

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

МОЛОДЦОВ ВАЛЕРІЙ ЄВГЕНІЙОВИЧ

УДК : 616.36-004.4-06:616.12-008.331.1]-036.1-07-08-092

ДИСЕРТАЦІЯ  
**КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ  
АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ, ПОЄДНАНОЇ З  
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

(222 – Медицина)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ В.Є. Молодцов

Науковий керівник: Федів Олександр Іванович, доктор медичних наук,  
професор

Чернівці – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Молодцов В.Є.* Клінічно-патогенетичні особливості та лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної з артеріальною гіпертензією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби (222 – Медицина). –Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2021.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб, що полягає в удосконаленні діагностики та підвищенні ефективності лікування хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану з артеріальною гіпертензією, на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідності шляхом застосування аторвастатину.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Доповнено наукові дані, що для хворих на алкогольну хворобу печінки (хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки), поєднану із артеріальною гіпертензією, характерними є більша вираженість клініко-лабораторних синдромів та морфологічних змін печінки порівняно із пацієнтами без супутньої артеріальної гіпертензії.

Уточнено наукові дані про поглиблення системного запалення, оксидативного стресу, ендотоксемії, дисліпопротеїнемії, ендотеліальної дисфункції та порушень системи гемостазу за поєднання алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії.

Виявлено зниження частоти розповсюдження генотипів -786 TC та -786 CC за геном e-NOS (T-786C) при збільшенні частоти -786 TT генотипу при алкогольному цирозі печінки. Водночас при тривалому зловживанні

алкоголем встановлена асоціація між -786 TC генотипом за геном e-NOS та розвитком алкогольного гепатиту. За наявності комбінації генотипів TC/CT за генами eNOS/CD14 та TC/CT/GG за генами eNOS/CD14/PNPLA3 знижується ризик циротичного ураження печінки, у тому числі у випадку тривалого зловживання алкоголем.

Вперше встановлено, що розвиток артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки асоційований із наявністю гомозиготного генотипу TT за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C). З'ясовано, що для хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану з артеріальною гіпертензією, у випадку наявності генотипу TT за поліморфним варіантом гена e-NOS (T-786C) характерними є більш виражені ендотеліальна дисфункція, системне запалення, оксидативний стрес та зміни в показниках системи гемостазу.

Доповнено наукові дані про використання аторвастатину впродовж трьох місяців у комплексному лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки (хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), поєднану із артеріальною гіпертензією, що сприяє покращанню функціонального стану ендотелію (зниження вмісту ендотеліну-1, загального монооксиду нітрогену та sICAM-1); зниженню інтенсивності системного запалення (підтверджувалося зниженням вмісту С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту  $\beta_1$ ) та оксидативного стресу (супроводжувалося зменшенням вмісту 8-ізопростану та церулоплазміну в сироватці крові) на тлі зменшення проявів дисліпопротеїнемії (зниження рівня загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеролів за одночасного зростання вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності).

*Практичне значення отриманих результатів.* Визначення генотипів поліморфного варіанта гена eNOS (T-786C) дає можливість спрогнозувати розвиток артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки, що асоціюється із наявністю гомозиготного генотипу TT. Нижчий ризик

циротичного ураження печінки, у тому числі у випадку тривалого зловживання алкоголем, можна спрогнозувати за допомогою визначення комбінації генотипів TC/CT за генами eNOS/CD14 та TC/CT/GG за генами eNOS/CD14/PNPLA3.

Встановлено, що підвищення рівня сироваткового заліза, трансферину у хворих на алкогольну хворобу печінки та вірогідно більший вміст трансферину за поєданого перебігу алкогольного цирозу печінки з артеріальною гіпертензією може бути додатковим маркером алкогольного ураження печінки.

Запропоновано спосіб лікування алкогольної хвороби печінки (хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), поєднаної із артеріальною гіпертензією, шляхом додаткового призначення до комплексної терапії аторвастатину по 20 мг 1 раз на добу впродовж 3 місяців для усунення проявів ендотеліальної дисфункції, зниження інтенсивності системного запалення, оксидативного стресу та покращення ліпідного спектру крові.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (КНП Миколаївської міської ради «Міська лікарня №1», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», КНП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»), що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості діагностики та ефективності лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної із артеріальною гіпертензією.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Сумського державного університету, Харківського національного медичного університету.

Встановлено, що перебіг алкогольної хвороби печінки (хронічного

алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки), поєднаної із артеріальною гіпертензією, характеризується більшою вираженістю основних клініко-лабораторних синдромів та морфологічних змін печінки (зростання питомого об'єму крововиливів, оптичної густини колагенових волокон зі зростанням в них процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу, інтенсифікації процесів обмеженого протеолізу в гепатоцитах) порівняно із пацієнтами без супутньої артеріальної гіпертензії.

Поєднання алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії супроводжується розвитком інтенсивнішого, ніж за відсутності артеріальної гіпертензії, системного запалення (на 44,7% вищий вміст С-реактивного білка у сироватці крові хворих на алкогольний цироз печінки з артеріальною гіпертензією, на 20,1% більше компенсаторне підвищення рівня ІЛ-10 у хворих на хронічний алкогольний гепатит з артеріальною гіпертензією), вираженішого оксидативного стресу (на 14,8-19,6% вищий вміст 8-ізопростану та на 15-18,9% більша концентрація церулоплазміну в сироватці крові за поєданого перебігу алкогольної хвороби печінки з артеріальною гіпертензією), суттєвіших ендотоксемії (на 20,3% вища частота позитивного LAL-тесту у хворих на алкогольний цироз печінки з артеріальною гіпертензією) та дисліпопротеїнемії (вміст загального холестеролу, тригліцеролів та ліпопротеїнів низької щільності за поєднаної патології вищий на 8,3-10,9%, 19,5-26,5% та 10,8-13,7% відповідно за нижчого на 17,1-21,1% вмісту ліпопротеїнів високої щільності).

За наявності супутньої артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки зміни функціонального стану ендотелію характеризуються вищим, ніж у пацієнтів без артеріальної гіпертензії, вмістом sICAM-1 (на 6,2% - у хворих на хронічний алкогольний гепатит та на 8,1% - у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки) та загального монооксиду нітрогену (на 29,6% - у хворих на хронічний алкогольний гепатит) за нижчого (на 19,7%) вмісту загального монооксиду нітрогену у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки. Порушення функціонального стану ендотелію супроводжується змінами

гемокоагуляційної ланки гомеостазу з меншою (у порівнянні з хворими без артеріальної гіпертензії) активністю антитромбіну III (на 11,9% - при поєднанні хронічного алкогольного гепатиту та артеріальної гіпертензії) та XIII фактора згортання крові (на 8% - при поєднанні хронічного алкогольного гепатиту та артеріальної гіпертензії, на 10,2% - при поєднанні алкогольного цирозу печінки та артеріальної гіпертензії) за достовірно більшої концентрації D-димеру (на 11,8% - при поєднанні алкогольного цирозу печінки та артеріальної гіпертензії).

Встановлено зниження частоти розповсюдження генотипів -786 TC та -786 CC за геном e-NOS (T-786C) при збільшенні частоти -786 TT генотипу при алкогольному цирозі печінки ( $\chi^2= 7,02$ ;  $p<0,01$ ). Водночас при тривалому зловживанні алкоголем виявлена асоціація між -786 TC генотипом за геном e-NOS та розвитком алкогольного гепатиту. Поліморфні варіанти генів PNPLA3 (C10109G), CD 14 (C-159T) не є додатковими чинниками ризику алкогольної хвороби печінки. Комбінації генотипів TC/CT за генами eNOS/CD14 та TC/CT/GG за генами eNOS/CD14/PNPLA3 значуще знижують ризик циротичного ураження печінки, у тому числі у випадку тривалого зловживання алкоголем.

Розвиток артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки асоційований із наявністю гомозиготного генотипу TT за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C). У даного контингенту хворих частота TT генотипу становила 46,8%, CT - 41,9% та CC – 11,3%. Для хворих на алкогольну хворобу печінки без супутньої артеріальної гіпертензії відповідні частоти становили: TT – 25,7%, CT – 57,1% та CC – 17,2%. Встановлено, що у хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану з артеріальною гіпертензією, за TT генотипу поліморфного варіанту гена eNOS (T-786C) спостерігається вищий вміст ендотеліну-1 та sICAM-1 при нижчій концентрації загального монооксиду нітрогену порівняно із хворими без артеріальної гіпертензії. Максимально вірогідні відмінності показників системного запалення (інтерлейкіну-10, С-реактивного білка,

трансформувального фактора росту  $\beta 1$ ) та маркера оксидативного стресу 8-ізопростану характерні для ТТ генотипу за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C) у хворих на алкогольну хворобу печінки з артеріальною гіпертензією порівняно із ізольованим перебігом алкогольної хвороби печінки. Такі показники системи гемостазу як АПТЧ, антитромбін III, D-димер, спонтанна агрегація тромбоцитів та фактор XIII асоційовані із ТТ генотипом у хворих на алкогольну хворобу печінки з артеріальною гіпертензією за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C).

Застосування аторвастатину у комплексному лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки (хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), поєднану із артеріальною гіпертензією, призводить до покращання функціонального стану ендотелію (зниження вмісту ендотеліну-1, загального монооксиду нітрогену та sICAM-1); зниження інтенсивності системного запалення (підтверджувалося зниженням вмісту С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту  $\beta 1$ ) та оксидативного стресу (супроводжувалося зменшенням вмісту 8-ізопростану та церулоплазміну в сироватці крові) на тлі зменшення проявів дисліпопротеїнемії (зниження рівня загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеролів за одночасного зростання вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності).

*Ключові слова:* алкогольна хвороба печінки, артеріальна гіпертензія, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, системне запалення, цитокіни, ліпідний обмін, вуглеводний обмін, лікування, аторвастатин.

## ANNOTATION

*Molodtsov VE* Clinical and pathogenetic features and treatment of alcoholic liver disease combined with hypertension. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis to obtain the degree of Candidate of Medical Sciences (PhD) in specialty 14.01.02 – Internal Diseases (222 – Medicine), Chernivtsi, 2021. –

Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine  
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, 2021.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the current scientific and practical problem of internal diseases, which is to improve the diagnosis and increase the effectiveness of treatment of patients with alcoholic liver disease combined with hypertension, based on new scientific data on clinical-pathogenetic features of this comorbidity by the use of atorvastatin.

*Scientific novelty of the obtained results.* Scientific data have been supplemented that patients with alcoholic liver disease (chronic alcoholic hepatitis and alcoholic liver cirrhosis) combined with arterial hypertension are characterized by a greater severity of clinical and laboratory syndromes and morphological changes of the liver compared with patients without concomitant arterial hypertension.

Scientific data on the deepening of systemic inflammation, oxidative stress, endotoxemia, dyslipoproteinemia, endothelial dysfunction and disorders of the hemostasis system with a combination of alcoholic liver disease and hypertension.

A decrease in the prevalence of genotypes -786 TC and -786 CC in the e-NOS gene (T-786C) with an increase in the frequency of -786 TT genotype in alcoholic liver cirrhosis. At the same time, long-term alcohol abuse revealed an association between the -786 TC genotype for the e-NOS gene and the development of alcoholic hepatitis. The combination of the TC / CT genotypes for the eNOS / CD14 and TC / CT / GG genes for the eNOS / CD14 / PNPLA3 genes reduces the risk of cirrhotic liver damage, including in the case of prolonged alcohol abuse.

It was first established that the development of arterial hypertension in patients with alcoholic liver disease is associated with the presence of a homozygous TT genotype for a polymorphic variant of the eNOS gene (T-786C). It was found that patients with alcoholic liver disease combined with hypertension in the presence of TT genotype by polymorphic variant of the e-NOS gene (T-



786C) are characterized by more pronounced endothelial dysfunction, systemic inflammation, oxidative stress and changes in hemostasis.

Scientific data on the use of atorvastatin for three months in the complex treatment of patients with alcoholic liver disease (chronic alcoholic hepatitis and alcoholic liver cirrhosis), combined with hypertension contributes to the improvement of the functional state of the endothelium (reduction of endothelin-1, nitrates/nitrites and sICAM-1); decrease in the intensity of systemic inflammation (confirmed by a decrease in the level of C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-10, transforming growth factor  $\beta$ 1) and oxidative stress (accompanied by a decrease in serum 8-isoprostane and ceruloplasmin), reduction of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerols with a simultaneous increase in high-density lipoprotein cholesterol).

*The practical significance of the results.* Determining the genotypes of the polymorphic variant of the eNOS gene (T-786C) makes it possible to predict the development of hypertension in patients with alcoholic liver disease associated with the presence of a homozygous TT genotype. A lower risk of cirrhosis of the liver, including in the case of long-term alcohol abuse, can be predicted by determining the combination of TC / CT genotypes on the eNOS / CD14 and TC / CT / GG genes on the eNOS / CD14 / PNPLA3 genes.

It has been established that an increase in serum iron, transferrin in patients with alcoholic liver disease and probably higher transferrin content in the combined course of alcoholic liver cirrhosis with hypertension may be an additional marker of alcoholic liver disease.

A method of treatment of alcoholic liver disease (chronic alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis of the liver), combined with hypertension by additional appointment to the complex therapy of atorvastatin 20 mg 1 time per day for 3 months to eliminate endothelial dysfunction, reduce the intensity of systemic inflammation, and improving the blood lipid spectrum.

Scientific developments have been introduced into the practice of medical and preventive institutions of Ukraine (RMNPE of Mykolayiv City Council "City

Hospital №1", RMNPE "Chernivtsi Regional Clinical Hospital", RMNPE "Clinical Ambulance Hospital of Lviv", RMNPE of Sumy Regional Council Sumy Regional Clinical hospital", RMNPE of the Kharkiv regional council" Regional clinical hospital "), which is confirmed by the relevant acts of implementation. The results of the implementation are an increase in the quality of diagnosis and effectiveness of treatment of alcoholic liver disease combined with hypertension.

The dissertation materials are used in the lecture course and in practical classes by the therapeutic departments of Bukovynian State Medical University, Lviv National Medical University named Danylo Halytsky, Sumy State University, Kharkiv National Medical University.

It was found that the course of alcoholic liver disease (chronic alcoholic hepatitis and alcoholic liver cirrhosis), combined with hypertension, is characterized by greater severity of major clinical and laboratory syndromes and morphological changes of the liver (increased specific hemorrhage, optical density of collagen fibers with increasing processes in them oxidative modification of proteins and limited proteolysis, intensification of limited proteolysis processes in hepatocytes) compared with patients without concomitant hypertension.

