7):350-357. doi: 10.1089/met.2017.0162.

161. Broussier T, Lannes A, Zuberbuhler F, Oberti F, Fouchard I, Hunault G, et al. Simple blood fibrosis tests reduce unnecessary referrals for specialized evaluations of liver fibrosis in NAFLD and ALD patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019. pii: S2210-7401(19)30175-5. doi: 10.1016/j.clinre.2019.07.010.

162. Cannon C, Blazing MA, Giugliano RP, Lutay Y. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;(372):2387–97.

163. Cantero I, Elorz M, Abete I, Marin BA, Herrero JI, Monreal JI, et al. Ultrasound/elasography techniques, lipidomic and blood markers compared to magnetic resonance imaging in non-alcoholic fatty liver disease adults. *Int J Med Sci*. 2019;16(1):75-83. doi: 10.7150/ijms.28044.

164. Chemello K, Garcia-Nafria J, Gallo A, Martin C, Gilles L, Blom D. Lipoprotein metabolism in familial Hypercholesterinemia. *J Lipid Res*. 2021;62:100062. doi:10.1016/j.jlcr.2021.100062.

165. Cao YX, Jin JL, Guo YL, Sun D, Liu HH, Wu NQ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for predicting cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;(291):27-33p. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.010.

166. Cao YX, Jin JL, Sun D, Liu HH, Guo YL, Wu NQ, et al. Circulating PCSK9 and cardiovascular events in FH patients with standard lipid-lowering therapy. *J Transl Med*. 2019;17(1):367. doi: 10.1186/s12967-019-2123-9.

167. Cao YX, Liu HH, Jin JL, Sun D, Guo YL, Wu NQ, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin.kexin type 9 concentration and recurrent cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2019:2047487319880985. doi: 10.1177/2047487319880985.

168. Cao YX, Zhou BY, Sun D, Li S, Guo YL, Zhu CG, et al. Differences in phenotype, genotype and cardiovascular events between patients with probable and

definite heterozygous familial hypercholesterolemia. *Per Med.* 2019;16(6):467-78p. doi: 10.2217/pme-2018-0135.

169. Carr DF, O'Meara H, Jorgensen AL, Campbell J, Hobbs M, McCann G et al. SLCO1B1 Genetic Variant Associated With Statin-Induced Myopathy: A Proof-of-Concept Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(6):695-701. doi: 10.1038/clpt.2013.161.

170. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): a call to action. *Atherosclerosis.* 2019;(291):62-70p. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011.

171. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology, and the American gastroenterological association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762.

172. Cheraghpour M, Imany H, Omni S, Alavian SM, Karimi-Shahrbabak E, Hedayati M, et al. Hesperidin improves hepatic steatosis, hepatic enzymes, and metabolic and inflammatory parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Phytother Res.* 2019;33(8):2118-2125. doi: 10.1002/ptr.6406.

173. Chlebus K, Adrojewski T, Gruchata M, Galaska R, Pajkowski M, Kocejko MR, et al. Cardiovascular risk factor profiles in familial hypercholesterolemia patients with and without genetic mutation compared to a nationally representative sample of adults in a high-risk European country. *Am Heart J.* 2019;(218):32-45. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.007.

174. Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, Ventura F, Giovannini M, Borghi C. Optimizing lipid pattern by adding a combined nutraceutical or pravastatin to fenofibrate treatment in hypertriglyceridemic subjects: single site, randomized, open-label, post-market clinical investigation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(4):355-359. doi: 10.1007/s40292-018-0277-9.

175. Nouredin M, Yates KP, Vaughn IA, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal AJ, McCullough A, et al. Clinical and histological determinate of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology*. 2013;58(5):1644-54.

176. Dash S, Xiao C, Lewis GF. Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(1):14-8. doi: 10.1097/MOL.0000000000000252.

177. Dash S, Xiao C, Morgantini C, Lewis GF. New insights into the regulation of chylomicron production. *Annu Rev Nutr*. 2015;(35):265-94. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034338.

178. de Campos JR, da Fonseca HV, Wolosker N. Quality of life Changes following surgery for hyperhidrosis. *Thor Surg Clin*. 2016;26(4):435-43p. doi: 10.1016/j.thorsurg.2016.06.008.

179. Defesche JC. Defining the challenges of FH screening for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2010;4(5):338-41. doi: 10.1016/j.jacl.2010.08.022.

180. Derakhshanpour F, Vakili MA, Farsinia M, Mirkarimi K. Depression and quality of life in patients with type 2 diabetes. *Iran Red Crescen Med J*. 2015;17(5):e27676. doi:10.5812/ircmj.17(5)2015.27676.

181. Dowman JK, Hopkins KJ, Reynolds GM, Nikolaou N, Armstrong MJ, Shaw JC, et al. Development of hepatocellular carcinoma in a murine model of nonalcoholic steatohepatites induced by use of a high-fat/fructose diet and sedentary lifestyle. *Am J Pathol*. 2014;184(5):1550-61. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.01.034.

182. Du R, Cai J, Cui B, Wu H, Zhao XQ, Ye P. Rapid improvement in carotid adventitial angiogenesis and plaque neovascularization after rosuvastatin therapy in statin treatment-naive subjects. *J Clin Lipidol*. 2019;13(5):847-853. doi: 10.1016/j.jacl.2019.07.008.

183. Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Chhabra S, Shalimar Rana S, et al. High potency multi-strain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver

disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;6(1):e000315. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000315.

184. Eshraghian A, Nikeghbalian S, Kazemi K, Shamsaeefar A, Geramizadeh B, Malek-Hosseini SA. Non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis: the impact of pre-transplantant graft steatosis. *HPB (Oxford).* 2019. pii: S1365-182X(19)30634-3. doi: 10.1016/j.hpb.2019.07.015.

185. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics.* 2013;131(3):620-2. doi: 10.1542/peds.2012-3680.

186. Fadaei R, Poustchi H, Meshkani R, Moradi N, Golmohammadi T, Merat S. Impaired HDL cholesterol efflux capacity in patients with non-alcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis. *Sci Rep.* 2018;8(1):11691. doi: 10.1038/s41598-018-29639-5.

187. FDA Expands advice on statin Risks [Internet]. 2011 [cited 2019 Des 24]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCm293705.pdf>

188. Foody JM. Familial hypercholesterolemia: an under-recognised but significant concern in cardiology practice. *Clin Cardiol.* 2014;37(2):119-25. doi: 10.1002/clc.22223.

189. Franco I, Bianco A, Diaz MDP, Bonfiglio C, Chiloiro M, Pou SA, et al. Effectiveness of two physical activity programs on non-alcoholic fatty liver disease, a randomized controlled clinical trial. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2019;76(1):26-36p. doi: 10.31053/1853.0605.v76.n1.21638.

190. Fujiyoshi T, Kano M, Ogino H. Primary coronary artery pseudoaneurysm in a patient with familial hypercholesterolemia. *Clin Case Rep.* 2019;7(10):1916-18. doi: 10.1002/ccr3.2402.

191. Gasbarrino K, Hafiane A, Zheng H, Daskalopoulou SS. Intensive Statin Therapy Compromises the Adiponectin-AdipoR Pathway in the Human Monocyte-Macrophage Lineage. *Stroke.* 2019;50(12):3609-17.

192. Gaudet D, Langslet G, Gidding SS, Luirink IK, Ruzza A, Kurtz C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: rationale and design of the HAUSER-RCT study. *J Clin Lipidol*. 2018;12(5):1199-1207. doi: 10.1016/j.jacl.2018.05.007.

193. Gaudet D1, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2015;373(5):438-47. doi: 10.1056/NEJMoa1400283.

194. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The agenda for Familial Hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92. doi: 10.1161/CIR.0000000000000297.

195. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantine CM, Rader DJ, Daniels SR, et al. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:S18-S29.

196. Goldberg AC. Familial hypercholesterolemia. *Cardiol clin*. 2015;33(2):169-79p.

197. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial Hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. Clinical guidance from the National Lipid Association Expert on familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S1-8. doi: 10.1016/j.jacl.2011.04.003.

198. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom Randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780-88. doi: 10.1001/jama.2019.16585.

199. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161(1):161-172. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.036.
200. Gomez A, Colombo R, Potoglio A, Helman L, Kaeser L, Giunta G, et al. Functional analysis of six uncharacterised mutation in LDLR gene. *Atherosclerosis*. 2019;(291):44-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.
201. Gregersen I, Hoibraaten E, Holven KB, Lovdahl L, Ueland T, Mowinckel MC, et al. Effect of hormone replacement therapy on atherogenic lipid profile in postmenopausal women. *Thromb Res*. 2019;(184):1-7. doi: 10.1016/j.thromres.2019.10.005.
202. Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical studies and Recommendations for labeling [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Des 24]. Available from: <https://www.fda.gov/media/84923/download>
203. Gulsoy Kirnap N, Kirnap M, Bascil TN, Moray G, Haberal M. The curative treatment of familial hypercholesterolemia: liver transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33(12):e13730. doi: 10.1111/ctr.13730.
204. Gusarova V, Alexa CA, Wang Y, Rafique A, Kim JH, Buckler D, et al. ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys. *J Lipid Res*. 2015;56(7):1308-17. doi: 10.1194/jlr.M054890.
205. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(3):676-83. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302677.
206. Haase A, Goldberg AC. Identification of people with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(4):282-9. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283556c33.
207. Hagger MS, Hamilton K, Hardcastle SJ, Hu M, Kwok S, Lin J, et al. Predicting intention to participate in self-management behaviors in patients with

familial hypercholesterolemia: a cross-national study. *Soc Sci Med.* 2019;(242):112591 doi: 10.1016/j.socscimed.2019.112591.0

208. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, et al. Guidance for the management familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(12):1043-60.

209. Harada-Shiba M. What arteries are affected in Familial hypercholesterolemia? *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(12):1041-42. doi: 10.5551/jat.ED121.

210. He L, Deng L, Zhang Q, Guo J, Zhou J, Song W, et al. Diagnostic value of CK-18, FGF-21, and related biomarker panel in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2017;9729107. doi: 10.1155/2017/9729107.

211. Hickson RP et al. Changes in statin adherence following an acute myocardial infarction among older adults: patient predictors and the association with follow-up with primary care providers and/or cardiologists. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10).