The combination of alcoholic liver disease and hypertension is accompanied by the development of more intense than in the absence of hypertension, systemic inflammation (by 44.7% higher content of C-reactive protein in the serum of patients with alcoholic cirrhosis with hypertension, 20.1% more compensatory increase in the level of IL-10 in patients with chronic alcoholic hepatitis with hypertension), more pronounced oxidative stress (by 14.8-19.6% higher content of 8-isoprostane and 15-18.9% higher concentration of ceruloplasmin in the serum in the combined course of alcoholic liver disease with hypertension), significant endotoxemia (20.3% higher frequency of positive LAL-test in patients with alcoholic cirrhosis of the liver with hypertension) and dyslipoproteinemia (total cholesterol, triglycerols and low-grade triglycerols higher by 8.3-10.9%, 19.5-26.5% and 10.8-13.7%, respectively, at a lower level of high density lipoproteins by 17.1-21.1%).

In the presence of concomitant hypertension in patients with alcoholic liver disease, changes in the functional state of the endothelium are characterized by higher than in patients without hypertension, the content of sICAM-1 (by 6.2% - in patients with chronic alcoholic hepatitis and by 8.1% - in patients with alcoholic liver cirrhosis) and total nitrogen monoxide (by 29.6% - in patients with chronic alcoholic hepatitis) with a lower (by 19.7%) level of nitrogen monoxide in patients with alcoholic liver cirrhosis. Dysfunction of the endothelium is accompanied by changes in the hemocoagulation of homeostasis with less (compared with patients without hypertension) antithrombin III activity (by 11.9% - in the combination of chronic alcoholic hepatitis and hypertension) and XIII factor of blood clotting (by 8% - in the combination of chronic alcoholic hepatitis and arterial hypertension, by 10.2% - in the combination of alcoholic cirrhosis of the liver and arterial hypertension) with a significantly higher concentration of D-dimer (by 11.8% - in the combination of alcoholic cirrhosis of the liver and arterial hypertension).

A decrease in the prevalence of genotypes was found -786 TC and -786 CC in the e-NOS gene (T-786C) with increasing frequency of -786 TT genotype in alcoholic liver cirrhosis ( $\chi^2 = 7.02$ ;  $p < 0.01$ ). At the same time, long-term alcohol abuse revealed an association between the -786 TC genotype for the e-NOS gene and the development of alcoholic hepatitis. Polymorphic variants of the PNPLA3 (C10109G), CD 14 (C-159T) genes are not additional risk factors for alcoholic liver disease. Combinations of the TC / CT genotypes for the eNOS / CD14 and TC / CT / GG genes for the eNOS / CD14 / PNPLA3 genes significantly reduce the risk of cirrhotic liver disease, including in the case of prolonged alcohol abuse.

The development of arterial hypertension in patients with alcoholic liver disease is associated with the presence of a homozygous TT genotype for a polymorphic variant of the eNOS gene (T-786C). In this group of patients, the frequency of TT genotype was 46.8%, ST - 41.9% and SS - 11.3%. For patients with alcoholic liver disease without concomitant hypertension, the corresponding frequencies were: TT - 25.7%, CT - 57.1% and SS - 17.2%. It was found that in patients with alcoholic liver disease combined with hypertension by TT genotype

of the polymorphic variant of the e-NOS gene (T-786C) higher levels of ET-1 and sICAM-1 at lower levels of total nitric oxide compared to patients without arterial hypertension. The most probable differences in the indicators of systemic inflammation (IL-10, CRP, TGF $\beta$ 1) and the marker of oxidative stress (8-isoprostane) are characteristic of the TT genotype for the polymorphic variant of the eNOS gene (T-786C) in patients with alcoholic liver disease with hypertension compared with the course of alcoholic liver disease. Hemostasis parameters such as APTT, antithrombin III, D-dimer, spontaneous platelet aggregation and factor XIII were associated with the TT genotype in patients with ACP with hypertension by the polymorphic variant of the eNOS gene (T-786C).

The use of atorvastatin in the complex treatment of patients with alcoholic liver disease (chronic alcoholic hepatitis and alcoholic liver cirrhosis), combined with hypertension, leads to improved endothelial function (decreased levels of endothelin-1, total nitric oxide and sICAM-1); decrease in the intensity of systemic inflammation (confirmed by a decrease in C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-10, transforming growth factor  $\beta$ 1) and oxidative stress (accompanied by a decrease in serum 8-isoprostane and ceruloplasmin) on the background of reduction of dyslipoproteinemia (reducing the level of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerols while increasing the content of high-density lipoprotein cholesterol).

*Key words:* alcoholic liver disease, arterial hypertension, oxidative stress, endothelial dysfunction, systemic inflammation, cytokines, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, treatment, atorvastatin.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Molodtsov VE, Rossokha ZI, Fediv OI, Stupnytska NYa. Analysis of polymorphic options of the *eNOS*, *PNPLA3*, *CD14* genes at alcoholic liver disease. *Practica Medicala*. 2019; 14(2): 134–139.

2. Молодцов ВЄ, Россоха ЗІ, Федів ОІ. Особливості міжгенних та ген-факторних взаємодій у патогенетичних механізмах розвитку алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019; 18(2): 49–57.

3. Молодцов ВЄ, Давиденко ІС, Федів ОІ. Морфологічні особливості печінки при алкогольному гепатиті у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Буковинський медичний вісник*. 2020; 24(1): 90–98.

4. Молодцов ВЄ. Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази. *Буковинський медичний вісник*. 2020; 24(2): 70-78.

5. Молодцов ВЄ. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020; 19(2): 19-27.

6. Молодцов ВЄ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020; 2 (42): 126-132.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

7. Молодцов ВЄ, Федів ОІ. Патогенетичні особливості алкогольної хвороби печінки у хворих з артеріальною гіпертензією. *Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід*: матеріали наук.-практ. конф., 14–15 квіт. 2016 р. Чернівці : Медуніверситет, 2016: 85–86.

8. Молодцов В.Є., Федів О.І. Клінічні особливості алкогольної хвороби печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб* : матеріали наук.-практ. конф., 25–26 квіт. 2017 р. Вінниця : ТОВ «Вінницька міська друкарня», 2017: 51–52.

9. Федів О. І., Молодцов В.Є. Роль поліморфізму гена eNOS у розвитку алкогольної хвороби печінки. *Особливості коморбідного перебігу*

*захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини:* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 5–6 жовт. 2017 р. Чернівці : Медуніверситет, 2017: 120–121.

10. Молодцов В.Є., Федів О.І. Поліморфізм E786C гена ендотеліальної синтази монооксиду нітрогену у хворих на алкогольну хворобу печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Превентивна медицина: реалії та перспектива:* матеріали наук.-практи. конф. з міжнародною участю, 18-19 жовт. 2018 р. Чернівці: Медуніверситет, 2018: 114-116.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) ....	27
1.1 Епідеміологія, етіологія, чинники ризику та деякі аспекти патогенезу алкогольної хвороби печінки, зокрема за її поєднання з артеріальною гіпертензією.....	27
1.2 Сучасні підходи до діагностики коморбідності алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії .....	37
1.3 Вплив поліморфізму генів на розвиток і перебіг алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії.....	42
1.4 Сучасні аспекти лікування алкогольної хвороби печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією .....	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	56
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих .....	56
2.2 Методи дослідження .....	63
2.3. Статистичні методи .....	72
2.4. Забезпечення вимог біоетики.....	74
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ...	75
3.1 Особливості основних клініко-лабораторних синдромів за поєднаного перебігу хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки з артеріальною гіпертензією.....	75
3.2 Морфологічні особливості печінки при різних формах алкогольної хвороби печінки залежно від наявності коморбідної гіпертонічної	

	16
хвороби .....	78
3.3 Показники оксидативного стресу, системного запалення, вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові за поєданого перебігу хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки з артеріальною гіпертензією .....	104
3.4 Показники функціонального стану ендотелію та системи гемостазу за поєданого перебігу хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки з артеріальною гіпертензією .....	108
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ <i>eNOS</i> , <i>PNPLA3</i> , <i>CD14</i> ПРИ АЛКОГОЛЬНІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ .....	112
4.1 Оцінка частоти генотипів поліморфізму гена <i>eNOS</i> (rs2070744), гена <i>PNPLA3</i> (rs738409) та гена <i>CD 14</i> (rs2569190) при алкогольній хворобі печінки .....	112
4.2 Особливості міжгенних та ген-факторних взаємодій у патогенетичних механізмах розвитку хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки.....	118
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ АЛКОГОЛЬНІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ T786C ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ НО-СИНТАЗИ.....	127
РОЗДІЛ 6 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ ПРИ ПОЄДНАННІ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.....	132
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	139
ВИСНОВКИ.....	155
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	160
ДОДАТКИ.....	202



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І  
ТЕРМІНІВ**

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АлАт	-	аланінамінотрансфераза
АПТЧ	–	активований парціальний тромбoplastиновий час
АПФ	-	ангіотензинперетворювальний фермент
АсАт	-	аспартатамінотрансфераза
АТ	–	артеріальний тиск
АТ III	–	антитромбін III
АХП	-	алкогольна хвороба печінки
АЦП	-	алкогольний цироз печінки
ГГТП	-	гамма-глутамілтранспептидаза
ГХ	-	гіпертонічна хвороба
ЕД	–	ендотеліальна дисфункція
ЕТ-1	–	ендотелін-1
ІІ	–	інтерлейкін
ІМТ	–	індекс маси тіла
ЛПВЩ	–	ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	-	ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїни низької щільності
ЛФ	-	лужна фосфатаза
НАЖХП	–	неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	–	неалкогольний стеатогепатит
ПЗО	–	практично здорові особи
ПЧ	–	протромбіновий час
СРБ	–	С-реактивний білок
ТГ	–	тригліцероли
ТФРβ <sub>1</sub>	–	трансформувальний фактор росту β <sub>1</sub>
ТЧ	–	тромбіновий час

Ф XIII	–	XIII фактор згортання крові
ФНПа	–	фактор некрозу пухлин- $\alpha$
ХС	–	холестерин
ХАГ	-	хронічний алкогольний гепатит
ЦП	–	церулоплазмін
ЧРП	–	час рекальцифікації плазми
$\alpha_2$ -МГ	–	$\alpha_2$ -макроглобулін
HbA1c	–	глікозильований гемоглобін
eNOS	-	ендотеліальна NO-синтаза
sICAM-1	-	розчинна молекула міжклітинної адгезії-1
NO	-	монооксид нітрогену
PNPLA3	-	пататин-подібний домен, що містить фосфоліпазу

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Залежність від вживання алкоголю є актуальною медико-соціальною проблемою як в Україні, так і в провідних країнах світу. За даними ВООЗ, середній світовий показник вживання алкогольних напоїв складає 6,1 літрів на особу на рік, а в Україні цей показник є одним із найвищих у світі (15,6 літрів на особу на рік). Водночас щорічно від алкогольної залежності у світі помирає близько 2,5 мільйонів людей, в Україні – понад 40 тис. Людей [19, 171, 193]. Тяжке епізодичне або регулярне вживання алкоголю (60 г чистого етанолу і більше) пов'язано з розвитком хвороб серцево-судинної системи [30], органів травлення, онкологічних захворювань і травм [125, 322].

Алкогольна хвороба печінки (АХП) є одним із основних захворювань печінки, пов'язаних із високим рівнем смертності [47, 117, 118, 119, 262, 263]. Більше ніж у 80-90% осіб, які вживають алкоголь, розвивається стеатоз печінки і тільки у 20-40% з них виникають більш тяжкі форми АХП, зокрема алкогольний стеатогепатит, фіброз та цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома [77].

Одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи у світі є артеріальна гіпертензія (АГ), есенціальна форма якої становить близько 85-90% [310, 352, 354]. Підвищений рівень артеріального тиску (АТ) відзначається у 30% дорослих людей [155]. На даний час у всьому світі зареєстровано більше 1 млрд. хворих на АГ. До 2025 року передбачається збільшення кількості пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) до 1,5 млрд. [228]. В Україні третина населення страждає на ГХ [48].

Вживання великої кількості алкоголю або абстинентний синдром часто супроводжується підвищенням артеріального тиску, яке може призвести до ураження органів-мішеней (гіпертонічна енцефалопатія, гостре порушення мозкового кровообігу, гострий коронарний синдром, гостра серцева недостатність, розшаровуюча аневризма аорти) [17].

Основним напрямком лікування і профілактики АХП, незалежно від стадії захворювання, є тривале утримання від вживання алкоголю. Кортикостероїди забезпечують короткочасне покращання виживання приблизно у половини хворих з тяжкою формою хронічного алкогольного гепатиту (ХАГ), а довготривале виживання пов'язане з тяжкістю основного захворювання печінки і залежить від утримання від вживання алкоголю. Загальні терапевтичні заходи у пацієнтів із АХП полягають у стаціонарному лікуванні ускладнень, лікуванні синдрому відміни алкоголю, моніторингу супутньої інфекційної патології та її ранній ефективній терапії антибіотиками, додаванні в схеми лікування глюкокортикостероїдів, гепатопротекторів, пентоксифіліну, антиоксидантів, пробіотиків і лікуванні основного розладу, пов'язаного із зловживанням алкоголю [32, 53, 97, 107, 131, 238, 305, 349].

Отже, актуальність обраної теми обумовлена необхідністю дослідження особливостей патогенезу АХП за її поєднання з есенціальною АГ з метою визначення тактики ведення хворих із зазначеною коморбідністю. Існуючі схеми лікування недостатньо ефективні, у зв'язку з чим необхідною є розробка нових методів і схем таргетної терапії АХП, особливо за її коморбідності з АГ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер держреєстрації 0112U003546). Автор – виконавець фрагмента НДР.

**Мета дослідження:** встановити клінічно-патогенетичні особливості алкогольної хвороби печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією, на підставі чого покращити діагностику та удосконалити алгоритм лікування

зазначеної коморбідної патології шляхом додавання до лікувального комплексу аторвастатину.

**Задачі дослідження:**

1. З'ясувати особливості основних клініко-лабораторних синдромів та патоморфологічних змін за поєднаного перебігу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки із артеріальною гіпертензією.

2. Дослідити показники оксидативного стресу (8-ізопростан та церулоплазмін (ЦП)), системного запалення (С-реактивний білок (СРБ), фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП $\alpha$ ), інтерлейкін-10 (ІЛ-10), трансформувальний фактор росту- $\beta$ 1 (ТФР $\beta$ 1)), вуглеводного обміну, ліпідного спектра крові, функціонального стану ендотелію та системи гемостазу у хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану з артеріальною гіпертензією.

3. Визначити дистрибуцію генотипів поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтази (eNOS) (rs2070744), пататин-подібного домену, що містить фосфоліпазу білка-3 (PNPLA3) (rs738409), CD 14 (rs2569190) та провести аналіз комбінації генотипів при алкогольній хворобі печінки (алкогольному гепатиті та алкогольному цирозі печінки).

4. Встановити роль оксидативного стресу, системного запалення, ендотеліальної дисфункції та порушень системи гемостазу у розвитку та прогресуванні алкогольної хвороби печінки на тлі артеріальної гіпертензії залежно від поліморфізму гена eNOS (T-786C).

5. Оцінити ефективність включення аторвастатину в комплексне лікування у хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану з артеріальною гіпертензією, шляхом дослідження його впливу на функціональний стан ендотелію, системне запалення, показники вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, вміст церулоплазміну та 8-ізопростану в крові.

*Об'єкт дослідження:* алкогольна хвороба печінки, поєднана з артеріальною гіпертензією.

*Предмет дослідження:* особливості клінічного перебігу, генотипи обраних генів, показники функціонального стану печінки, про- та антиоксидантної систем, функціонального стану ендотелію, системного запалення, ендогенної інтоксикації, вуглеводний обмін та ліпідний спектр крові.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, молекулярно-генетичні, лабораторні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні та морфологічні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнено наукові дані, що для хворих на алкогольну хворобу печінки (алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки), поєднану із артеріальною гіпертензією, характерними є більша вираженість клініко-лабораторних синдромів та морфологічних змін печінки порівняно із пацієнтами без супутньої артеріальної гіпертензії.

Уточнено наукові дані про поглиблення системного запалення, оксидативного стресу, ендотоксемії, дисліпопротеїнемії, ендотеліальної дисфункції та порушень системи гемостазу за поєднання алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії.

Виявлено зниження частоти розповсюдження генотипів -786 TC та -786 CC за геном e-NOS (T-786C) при збільшенні частоти -786 TT генотипу при алкогольному цирозі печінки. Водночас при тривалому зловживанні алкоголем встановлена асоціація між -786 TC генотипом за геном e-NOS та розвитком алкогольного гепатиту. За наявності комбінації генотипів TC/CT за генами eNOS/CD14 та TC/CT/GG за генами eNOS/CD14/PNPLA3 знижується ризик циротичного ураження печінки, у тому числі у випадку тривалого зловживання алкоголем.

Вперше встановлено, що розвиток артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки асоційований із наявністю гомозиготного генотипу TT за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C). З'ясовано, що для хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану з артеріальною гіпертензією у випадку наявності генотипу TT за поліморфним варіантом

гена e-NOS (T-786C) характерними є більш виражені ендотеліальна дисфункція, системне запалення, оксидативний стрес та зміни в показниках системи гемостазу.

Доповнено наукові дані про використання аторвастатину впродовж трьох місяців у комплексному лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки (хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), поєднану із артеріальною гіпертензією, що сприяє покращанню функціонального стану ендотелію (зниження вмісту ендотеліну-1 (ET-1), загального монооксиду нітрогену (NO) та розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 (sICAM-1)); зниженню інтенсивності системного запалення (підтверджувалося зниженням вмісту СРБ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-10, ТФР- $\beta$ 1) та оксидативного стресу (супроводжувалося зменшенням вмісту 8-ізопростану та ЦП в сироватці крові) на тлі зменшення проявів дисліпопротеїнемії (зниження рівня загального холестеролу (ХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеролів (ТГ) за одночасного зростання вмісту ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)).

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначення генотипів поліморфного варіанта гена eNOS (T-786C) дає можливість спрогнозувати розвиток артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки, що асоціюється із наявністю гомозиготного генотипу TT. Нижчий ризик циротичного ураження печінки, у тому числі у випадку тривалого зловживання алкоголем, можна спрогнозувати за допомогою визначення комбінації генотипів TC/CT за генами eNOS/CD14 та TC/CT/GG за генами eNOS/CD14/PNPLA3.

Встановлено, що підвищення рівня сироваткового заліза, трансферину у хворих на алкогольну хворобу печінки та вірогідно більший вміст трансферину за поєданого перебігу алкогольного цирозу печінки з артеріальною гіпертензією може бути додатковим маркером алкогольного ураження печінки.

Запропоновано спосіб лікування алкогольної хвороби печінки (алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), поєднаної із артеріальною гіпертензією шляхом додаткового призначення до комплексної терапії аторвастатину по 20 мг 1 раз на добу впродовж 3 місяців для усунення проявів ендотеліальної дисфункції, зниження інтенсивності системного запалення, оксидативного стресу та покращення ліпідного спектру крові.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (КНП Миколаївської міської ради «Міська лікарня №1», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», КНП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»), що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості діагностики та ефективності лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної із артеріальною гіпертензією.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Сумського державного університету, Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми. Усі клінічні обстеження хворих та практично здорових осіб, у тому числі опитування, огляд, розробка та заповнення формалізованих карт історій хвороби, науковий аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних та інструментальних досліджень, обґрунтування методів лікування виконані самостійно. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Самостійно здійснювалася підготовка матеріалів до



друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз та узагальнення, впровадження у навчальний процес та клінічну практику. У наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих спільно із співавторами, участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Молекулярно-генетичні дослідження проведені З.І.Росохою в ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» за безпосередньої участі автора. Морфологічні дослідження здійснені на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету професором І.С. Давиденко.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження оприлюднено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці, 22-23 жовтня 2015 року); науково-практичній конференції «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (Чернівці, 14-15 квітня 2016 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Дефіцит вітаміну D та йоду: вплив на здоров'я та старіння людини» (Чернівці, 21-22 квітня 2016 року); науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 25-26 квітня 2017 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 5-6 жовтня 2017 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці, 18-19 жовтня 2018 року); науково-практичній конференції «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта» (Полтава, 7-8 листопада 2018 року).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць: 5 статей (2 – одноосібні) у фахових наукових виданнях України; 1 стаття в іноземному періодичному виданні, 4 тез доповідей у матеріалах з’їздів, конгресів та конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 213 сторінках, ілюстрована 41 таблицею та 29 рисунками, складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 367 наукових праць (126 – кирилицею та 241 – латиницею), додатків. Список використаних джерел та додатки викладено на 54 сторінках.

## РОЗДІЛ 1

АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ:  
ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА  
ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

## 1.1. Епідеміологія, етіологія, чинники ризику та деякі аспекти патогенезу алкогольної хвороби печінки, зокрема за її поєднання з артеріальною гіпертензією

Алкогольна хвороба печінки (АХП) охоплює цілий спектр розладів, починаючи від жирового гепатозу (на цій стадії жир накопичується в паренхімі печінки), прогресуючи з часом до алкогольного гепатиту (на цій стадії спостерігається запалення клітин печінки), завершуючись алкогольним цирозом, який є останньою (незворотною) формою пошкодження печінки, пов'язаного зі споживанням алкоголю [215, 296, 351]. У розвитку АХП відіграють роль різноманітні фактори, зокрема чинники зовнішнього середовища, генетичні, метаболічні, екологічні та імунологічні.

Алкоголь є найбільш вживаним наркотичним засобом у всьому світі та в Україні. Поширеність алкогольної хвороби печінки є найвищою в європейських країнах. У США він є основною причиною захворювань печінки. Його споживає 61% американського населення, серед якого від 10 % до 12 % - люди, які зловживають алкогольними напоями [296]. В Україні щороку від зловживання алкоголю помирає близько 40 тис. Осіб, серед яких біля 25,0% випадків – це летальні алкогольні отруєння, пов'язані з вживанням спиртних напоїв підпільного виготовлення; 25,0% – серцеві напади, причиною яких стало непомірне вживання алкоголю; 50,0% припадає на інші захворювання і нещасні випадки, що відбулися через вживання алкоголю [171].

Переконаливо доведені гепатотоксичні властивості алкоголю та визначені його безпечні дози щодо розвитку АХП [97]. Щоденне вживання

30-50 грамів алкоголю впродовж п'яти років може спричинити АХП. Стеатоз спостерігається у 90% пацієнтів, які п'ють понад 60 г / добу, а цироз – у 30% осіб з тривалим споживанням більше 40 г / добу. [296].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ розрізняють «небезпечну» і «шкідливу» моделі вживання алкоголю, а також епізодичне вживання алкоголю у великій кількості і алкогольну залежність. Небезпечне вживання алкоголю – це модель вживання алкоголю, що збільшує ризик спричинення шкоди за умови постійного вживання алкоголю. Шкідливе вживання алкоголю – модель вживання алкоголю, яка призводить до здійснення шкоди здоров'ю (фізичному або психічному). Епізодичним вживанням алкоголю у великій кількості вважається більше 60 г чистого спирту за добу. За алкогольної залежності факт наявності АХП діагностується практично у всіх пацієнтів [43].

Зазвичай 95% абсорбованого етанолу метаболізується в печінці [324]. Відомі три основні метаболічні системи, які беруть участь в окиснювальному метаболізмі етанолу в ацетальдегід, а саме: система цитоплазматичної алкогольдегідрогенази гепатоцитів, що окислює етанол в ацетальдегід з використанням нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД<sup>+</sup>); ферменти цитохрому P450 2E1 (CYP2E1), які перед екскрецією перетворюють хімічні молекули в полярні метаболіти; система каталазного ендоплазматичного ретикулуму, що ґрунтується на коферменті нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфату (НАДФ) [77, 238].

Чинниками ризику розвитку АХП є жіноча стать [232], поліморфізм генів ферментів, що беруть участь у метаболізмі етанолу [39], порушення надходження і транспорту поживних речовин [126], інфікування гепатотропними вірусами [225], підвищення токсичності медикаментозних препаратів та інших ксенобіотиків [169].

Основними механізмами розвитку АХП вважаються: пошкодження мембран гепатоцитів, порушення ультраструктури мітохондрій, зменшення забезпечення киснем і продукції енергії, необхідних для нормальної

життєдіяльності клітин; порушення окисно-відновних процесів («оксидативний стрес»); метаболічні та імунологічні порушення; запалення; інтенсифікація процесів фіброгенезу, особливо у III зоні; підсилення утворення колагену; стимуляція канцерогенезу; порушення процесів детоксикації (орнітинового циклу) [97, 306].

Зловживання алкоголем супроводжується збільшенням експресії стерол-регуляторних зв'язувальних білків (SREBP-1c) і зменшенням експресії рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ). Це призводить до підсилення синтезу та пригнічення окислення жирних кислот. Збільшення синтезу жирних кислот є також наслідком індукції активності ацетил-КоА карбоксилази та опосередкованого пригніченням АМФ-активованої протеїнкінази зменшення активності карнітин-пальмітоїлтрансферази-1. Окрім порушення  $\beta$ -окислення жирних кислот в мітохондріях, однією з причин розвитку алкогольного стеатозу є модулювання етанолом індукованого гіпоксією фактора 1 (HIF-1) та індукційної синтази монооксиду нітрогену (iNOS) [77].

У розвитку АХП важливою є також роль ліпіну-1, експресія якого у гепатоцитах збільшується під впливом етанолу за одночасного блокування його ядерної транслокації, що пригнічує  $\beta$ -окислення жирних кислот, спричиняючи розвиток алкоголь-індукованого стеатозу печінки [358]. З ним також асоційоване зменшення секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що опосередковується збільшенням вмісту ліпіну-1 при АХП [154].

У сукупності етанол та ацетальдегід сприяють накопиченню ліпідів у печінці, пригнічуючи деградацію ліпідів шляхом супресії активності автофагії, дисфункції мітохондрій та ліпосом, порушення  $\beta$ -окислення та секреції ліпідів, а також підсилення ліпогенезу в печінці [51, 289].

Останні дані підтверджують важливу роль у патогенезі АХП дисфункції жирової тканини, яка, як відомо, бере участь у регуляції імунітету та запалення. Вживання алкоголю підсилює ліполіз жирової тканини і

перешкоджає поглинанню циркулюючих вільних жирних кислот жировою тканиною [365]. Результатом цього є збільшення рівня циркулюючих неестерифікованих жирних кислот і накопичення їх у печінці з розвитком стеатозу [264, 295]. Дослідження показали, що алкоголь опосередковує окислювальний стрес, запалення та загибель клітин у жировій тканині, а тяжкість АХП корелює із запаленням жирової тканини [295]. Зловживання алкоголем також впливає на продукцію адипокінів, призводячи до збільшення рівня лептину, прозапального та профіброгенного адипокіну, що спричиняє запалення жирової тканини та печінки [11, 282]. Гостре та помірне споживання етанолу призводить до збільшення рівня адипонектину (протизапальний адипокін, який пригнічує вироблення ФНП $\alpha$  в клітинах Купфера) в сироватці крові, тоді як хронічне зловживання алкоголем його знижує [333]. Отже, ці дані підтверджують, що жирні кислоти, прозапальні цитокіни та адипокіни, отримані з жирової тканини, впливають на розвиток АХП [81, 266, 289].

Алкоголь і ендотоксини стимулюють клітини Купфера, що продукують цитокіни і вільні радикали, внаслідок чого підсилюється лейкоцитарна інфільтрація і активується процес запалення в печінці з можливим формуванням гепатиту [265]. При цьому підсилюється оксидативний стрес із збільшенням вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів (малонового альдегіду і 4-гідроксиноненалу) та окиснювальної модифікації білків [26, 92, 297]. Модифіковані білки є антигенами для активування адаптивної імунної відповіді з накопиченням Т- і В-клітин в печінці [76].

Характерною ознакою АХП є інфільтрація паренхіми печінки нейтрофілами і макрофагами, що зумовлена активуванням вродженого імунітету етанолом, з наступним підвищенням продукції прозапальних цитокінів і хемокінів [29, 74, 265]. Присутність нейтрофілів впливає на тяжкість перебігу алкогольного гепатиту. Приплив циркулюючих нейтрофілів до печінки обумовлений підвищенням експресії міжклітинної молекули адгезії-1 (ICAM-1) на поверхні нейтрофілів та експресії E-

селектину на синусоїдальних ендотеліальних клітинах під впливом етанолу [289]. Водночас міграцію нейтрофілів та інфільтрацію ними пошкоджених тканин печінки спричиняє також секреція хемокинів (CXCL1, CCL2 та CXCL8), що виділяються клітинами Купфера та зірчастими клітинами печінки [153, 355]. Активні форми кисню (АФК) з нейтрофілів, а також ІЛ-1 $\beta$  і TNF $\alpha$  з клітин Купфера призводять до апоптозу гепатоцитів та виникнення локального запалення [356].