212. Holven KB, Ulven SM, Bogsrud MP. Editorial comment: hyperlipidemia and cardiovascular disease and impact of early cholesterol accumulation. *Curr Opin Lipidol.* 2019;30(6):490-493. doi: 10.1097/MOL.0000000000000646.

213. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendation from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5 Suppl 3:S9-17. doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.452.

214. Houwink EJ, van Luijk SJ, Henneman L, van der Vleuten C, Jan Dinant G, Cornel MC. Genetic educational needs and the role of genetics in primary care: A focus group study with multiple perspectives. *BMC Fam Pract.* 2011;(12):5. doi: 10.1186/1471-2296-12-5.

215. Hoving GK, Raal FJ, Dent R, Stefanutti C, Descamps O, Masana L, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with

heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11(6):1448-1457. doi: 10.1016/j.jacl.2017.09.003.

216. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnostic and treatment of familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2013; 34(13):962-71. doi: 10.1093/eurheartj/eh015.

217. Hsieh S, Leaderer BP, Feldstein AE, Santoro N, McKay LA, Caprio S, et al. Traffic-related air pollution associations with cytokeratin-18, a marker of hepatocellular apoptosis, in an overweight and obese paediatric population. *Pediatr Obes.* 2018;13(6):342-7.

218. Huang CC, Charng MJ. Clinical evaluation of Evolocumab for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia in Chinese patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;(15):1209-16. doi: 10.2147/TCRM.S193971.

219. Huang H, Lin Z, Zeng Y, Lin X, Zhang Y. Probiotic and glutamine treatments attenuate alcoholic liver disease in a rat model. *Exp Ther Med.* 2019;18(6):4733-39.

220. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J.* 2019. doi: 10.1111/imj.14709.

221. Hussain K, Xavier A. Rosuvastatin-related rhabdomyolysis causing severe proximal paraparesis and acute kidney injury. *BMJ Case Rep.* 2019;12(10). pii: e229244. doi: 10.1136/bcr-2019-229244.

222. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(18):3313-27. doi: 10.1007/s00018-018-2860-6.

223. Iqbal Z, Dhage S, Mohamad JB, Abdel-Razik A, Donn R, Malik R, et al. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;(20):1-11. doi: 10.1080/14740338.2019.1681395.

224. Ismail SA, El Saadany Sh, Ziada DH, Zakaria SS, Mayah WW, Elashry H, et al. Cytokeratin-18 in diagnosis of HCC in patients with liver cirrhosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(4):1105-11.

225. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: recommendation from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5 Suppl 3:S38-45. doi: 10.1016/j.jacl.2011.04.001.

226. Jensen VS, Tveden-Nyborg P, Zacho-Rasmussen C, Quaade ML, Ipsen DH, Hvid H, et al. Variation in diagnostic NAFLD/NASH read-outs in paired liver samples from models. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2019;(101):106651. doi: 10.1016/j.vascn.2019.106651.

227. Jin W, Zhang Q, Wang B, Pan L, Qin H, Yang D, et al. Cascade screening for familial hypercholesterolemia-identification of the C308Y mutation in multiple family members and relatives for the first time in mainland China. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):173. doi: 10.1186/s12881-019-0901-0.

228. Joshua WK. Statins in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(3):261-264.

229. Kanda T, Matsuoka S, Yamazaki M, Shibata T, Nirei K, Takahashi H, et al. Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2018;24(25):2661-72. doi: 10.3748/wig.v24.i25.2661.

230. Katzmann JL, Tunnemann-Tarr A, Laufs U. European dyslipidemia guidelines 2019: What is new? *Hertz*. 2019. doi: 10.1008/s00059-019-04861-7.

231. Kim EJ, Kim BH, Seo HS, Lee YJ, Kim HH, Son HH, et al. Cholesterol-induced non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis aggravated by systemic inflammation. *PLoS One*. 2014;9(6):e97841. doi: 10.1371/journal.pone.0097841.

232. Klaebel JH, Skjødt M, Skat-Rørdam J, Rakipovski G, Ipsen DH, Schou-Pedersen AMV, et al. Atorvastatin and vitamine E accelerates NASH resolution by dietary intervention in a preclinical guinea pig model. *Nutrients*. 2019;11(11). pii: E2834. doi: 10.3390/nu11112834.

233. Klančar G1, Grošelj U2, Kovač J3, Bratanič N2, Bratina N2, Trebušak Podkrajšek K, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1250-1257. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.017.

234. Kleiner DE, Bedossa P Liver histology and clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis-perspectives from 2 pathologists. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1305-8. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.015.

235. Kłosiewicz-Latoszek L1, Cybulska B1, Białobrzaska-Paluszkiwicz J1, Jagielska A1,2, Janowska J1, Danowska D, et al. Clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia in a Polish outpatient metabolic clinic: a retrospective observational study. *Arch Med Sci*. 2018;14(5):962-970. doi: 10.5114/aoms.2017.71855.

236. Knottnerus FJG, Bleeker JC, Wust RCI, Ferdinandusse S, IJst L, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(1):93-106. doi: 10.1007/s11154-018-9448-1.

237. Kolovou G, Marvaki C, Makrygiannis S, Kadda O, Giannakopoulou V, Kalogeropoulos P, et al. The rationale and design of the Greek registry for familial hypercholesterolemia (GRegistry-FH) of the Hellenic College of treatment of atherosclerosis (HCTA). *Hellenic J Cardiol*. 2019. pii: S1109-9666(19)30281-7. doi: 10.1016/j.hjc.2019.10.007.

238. Kosasih S, Zhi Qin W, Abdul Rani R, Abd Hamid N, Chai Soon N, Azhar Shah S, et al. Relationship between Serum Cytokeratin-18, Control Attenuation Parameter, NAFLD Fibrosis Score, and Liver Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Hepatol*. 2018;9252536. doi: 10.1155/2018/9252536.

239. Kovalic AJ, Banerjee P, Tran QT, Singal AK, Satapathy SK. Genetic and Epigenetic Culprits in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(4):390-402.

240. Krishnasamy Y, Goz M, Li L, Lemasters JJ, Zhong Z. Role of mitochondrial depolarization and disrupted mitochondrial homeostasis in non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(5):190-204.

241. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendation for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults:

an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

242. Lappegard KT, Kjellmo CA, Ljunggren S, Cederbrant K, Marcusson-Stahl M, Mathisen M, et al. Lipoprotein apheresis affects lipoprotein particle subclasses more efficiently compared to the PCSK9 inhibitor evolocumab, a pilot study. *Transfus Apher Sci.* 2018;57(1):91-6. doi: 10.1016/j.transci.2018.01.002.

243. Lee C, Cui Y, Song J, Li S, Zhang F, Wu M, et al. Effects of familial hypercholesterolemia-associated genes on the phenotype of premature myocardial infarction. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):95. doi: 10.1186/s12944-019-1042-3.

244. Lee C, Rivera-Valerio M, Bangash H, Prokop L, Kullo IJ. New case detection by cascade testing in familial hypercholesterolemia: a systematic review of the literature. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12(11);e002723 doi: 10.1161/CIRCGEN>119.002723.

245. Lee N, Maeda K, Fukizawa S, Ieiri I, Tomaru A, Akao H, et al. Microdosing clinical study to clarify pharmacokinetic and pharmacogenetic characteristics of atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;34(6):387-395.

246. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholicsteatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010;52(2):472-9. doi: 10.1002/hep.23727.

247. Lugari S, Nascimbeni F, Mondelli A et al. Prevalence of fatty liver and its association with cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. 26-29 may, 2019. Cardiovascular disease: risk, prevention, and treatment – 05.04 novel risk factors and biomarkers. *J Atheroscler* 2019. Vol 287, E166. doi. 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.501

248. Li J, Verhaar AP, Pan Q, de Kneegt RJ, Peppelenbosch MP. Serum levels of caspase-cleaved cytokeratin 18 (CK18-Asp396) predict severity of liver disease in chronic hepatitis B. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;(10):203-9.

249. Liang X, He Q, Zhao Q. Effect of statins on LDL Reduction and liver safety: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2018. doi:10.1155/2018/7092414
250. Lin YC, Chang PF, Chang MH, Ni YH. Genetic determinants of hepatic steatosis and serum cytokeratin-18 fragment levels in Taiwanese children. *Liver Int.* 2018;38(7):1300-07.
251. Linde R, Peng L, Desai M, Feldman D. The role of vitamin D and SLCO1B1*5 gene polymorphism in statin-associated myalgias. *Dermatoendocrinol.* 2010;2(2):77-84. doi: 10.4161/derm.2.2.13509.
252. Liu C, Lu H, Yuan F, Chen WL, Xu HR, Li H, et al. A phase 1, Randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled safety, tolerability, and pharmacokinetic.pharmacodynamic study of evolocumab in healthy Chinese subjects. *Clin Pharmacol.* 2019;(11):145-153p. doi:10.2147/CPAA.S208033.
253. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2017 Focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1785-1822. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.
254. Lorenzo A, Silva JDLD, James CE, Pereira AC, Moreira ASB. Clinical, Anthropometric and biochemical characteristics of patients with or without genetically confirmed Familial Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(2):119-123. doi: 10.5935/abc.20180005.
255. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1547-1556. doi: 10.1056/NEJMoa1816454.
256. Mabuchi H. Half of century tales of Familial Hypercholesterolemia (FH) in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(3):189-207. doi: 10.5551/jat.RV16008.
257. Maciejewska D, Łukomska A, Dec K, Skonieczna-Żydecka K, Gutowska I, Skórka-Majewicz M, et al. Diet-induced rat model of gradual development of non-

alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with lipopolysaccharides (LPS) secretion. *Diagnostics (Basel)*. 2019;8(4):pii:E205. doi: 10.3390/diagnostics9040205.

258. Maciejewska D, Palma J, Dec K, Skonieczna-Żydecka K, Gutowska I, Szczuko M, et al. In the fatty acids profile in blood a good predictor of liver changes? Correlation of fatty acids profile with fatty acids content in the liver. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4). pii: E197. doi: 10.3390/diagnostics9040197.

259. Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis – a systematic review and Meta analysis. *J Hepatol*. 2011;55(6):1383-90. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.016.