Сливка Н.А. та ін. встановили, що при АХП мають місце прояви ендотеліальної дисфункції (підтверджується зниженням рівня монооксиду нітрогену в крові та зменшенням відсотка приросту діаметра плечової артерії за даними тесту Целермаєра-Соренсена), вираженість якої залежить від ступеня тяжкості портальної гіпертензії [98]. Іншими авторами при CCl<sub>4</sub>-індукованому експериментальному цирозі печінки встановлено збільшення концентрації стабільного метаболіту монооксиду нітрогену NO<sub>2</sub><sup>-</sup> в крові та її зменшення в печінці, що супроводжувалося зменшенням вмісту ендотеліальної NO-синтази та наростанням індукцибельної NO-синтази на тлі зростання продукції цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ФНПа [67]. Водночас встановлена залежність між ступенем порушення функціонального стану печінки і динамікою змін концентрації вазоактивних сполук, що впливають на ендотелій судин, а саме між вмістом ендотеліну-1, фактора фон Віллебранда, антитромбіну III та Д-димеру [94]. Дисбаланс між вазоконстрикторними та вазодилатуючими факторами (недостатньою активністю NO в ренальних структурах) відіграє важливу роль у виникненні ренальної дисфункції у хворих на цироз печінки [38].

Хухліною О.С. та ін. встановлено, що при гіпертонічній хворобі на тлі неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння поглиблення недостатності функцій ендотелію є важливою ланкою патогенезу судинних розладів, зокрема зростання показників судинного опору в басейні загальної печінкової артерії, що компенсується гіперпродукцією NO і призводить до вазодилатації венозної ланки печінкового кровообігу, сприяє розвитку

венозного стазу, сладжу формених елементів крові, створює умови до тромбоутворення. Зазначені зміни призводять до хронічного персистування стану «ішемії реперфузії» печінки і підсилення процесів ушкодження ендотелію і гепатоцитів та прогресуванню неалкогольного стеатогепатиту [113, 115]. Доведено також, що за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту із хронічною хворобою нирок I—II стадії зростає інтенсивність оксидативного стресу, що супроводжується раннім розвитком ендотеліальної дисфункції на тлі зниження вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого, активностей супероксиддисмутази, глутатіонзалежних ферментів [114].

При АХП розвивається також гіпоксія внаслідок дисфункції мітохондрій з виникненням дисбалансу між потребами гепатоцитів в енергії і продукцією енергії в системі мітохондріального окислювального фосфорилування та компенсаторного активування сукцинатоксидазної ланки дихального ланцюга. Метаболізм алкоголю супроводжується швидким виснаженням запасів НАД<sup>+</sup> за участі алкоголь-дегідрогенази та ацетальдегід-дегідрогенази, підвищенням проникності стінки кишечника із збільшенням надходження ендотоксинів бактерій у кров, наростанням відповідної імунної відповіді, активності гепатоцитів та інших клітин печінки із супутнім підвищенням споживання ними кисню. Водночас істотно знижується здатність мітохондрій до утворення АТФ [64].

Зловживання алкоголем спричиняє порушення мікробіоценозу кишечника з розвитком надлишкового бактеріального росту [20, 28, 93, 144, 145, 305] та збільшенням його проникності [68-70]. Водночас відбувається транслокація ліпополісахаридів (LPS) бактерій з кишечника в печінку через порталну вену [76], що активує toll-like receptor 4 (TLR4) у клітинах Купфера і зірчастих клітинах печінки, індукуючи продукцію прозапальних цитокінів і медіаторів (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  і АФК) з наступним розвитком запалення [216]. Під впливом алкоголю знижується також активність протеасом за підвищеної експресії ІЛ-8 у гепатоцитах [76].



Експозиція етанолу збільшує в гепатоцитах продукцію позаклітинних везикул (екзосом), що містять різні макромолекули (білки, рибонуклеїнові кислоти і т.ін.) [276]. Вивільнення екзосом опосередковується активацією каспази-3 у пошкоджених гепатоцитах [346]. Індуковані етанолом позаклітинні везикули містять ліганд CD40, який стимулює макрофаги [346], та мітохондріальну дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК), що згодом спричиняє АХП внаслідок активації TLR9 [163, 198]. Продемонстровано, що вивільнені з гепатоцитів екзосоми горизонтально переносять miR-122 в моноцити [277], а також містять білок теплового шоку 90 (Hsp90), який підсилює вироблення хемотаксичного білка моноцитів (MCP-1) у макрофагах і зменшує кількість макрофагів M2 при АХП [313]. Крім того, оброблені етанолом моноцити людини виділяють позаклітинні везикули, що містять miR-27a, які поляризують інтактні моноцити до макрофагів M2. Поляризовані макрофаги M2 мають підвищений вміст ІЛ-10, трансформуючого фактора росту- $\beta$  та виявляють фагоцитарну активність [312]. Отже, при АХП екзосоми, що вивільняються з пошкоджених гепатоцитів та моноцитів, регулюють запалення печінки, модулюючи активацію та поляризацію макрофагів [289].

Незважаючи на те, що гепатоцити мають виражену здатність до регенерації після пошкодження печінки, при АХП суттєво погіршується регенеративна здатність гепатоцитів [84]. Порушення регенерації гепатоцитів пов'язане з несприятливим прогнозом у хворих на ХАГ [185]. Відомо, що ІЛ-1 має здатність пригнічувати регенерацію печінки, а його вміст при АХП підвищується [218]. Пригнічення передачі сигналів ІЛ-1 антагоністом рецептора ІЛ-1 супроводжується відновленням регенеративної здатності печінки при алкогольному стеатогепатиті [299]. Регенерації печінки сприяє також ІЛ-22 [307]. Зважаючи на це, призначення ІЛ-22 та пригнічення ІЛ-1 можуть бути прийнятними терапевтичними стратегіями не тільки для гальмування запалення, але й для сприяння регенерації при АХП [289].

Активування зірчастих клітин печінки (основного джерела відкладання позаклітинного матриксу) внаслідок пошкодження гепатоцитів на тлі виражених порушень їх регенерації супроводжується розвитком фіброзу [241]. Фіброгенез стимулюється ацетальдегідом напряму шляхом збільшення експресії колагену у зірчастих клітинах печінки [320], які можуть також активуватися нейтрофілами і активованими клітинами Купфера через різноманітні профіброгенні медіатори (трансформаційний фактор росту  $\beta$ , тромбоцитарний фактор росту, інтерлейкін-8, ангіотензин II і лептин [150]).

Прогресування фіброзу впродовж індукованого етанолом хронічного запалення спричиняє прогресуюче заміщення паренхіми печінки на рубцеву тканину з порушенням метаболічної та гомеостатичної функцій печінки [292, 334]. Зрештою, розвиваються важкі ускладнення (гепатоцелюлярна карцинома і портальна гіпертензія) [3, 88, 203, 366].

Значимою проблемою є можливе загострення АХП у хворих на інші попередні хронічні захворювання печінки, зокрема на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), що часто трапляється у пацієнтів з ожирінням [89, 180, 235, 267, 337]. У цьому контексті цікаво, що подібно до АХП, ожиріння та супутні захворювання спричинені окислювальним стресом з утворенням вільних радикалів і активних форми кисню [220, 260, 337].

За коморбідності цирозу печінки та кардіоміопатії спостерігається гіперактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з надмірною кількістю реніну, розбалансування у системі місцевих ендотелійзалежних сполук із підвищеною продукцією ендотеліну-1, а також збільшення вироблення мозкового натрійуретичного пептиду. Усе це в комплексі зумовлює токсичне ураження серця з виникненням систолічної і діастолічної дисфункцій та перевантаження серця об'ємом крові [4, 7, 109, 111].

Беручи до уваги високу частоту зловживання алкоголем та гіпертонічної хвороби, а також потенціальний зв'язок між вживанням алкоголю та іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань, можна передбачити, що між цими станами існує патофізіологічний зв'язок.

Гіпертонія чітко пов'язана зі способом життя, що підтверджується зниженням артеріального тиску за різних його модифікацій (зменшення маси тіла, фізична активність та зміни в харчуванні). Патофізіологія атеросклерозу та первинної гіпертензії є складною і не до кінця з'ясованою [290].

Hering et al. Встановили, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою вихідна м'язова симпатична нервова активність (МСНА) є суттєво підвищеною у порівнянні зі здоровими особами [207]. Водночас алкоголь спричиняє підвищення частоти серцевих скорочень у спокої та МСНА порівняно з плацебо [166]. В осіб із нормальним артеріальним тиском алкоголь не асоціювався із змінами артеріального тиску, хоча МСНА збільшувалася. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою спостерігалось протилежне – алкоголь асоціювався зі значним підвищенням артеріального тиску, але ніякого впливу на МСНА не спостерігалось [207]. Доведено також, що алкоголь суттєво пов'язаний із підвищенням артеріального тиску [205], а вплив зловживання алкоголем є додатковим до впливу ожиріння [152] і може відрізнятися у чоловіків і жінок (щотижневе істотне вживання алкоголю підвищувало ризик гіпертонії у жінок, але не у чоловіків) [254].

Ji et al. встановлено, що алкогольна залежність суттєво пов'язана з підвищенням як систолічного, так і діастолічного тиску, причому відношення шансів (OR) було тим вище, чим більше алкоголю споживали пацієнти із вперше діагностованою гіпертонічною хворобою [224]. Інші автори не виявили статистично значущого збільшення ризику розвитку гіпертонії серед чоловіків, які споживали алкоголь у малій чи помірній кількості. Однак вони встановили істотне збільшення ризику при вираженому зловживанні алкоголем, оскільки відносний ризик (RR) становив 1,61 (СІ 1,38-1,87,  $p < 0,001$ ). Серед жінок легке вживання алкоголю характеризувалось із значно меншим ризиком розвитку артеріальної гіпертензії (RR 0,87; 95% ДІ 0,82-0,92;  $p < 0,001$ ), значущим зв'язком між АГ та помірним споживанням алкоголю та суттєво підвищеним ризиком АГ при інтенсивному споживанні алкоголю, яке складало щонайменше 31 г / день (RR 1,19; 95% ДІ 1,07-1,32;

$p < 0,002$ ) [161]. Puddleley et al. заперечують протективний ефект легкого споживання алкоголю у жінок [302]. Повідомляється також про те, що вживання алкоголю у другій половині дня пов'язано із підвищенням АТ у денний час та зниженням нічного артеріального тиску, але не призводить до суттєвих змін 24-годинного артеріального тиску [227].

Недавній мета-аналіз з 2865 учасниками в 36 інтервенційних випробуваннях тривалістю від 7 днів до 2 років не показав змін АТ у тих, хто випивав  $\leq 2$  напоїв на день ( $\leq 24$  г алкоголю на день). Однак АТ знизився на 5,5 / 4,0 мм рт.ст., коли учасники дослідження, які споживали  $\geq 6$  напоїв на день, зменшили споживання алкоголю на 50%. Водночас відзначена наявність сильної асоціації доза-реакція для початкового вживання алкоголю незалежно від тривалості кожного судового розгляду [309]

Патофізіологія взаємозв'язку між споживанням алкоголю та кров'яним тиском є багатофакторною. Запропоновані різні механізми цього взаємозв'язку. Найбільш явним є вплив алкоголю на вміст холестеролу в крові, а отже, і на розвиток атеросклерозу. Деякі автори вважають, що це пояснює можливе зменшення АТ серед споживачів невеликої кількості алкоголю [227]. Можливими механізмами асоціації вживання алкоголю з підвищенням артеріального тиску є дисфункція ендотелію, внутрішньоклітинне накопичення кальцію, стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищена симпатична активність, звуження судин та підвищений окислювальний стрес [188, 214, 259, 302, 348]. Wakabayashi et al. Вважають, що етанол безпосередньо впливає на артеріальний тиск, мобілізуючи як внутрішньо-, так і позаклітинний кальцій, і отже, одночасно має два протилежні ефекти. Також алкоголь негативно впливає на ендотелійзалежну вазодилатацію, опосередковану монооксидом нітрогену, та на гіперполяризуючий фактор, що вивільняється з ендотелію [348].

Окоїе et al. зазначають, що більшість досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку есенціальної артеріальної гіпертензії серед пацієнтів, які зловживають алкоголем, незалежно від статі. Серед тих, хто

споживає низькі та помірні кількості алкоголю, ризик АГ може не бути значно підвищеним. Можна припустити, що споживання невеликої кількості алкоголю може бути навіть захисним щодо АГ. До кінця не вивченим залишається патогенез АГ на тлі вживання алкоголю. Важко також оцінити вплив алкоголю на розвиток вторинної артеріальної гіпертензії. Захворювання нирок, цукровий діабет, обструктивне апное сну, гіперкортицизм та гіпертиреоз є найпоширенішими причинами вторинної АГ [290].

Отже, на даний час існує мало даних про зв'язок між алкогольною хворобою печінки та артеріальною гіпертензією. Враховуючи високу поширеність як вживання алкоголю, так і гіпертонії, а також можливий зв'язок артеріальної гіпертензії з іншими факторами серцево-судинного ризику, зв'язок між ними є ймовірним. Пошук цього зв'язку може виявитися життєво важливим, оскільки заходи, спрямовані на боротьбу із зловживанням алкоголем, можуть бути ефективними щодо артеріальної гіпертензії, а згодом і щодо захворюваності на серцево-судинну патологію та смертності від неї.

## 1.2. Сучасні підходи до діагностики коморбідності алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії

З метою виявлення зловживання алкоголем і алкогольної залежності можуть використовуватися кількісні анкети і ретроспективні щоденники.

Як опитувальник першої лінії рекомендований тест «CAGE», в якому кожній позитивній відповіді на 4 питання присвоюється 1 бал. Наявність 2 і більше балів свідчить про приховану або явну пристрасть до алкоголю (чутливість тесту – 66%, специфічність – 91,4%) [64].

Однак «золотим стандартом» залишається розроблений BOOЗ у 1982 році опитувальник The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), що містить 10 запитань, які досліджують вживання (1-3), залежність (4-6), а також проблеми, пов'язані з алкоголем (7-10). Вона має добру чутливість і

специфічність в клінічних умовах. Також були розроблені її коротші версії, зокрема AUDIT C з трьома першими запитаннями AUDIT, яка є надійною щодо скринінгу «ризикованого вживання» [41, 116].

Використання біопсії печінки для діагностики АХП є дискусійним. Біопсія печінки є інвазивною процедурою з високим ризиком ускладнень, тому вона є показаною не для всіх пацієнтів з підозрою на АХП, а тільки хворим з агресивними її формами, зокрема з тяжким стеатогепатитом, що потребує специфічної терапії кортикостероїдами або пентоксифіліном, а також у хворих з іншими кофакторами [279]. Характерними є такі морфологічні зміни при АХП: стеатоз з переважанням макровезикул, пов'язаних або непов'язаних із сукупністю макро-мікро-пухирців; балонна дистрофія гепатоцитів, запальний інфільтрат, який виявляється переважно в часточках; різний ступінь фіброзу та вогнищева деформація, які можуть перейти у фіброз печінки [317]. Оцінка гістологічного дослідження печінки дозволяє покращити прогнозування захворювання [133]. Наявність алкогольного гепатиту, протокового та / або канальцевого холестазу є незалежними чинниками ризику короткострокової смертності [226] і також корелювали з ризиком смерті на ранніх та компенсованих стадіях АХП [239].

Скринінг АХП є нелегким, оскільки велика частка пацієнтів з гістологічними проявами АХП не мають будь-яких клінічних симптомів. Найчастіше для виявлення вживання алкоголю використовуються такі маркери як карбогідрат-дефіцитний трансферин (чутливість – 69%, специфічність – 92%) і гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП) [181, 287].

Якщо активність ГГТП підвищується без підвищення активності сироваткових трансаміназ, то чутливість та специфічність до алкоголь-асоційованого запалення печінки складають більше 70% [137]. Однак підвищена активність ГГТП у сироватці крові також може бути виявлена при холестатичних ураженнях печінки, серцевій недостатності, медикаментозному ураженні печінки та ін., внаслідок чого цей тест втрачає свою специфічність для пізніх стадій АХП [317].

Крім того, майже на всіх етапах АХП, співвідношення активностей АСТ і АЛТ у сироватці крові є більшим за 2. Активність АСТ у сироватці крові  $> 300$  Од/л рідко спостерігається у всіх пацієнтів з АХП та у пацієнтів з цирозом печінки активність трансаміназ сироватки крові може нормалізуватися. Водночас активність АСТ у сироватці крові може постійно зростати навіть за відсутності прийому алкоголю [102, 280]. Отже, співвідношення АСТ/АЛТ не є специфічним і чутливим щодо АХП і вважається непрямим маркером прогресуючого фіброзу [41, 52].

Більш чутливими, ніж трансамінази, є нові маркери, а саме розщеплені каспазою фрагменти M30 і M65 цитокератину 18 (СК18; також відомий як KRT18), що дозволяють більш специфічно виявити апоптотичну загибель гепатоцитів [281, 345]. Примітно, що на противагу рівням M65 та активності АСТ, рівень M30 істотно збільшується під час відмови від алкоголю, що підтверджує специфічну роль апоптозу при АХП [281]. Визначення M65 використовується для проведення точнішої діагностики початкових стадій фіброзу [223].

Для діагностики АХП використовують також неінвазивні тести, діагностична цінність яких є співставною: FibroMaxTest (визначення альфа<sub>2</sub>-макроглобуліну, гаптоглобіну, Апо А<sub>1</sub>, АЛТ, АСТ, ГГТП, ТГ, загального білірубіну, загального холестеролу, глюкози з поправкою на вік і стать), Fibrometer A, Hepascore [13, 14, 179]. FibroMaxTest має 5 алгоритмів для обробки результатів: ActiTest (вірусні гепатити В і С), FibroTest (фіброз), NashTest (неалкогольний стеатогепатит), AshTest (алкогольний гепатит), СтеатоТест (стеатоз) [195, 330]. Висока клінічна значущість зазначеного тесту зумовлена його неінвазивністю, простотою, вірогідністю і можливістю прогнозування ускладнень, у зв'язку з чим він може використовуватися як альтернатива біопсії печінки для первинної діагностики та динамічного спостереження за хворим з метою оцінки стадії фіброзу [268, 347].

Тест на посилений фіброз печінки (ELF – enhanced liver fibrosis) (рівень гіалуронової кислоти в сироватці крові, пептиду проколагену III та

тканинного інгібітора металопротеїназ 1 (TIMP1)) або визначення рівня СК18 (M30) також рекомендують як маркери фіброзу. Визначення вмісту гіалуронової кислоти як компоненту позаклітинного матриксу, найкраще співставляється з гістологією в порівняльних дослідженнях [123, 331].

Надійним інструментом для оцінки фіброзу печінки може бути еластографія (компресійна (якісна) та зсувної хвилі (кількісна)), яка дає можливість отримати об'єктивну інформацію про жорсткість тканини. Крім того, перспективним є використання магнітно-резонансної еластографії для тривимірної оцінки ригідності печінки, але вона на даний час доступна лише в декількох центрах [223].

Еластичність печінки при АХП корелює зі ступенем фіброзу. На пружність печінки впливає не тільки стадія фіброзу, але й запалення, перфузія печінки та балонування гепатоцитів, що є негативними провісниками прогресування захворювання. Пружність печінки слід тлумачити в контексті візуалізаційних, лабораторних та клінічних даних, оскільки вищезазначені умови можуть бути наявними у пацієнтів з АХП. Для точнішої оцінки фіброзу можна використовувати два алгоритми: або пацієнти відмовляються від алкоголю на 1-2 тижні, і ригідність печінки визначається повторно після нормалізації активності трансаміназ або застосовуються пристосовані до запалення граничні значення [280, 317]. У хворих з підвищенням активності АСТ у сироватці крові більше 100 ОД/л підвищену еластичність печінки слід інтерпретувати з обережністю через можливість завищених значень еластографії в результаті накладення алкогольного стеатогепатиту. Водночас, еластичність печінки знижується при абстиненції і збільшується при рецидиві [41].

Стеатоз можна виявити за допомогою ультразвукового дослідження печінки (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ) і магніторезонансної томографії. Серед цих методів УЗД має низьку діагностичну цінність при початковому стеатозі [130], однак разом із клініко-лабораторними дослідженнями допомагає визначити стадію розвитку цирозу печінки [101].



МРТ дозволяє виявити не тільки присутність жиру, але і його кількість. МРТ-спектроскопія дає змогу визначити хімічний склад печінки і метаболічних процесів, які в ній відбуваються. Однак вартість і доступність обмежують їх використання [172, 294].

Завдяки поєднанню транз'єнтної еластографії, сироваткових біохімічних тестів (підвищення рівня білірубину, що є маркером жовтяниці, міжнародне нормоване співвідношення (INR), яке є показником згортання крові, низький рівень сироваткового альбуміну та низька кількість тромбоцитів) та маркерів фіброзу сироватки крові діагностувати алкогольний цироз можна ще до появи симптомів. Однак у більшості пацієнтів алкогольний цироз діагностують, коли у них розвивається клінічна декомпенсація (жовтяниця або асцит), часто на тлі гострого алкогольного гепатиту [317].

Для виявлення у пацієнтів з алкогольним стеатогепатитом високого ризику ранньої одномісячної смертності після госпіталізації були розроблені прогностичні моделі [16, 87, 90, 165, 253, 255]. Дискримінантна функція Maddrey ( $4,6 \times (\text{протромбіновий час пацієнта} - \text{контрольний протромбіновий час у сек}) + \text{рівень білірубину у сироватці крові у мг/дл}$ ) була розроблена першою і використовується найбільше. Епізоди алкогольного гепатиту були визначені як важкі для пацієнтів з оцінкою дискримінантної функції  $\geq 32$ , у яких ризик розвитку одномісячної смертності перевищує 20–30% [253]. Для алкогольного гепатиту були запропоновані й інші прогностичні оцінки, зокрема MELD (Model for End-stage Liver Disease), ABIC (Age, Bilirubin, INR and Creatinine), GAHS (Glasgow alcoholic hepatitis score), в яких вищою є діагностична цінність щодо прогнозування 28-денного і 90-денного результатів [41, 192, 317].

Тісний зв'язок між ранньою еволюцією параметрів функції печінки та короткочасною смертністю призвів до розробки моделі Lille [249] – динамічної оцінки, яка дозволяє ідентифікувати повну, часткову і нульову відповідь на лікування. З кожною відповіддю пов'язаний певний ризик

одномісячної смертності [269]. Поєднання результатів статичної (оцінка дискримінантної функції Maddrey, MELD та ABIC) та динамічної (Lille) бальних систем для хвороб печінки є найбільш ефективним підходом для кращого прогнозування результатів у пацієнтів з алкогольним гепатитом порівняно із статичними або динамічними моделями [251]. Водночас прогнозування континууму ризику смертності може дати можливість точного відбору кандидатів для ранньої трансплантації печінки [317].

### 1.3. Вплив поліморфізму генів на розвиток і перебіг алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії.

Останнім часом приділяється багато уваги генетичним чинникам ризику АХП. Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що декілька генетичних факторів впливають на ступінь тяжкості стеатозу та окисного стресу, цитокіновий профіль, величину імунної відповіді та тяжкість фіброзу, модулюючи схильність до прогресування АХП [183]. Досліджувалися також гени, що кодують основні ферменти, які беруть участь у метаболізмі алкоголю, і білки, залучені у токсичному впливі алкоголю та його метаболітів на печінку, такі як антиоксиданти та прозапальні цитокіни [353]. Вивчено генетичні фактори, що впливають на активність цих ферментів та швидкість метаболізму алкоголю. Варіаціями в швидкості генерації ацетальдегіду, промотора фіброгенезу, можна пояснити відмінності в сприйнятливості людей до АХП від зловживання алкоголем [190]. Хоча поліморфізми в генах, що кодують основні ферменти, які метаболізують алкоголь (алкогольдегідрогеназа, ацетальдегіддегідрогеназа та цитохром P450 2E1), беруть участь у сприйнятливості людини до алкоголізму, їх роль у розвитку АХП залишається суперечливою [367].

Відомо, що варіації пататин-подібного демена, що містить фосфоліпазу 3 (PNPLA3 – patatine-like phospholipase domain-containing protein) впливають на розвиток алкогольного цирозу у хворих, які зловживають алкоголем [76,

292, 315]. Встановлено, що мутація ізолейцину>метіоніну в положенні 148 у гені PNPLA3 (p.1148M, rs738409) є загальним чинником сприйнятливості до пошкодження печінки при алкогольному стеатогепатиті і цирозі печінки [162]. Вважається, що білок PNPLA3 бере участь у перенесенні жирних кислот між фосфоліпідами і лізофосфоліпідами і може бути потужним чинником запалення печінки [332]. Виявлений поліморфізм може бути використаний для виявлення хворих на алкогольну хворобу печінки з високим ризиком несприятливого перебігу захворювання [125]. Подальші дослідження дозволять пояснити роль PNPLA3 та визначити його як мішень для терапії [135, 194, 315].

Генетична схильність до алкогольної хвороби печінки розширила наше розуміння цієї патології. Крім варіацій PNPLA3 спільними для алкогольного та неалкогольного ураження печінки є деякі відповідні поліморфізми генів, зокрема трансмембранного 6 надродинного члена 2 (TM6SF2 – transmembrane 6 superfamily member 2) і гідроксистероїд 17-бета-дегідрогенази 13 (HSD17B13 – hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 13) [129, 162, 339].

Останніми роками спостерігається особливий інтерес до ролі вісі «мікрофлора кишечника – печінка» в патогенезі захворювань печінки, що підтверджує роль вивільнення цитокінів, опосередкованого ендотоксинами, у патогенезі АХП та неалкогольної жирової хвороби печінки [108, 304]. Визначення поліморфізму промоторної ділянки генів, що кодують рецептори ендотоксину, забезпечив дослідників новим набором генів-кандидатів для вивчення. CD14, ліпополісахаридний рецептор, експресований на моноцитах, макрофагах, а нейтрофіли посилюють передачу сигналу з толл-подібного рецептора-4 (TLR4) на рецептор ендотоксину [135]. Носійство поліморфізму цитозину до тимідину в положенні -159 в 5' промоторній ділянці CD14 пов'язане з підвищеною експресією як розчинного, так і пов'язаного з мембраною CD14 [146]. В трьох дослідженнях повідомляється про зв'язок між носієм цього алелю та АХП [164, 222, 271]. Зокрема, у фінській когорті з

381 споживачів алкоголю виявлено, що гомозиготне носійство T алелю асоціювалося з цирозом печінки з OR 4,17 (95% ДІ 1,56–11,16,  $p = 0,005$ ) більше ніж гомозиготи C [222]. Однак такий зв'язок не був підтверджений ні в дослідженнях у Португалії [261], ні в окремому дослідженні у Великобританії, яке також не виявило зв'язку з поліморфізмом TLR4 D299G, про який раніше повідомлялося, що пов'язано з гіпореактивністю на ліпополісахарид [140, 242]. У популяції грецьких пацієнтів із зловживанням алкоголем та алкогольним цирозом печінки встановлений істотний негативний зв'язок з поліморфізмом гена рецептора ендотоксину CD14 (генотип TT) [284]. Водночас результати недавнього метааналізу [360] були непереконливі, тому для підтвердження цих висновків необхідні масштабніші дослідження.

Хоча вплив генетичної схильності до алкогольного гепатиту не є істотним, мутації CYP2E126 і, нещодавно, аналіз транскриптомів були надмірно представлені при алкогольному гепатиті або мали прогностичні наслідки [342]. Пізніше 123-генний прогностичний підпис був ідентифікований із фіксованого біоптата печінки у пацієнтів з тяжкою формою алкогольного гепатиту і це покращило прогнозування виживання без трансплантації разом із моделлю термінальної стадії захворювання печінки. Виявлені генетичні сигнали відповідали патогенезу запалення та оксидативного стресу, проміжного метаболізму та зірчастим клітинам печінки [342].