260. Mandelia C, Collyer E, Mansoor S, Lopez S, Lappe S, Nobili V, et al. Plasma cytochrome-c18 level as a novel biomarker for liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(2):181-7. doi: 10.1097/MPG.0000000000001136.

261. Marais AD, Kotze MJ, Raal FJ, Khine AA, Talmud PJ, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia workshop for leveraging point-of-care testing and personalised medicine in association with the Lipid and Atherosclerosis Society of South Africa. *Cardiovasc J Afr*. 2019;30(5):297-304. doi: 10.5830/CVJA-2019-055.

262. Marais AD. Familial hypercholesterolemia and its management in South Africa. *Cardiovasc J Afr*. 2019;30(5):247-248. doi: 10.5830/CVJA-2019-054.

263. Mathews R. et al. Persistence with secondary prevention medication after acute myocardial infarction: Insights from the TRANSLATE-ACS study. *Am heart J*. 2015;170(1):62-9p.

264. Mattina A, Giammanco A, Giral P, Rosenbaum D, Carrie A, Cluzel P, et al. Corrigendum to "Polyvascular subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia: The role of cholesterol burden and gender" [*Nutr Metab Cardiovasc Dis* 29 (2019) 1068-1076]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(12):1431. doi: 10.1016/j.numecd.2019.09.014.

265. Maznichenko Ie. Dynamics of IL-6 and CK-18 concentration in blood plasma in patients with familial hypercholesterolemia with non-alcoholic

steatohepatitis against the background of statin therapy and hepatoprotector. *EESJ*. 2019;8(48) Pt 3:48-53.

266. Maznichenko IO, Kasatkin OI, Hussain Abdulla, Yakovlev KO. Experience of induction of nonalcoholic steatohepatitis using palmitic acid in experiment in rats. In: *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine: abstr. of International and practice conference; 2017 October 20-21; Lublin, Poland. Lublin: Republic of Poland; 2017. c. 108-109.*

267. Meyers CD, Amer A, Majumdar T, Chen J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of pradigastat, a novel diacylglycerol acyltransferase 1 inhibitor in overweight or obese, but otherwise healthy human subjects. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(9):1031-41. doi: 10.1002/jcph.509.

268. Mohammed A, El-Bakly WM, Ali A, El-Demerdash E. Rosuvastatin improves olanzapine's effects on behavioral impairment and hippocampal, hepatic and metabolic damages in isolated reared male rats. *Behav Brain Res*. 2020;(378):112305. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112305.

269. Montandon SA, Somm E, Loizides-Mangold U, de Vito C, Dibner C, Jornayvaz FR. Multi-technique comparison of atherogenic and MCD NASH models highlights changes in sphingolipid metabolism. *Sci Rep*. 2019;9(1):16810.

270. Moriarty PM, Gray JV, Gorby LK. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*. 2019;13(6):894-900. doi: 10.1016/j.jacl.2019.09.010.

271. Motoi S, Toyoda H, Obara T, Ohta E, Arita Y, Negishi K, et al. Anti-Apoptotic Effects of Recombinant Human Hepatocyte Growth Factor on Hepatocytes Were Associated with Intrahepatic Hemorrhage Suppression Indicated by the Preservation of Prothrombin Time. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8). pii: E1821. doi: 10.3390/ijms20081821.

272. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(1):79-104. doi: 10.1002/hep.23623.

273. Naseem S, Hussain T, Manzoor S. Interleukin-6: a promising cytokine to support liver regeneration and adaptive immunity in liver pathologies. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;(39):36-45. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.01.002.

274. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart.* 2011;97(14):1175-81. doi: 10.1136/hrt.2010.213975.

275. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Ikewaki K, Harada-Shiba M, et al. Safety and efficacy of Lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): results from the AEGR-733-301 Long-Term extension study. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(4):368-377. doi: 10.5551/jat.45708.

276. Olivera CP, Cotrim HP, Stefano JT, Siqueira ACG, Salgado ALA, Parise ER. N-acetylcysteine and/or ursodeoxycholic acid associated with metformin in non-alcoholic steatohepatitis: an open-label multicenter randomized controlled trial. *Arq Gastroenterol.* 2019;56(2):184-190. doi: 10.21037/tgh.2019.09.11.

277. Olry de Labry LA, Gimeno BV, Sierra Sánchez JF, Matas HA, Gonzalez-Outon J, Alegre Del Rey EJ. Cost-effectiveness and budget impact of treatment with evolucumab versus statins and ezetimibe for hypercholesterolemia in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(12):1027-1035. doi: 10.1016/j.rec.2018.05.003.

278. Oyri LKL, Hansson P, Bogsrund MP, Narverud I, Florhomen G, Leder L, et al. Delayed postprandial TAG peak after intake of SFA compared with PUFA in subjects with and without familial hypercholesterolemia: a randomised control trial. *Br J Nutr.* 2018;119(10):1142-1150. doi: 10.1017/S0007114518000673.

279. Özdemir IH, Copkiran Ö, Tıkız H, Tıkız C. Peripheral polyneuropathy in patients receiving long-term statin therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(7):554-563.

280. Palleria C, Roberti R, Iannone LF, Tallarico M, Barbieri MA, Vero A, et al. Clinically relevant drug interactions between statins and antidepressants. *J Clin Pharm Ther.* 2019; Sep:1-13. doi: 10.1111/jcpt.13058.

281. Panagiotis A, Christos VR, Ioannis S, Loukianos R, Konstantinos T et al. Prevalence of non-coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia: an analysis from the HELLAS-FH. *urr Pharm Des.* 2021;27(21):2537-2544. doi. 10.2174/13816128276610216151645.

282. Peduk S, Dincer M, Tatar C, Ozer B, Kocakusak A, Citlak G, et al. The role of serum CK-18, MMP-9 and TIMP-1 levels in predicting R0 resection in patients with gastric cancer. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(4):e1401. doi: 10.1590/0102-672020180001e1401.

283. Peng KY, Watt WJ, Rensen S, Greve IW, Huyunk K, Jayawardana KS, et al. Mitochondrial dysfunction-related lipid changes occur in non-alcoholic fatty liver disease progression. *J Lipid Res.* 2018;59(10):1977-86. doi: 10.1194/jlr.M085613.

284. Pérez-Pérez A, Toro AR, Vilarino-Garcia T, Guadix P, Maymó JL, Dueñas JL, et al. Leptin reduces apoptosis triggered by high temperature in human placental vilous explants: the role of the p53 pathway. *Placenta.* 2016;(42):106-13.

285. Petrulioniene Z, Gardalskaite U, Mikstiene V, Norvilas R, Skiauteryte E, Utkus A. Autosomal recessive hypercholesterolemia: case report. *J Clin Lipidol.* 2019;13(6):887-93. doi: 10.1016/j.jacl.2019.09.009.

286. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;(252):207-274. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.

287. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in the Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):189-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014.

288. Plesiński K, Adamczyk P, Świętochowska E, Morawiec-Knysak A, Gliwińska A, Korlacki W, et al. Evaluation of liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) and interleukin 6 in children with renal cysts. *Adv Clin Exp Med*. 2019 ;28(12):1675-82. doi: 10.17219/acem/110312.
289. Prajapati R, Agrawal V. Familial hypercholesterolemia supravalvular aortic stenosis and extensive atherosclerosis. *Indian Heart J*. 2018;70(4):575-577. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.006.
290. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of Incident Diabetes with Intensive-Dose Compared with Moderate-Dose Statin Therapy. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64. doi: 10.1001/jama.2011.860.
291. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121-9. doi: 10.1002/hep.23276.
292. Qian M, Hu H, Zhao D, Wang S, Pan C, Duan X, et al. Coordinated changes of gut microbiome and lipidome differentials nonalcoholic steatohepatitis (NASH) from isolated steatosis. *Liver Int*. 2019. doi: 10.1111/liv.14316.
293. Ramos R, Masana L, Comas-Cufi M, Garcia-Gui M, Marti-Iluch R, Ponjoan A, et al. Derivation and validation of SIDIAP-FHP score: a new risk model predicting cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia phenotype. *Atherosclerosis*. 2019;(292):42-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.
294. Rasheed HA, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Rosuvastatin Attenuates acute nephrotoxicity through modulation of oxidative stress in Sprague Dawley rats. *J Pak Med Assoc*. 2019;69 Suppl 3(8):S98-S102.
295. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lawani ND, Bioedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of bempedoic acid reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917.
296. Reeskamp LF, Tromp T, Hovingh GK. PCSK9 as a predictor for recurrent cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2019. doi: 10.1177/2047487319886140.

297. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;16;382(16):1507-1519.
298. Reiner Z, Simental-Mendia LE, Russica M, Katsiki N, Banach M, Al Rasadi K, et al. Pulse wave velocity as a measure of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2019;15(6):1365-74. doi: 10.5114/aoms.2019.89450.
299. Reynolds T, Carey P, George J, Konidaris G, Narayanan D, Ramachandran S, et al. A retrospective observational study to determine baseline characteristics and early prescribing patterns for patients receiving alirocumab in UK clinical practice. *Drugs Real World Outcomes.* 2019;6(4):205-13. doi: 10.1007/s40801-019-00166-7.
300. Rhainds D, Brodeur MR, Tardif JC. Investigational drugs in development for hypertriglyceridemia: a coming-of-age story. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(12):1059-79. doi: 10.1080/13543784.2019.1696772.
301. Rhee MY, Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, Rha SW, Hong SJ, et al. Ezetimibe and rosuvastatin combination treatment can reduce the dose of rosuvastatin without compromising its lipid-lowering efficacy. *Clin Ther.* 2019;41(12):2571-2592. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.10.010.
302. Riazi K, Raman M, Taylor L, Swain MG, Shaheen AA. Dietary patterns and components in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): what key messages can health care providers offer? *Nutrients.* 2019;11(12):pii: E2878. doi: 10.3390/nu11122878.
303. Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP, Santos RD, Wei C, Revkin J, et al. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4):958-965. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.088.
304. Robert SR, Shrvanthi RG, Jan McKendrick, Dent R, Heather W, Lung-I C, et al. Identification and management of statin-associated symptoms in clinical practice: extension of a clinical survey to 12 further countries. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(2):187-95. doi: 10.1007/s10557-017-6727-0.

305. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(4):316-22. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.024.

306. Ronzier E, Parks XX, Qudsi H, Lopes CM. Statin-specific inhibition of Rab-GTPase regulates cPKC-mediated IKs internalization. *Sci Rep.* 2019;9(1):17747.

307. Rosuvastatin. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2012-2017. [cited 2020 Jan 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548620/>

308. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Dauden E, Canete JD, Pablos JL, Martin AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-18 in inflammatory and immune disorders: an updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev.* 2019;19(1):102429. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102429.

309. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Open-Label Study of Long- Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1500-9. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.

310. Salva-Pastor N, Chavez-Tapia NC, Uribe M, Nuno-Lambarri N. The diagnostic and initial approach of the patients with non-alcoholic fatty liver disease: role of the primary care provider. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019;12(4):267-277.

311. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al. First Brazilian guidance to familial hypercholesterolemia (FH). *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2 Suppl 2):1-28.

312. Scicali R, Di Pino A, Urbano F, Ferrara V, Marchisello S et al. Analysis of steatosis biomarkers and inflammatory profile after adding on PCSK9 inhibitor treatment in familial hypercholesterolemia subject with non-alcoholic fatty liver disease: a single lipid centre real-world experience. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021 10;31(3):869-879. doi. 10.1016/j.numecd.2020.11.009.

313. Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy. *J Hepatol.* 2016;64(6):1403-15. doi:10.1016/j.hep.2016/02.004
314. Serfaty L. Pharmacological treatment of NASH. *Presse Med.* 2019;48(12):1489-95. doi: 10.1016/j.lpm.2019.09.015.
315. Serviddio G, Bellanti F, Vendemiale G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease. *Free Rad Bio Med.* 2013;(65):952-68. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.174.
316. Shah J, Lingiah V, Pysopoulos N, Galan M. Acute Liver Injury in a Patient Treated With Rosuvastatin: A Rare Adverse Effect. *Gastroenterology Res.* 2019;12(5):263-266.
317. Sharifi M, Futema M, Humphries SE. Genetic architecture of Familial Hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(5):44. doi: 10.1007/s11886-017-0848-8.
318. Shen L, Gu Y, Qiu Y, Cheng T, Nie A, Cui C, et al. Atorvastatin Targets the Islet Mevalonate Pathway to Dysregulate mTOR Signaling and Reduce β -cell Functional Mass. *Diabetes.* 2020;69(1):48-59. doi: 10.2337/db19-0178.
319. Shi XJ, Zheng QQ, Niu JQ, Lyu GY, Liu XK, Wang GY. Research progress of lipopromics in primary hepatocellular carcinoma. *Zhonghua gan zang Bing Za Zhi.* 2019;27(10):809-812. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.10.015.
320. Shiomi M. The history of the WHHL Rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia (II) – contribution to the development and validation of the therapeutics for hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2019. doi: 10.5551/jat.RV17038-2.
321. Shiomi M. The history of the WHHL Rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia (I) – contribution to the development and validation of the therapeutics for hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2019. doi: 10.5551/jat.RV17038-1.

322. Singal AK, Kamath PS. Acute on chronic liver failure in non-alcoholic fatty liver and alcohol associated liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;(4):74. doi: 10.21037/tgh.2019.09.11.

323. Sniderman AD, Qi Y, Ma CI, Wang RH, Naples M, Baker C, Zhang J, et al. Hepatic cholesterol homeostasis: is the low density lipoprotein pathway a regulatory or a shunt pathway? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(11):2481-90. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301517.

324. Sortica VA, Fiegenbaum M, Lima LO, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME et al. SLCO1B1 gene variability influences lipid-lowering efficacy on silvastatin therapy in Southern Brazilians. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(3):441-8. doi: 10.1515/cclm.2011.804.

325. Stader F, Kinvig H, Penny MA, Battegay M, Siccardi M, Marzolini C. Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling to Identify Pharmacokinetic Parameters Driving Drug Exposure Changes in the Elderly. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Oct. doi: 10.1007/s40262-019-00822-9.

326. Statins. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2012-2017. [cited 2020 Jan 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548067/>

327. Stein B, Ward T, Hale G, Lyver E. Safety of High-Intensity Statins in the Veteran Population: Atorvastatin 40 to 80 mg Compared With Rosuvastatin 20 to 40 mg. *Ann Pharmacother.* 2019;1060028019888487. doi: 10.1177/1060028019888487.

328. Stock J. First insights from the EAS familial hypercholesterolemia collaboration registry: FH is still underdiagnosed and undetreated. *Atherosclerosis.* 2019;(290):138-139. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.015.

329. Sugane H, Kataoka Y, Otsuka F, Yasuda S. Cholesterol-crystallized coronary atheroma as a potential precursor lesion causing acute coronary syndrome: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2019;3(3):ytz128.

330. Sullivan EM, Pennington ER, Green WD, Beck MA, Brown DA, Shaikh SR. Mechanisms by which dietary fatty acids regulate mitochondrial structure-function in health and disease. *Adv Nutr.* 2018;9(3):247-62. doi: 10.1093/advances/nmy007.

331. Sun J, Li Y, Sun X, Liu Y, Zheng D, Fan L. Association between abdominal obesity and liver steatosis and fibrosis among patients with chronic hepatitis B measured by Fibroscan. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):1891-98. doi: 10.3892/etm.2019.7727.

332. Suurmond CE, Lasli S, van den Dolder FW, Ung A, Kim HJ, Bandaru P, et al. In vitro human liver model of nonalcoholic steatohepatitis by coculturing hepatocytes, endothelial cells, and Kupffer cells. *Adv Healthc Mater*. 2019;8(24):e1901379. doi: 10.1002/adhm.201901379.

333. Tajiri K, Futsukaichi Y, Kobayashi S, Yasumura S, Takahara T, Minemura M, et al. L-carnitine for the treatment of over hepatic encephalopathy in patients with advanced liver cirrhosis. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2018;64(5):321-28. doi: 10.3177/jnsv.64.321.

334. Roberto ML, Badano LP, Mor-Avi et al. Recommendation for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Echocardiol*. 2015;28(1):1-39.

335. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: A case-control study. *Lancet*. 2013;381(9874):1293-301. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8.

336. Taylor A, Wang D, Patel K, Whittall R, Wood G, Farrer M, et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet*. 2010;77(6):572-80. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01356.x.

337. Teramoto T, Usami M, Takagi Y, Baccara-Dinet MT. Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Patients with Diabetes Mellitus: Post-hoc Subanalysis of ODYSSEY Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2019 Mar 1;26(3):282-293. doi: 10.5551/jat.45070.

338. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, Blanchard V, Croyal M, Chemello K, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical

mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): implications for the efficacy of evolucumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Mar;38(3):592-598. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310217.

339. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol.* 2015;9(3):295-304. doi: 10.1016/j.jacl.2015.03.003.

340. Thota RN, Ferguson JJA, Abbott KA, Dias CB, Garg ML. Science behind the cardio-metabolic benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: biochemical effects vs. clinical outcomes. *Food Funct.* 2018;9(7):3576-96. doi: 10.1039/c8fo00348c.

341. Tkachova O, Iakovlieva L, Mitkova Z, Manova M, Savova A, Petrova G. An affordability of statins therapy – comparative analysis between Ukraine and Bulgaria. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):902.

342. Toell T, Mayer L, Pechlaner R, Krebs S, Willeit K, Lang C, et al. Familial hypercholesterolemia in patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):260-267. doi: 10.1111/ene.13485.

343. Tunçez A, Altunkeser BB, Öztürk B, Ateş MS, Tezcan H, Aydoğan C, et al. Comparative effects of atorvastatin 80 mg and rosuvastatin 40 mg on the levels of serum endocan, chemerin, and galectin-3 in patients with acute myocardial infarction. *Anatol J Cardiol.* 2019;22(5):240-249.

344. Ueland T, Kleveland O, Michelsen AE, Wiseth R, Damas JK, Holven KB, et al. Serum lipoprotein(a) is not modified by interleukin-6 receptor antagonism or associated with inflammation in non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2019;274:348-350. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.093.

345. Vallejo-Vaz AJ, Akram A, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Watts GF, Hovingh GK, et al. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration. *Atheroscler Suppl.* 2016;(22):1-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.001.

346. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humpries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(11). doi: 10.1002/14651858.CD006401.pub5.

347. Wald DS, Kasturiratne A, Godoy A, Ma L, Bestwick JP, Brewer N, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 2011;159(5):865-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.006.

348. Wang HH, Garruti G, Liu M, Porthincasa D, Wang DQ. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: recent advances in reverse cholesterol transport. *Ann Hepatol.* 2017;16 Suppl 1:S27-S42. doi: 10.5604/01.3001.0010.5495.

349. Wang HH, Garruti G, Liu M, Porthincasa D, Wang DQ. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: recent advances in reverse cholesterol transport. *Ann Hepatol.* 2017;16 Suppl 1:s3-105. doi:10.5604/01.3001.0010.5495.

350. Wang X, Musunuru K. Angiopoietin-like 3: from discovery to therapeutic gene editing. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(6):755-62. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.05.008.

351. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholicsteatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2015;50(4):364-77. doi: 10.1007/s00535-015-1050-7.

352. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):309-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.

353. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl.* 2011;12(2):221-63. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2011.06.001.

354. Wong JB, Ferranti SD, Angie Mae Rodday et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 – 2012 United States National health and nutrition examination surveys (NHANES). *Circulation* 2016;133(11):1067-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791.

355. Xiao C, Bandsma RH, Dash S, Szeto L, Lewis GF. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(6):1513-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.246207.

356. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes.* 2016;65(7):1767-78. doi: 10.2337/db16-0046.

357. Xie C, Haleboua-DeMarzio D. Role of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: does gut microbiota matter? *Nutrients.* 2019;11(11): pii: E2837. doi: 10.3390/nu11112837.

358. Xu L, Nagata N, Ota T. Impact of glucoraphanin-mediated activation of Nrf2 on non-alcoholic fatty liver disease with a focus on mitochondrial dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):pii:E5920. doi: 10.3390/ijms20235920.

359. Xue L, Lu X, He J, Zhang T, Wu X, Zhang Y, et al. Serum CK-18-M30 reflect liver pathological severity during NAFLD progression in rat model. *Pathol Res Pract.* 2018;214(11):1778-86.

360. Yakimenko O, Kholodkova O, Maznichenko Ie. Analysis of the efficacy of a comprehensive use of a hepatoprotector and statin in the treatment of experimental hypercholesterolemia with nonalcoholic fatty liver disease in rats (experimental study). *German Science Herald.* 2018;(4):40-4.

361. Yakimenko O, Maznichenko I. Evaluation of treatment efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis and heterozygotic familial hypercholesterolemia. *Georgian Medical News.* 2019;1(286):67-72.

362. Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(37):e12271. doi: 10.1097/MD.00000000000012271.

363. Yarema N, Kotsiuba O, Krytskyy T, Marushchak M, Krynytska I. Peculiarities of arterial hypertension in postmenopausal women with bone mineral density disorders and dyslipidemia. *Polish med j.* 2020;XLVIII(283):P. 5–9.

364. Yu S, Cheng Y, Zhang L, Yin Y, Xue J, Li B, et al. Treatment with adipose tissue-derived mesenchymal stem cells exerts anti-diabetic effects, improves long-term complications, and attenuates inflammation in type 2 diabetic rats. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):333. doi: 10.1186/s13287-019-1474-8.

365. Zhou H, Zhang S, Sun X, Yang D, Yang D, Zhuang X, et al. Lipid management for coronary heart disease patients: an appraisal of updated international guidelines applying Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II – clinical practice guideline appraisal for lipid management in coronary heart disease. *J Thorac Dis.* 2019;11(8):3534-46p. doi: 10.21037/jtd.2019.07.71.

366. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implication for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(2):285-300.

367. Zurth C, Koskinen M, Fricke R, Prien O, Korjamo T, Graudenz K, et al. Drug-Drug Interaction Potential of Darolutamide: In Vitro and Clinical Studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(6):747-759.

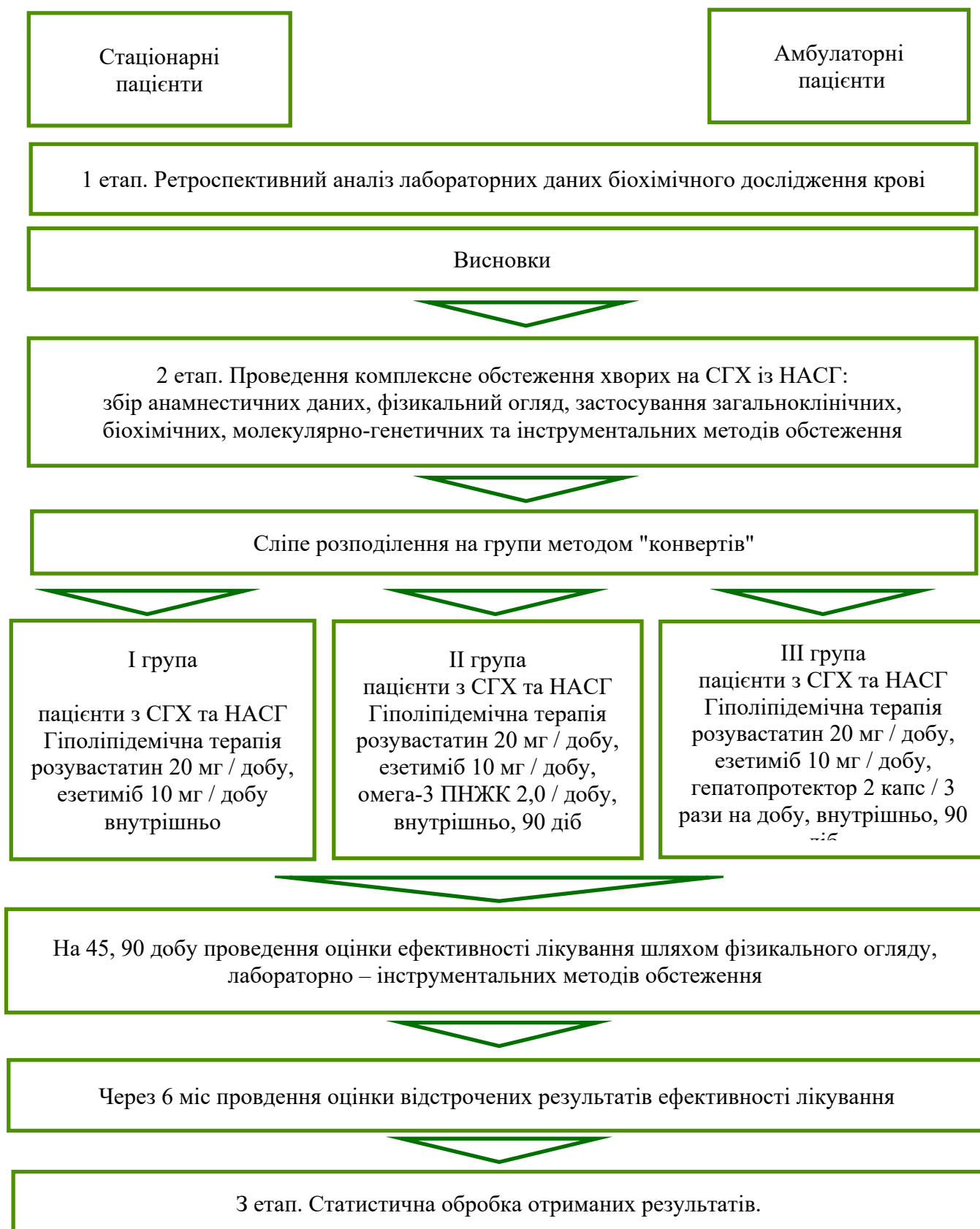
368. Zacharis E, Anagnostis P, Rizos C.V, Skoumas I, Rallidis I et al. Prevalence of Non-coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia: an analysis from the HELLAS-FH. *Current Pharm Design* 2021, Issue 21:Vol27:2537-2544. doi. 10.2174/1381612827666210216151645.

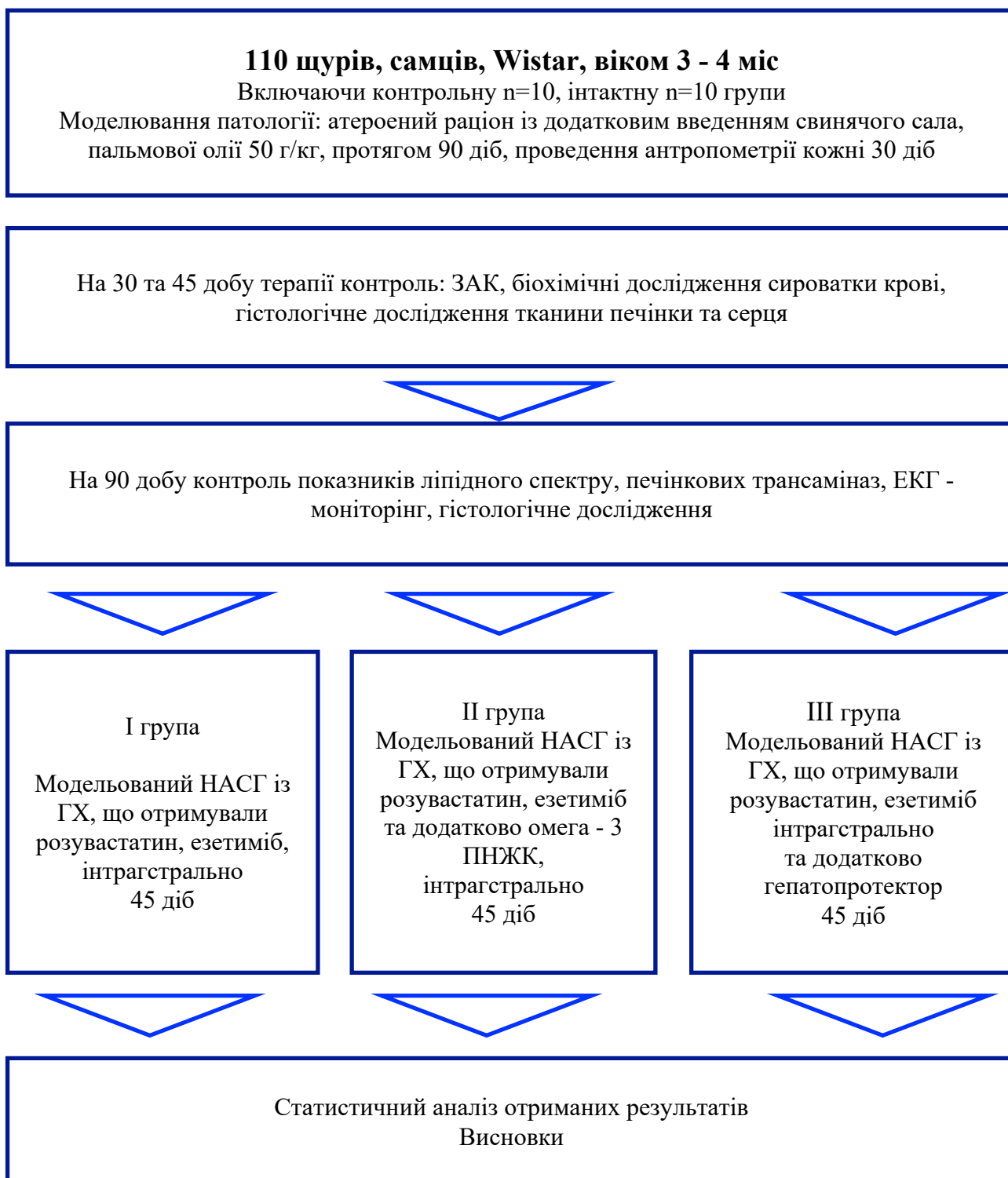
369. Zhang Y, Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;20;383(8):711-720. doi.10.1056/NEJMoa2004215.