Для подальшого вивчення молекулярних механізмів гепатоцелюлярної дисфункції при алкогольному гепатиті Argemi et al. Провели нецільове секвенування РНК у печінці з різними фенотипами алкогольної хвороби печінки та виявили, що розвиток алкогольного гепатиту характеризується дефектною активністю продукованих печінкою факторів транскрипції [141]. Зокрема, трансформаційний фактор росту бета-1 (TGF- $\beta$ 1) був основним регулятором транскрипції при алкогольному гепатиті та індукував фетальні ізоформи P2 промотера печінкового ядерного фактора 4a (HNF-4a), що

призводило до дефектної синтетичної та метаболічної функцій печінки. Змінена експресія генів, залежних від HNF-4a, зумовлена епігенетичними явищами [141]. Разом ці висновки підкреслюють вирішальну роль не тільки внутрішньопечінкового запалення, але і також гепатоцелюлярної дисфункції та порушення регенерації в патогенезі алкогольного гепатиту [305].

Вивчення дистрибуції поліморфізму гена дейодинази 1-го типу у хворих на хронічні гепатити та цироз печінки невірусної етіології показало, що носійство AA-генотипу гена DIO1 асоціюється зі зменшенням рівня вільного трийодтироніну в сироватці крові, показника відношення вільного трийодтироніну до вільного тироксину та зі зростанням вмісту вільного тироксину [120].

Важливу роль у розвитку та прогресуванні хвороб печінки та серцево-судинної патології відіграє дисфункція ендотелію, в основі якої лежить дисбаланс між локальним синтезом та розпадом потужних вазоактивних речовин, зокрема монооксиду нітрогену [80]. Відомо, що ген ендотеліальної синтази NO (eNOS) моделює активність ферменту eNOS, що бере участь у синтезі NO шляхом перетворення L-аргініну в L-цитрулін [196].

Роль гена eNOS у розвитку та прогресуванні захворювань печінки відображена в окремих повідомленнях [177, 318]. Зміни активності NO синтази та концентрації NO в крові виявлені в експериментальних моделях хронічних паренхіматозних захворювань печінки [128]. Інші дослідники встановили, що у виникненні гіпердинамічного кровообігу у хворих на цироз печінки важливу роль відіграє збільшення синтезу NO в ендотелії судин печінки [350].

Експресія гену eNOS у хворих на алкогольний гепатит не змінюється, однак виявляється зниження ферментативної активності eNOS, ймовірно, внаслідок пригнічуючого впливу на неї кавеоліну-1 та регуляторного білка NOSTRIN, рівні яких у крові при цьому зростають [278]. У хворих на цироз печінки збільшення внутрішньопечінкового опору судин супроводжується зниженням активності eNOS [278]. Аналогічні зміни спостерігаються при

ускладненні ЦП портальною гіпертензією, внаслідок чого знижується кровоток у внутрішньопечінкових судинах [177]. Встановлено, що у носіїв Т-алеля гена eNOS розвиток портальної гіпертензії відбувається частіше, ніж у носіїв G-алеля. Це свідчить про те, що наявність Т-алеля є незалежним чинником ризику виникнення портальної гіпертензії у хворих на ЦП [175].

У дослідженнях Присяжнюка В.П. та ін. було встановлено, що T894G поліморфізм гена eNOS у хворих на цироз печінки детермінує тяжкість ушкодження серцево-судинної системи та розвиток серцево-судинної недостатності. При цьому наявність Т-алеля асоціюється зі зростанням активності АСТ та вищим вмістом передсердного натрійуретичного пропептиду у крові, збільшенням діаметра лівого передсердя, зростанням маси міокарда лівого шлуночка, а у хворих чоловічої статі також збільшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка порівняно із хворими з GG-генотипом [80, 82, 159].

Менделівські рандомізаційні дослідження дозволяють проводити подальші дослідження причинно-наслідкових зв'язків між вживанням алкоголю, АТ та ризиком гіпертонії. Використовуючи індикаторні показники, тісно пов'язані із споживанням алкоголю (мутація G до A алкогольдегідрогенази 1 (ADH1) на хромосомі 4 (rs1229984) та / або мутація G до A альдегіддегідрогенази 2 (ALDH2) на хромосомі 12 (rs671), такі дослідження дозволяють проводити аналіз за зменшення впливу на них стилю життя чи соціально-економічних факторів або диференційованого зниження рівня споживання алкоголю хворими на артеріальну гіпертензію. Варіант rs1229984 підсилює активність ADH1, що призводить до більш швидкого окислення спирту до ацетальдегіду і частіше використовується в дослідженнях Кавказької популяції. Варіант rs671 широко поширений у населення Східної Азії та призводить до зниження активності ALDH2 та зниження метаболізму ацетальдегіду. У будь-якому випадку, підвищення рівня ацетальдегіду після прийому алкоголю призводить до почервоніння і

нудоти і пов'язане зі зменшенням або відсутністю споживання алкоголю [302].

Великий Менделівський рандомізаційний мета-аналіз 56 епідеміологічних досліджень з 261991 учасниками Європейського походження використовував варіант rs1229984 [208]. Носії А алелю споживали на 17,2% менше одиниць алкоголю на тиждень (1 одиниця = 7,9 г алкоголю), ніж ті, хто не є носієм, і мали вищий рівень утримання від алкоголю (відношення шансів (OR) = 1,27), значно нижчий систолічний артеріальний тиск (-0,88 мм рт.ст.) та зниження шансів гіпертонії (OR = 0,94).

У мета-аналізі 8 досліджень з переважно японською популяцією населення проаналізований варіант rs671 ALDH2 [173]. У чоловіків середнє споживання алкоголю складало 20–30 г / день, 10–15 г / день або 0–2 г / день відповідно за наявності гомозиготи GG, гетерозиготи GA або гомозиготи AA. АТ був на 7,44 / 3,95 мм рт.ст. вище при GG варіанті проти AA та на 4,24 / 1,58 мм рт. Ст. вище для GA генотипу проти AA генотипу, із оціночним збільшенням на 2,4 / 1,6 мм рт. Ст. на 10 г алкоголю / добу. Об'єднаний OR гіпертензії для GG проти AA становив 2,42 та для GA проти AA – 1.72. У жінок споживання алкоголю було дуже низьким з відсутністю відмінностей за генотипом щодо споживання алкоголю або АТ. З часу цього мета-аналізу було проведено декілька великих поперечних досліджень варіанту rs671 ALDH2 щодо рівня АТ у Східній Азії [143, 178, 335].

Cho Y et al. вперше встановили, що у чоловіків Південної Кореї генотип rs671 характеризувався вищими показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску (1,59 / 0,85 мм рт. Ст. на 10 г алкоголю / день) та підвищений ризик гіпертонії [178]. Дослідження, проведене майже на 5000 чоловіків південного Китаю (The Guangzhou Biobank Cohort Study), показало, що гомозиготи GG споживають в 10 разів більше алкоголю (9 г / день), ніж гомозиготи AA [143]. Однак при цьому відносно низькому споживанні алкоголю зафіксовано невелике, але значиме збільшення діастолічного артеріального тиску (1,15 мм рт). У третьому дослідженні

(3788 хворих та хворих на цукровий діабет чоловіків та жінок), алель A rs671 був тісно пов'язаний із зменшенням шансів ( $OR = 0.20-0.26$ ) у тих, хто вживав алкоголь. Кожен додатковий алель A передбачав зниження АТ на 2,24 / 1,52 мм. Рт.ст. у чоловіків [335].

В останньому перспективному когортному дослідженні півмільйона дорослих з Китаю проаналізовані як варіант ADH1 rs1229984, так і варіант ALDH2 rs671 [274]. Дані про середнє споживання алкоголю оцінювали для кожної з 9 комбінацій GG, GA та AA-поліморфізмів кожного ферменту та класифікували на 6 категорій вживання алкоголю. Серед чоловіків систолічний артеріальний тиск збільшувався на 4,8 мм рт. Ст. (95% ДІ 4,5–5,1) на 280 г / тиждень передбачуваного прийому алкоголю за генотипом. У тих небагатьох жінок, які вживали алкоголь, зазначені генотипи не мали відношення до систолічного артеріального тиску.

Puddey I.B. et al. зазначають, що менделівські рандомізовані дослідження послідовно підтримують концепцію, що взаємозв'язок між прийомом алкоголю та артеріальним тиском є причинно-наслідковим [302]. Пересторога полягає в тому, що обрані індикаторні показники можуть самі мати прямий вплив на АТ [213], але такі плейотропні ефекти були мало ймовірними з огляду на подібні рівні АТ серед генотипів у жінок з низьким вживанням алкоголю або без вживання алкоголю.

Незважаючи на велику кількість досліджень, які оцінювали роль генетичних варіацій у сприйнятливості до АХП, перспективним є виконання широкомасштабного загальногеномного дослідження асоціації факторів, пов'язаних з АХП, оскільки генетичний тест, здатний ідентифікувати пацієнтів, які були б сприйнятливими до прогресуючої АХП, ще не розроблений [190].



#### 1.4. Сучасні аспекти лікування алкогольної хвороби печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Проблема ефективного лікування АХП та коморбідних станів є актуальною та далекою від вирішення [1, 3, 5]. Згідно з останніми міжнародними рекомендаціями American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) [291], European Association for the Study of the Liver (EASL) [187], обов'язковою умовою лікування хворих на АХП є повне припинення вживання алкоголю, без чого прогресування захворювання не уникнути. Важливим компонентом терапії є також адекватне надходження поживних речовин, зважаючи на знижений нутритивний статус пацієнтів, що зловживають алкоголем [10, 37, 124, 191].

Щодо медикаментозного лікування, слід відзначити, що при тяжкій формі алкогольного гепатиту (індекс Мадррея  $\geq 32$ , MELD  $\geq 18$ , GAHS  $\geq 8$ ) препаратами вибору є глюкокортикостероїди, які блокують цитотоксичні і запальні механізми розвитку хвороби і зумовлюють покращання гістологічної картини впродовж короткого періоду [71, 75, 116, 187]. Під час лікування глюкокортикостероїдами для оцінки відповіді на лікування рекомендовано використовувати індекс Lille у пацієнтів з  $R \geq 0,45$  ймовірність 6-місячного виживання складає 25%, у пацієнтів з  $R < 0,45$  – 85%. Крім того, відомо про здатність N-ацетилцистеїну (600 мг на добу) в комбінації з глюкокортикостероїдами покращувати короткотермінове виживання пацієнтів з алкогольним гепатитом тяжкого перебігу в порівнянні з монотерапією глюкокортикостероїдами [43].

Потенційними терапевтичними мішенями на різних стадіях АХП є такі: надсімейство рецепторів ФНП- $\alpha$  (пентоксифілін, S-аденозил-L-метіонін), антиоксидантна сигнальна таргетна терапія, пригнічення апоптозу гепатоцитів, мікро РНК таргетна терапія, плюрипотентні мезенхімальні стовбурові клітини (для лікування фіброзу печінки), дослідження впливу природних екстрактів рослин [9, 40, 238, 289, 305, 349].

За наявності протипоказів до застосування глюкокортикостероїдів рекомендується призначати пентоксифілін (інгібітор фосфодіестерази, який блокує транскрипцію ФНП- $\alpha$ ), що призводить до збільшення внутрішньоклітинного вмісту цАМФ, зниження активності нейтрофілів, пригнічення проліферації лімфоцитів і моноцитів та зменшення синтезу прозапальних цитокінів [72, 187]. Комплексна терапія із включенням пентоксифіліну є ефективною при поєднанні хронічного панкреатиту і цирозу печінки алкогольної етіології [53, 96]. Пентоксифілін не покращував виживання у пацієнтів з алкогольним гепатитом в одному дослідженні [338], тоді як в іншому дослідженні він покращував короточасне виживання [132], що пояснюється істотним зниженням ризику розвитку гепаторенального синдрому [132, 197]. Водночас пентоксифілін не був ефективним як терапія спасіння для пацієнтів, які не реагували на лікування глюкокортикостероїдами [197, 250].

Окрім пентоксифіліну, при важкій формі алкогольного гепатиту як антицитокінові препарати використовувалися інші інгібітори фосфодіестерази та інфліксимаб (моноклональні химерні антитіла проти ФНП- $\alpha$ ), але результати їх застосування були невтішними [257, 291, 337]. Етанерцепт також не зміг покращити виживання при одномісячному лікуванні пацієнтів з середньою та важкою формою алкогольного гепатиту [157].

Для зменшення ендотоксикозу та лікування печінкової енцефалопатії при АХП показаний L-орнітин-L-аспартат, який наділений вираженим гіпоамонійемічним ефектом за рахунок участі в орнітиновому циклі, а також сприяє нормалізації кислотно-лужної рівноваги, продукції інсуліну та соматотропного гормону [8, 31, 54, 99].

Антиоксидантний та детоксикуючий ефекти притаманні адеметіоніну [107], призначення якого при АХП вірогідно підвищує виживання хворих на алкогольний цироз, пригнічуючи абстинентний синдром та зменшуючи свербіння шкіри [46, 50, 83, 219].

Істотно знижують прояви цитолізу та холестазу, а також позитивно впливають на ліпідний обмін препарати на основі янтарної кислоти [63, 65, 103], забезпечуючи утилізацію кисню тканинами і підвищуючи стійкість мембран до пероксидного окислення [36].

Тривалу історію застосування при АХП мають есенціальні фосфоліпіди, які сприяють відновленню структури клітинних мембран гепатоцитів, покращанню молекулярного транспорту і диференціювання клітин. Водночас їм притаманні антиоксидантний та антифібротичний ефекти [25, 35, 45, 78, 204].

Можливим є використання урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) в дозі 10 мг/кг/добу (при алкогольному стеатозі) та 15 мг/кг/добу (при хронічному алкогольному гепатиті, особливо за наявності внутрішньопечінкового холестазу). Як відомо, УДХК виявляє антиоксидантну, протизапальну, антиапоптичну, цитопротективну, імуномодулювальну, цитопротективну, антихолестатичну, холеретичну та літолітичну дію [32, 33, 44, 122].

Оскільки АХП пов'язана з підвищеним рівнем окисного стресу, досліджувалася також ефективність антиоксидантів (кверцетину, вітаміну Е та силімарину) при лікуванні хворих на алкогольний гепатит, однак час виживання пацієнтів при цьому не збільшувався [18, 79, 197]. Одним із напрямків таргетної терапії АХП, спричиненої оксидативним стресом, є активація генів антиоксидантів, таких як Nrf-2 [364] NF-κB, супероксиддисмутаза [142] каталаза, глутатіонпероксидаза-1, металотіонеїн та пероксиредоксин-1 [170].

Одним із препаратів, який має гепатопротекторну дію завдяки мембраностабілізуючому ефекту, є метадоксин (піридоксин L-2 пірролідон 5-карбоксилат). Його також рекомендують для лікування АХП, оскільки він сприяє активації ферментів, що беруть участь у метаболізмі етанолу, прискорює процес виведення ацетальдегіду з організму. Водночас метадоксинг покращує функції мислення та короткої пам'яті, виявляє неспецифічну антидепресивну та анксиолітичну дію [121].

Пригнічення апоптозу гепатоцитів, характерного для АХП, можна досягти шляхом активації висхідної антиапоптотичної сигналізації SIRT / FOXO1 [246], PI3K / AKT, Wnt / -катенін / FOXO3A [212, 283] та інгібування проапоптотичного білка P53 / P21. Водночас регулювання протизапальної сигналізації IL-10, IL-15 та прозапального фактора IL-6 / STAT3 також пригнічує апоптоз гепатоцитів [273]. Мішенню для пригнічення апоптозу може також слугувати мітоген-активована протеїнкіназа (МАРК) сімейства сигнальних білків, експресована при АХП [243].

Дослідження також показали, що мелатонін і пробіотики запобігають алкогольному ураженню печінки, регулюючи мікроРНК, які беруть участь в окисному стресі, запальних реакціях, метаболізмі ліпідів та активації гематопоетичних стовбурових клітин [18, 24, 211, 363].

При алкогольному стеатогепатиті можуть потенційно застосовуватися антагоністи IL-1R та інгібітори IL-1 [340]. IL-22 теж може бути використаний для лікування хворих на АХП через його антиоксидантний, антиапоптотичний, антистеатогенний, антибактеріальний та проліферативний ефекти [138, 230, 285].

Ефективною стратегією лікування АХП є регулювання кишкової мікрофлори та аттенуація сигнального шляху LPS-TLR4 [167, 206, 210]. Досягти зменшення експресії ФНП- $\alpha$  і TLR4, збільшуючи продукцію IL-10, а також запобігти порушенню регуляції мікробіоти кишечника можна шляхом додавання пробіотиків [20-24, 176], таких як *Lactobacillus rhamnosus* GG [174, 209], *Akkermansia muciniphila* [201], *Lactobacillus fermentum* [147]. Додавання пробіотиків також може поліпшити кишкову проникність, регулюючи вироблення мікроРНК та сприяючи експресії кишкового білка оклюдину [363]. Кишкові пробіотики сприяють експресії генів метаболізму алкоголю в кишечнику. Ефективним при лікуванні печінкової енцефалопатії в клініці є також рифаксимін [327].

Потребує подальшого вивчення механізм диференціальної експресії остеопонтину – позаклітинного матричного білку, рівень якого істотно

підвищується у пацієнтів з АХП і залежить від тяжкості захворювання [319]. Блокування остеопонтину попереджає алкоголь-індуковане ураження печінки у мишей, однак при цьому зменшується продукція ФНП- $\alpha$  на ранній стадії ALD [199], а також спостерігається інфільтрація нейтрофілами печінки [240] і збільшення вмісту заліза в печінці [256].

Доведена ефективність дії агоністів PPARs на прояви алкогольної залежності і алкогольної хвороби печінки у тварин, що зумовлює необхідність вивчення можливостей їх застосування в клініці [73, 92].

Базисна терапія АХП на стадії цирозу печінки полягає у застосуванні неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів або/і пролонгованих нітратів для профілактики кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу; призначенні низькосольової дієти, антагоністів альдостерону у комбінації з петльовими діуретиками, інфузій альбуміну для лікування набряково-асцитичного синдрому; патогенетичної терапії (гепатопротектори, інгібітори прозапальних цитокінів, пентоксифілін, дезінтоксикаційна терапія) та нормалізації трофологічного статусу (спеціальні амінокислотні суміші для ентерального та парентерального харчування) [2, 27, 95, 97, 328].

В рамках зміни антифіброзної парадигми лікування цирозу печінки на ангиогенну перспективними напрямками також є системне використання цитокінів (рекомбінантний еритропоетин і гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, інтерлейкін-2); застосування аутологічних CD133+ клітин (ранні гемопоетичні попередники з ендотеліальною прогеніторною активністю) інтрапортально або в печінкову артерію; використання збагаченої тромбоцитами плазми крові як у аутологічному, так, ймовірно, і в алогенному варіантах [112].

Nusain et al. вважають, що крім фізичних вправ, кращими медикаментами для ведення хворих із артеріальною гіпертензією, пов'язаною з надмірним споживанням алкоголю, є інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ) / блокатори рецепторів ангіотензину (АР) та інгібітори кальцієвих каналів [85, 214]. Водночас лозартан вважається

препаратом, який може використовуватися також для запобігання розвитку фіброзу печінки та його прогресування, сприяючи регресії стадії фіброзу [54, 86, 314].

На теперішній час за коморбідності захворювань печінки і артеріальної гіпертензії більшість авторів рекомендує застосовувати комбінацію різних груп препаратів, зокрема статинів із інгібіторами АПФ [12, 34, 294] або сартанами [233, 244, 361]. Окрім зниження артеріального тиску саме комбінації АРА II–статин або ІАПФ–статин сприяють істотному зменшенню ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності [168, 244, 258].

Багаточисельні дослідження показали, що, окрім впливу на сироватковий рівень ліпідів, статинам властиві плейотропні ефекти, які зумовлюють їх застосування не тільки при хворобах серця і судин, але й за гострих уражень нирок, нефропатії, панкреатиту, хронічного обструктивного захворювання легень, венозної тромбоемболії, деменції, когнітивної та еректильної дисфункцій, онкопатології, системного червоного вовчаку, тяжкого сепсису та при інших захворюваннях [158, 184, 221, 344]. Водночас останнім часом зросла кількість повідомлень щодо перспективності їх використання при захворюваннях печінки [189, 200, 236, 326, 329]. Проте, відомо також про різноманітні побічні ефекти статинів (виникнення міозитів, рабдоміолізу, катаракти, збільшення ризику розвитку цукрового діабету, дозозалежне зростання активності печінкових ферментів і т.ін.).

Завдяки низькій токсичності та високому рівню безпеки найчастіше в клінічній практиці застосовується аторвастатин [234]. У цьому зв'язку доцільним є вивчення його ефективності щодо корекції ендотеліальної дисфункції, системного запалення, метаболічних порушень у хворих на хронічний алкогольний гепатит (ХАГ) та алкогольний цироз печінки (АЦП), зокрема за їх поєднання з артеріальною гіпертензією.

*Резюме.* З огляду на наведені вище дані літератури щодо основних аспектів епідеміології АХП та артеріальної гіпертензії, які є широко розповсюдженими в популяції і частота яких неухильно збільшується,

вивчення особливостей перебігу зазначеної поєднаної патології є актуальним. Це зумовлено також збільшенням ризику смерті пацієнтів з АХП водночас із збільшенням кількості супровідних захворювань. При аналізі літературних даних виявлені спільні ланки патогенезу зазначених захворювань, зокрема системне запалення, оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція, а в дослідженнях зарубіжних авторів відзначено також вплив алкоголю на артеріальний тиск.

Отже, на сьогодні коморбідність АХП та АГ вивчена недостатньо, що вимагає подальших наукових досліджень в цьому напрямку. Потребує удосконалення також тактика лікування хворих з поєднаною патологією.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Згідно з основною метою і для виконання задач дослідження впродовж 2012-2017 років проводилося спостереження за пацієнтами, які перебували на лікуванні в КНП Миколаївської міської ради «Міська лікарня №1».

Впродовж всього дослідження керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормативно-правовими директивними документами: основними стандартами GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996) [293]; Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997) [325]; Гельсінською декларацією світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 pp.) [127, 301, 308]; Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) [217]; Наказами МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., № 66 від 13.02.2006 р. та №690 від 23.09.2009 р. [104, 303].

Обстежено 106 пацієнтів: 41 хворий на АХП (19 хворих із ХАГ та 22 пацієнти із АЦП), 65 пацієнтів були із діагнозом АХП, поєднаної з АГ (23 хворих на ХАГ, поєднаний із АГ та 42 пацієнта на АЦП, поєднаний із АГ).

Групи хворих достовірно не відрізнялися за показником середнього віку. У групі хворих на АХП він становив  $50,88 \pm 2,10$  років, а у групі АХП+АГ –  $53,83 \pm 1,44$  років ( $p > 0,05$ ). Статевий розподіл також не відрізнявся (в обох групах переважали чоловіки): у групі пацієнтів з АХП чоловіків було 25 (61%), жінок – 16 (39%), а у групі пацієнтів з АХП+АГ – 40 (61,5%), жінок – 25 (38,5%). Тривалість захворювання становила від 3 до 18 років.



Контрольну групу склали 21 практично здорова особа віком від 25 до 63 років, у тому числі 13 чоловіків та 8 жінок. Окрему групу спостереження склали 10 пацієнтів на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії.

Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні згідно з етичними нормами Гельсинської декларації 1964 року. Формуляр інформованої згоди пацієнта та карта досліджень схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м.Чернівці).

Протокол дослідження включав такі етапи дослідження: скринінг (відповідність критеріям включення та виключення), рандомізація (розподіл на групи, визначення клінічних, лабораторних та інструментальних показників, лікування хворих тривалістю три місяці із повторним аналізом клінічних, лабораторних та інструментальних даних наприкінці лікування, моніторинг побічних ефектів).

Критерії включення в дослідження: алкогольна хвороба печінки (хронічний алкогольний гепатит, алкогольний цироз печінки), гіпертонічна хвороба II стадії 2 ступеня.

Критерії виключення із дослідження: неалкогольна етіологія гепатиту та цирозу печінки, цукровий діабет 1 та 2 типу, хронічна хвороба нирок, ішемічна хвороба серця, ревматичні вади серця, онкологічні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, серцева недостатність III-IV функціонального класу, АГ 1 та 3 ступеня, ГХ I та III стадії, шлунково-кишкова кровотеча упродовж 8 тижнів, гостра алкогольна інтоксикація, термінальні стани, хірургічні втручання, тромбоз ворітної вени, обтураційна жовтяниця, декомпенсація основної та супутньої патології, вагітність та лактація, відмова від дослідження.

Алкоголізм у пацієнтів встановлювали за кількістю та тривалістю вживання спиртного (не менше 40 мг у перерахунку на чистий етанол щоденно, упродовж шести місяців), а також за тестом AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), який складається із десяти питань, з оцінкою

відповіді від 0 до 3 балів, тесту «Клінічний скринінг» (травматологічний анамнез, інекція конюнктиви, аномальна васкуляризація шкіри, тремор рук, язика, збільшення печінки, активність ГГТ).

Скринінг пацієнтів на зловживання алкоголем проводився за допомогою опитувальника CAGE (Мічиганський алкогольний скринінг-тест) (табл. 2.1), а для ідентифікації порушень, обумовлених вживанням алкоголю, використовували тест AUDIT (табл. 2.2).

Таблиця 2.1 – Мічиганський алкогольний скринінг-тест (CAGE)

№	Питання
1	Чи виникало у Вас відчуття того, що Вам слід скоротити вживання спиртних напоїв?
2	Чи викликало у Вас відчуття роздратування, якщо хтось з оточуючих (друзів, родичів) говорив Вам про необхідність скоротити вживання спиртних напоїв?
3	Чи відчували Ви відчуття провини, пов'язане з вживанням спиртних напоїв?
4	Чи виникало у Вас бажання взяти спиртне, як тільки Ви прокидалися після епізоду вживання алкогольних напоїв?

Примітка. Оцінка: кожна відповідь оцінюється, як 0 (ні) або 1 (так), загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність клінічно значущих проблем, обумовлених вживанням алкоголю.

За результатами мета-аналізу загальна діагностична чутливість тесту CAGE становить 0,71, а специфічність – 0,90, відповідно при отриманні двох і більше позитивних відповідей. Тест CAGE запропоновано як метод загального скринінгу.

Загальна оцінка тесту AUDIT проводилась за отриманням відповідей на 10 запитань. Оцінка  $\geq 8$  для чоловіків до 60 років або  $\geq 4$  для жінок або чоловіків старше 60 років свідчить про позитивний результат скринінгу.

Таблиця 2.2 – Тест AUDIT

Запитання	0	1	2	3	4
1. Як часто Ви вживаєте алкогольні напої?	Ніколи	Раз на місяць чи менше	2-4 рази на місяць	2-3 рази на тиждень	4 та більше разів на тиждень
2. Яка Ваша звичайна доза алкогольних напоїв в день, коли Ви випиваєте?	1 чи 2	3 чи 4	5 чи 6	7-9	10 та більше
3. Як часто Ви випиваєте 5 або більше порцій на день, коли Ви випиваєте?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
4. Як часто за останній рік Ви розуміли, що не здатні зупинитися, почавши пити?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
5. Як часто за останній рік Ви через вживання алкоголю не зробили те, що від Вас очікували?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
6. Як часто за останній рік Вам необхідно було випити вранці, щоб прийти до себе після попереднього вживання алкоголю (похмелитися)??	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
7. Як часто за останній рік у Вас було почуття провини і каяття після випивки?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно

## Продовження таблиці 2.2

8. Як часто за останній рік Ви були не здатні пригадати, що було напередодні, через те, що Ви випивали?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
9. Були коли-небудь Ваші випивки причиною тілесних ушкоджень у Вас або інших людей?	Ні		Так, але не впродовж минулого року		Так, впродовж минулого року
10. Чи траплялося, що Ваш родич, знайомий, лікар або інший медичний працівник виявляв занепокоєння з приводу вживання Вами алкоголю або пропонував припинити випивати?	Ні		Так, але не впродовж минулого року		Так, впродовж минулого року

Тест AUDIT характеризується високою чутливістю (51-97%) та високою специфічністю (78-96%).

Для встановлення діагнозу «алкоголізм» використовували такі симптоми: відсутня блювотна реакція на прийом великої кількості алкоголю; втрата контролю над кількістю випитого; часткова ретроградна амнезія; наявність абстинентного синдрому; запійне пияцтво. Для розпізнавання прихованої алкогольної залежності та для виявлення соматичних еквівалентів хронічної алкогольної інтоксикації була використана «сітка LeGo».

Діагноз АХП встановлювали на підставі анамнестичних даних про зловживання алкоголем, клінічних проявах захворювання печінки, показниках лабораторних тестів, визначення сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, результатів ультразвукового дослідження печінки та тесту *FibroMax* (BioPredictive, Франція).