ДОДАТКИ

Додаток А

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ



ДИЗАЙН ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

РОЗКЛАД ВІЗИТІВ ПАЦІЄНТА

Показник	Візит 1	Візит 2 45 доба лікування	Візит 3 90 доба лікування	Візит 4 6 міс після лікування
Оцінка критерії включення / виключення	✓			
Підписання інформованої згоди	✓			
Заповнення опитувальників: SF- 36, HADS	✓		✓	✓
Заповнення опитувальника MQLFS	✓		✓	✓
Антропометрія 1	✓		✓	
Оцінка за критеріями Dutch Lipid Clinic Network	✓			
Контроль лабораторних показників 2	✓	✓	✓	✓
Молекулярно-генетичне обстеження 3	✓			
Контроль імунологічних показників 4	✓		✓	
Контроль показників інструментальних досліджень 5	✓		✓	✓
Загальні рекомендації: - дієтотерапія	✓	✓	✓	✓
- індивідуальні фізичні навантаження				
Корекція фармакотерапії	✓	✓	✓	✓

Примітка: * – 1. Зріст, маса тіла, ІМТ за індексом Кетле; 2. ЗАК, ЗАС, ліпідограма, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, білірубін та його фракції, глюкоза крові натщесерце, креатинін, загальний білок та його фракції, глікозильований гемоглобін HbA1c, протромбіновий індекс; 3. Фармакогенетичне тестування гена SLCO1B1; 4. Визначення ІЛ-6, ЦК-18 5. УЗД дослідження печінки, еластографія, ЕКГ, ЕхоКС.

ОПИТУВАЛЬНИК MQLFS

Модифікований опитувальник якості життя для пацієнтів на СГХ із НАСГ
Questionnaire Quality of Life for patients with Familial Hypercholesterolemia and
Non-alcoholic Steatohepatitis

Завдання: самостійно оберіть один варіант відповіді, який на Вашу думку є вірним:

№ п/п	Питання	варіанти відповіді	бал
1	Чи бувало, що за останні 4 тижні, Вам доводилося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу або інші справи	A. Так B. Ні	
2	За останні 4 тижні Ви відчували труднощі при виконанні своєї роботи або інших справ (наприклад вони вимагали додаткових зусиль)?	A. Так B. Ні	
3	На скільки Вам заважав Ваш фізичний або емоційний стан проводити час з сім'єю, друзями сусідами, колективом за останні 4 тижні?	A. Зовсім не заважало B. Трохи C. Помірно D. Сильно E. Дуже сильно	
4	Як часто за останні 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав активно спілкуватися з оточуючими? Наприклад, відвідувати родичів, друзів тощо?	A. Весь час B. Більшу частину часу C. Інколи D. Рідко E. Жодного разу	
5	За останні 4 тижні Ви відзначали в області правого підребер'я один з наступних варіантів:	A. Біль B. Тяжкість C. Дискомфорт D. Не відмічав (ла)	
6	Чи відзначали Ви почуття нудоти та/або гіркоти у роті?	A. Так B. Ні	

Продовження дод. Г

7	Чи відзначаєте Ви почуття втоми, зниження енергії протягом останніх 4 тижнів?	А. Ніколи В. Декілька днів С. Більше половини часу D. При практично кожен день	
8	За останні 4 тижні, чи відзначали Ви зниження інтересу або відчуття задоволення від виконаних справ?	А. Ніколи В. Декілька днів С. Більше половини часу D. При практично кожен день	
9	Чи відзначали ви за останні 4 тижні переїдання або поганий апетит?	А. Ніколи В. Декілька днів С. Більше половини часу D. При практично кожен день	
10	Наскільки Ви задоволені ефективністю лікування?	А. Повністю задоволен В. Здебільшого задоволений С. Скоріше не задоволений D. Повністю не задоволений	
11	Чи відзначаєте Ви відчуття напруги, що Вам не по собі:	А. Зовсім не відчуваю В. Часто С. Іноді D. Весь час	
12	Наскільки ви задоволені показниками холестеринового обміну?	А. Повністю задоволен В. Здебільшого задоволений С. Скоріше не задоволений D. Повністю не задоволений	
13	Чи відзначали Ви неспокійні думки, що крутяться в голові:	А. Постійно В. Більшу частину часу С. Час від часу, не часто	

Оцінка результатів MQLFS:

- Показник рольового функціонування RP (Role Physical)

Q1, Q2: 0 балів – пацієнт не має обмежень зі сторони стану здоров'я у виконанні повсякденних справ або виконанні робочих обов'язків; 0 – 2 бали – пацієнт має помірний ступень фізичних проблем, які лімітують виконання повсякденних обов'язків; 4 бали – респондент вважає, що стан здоров'я значно обмежує повсякденне життя.

- Показник соціального функціонування SF (Social Functioning)
Q3, Q4: 0 – 2 бали – пацієнт задоволений своїм рівнем соціальної активності; 3 – 5 балів – пацієнт має помірний ступень зниження соціальної активності за останні чотири тижні (зменшення часу проведених із сім'єю, друзями, колективі); 6 – 8 балів – хворий має значне обмеження соціальної активності внаслідок стану здоров'я.
- Показник соматичного стану гепатобіліарної системи HS (Hepatic Status)
Q5, Q6: 0 балів – за останні 4 тижні хворих не відчував дискомфорту зі сторони органів гепатобіліарної системи; 0 – 2 бали, респондент має періодичні явища дисфункції гепатобіліарної системи; 3 і більше балів – має виражений дисфункціональний стан гепатобіліарного тракту.
- Шкала депресії DS (Depression Scale)
Q7, Q8, Q9: 0 – 2 бали – пацієнт не має проявів депресії; 3 – 5 балів – хворий має субклінічні симптоми депресії; 6 – 9 – пацієнт має клінічні прояви депресії.
- Шкала тривоги AS (Anxiety Scale)
Q11, Q13: 0 – 1 балів – пацієнт не має проявів тривоги; 2 – 3 балів – у хворого наявні субклінічні прояви тривоги; 4 – 6 балів – у пацієнта клінічно виражений синдром тривоги.
- Показник задоволенням лікуванням TS (Treatment Satisfaction)
Q10, Q12: 0 – 1 бали – хворий оцінює перебіг лікування задовільно, схильний дотримуватись режиму прийому ліків; 2 – 4 балів – пацієнт сумнівається в ефективності лікування, не відчуває результату проведеної терапії; 4 – 6 балів – хворий вважає терапію неефективною, не схилений дотримуватись режиму прийому ліків.
- Загальний показник ЯЖ:
 - 0 – 7 балів – підвищений показник ЯЖ;
 - 8 – 15 балів – середній показник ЯЖ;
 - 16 – 28 балів – знижений показник ЯЖ;
 - 29 – 39 балів – низький показник ЯЖ.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Досвід визначення поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів із гіперліпідемією. Експериментальна і клінічна медицина. 2018. Т. 1(78). С. 41-45 (Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження; огляді літератури; проводив збір, узагальнення та обробку статистичних даних).

2. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Виявлення та лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. Вісник наукових досліджень. 2018. № 3. С. 146-151 (Особистий внесок – огляд літератури; узагальнення та підготовка статті).

3. Yakimenko O, Kholodkova O, Maznichenko Ie. Analysis of the efficacy of a comprehensive use of a hepatoprotector and statin in the treatment of experimental hypercholesterolemia with nonalcoholic fatty liver disease in rats (experimental study). German Science Herald. 2018. № 4. С. 40-44 (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту; брав участь у розробці моделювання патології; проводив огляд літератури; проводив забір біологічного матеріалу; проводив гістологічне дослідження; проводив збір, узагальнення та обробку статистичних даних; узагальнення результатів та підготовка статті).

4. Yakimenko O, Maznichenko I. Evaluation of treatment efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis and heterozygotic familial hypercholesterolemia. Georgian Medical News. 2019. № 1(286). С.67-72 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

5. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Комплексна гіполіпідемічна терапія пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із сімейною гіперхолестеринемією. Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип.1. Т. 2 (149). С. 207-211

(Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

6. Якименко О.О., Аппельханс О.Л., Мазніченко Є.О. Корекція морфофункціонального стану печінки при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті з гіпірхолестеринемією. Світ медицини та біології. 2019. № 3 (69). С. 239-244 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

7. Maznichenko Ie. Dynamics of IL-6 and CK-18 concentration in blood plasma in patients with familial hypercholesterolemia with non-alcoholic steatohepatitis against the background of statin therapy and hepatoprotector. East European Science Journal. 2019. № 8 (48). Part 3. С. 48-53 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

8. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Застосування модифікованого опитувальника MQLFS для скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом на тлі статинотерапії. Colloquium Journal. 2019. № 19 (43). С. 66-72 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків).

9. Динаміка концентрації інтерлейкіну-6 і цитокератину-18 у плазмі крові хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом на тлі персоналізованої гіполіпідемічної терапії. Інтегративна антропологія. № 1 (33). 2019. С. 23-8 (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

10. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією: пат. № 120172 Україна. и 2017 03984; заявл. 24.04.2017; опубл. 25.10.2017, Бюл. № 20. 3с.(Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

11. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією: пат. на винахід № 117069 Україна. № а 2017 03989; заявл. 24.04.2017; опубл. 11.06.2018, Бюл. № 11. 3с. (Особистий внесок – брав участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, оформленні патенту).

12. Холодкова О.Л., Мазніченко Є.О. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів: пат. 132515 Україна. № и 2018 10224; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 5с. (Особистий внесок – брав участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, оформленні патенту).

13. Холодкова О.Л., Мазніченко Є.О. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів: пат. на винахід 120898 Україна. № а 2018 10223; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2020, Бюл. № 4. 5с. (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

14. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб оцінки ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією: пат. на винахід № 132516 Україна. № а 2018 10225; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.09.2020, Бюл. № 18. 4с. (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

15. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб оцінки ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією: пат. 122173 Україна. № и 2018 10226; заявл. 29.10.2018;

опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 3с. (Особистий внесок – брав участь у патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

16. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Evaluation of treatment efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis and heterozygotic familial hypercholesterolemia: свід. про реєстрацію авторського права на твір. № 87465; заявл. 14.03.2019 № 88448; зареєстров. 05.04.2019 (Особистий внесок – брав участь у підготовці наукового твору, публікації та оформленні заявки на авторське право на твір).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

17. Мазніченко Є.О. Скринінг і лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 27–28 квітня 2017р. Одеса, ОНМедУ, 2017. С. 76-77.

18. Мазніченко Є.О. Персоніфікація терапії хворих на гіперхолестеринемію з метою профілактики ускладнень статинотерапії. *Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я*: мат. Науково-практичної конференції, Одеса, 26–27 травня 2017р. Одеса, ЛОК "Біла Акація", 2017.

19. Maznichenko I.O., Kasatkin O.I., Hussain Abdulla, Yakovlev K.O. Experience of induction of nonalcoholic steatohepatitis usage palmic acid in experiment in rats. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine*: abstr. of International and practice conference, Lublin, 20-21 October 2017. С. 108-109.

20. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Профілактика ускладнень статинотерапії шляхом застосування фармакогенетичного тестування у хворих на гіперхолестеринемію. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*: № 1-2, 2017р. С. 67.

21. Мазніченко Є.О. Визначення поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів з гіперхолестеринемією для запобігання статиніндукованої міопатії. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018р. Одеса, ОНМедУ, 2018. С. 78.

22. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Яковлев К.О. Формування неалкогольного стеатогепатиту внаслідок тривалого надходження пальмової олії в раціон щурів. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018р. Одеса, ОНМедУ, 2018. С. 24.

23. Мазніченко Є.О. Підхід до лікування гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *Профілактична медицина сьогодні*: внесок молодих спеціалістів: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24 травня 2018р. С.35.

24. Мазніченко Е.А. Эффективность гепатопротектора в комплексной терапии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Ташкент, 13 квітня, 2018р. С. 68-69.

25. Мазніченко Є.О. Эффективность использования гепатопротектору у лікуванні гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *The development of medical science: problems and solutions*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Врно, 27-28 квітня, 2018р. С. 6-8.

26. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Эффективность застосування статинів при неалкогольному стеатогепатиті (експериментальне дослідження). *Актуальні питання сучасної медицини*: мат. XV Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 25-26 квітня, 2018р. С. 131-132.

27. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Клінічний випадок гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *International Trends in Science and Technology*: мат. VI Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Варшава, 30 квересня, 2018р. С. 15-18.

28. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Порівняльна характеристика застосування комплексного гепатопротектору та омега-3 поліненасичених жирних кислот у лікуванні гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії із неалкогольним стеатогепатитом. *Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках*: мат. Науково-практичної конференції, Київ, 30 листопада – 1 грудня, 2018р. С. 54-56.

29. Мазніченко Є.О. Комплексна гіполіпідемічна терапія хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 18–19 квітня 2019р. Одеса, ОНМедУ, 2019. С. 54-55.

30. Аппельханс О.Л., Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Експериментальна перевірка ефективності комплексної гіполіпідемічної терапії неалкогольного стеатогепатиту із гіперхолестеринемією. *Актуальні питання внутрішньої медицини*: мат. III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції, Одеса, 7-8 травня 2019р. С. 10-11.

31. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Концентрація цитокератину-18 у хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією на тлі гіполіпідемічної терапії. *Актуальні питання внутрішньої медицини*: мат. III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції, Одеса, 7-8 травня 2019р. С. 75.

32. Мазніченко Є.О. Динаміка концентрації інтерлейкінв-6 на тлі гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із гетерозиготної гіперхолестеринемією із неалкогольним стеатогепатитом. *Досягнення профілактичної медицини як*

основа збереження здоров'я і благополуччя: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 23 травня 2019р. С.28.

33. Мазніченко Є.О. Персоніфікований підхід до статинотерапії за даними фармакогенетичного тестування гена *SLCO1B1* у хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією. *XX Національний конгрес кардіологів України:* Український кардіологічний журнал, Київ, 25-27 вересня, 2019р. С. 76.

34. Мазніченко Є.О. Скринінгова оцінка якості життя у пацієнтів на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом шляхом застосування модифікованого опитувальника MQLFS. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб:* мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 15-16 жовтня, 2019р. С. 123-124.

35. Мазніченко Є.О. Оптимізація лікування хворих на сімейну гіперхолестеринемію з неалкогольним сеатогепатитом. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини:* мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 9–10 квітня 2020р. Одеса, ОНМедУ, 2020. С. 60-61.

36. Мазніченко Є.О. Аналіз концентрації цитокератину-18 в плазмі крові у пацієнтів із гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини:* мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 22–23 квітня 2021р. Одеса, ОНМедУ, 2021. С.83.

37. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Оцінка ефективності застосування атерогенного раціону в моделюванні неалкогольного стеатогепатиту (експериментальне дослідження). *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини:* мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 22–23 квітня 2021р. Одеса, ОНМедУ, 2021. С.39.

Список додаткових публікацій здобувача:

1. Appelhans O, Maznichenko I, Abdulla H et al. Influence of platelet-enriched plasma on the morpho-functional state of liver in rats with induced non-alcoholic steatohepatitis and dyslipidemia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(6):455-464p. (Особистий внесок – проведений літературний огляд; формування груп дослідження; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

2. Bondar V., Chernyshova K., Kobeleva H., Tbileli V., Maznichenko I. Genetic Stratification of Cardiovascular Risk in Patients with Arterial Hypertension. *ANA Council of Hypertension*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, 14-17 вересня 2017р. Sun-Francisco, USA.

3. Мазніченко Е.А., Касаткин А.И., Хуссейн А. Клеточная терапия гиперхолестеринемии с неалкогольным стеатогепатитом. *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Ташкент, 13 квітня, 2018р. С. 69-70.

4. Bondar V. Chernyshova K. Kobeleva H., Maznichenko I. Association of eNOS gene polymorphisms with features of dyslipidemia in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Міжнародний конгрес "ESC Congress", *European Heart Journal Vol.5 suppl.*, 25-29 серпня 2018р. Munich, Germany, С.1403-1404.

5. Апфельханс О.Л., Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Збагачена тромбоцитами плазма нормалізує морфо-функціональний стан печінки щурів за умов неалкогольного стеатогепатиту. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя", Харків, 23 травня 2019р. С. 4.

6. Апфельханс О.Л., Мазніченко Є.О., Бірюк М.В., Касаткін О.І. Ефективність застосування мезенхимальних стовбурових клітин в корекції дисліпідемії при неалкогольному стеатогепатиті у щурів в експерименті. *VII*

Продовження дод. Г

Конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України: мат. VII Конгрес наукового товариства АГЕТ, Одеса, 2-4 жовтня, 2019р. Видавець Бондаренко М.О. Одеса. 2019р. С. 203-204.

7. Appelhans O, Maznichenko Y. Efficiency of mononuclear stem cells and statinotherapy in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *European Society for Artificial Organs Winter School 2020*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Lutherstadt Wittenberg, 26-29 лютого, 2020р. С. 41.

8. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Бірюк М.В. Корекція морфо-функціонального стану тканини печінки за допомогою експериментальної клітинної терапії при неалкогольному стеатогепатиті. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 22–23 квітня 2021р. Одеса, ОНМедУ, 2021. С.38-39.

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Затверджую»
 Директор Багатопрофільного медичного центру
 керівник установи, в якій
 ОНМедУ
 проведено впровадження
 Л.І. Данильченко
 2018р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією»
найменування пропозиції для впровадження
2. Одеський національний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх
установа розробник, його поштова адреса, П.І.Б. автора
хвороб та терапії, Одеса, 65023, вул. Пастера, 9; Якименко О.О., Мазніченко Є.О.
3. Джерело інформації Якименко О.О., Мазніченко Є.О.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті
Патент на корисну модель «Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит
із сімейною гіперхолестеринемією» № (11) 120172 і 2017 03984 Бюл. №20, 25.10.2017
4. Впроваджено по РПВ 2018р. Ревматологічне відділення Багатопрофільного
медичного центру (Університетської клініки №1) ОНМедУ
5. Строки впровадження з 07.11.2017 до 07.03.2018
6. Загальна кількість спостережень 29
7. Ефективність впровадження полягає у підвищенні ефективності лікування хворих
на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією, шляхом
персоналізованого підбору лікування та застосування комплексного гепатопротектору,
що сприяє більш швидкому досягненню цільових рівнів показників ЛПНП та
зменшенню активності печінкових трансаміназ.

Показники	розробників, установи, яка впроваджує
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 14-19% покращення якості лікування
Зменшення: - летальності - інвалідності - непрацездатності - економічні показники	зниження собівартості лікування

8. Нотатки, пропозиції Спосіб рекомендовано для лікування на амбулаторному та
стаціонарному етапі лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною
гіперхолестеринемією.

9. Відповідальні за впровадження: зав ревматологічним відділенням Багатопрофільного
медичного центру) ОНМедУ _____ доцент Л.В. Закатова

18 вересня 2018 р.

Продовження дод. Д

«Затверджую»
 Директор Багатопрофільного медичного центру
 керівник установи, в якій
 ОНМедУ
 проведено впровадження
 Л.І. Данильченко
 2018р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією»
найменування пропозиції для впровадження
2. Одеський національний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх
установа розробник, його поштова адреса, П.І.Б. автора
хвороб та терапії, Одеса, 65023, вул. Пастера, 9; Якименко О.О., Мазніченко Є.О.
3. Джерело інформації Якименко О.О., Мазніченко Є.О.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті
Патент на винахід «Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією» №117069 а 2017 03989, Бюл. 11, 11.06.2018
4. Впроваджено по РПВ 2018р. Кардіологічне відділення Багатопрофільного
медичного центру (Університетської клініки №1 ОНМедУ)
5. Строки впровадження з 02.07.2017 до 02.11.2018
6. Загальна кількість спостережень 36
7. Ефективність впровадження полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією, шляхом персоналізованого підбору лікування та застосування комплексного гепатопротектору, що сприяє більш швидкому досягненню цільових рівнів показників ЛПНП та зменшенню активності печінкових трансаміназ.

Показники	розробників, установи, яка впроваджує
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - непрацездатності - економічні показники	на 18-24% покращення якості лікування зниження собівартості лікування

8. Нотатки, пропозиції Спосіб рекомендовано для лікування на амбулаторному та
стаціонарному етапі лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною
гіперхолестеринемією.
9. Відповідальні за впровадження: зав кардіологічним відділенням Багатопрофільного
медичного центру ОНМедУ О.М.Кобелєва

12 листопада 2018 р.

Продовження дод. Д

«Затверджую»
В.О. Диремко Б.М. Овчарук
керівник установи, в якій
Багатопрофільний медичний центр ОНМедУ
проведено впровадження
О.А. Родулет
«28» 11 2019р.

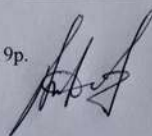
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Застосування модифікованого опитувальника MQLFS для скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом на тлі гіполіпідемічної терапії»
найменування пропозиції для впровадження
2. Одеський національний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії, Одеса, 65023, вул. Пастера, 9; Якименко О.О., Мазніченко С.О.
установа розробник, його поштова адреса, П.І.Б. автора
3. Джерело інформації Якименко О.О., Мазніченко С.О.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті
Colloquium Journal, 2019 #19 (43), 66-72P.
4. Впроваджено: Кардіохірургічне відділення Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ
5. Строки впровадження з 09.2017 по 11.2019
6. Загальна кількість спостережень: 35
7. Ефективність впровадження полягає у підвищенні ефективності суб'єктивної скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією із еалкогольним стеатогепатитом для визначення персоналізованої тактики ведення хворих.

Показники	розробників, установи, яка впроваджує
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 16-20% покращення ефективності лікування
Зменшення: - летальності - інвалідності - непрацездатності - економічні показники	зниження собівартості лікування

8. Нотатки, пропозиції Спосіб рекомендовано для скринінгової оцінки якості життя шляхом застосування опитувальника MQLFS на амбулаторному та стаціонарному етапі лікування хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом.
9. Відповідальні за впровадження:
зав кардіохірургічним відділенням Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ
Бурдейний І.В.

"28" 11 2019р.



Продовження дод. Д

«Затверджую»
 ЖЧЕР № 194 № 0119
 Метінова Л.В.

 _____ 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією”
2. Установа розробник, його поштова адреса: Одеський національний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії, Одеса, 65023, вул. Пастера, 9;
3. Автор: Якименко О.О., Мазніченко Є.О.
4. Джерело інформації: Патент на корисну модель “Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією” № (11) 120172 у 2017 03984 Бюл. №20, 25.10.2017
5. Строки впровадження з 11/2017-12.2019
6. Загальна кількість спостережень: 42
7. Ефективність впровадження полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією, шляхом персоналізованого підбору лікування і застосування комплексного гепатопротектору, що сприяє більш швидкому досягненню цільових рівнів показників ЛПНП та зменшенню активності печінкових трансаміназ.

Показники	розробників, установи, яка впроваджує
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 28-33% покращення якості лікування
Зменшення: - летальності - інвалідності - непрацездатності - економічні показники	зниження собівартості лікування

8. Нотатки, пропозиції Спосіб рекомендовано для терапії на амбулаторному та стаціонарному етапах пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом.
9. Зауваження: немає.

Відповідальні за впровадження:

Продовження дод. Д

Директор МЦ ТОВ "Німецький діагностичний



Апцельханс О.О.

" 2 " 12 2019

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: DYNAMICS OF IL-6 AND CK-18 CONCENTRATION IN BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTERINEMIA WITH NON-ALCOHOLIC STEATONEPATITIS AGAINST THE BACKGROUND OF STATIN THERAPY AND HEPATOPROTECTOR
2. Установа розробник: Одеський національний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії, вул. Пастера 9, м.Одеса, 65082
3. Автор: Мазніченко Є.О.
4. Джерело: East Europe Science Journal, #8 (48), Part 3, 2019, 48-53 P.
5. Впроваджено в діагностичну роботу МЦ ТОВ "Німецький діагностичний центр Святого Павла"
6. Строки впровадження: 09.2019 - 12.2019
7. Загальна кількість спостережень: 34 пацієнтів
8. Ефективність впровадження: Впровадження підвищує ефективність діагностики неалкогольного стеатогепатиту у хворих на сімейну гіперхолестеринемію
9. Зауваження: Рекомендується широке пвродовадження в діагностичний процес

" 2 " 12 2019

Відповідальний за впровадження:

Завідувач діагностичним відділенням
Бахчеван О.Л.:

Продовження дод. Д

«Затверджую»
Якименко О.О. № 411, Об'єднана лікарська ЦНА,
 керівник установи, в якій
 проведено впровадження
 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Комплексна гіполіпідемічна терапія пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із сімейною гіперхолестеринемією”
2. Одеський національний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх
 установа розробник, його поштова адреса, П.І.Б. автора
хвороб та терапії, Одеса, 65023, вул. Пастера, 9; Якименко О.О., Мазніченко С.О.
3. Джерело інформації Якименко О.О., Мазніченко С.О.
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті
Вісник проблем біології і медицини. 2019:Вип.1.Т2(149);207-211
4. Впроваджено по РПВ 2019р.:
5. Строки впровадження з 02.2019/02.2020
6. Загальна кількість спостережень: 26
7. Ефективність впровадження полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією на амбулаторному етапі, шляхом фармакогенетичного тестування для підбору дозування статину і застосування комплексного гепатопротектору та омега-3 ПНЖК, що призводить до покращення рівнів ЛПНП та зменшення активності печінкових ферментів.

Показники	розробників, установи, яка впроваджує
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 26-28% покращення якості лікування
Зменшення: - летальності - інвалідності - непрацездатності - економічні показники	зниження собівартості лікування

8. Нотатки, пропозиції Спосіб рекомендовано для лікування на амбулаторному та стаціонарному етапі пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом.
9. Зауваження: немає.

Відповідальні за впровадження:
*Заступник директора
 з медичної практики
 Якименко О.О.*

Продовження дод. Д

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 ПРОРЕКТОР З НАВЧАЛЬНОЇ РОБОТИ
 Вінницького національного медичного
 університету імені М.І. Пирогова

проф. Ю.Й. Гумінський
 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів кандидатської дисертації Мазніченко Є.О.
 "Розробка та оцінка ефективності застосування персоналізованої патогенетично
 обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на сімейну
 гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом"
 у навчальний процес кафедри патологічної фізіології
 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

- Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів.
- Установа розробник:** Одеський національний медичний університет, кафедра нормальної та патологічної, клінічної анатомії, пров. Валіховський 2, м. Одеса, 65082.
- Автор:** аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії ОНМедУ МАЗНІЧЕНКО ЄГОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ.
- Джерело інформації:** Патент України на корисну модель UA 132515, G09B 23/28 (2006.1), G01N 33/50 (2006.1). "Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів" / Холодкова О.Л., Мазніченко Є.О. - № u2018. 10224; опубл. 25.02.2019. - Бюл. №4.
- Базова установа яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра патологічної фізіології.
- Термін впровадження:** 2020/2021 навчальний рік.
- Форма впровадження:** навчальний процес, в лекційний курс і практичні заняття для студентів, за темами патофізіології кровоносних судин та системи травлення, патофізіології печінки, атеросклероз.
- Ефективність впровадження:** викладається додаткова інформація, що сприяє покращенню підготовки молодих фахівців з проблематики ролі патології печінки відносно атерогенної дисліпідемії
- Зауважень немає.
- Акт впровадження обговорено та затверджено на засіданні кафедри від " 3 " 02 2020 р. протокол № 13.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри патологічної фізіології
 ВНМУ ім. М.І. Пирогова
 д.мед.н., професор

Н.А. Рикало

Продовження дод. Д

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

В.о. проректора з науково-
педагогічної роботи ОНМедУ

проф. Васильков Р.С.

" " " 2019

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: EVALUATION OF EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC-STEATONEPATITIS AND HETEROZYGOTIC FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA
2. Установа розробник: Одеський національний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії, вул. Пастера 9, м. Одеса, 65082
3. Автори: Якименко О.О., Мазніченко Є.О.
4. Джерело: "Georgian Medical News", №1(286), січень 2019, Тбілісі - New York
5. Форма впровадження: матеріали лекцій та практичних занять
6. Строки впровадження: лютий 2019 - червень 2019
7. Ефективність впровадження: впровадження підвищує ефективність викладання теми атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, метаболічного синдрому
8. Зауваження: зауважень немає.

"4" вересня 2019

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3:



Поляков А.Є

Продовження дод. Д

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Професора з науково-педагогічної роботи ОНМедУ
 проф. Пастянов Р.С.
 " 5 " _____ 2019



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: ДОСВІД ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМА ГЕНА SLC01B1 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРЛІПІДЕМІЄЮ
2. Установа розробник: Одеський національний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії, вул. Пастера 9, м. Одеса, 65082
3. Автори: Якименко О.О., Мазніченко Є.О.
4. Джерело: "Експериментальна і клінічна медицина", №1 (78), 2018, Харків, Україна
5. Впроваджено у навчальний процес - матеріали лекцій та практичних занять
6. Строки впровадження: 03.2019 - 06.2019
7. Ефективність впровадження: впровадження підвищує ефективність викладання теми біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень у клінічній практиці
8. Зауваження: зауважень немає. Матеріали мають теоритичне та практичне значення дозволяють покращити результати лікування та якість життя пацієнтів із зазначеною коморбідною патологією.

"5" вересня 2019

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри клінічної імунології, генетики
та медичної біології:



Гончарук С.Ф.

Продовження дод. Д

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи ОНМедУ
 проф. Вастьянов Р.С.

" _____ " 2019

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: "Корекція морфо-функціонального стану печінки при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті з гіперхолестеринемією"
2. Установа розробник: Одеський національний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії, кафедра нормальної та патологічної клінічної анатомії, пров. Валіховський 2, м. Одеса, 65082
3. Автори: Якименко ОО, Аппельханс ОЛ, Мазніченко ЄО.
4. Джерело: Світ медицини та біології №3 (69) 2019, 239-244 С.
5. Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології.
6. Строки впровадження: вересень 2019 - грудень 2019.
7. Форма впровадження: лекційний матеріал, практичні заняття.
8. Ефективність впровадження: Впровадження підвищує ефективність викладання теми патогенезу хронічних захворювань серцево-судинної системи, ішемічної хвороби серця, хронічних захворювань печінки
9. Зауваження: Рекомендується продовжувати впровадження в педагогічний процес

" 5 " грудня 2019

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри загальної та
 клінічної патологічної фізіології:



Вастьянов Р.С.