У хворих на цироз печінки визначалася також стадія компенсації за Чайлдом-Пью: клас А був встановлений у 35 (53,8%) хворих, клас В - у 30 (46,2%) хворих.

При поєднанні алкогольної хвороби печінки з артеріальною гіпертензією спостерігалася вища частота клінічних проявів порівняно з групою хворих на АХП без АГ (табл. 2.3). Зокрема, симптоми астеновегетативного синдрому (загальна слабкість, швидка втомлюваність, дратівливість) становили 89,2% і 68,3% відповідно і виявлялися частіше в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), прояви диспепсії (80,0% і 61,0% відповідно) – в 1,3 раза, відчуття тяжкості або помірна болючість при пальпації у правій підреберній ділянці (87,7% і 53,7% відповідно) – в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), гепатомегалія (93,8% і 78,0% відповідно) – в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ).

Синдром холестазу, який супроводжувався свербіжем шкіри, гіркотою в роті, наявністю ксантоматозних утворень на повіках, гіпербілірубінемією (за рахунок фракції кон'югованого білірубіну), зростанням активностей лужної фосфатази та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, виявлено в істотної кількості хворих на АХП обох груп. Однак у пацієнтів із супровідною АГ частота холестазу (84,6%) перевищувала таку за її відсутності (65,9%) в 1,28 раза.

Спленомегалія була встановлена у 58,5% хворих на АХП без АГ та у 69,2% пацієнтів з АХП у поєднанні з АГ.

Цитолітичний синдром встановлено у 100% обстежених обох груп, мезенхімально-запальний – у 56,1% пацієнтів (за АХП без АГ) та у 75,4% пацієнтів (за АХП з АГ), синдром печінково-клітинної недостатності – у 36,6% пацієнтів (за АХП без АГ) та 47,7% пацієнтів (за АХП з АГ).

УЗД печінки в обстежених пацієнтів демонструвало характерні зміни для алкогольного гепатиту та цирозу печінки, зокрема гепатомегалію, крупнозернисту трансформацію структури та неоднорідне ущільнення (гіперехогенність, «пістрявість») паренхіми печінки, симптом «обрубаної судинної сітки» та дорзального згасання ехосигналу.

Таблиця 2.3 – Частота клініко-біохімічних синдромів у хворих на алкогольну хворобу печінки (АХП) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ)

Синдроми	Хворі на АХП n= 41		Хворі на АХП+АГ n=65	
	Абс.	%	Абс.	%
Астено-вегетативний	28	68,3	58	89,2*
Диспепсичний	25	61,0	52	80,0*
Дискомфорт у правому підребер'ї	22	53,7	57	87,7*
Гепатомегалія	32	78,0	61	93,8*
Спленомегалія	24	58,5	46	69,2
Цитоліз	41	100	65	100
Холестаза	27	65,9	55	84,6*
Мезенхімально- запальний	23	56,1	49	75,4*
Печінково-клітинної недостатності	15	36,6	31	47,7

Примітка: \* - вірогідність відмінностей ( $p < 0,05$ ) між показниками у групах хворих на АХП з АГ та без неї.

Діагноз есенціальної артеріальної гіпертензії (АГ) встановлювався на підставі настанови Європейського кардіологічного товариства (2013) та вітчизняного “Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: Артеріальна гіпертензія” (Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року).

Артеріальний тиск (АТ) вимірювався триразово на обох плечових артеріях у положенні сидячи, не раніше ніж через 30 хвилин після фізичного навантаження, використовуючи середнє значення АТ. Пульсовий АТ та середній АТ обчислювався за стандартними формулами. Середній АТ обчислювався за формулою: середній АТ =  $0,42 \times (\text{САТ} - \text{ДАТ}) + \text{ДАТ}$ .

Тривалість есенціальної АГ складала від 3 до 20 років. У більшості хворих переважали гіпертензивний (100%), гіперкінетичний (тахікардія) (78,1%), кардіалгічний (65,6%) синдроми. Хворі скаржилися на головний біль, підвищення артеріального тиску, біль у ділянці серця різного характеру,

напади серцебиття, безсоння. Основним об'єктивним симптомом у пацієнтів було підвищення артеріального тиску. При цьому показники систолічного (171,54±4,97 мм.рт.ст.), діастолічного (103,59±3,83 мм.рт.ст.), середнього (132,13±4,31 мм.рт.ст.) та пульсового (67,95±4,73 мм.рт.ст.) артеріального тиску відповідали 2 ступеню АГ, що було критерієм включення в дослідження. При об'єктивному обстеженні пацієнтів виявляли зміщення лівої межі серця вліво при перкусії (89,1%), акцент II тону над аортою (92,2%), ослаблений I тон над верхівкою (70,3%) при аускультатії. Зареєстровані також ознаки гіпертрофії лівого шлуночка на ЕКГ.

Хворих на АГ, які до включення у дослідження отримували антигіпертензивне лікування, було 57 (89,1%). Більша частина пацієнтів приймали інгібітори АПФ та антагоністи кальцію.

Для визначення ефективності лікування хворі були розподілені на дві групи – контрольну та основну. До першої (контрольної) групи увійшло 11 хворих на ХАГ у поєднанні з АГ та 20 хворих на АЦП у поєднанні з АГ, яким проводилося загальноприйняте лікування (гепатопротектори, ліпотропні, спазмолітичні препарати, аскорбінова кислота, вітаміни групи В, пробіотики, телмісартан, за необхідності – антагоністи кальцію, сечогінні препарати та інфузійна терапія). Другу (основну групу) склали 11 пацієнтів із ХАГ та АГ та 20 пацієнтів з АЦП і АГ, які на фоні традиційного лікування отримували аторвастатин (по 20 мг 1 раз на добу впродовж 3 місяців).

## 2.2. Методи дослідження

Поряд із опитуванням пацієнтів, фізичним обстеженням, клінічними, лабораторними, біохімічними, інструментальними дослідженнями використовували сучасні інформативні методи обстеження.

У роботі використані такі методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні (УЗД органів черевної порожнини, ЕКГ), лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, біохімічні аналізи), генетичні

(полімеразна ланцюгова реакція), спектрофотометричні (ліпідний спектр крові), колориметричні (NO/нітри/нітрати), імуноферментні (цитокіни, ET-1, sICAM-1).

*Молекулярно-генетичні дослідження.* Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи “innuPREP Blood DNA Mini Kit” (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. У стерильну пробірку на 1,5 мкл додавали 200 мкл цільної крові та доводили до загального об'єму 300 мкл деіонізованою водою. В приготований зразок додавали 300 мкл лізуючого буферу BLB та 20 мкл протеїнази K, що входять в набір, для здійснення селективного лізису еритроцитів, гранул ядер. Пробірки з досліджуваним матеріалом ретельно перемішували на вортексі та прогрівали 15 хв. При 70<sup>0</sup> С. В заготовлену пробірку з центрифужним фільтром вносили готову суміш. Додавали 200 мкл зв'язуючого буферу SBS та вортексували 5 сек. Після лізису клітин білки видаляли селективним осадженням при центрифугуванні 11 тис. об/хв. 2 хв (при цьому геномна ДНК зв'язувалася з поверхнею центрифужного фільтра). На наступному етапі додавали по 500 мкл розчину для відмивки AS, перемішували на вортексі 5 сек, центрифугували 1 хв. При 11 тис.об./хв. На мікроцентрифузі. Потім додавали 650 мкл розчину для відмивки MS в кожен пробірку та центрифугували при 11 тис.об./хв. Протягом 1 хвилини. Після чого додавали по 200 мкл буферу для елюції в кожен пробірку та прогрівали в твердотільному термостаті 2 хв. При 70<sup>0</sup> С. Центрифугували на максимальних обертах 13 тис об/хв 2 хв. Супернатант, що містив очищену ДНК, використовували для постановки полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для визначення поліморфних варіантів гена *CD 14 (C-159T)*, rs2569190 та гена *PNPLA3 (C10109G)*, rs738409 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами [134, 336] із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Для визначення мутації *eNOS (T-786C)*, rs2070744



використовували протокол з олігонуклеотидними праймерами [229] із застосуванням методу алейспецифічної ПЛР. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина) вказаних в табл. 2.4.

Специфічні фрагменти генів CD 14 (C-159T), PNPLA3 (C10109G) та eNOS (T-786C) ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix (фірми «Thermo Scientific», США) (табл.2.5).

Готували загальну робочу ампліфікаційну суміш для постановки ампліфікації фрагментів ДНК генів: CD 14 (C-159T), PNPLA3 (C10109G) та eNOS (T-786C), розносили по пробіркам по 22  $\mu$ l, а потім додавали ДНК (табл.2.4). Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю ставили в ампліфікатор «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму полімеразної ланцюгової реакції (табл.2.6).

Таблиця 2.4 - Олігонуклеотидні праймери

Ген (полімор- фізм)	Послідовність праймерів (5' – 3')	Розмір ампліфікованої ділянки ДНК
<i>CD 14</i> (C-159T)	TGCCAGGAGACACAGAACCC - <i>forward</i> TGTCATTCAGTTCCTCCTC - <i>reverse</i>	166 п.н
<i>PNPLA3</i> (C10109G)	TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT- <i>forward</i> CCGACACCAGTGCCCTGCAG - <i>reverse</i>	333 п.н.
<i>eNOS</i> (T-786C)	TTTCTCCAGCCCCTCAGATG - <i>forward 1</i> GGCAGAGGCAGGGTCAGACG - <i>forward 2</i> CATCAAGCTCTTCCCTGTCT - <i>forward 3</i> AGGCCAGCAAGGATGTAGT - <i>reverse</i>	ТТ -387 п.н., 250 п.н. ТС – 387 п.н., 250 п.н., 176 п.н. СС – 387 п.н., 176 п.н.

Таблиця 2.5 - Склад ампліфікаційних сумішей

<b>Фрагмент гена</b>	<b>Реагенти</b>	<b>Кількість</b>
<i>CD 14</i> ( <i>C-159T</i> )	Master Mix	12,5 µl
	праймер F (табл.2)	30 pmol (0,3 µl)
	праймер R (табл.2)	30 pmol (0,3 µl)
	DEPC-treated Water	8,9 µl
	ДНК	3 µl
<b>Загальний об'єм суміші</b>		<b>25µl</b>
<i>PNPLA3</i> ( <i>C10109G</i> )	Master Mix	12,5 µl
	праймер F (табл.2)	30 pmol (0,3 µl)
	праймер R (табл.2)	30 pmol (0,3 µl)
	DEPC-treated Water	8,9 µl
	ДНК	3 µl
<b>Загальний об'єм суміші</b>		<b>25µl</b>
<i>eNOS</i> ( <i>T-786C</i> )	Master Mix	12,5 µl
	праймер F1 (табл.2)	30 pmol (0,3 µl)
	праймер F2 (табл.2)	30 pmol (0,3 µl)
	праймер F3 (табл.2)	30 pmol (0,3 µl)
	праймер R (табл.2)	30 pmol (0,3 µl)
	DEPC-treated Water	8,3 µl
	ДНК	3 µl
<b>Загальний об'єм суміші</b>		<b>25µl</b>

Таблиця 2.6 - Режими ампліфікації фрагментів ДНК

Ген (поліморфізм)	Етап	Температура	Час	Кількість циклів
<i>CD 14</i> ( <i>C-159T</i> )	Передплавлення	94 <sup>0</sup> C	2 хв.	X 35
	Плавлення	94 <sup>0</sup> C	30 сек	
	Відпал	62 <sup>0</sup> C	30 сек	
	Синтез	72 <sup>0</sup> C	30 сек	
	Пролонгація синтезу	72 <sup>0</sup> C	2 хв.	
<i>PNPLA3</i> ( <i>C10109G</i> )	Передплавлення	95 <sup>0</sup> C	2 хв.	X 35
	Плавлення	95 <sup>0</sup> C	30 сек	
	Відпал	66 <sup>0</sup> C	30 сек	
	Синтез	72 <sup>0</sup> C	40 сек	
	Пролонгація синтезу	72 <sup>0</sup> C	5 хв.	
<i>eNOS</i> ( <i>T-786C</i> )	Передплавлення	95 <sup>0</sup> C	2 хв.	X 30
	Плавлення	94 <sup>0</sup> C	30 сек	
	Відпал	58 <sup>0</sup> C	30 сек	
	Синтез	72 <sup>0</sup> C	20 сек	
	Пролонгація синтезу	72 <sup>0</sup> C	2 хв.	

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів *CD 14 (C-159T)* та *PNPLA3 (C10109G)* підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції *HaeIII* та *BstF5* («Thermo Scientific», США). Для цього готували суміш для проведення рестрикційного аналізу, пропорційний склад компонентів рестрикційної суміші наведено в табл.2.7.

Рестрикцію ампліконів генів *CD 14 (C-159T)* та *PNPLA3 (C10109G)* проводили в мікротермостаті при температурі 37°C та 55°C, відповідно, протягом 12 годин. Реакцію зупиняли підвищенням температури до 80°C впродовж 20 хвилин. Стан ампліфікаційних фрагментів гену *eNOS (T-786C)* і рестрикційних фрагментів генів *CD 14 (C-159T)* та *PNPLA3 (C10109G)* аналізували в 3% агарозному гелі (агароза фірми «Cleaver Scientific», Великобританія), з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) та подальшою візуалізацією за допомогою комп'ютерної програми Vitran. Візуалізували отримані результати в транслюмінаторі (рис.2.1-2.3).

Таблиця 2.7 - Склад рестрикційних сумішей для ПДРФ аналізу

Поліморфні варіанти генів	Реагенти	Кількість	Розмір рестрикційних фрагментів
<i>CD 14 (C-159T)</i>	10x Буфер R	1 µl	<b>Генотип CC:</b> 115 п.н. та 51 п.н. <b>Генотип TC:</b> 166, 115 та 51 п.н. <b>Генотип TT:</b> 166 п.н.
	Фермент <i>HaeIII</i>	1 µl	
	DEPC-treated Water	8 µl	
	Амплікон	4 µl	
<i>PNPLA3 (C10109G)</i>	10x Буфер Tango	1 µl	<b>Генотип CC:</b> 200 п.н. та 133 п.н. <b>Генотип CG:</b> 333, 200 та 133 п.н. <b>Генотип GG:</b> 333 п.н.
	Фермент <i>BstF5</i>	1 µl	
	DEPC-treated Water	8 µl	
	Амплікон	4 µl	

Результати алельспецифічної ПЛР гена *eNOS (T-786C)* враховували в залежності від наявних довжин ампліфікованих фрагментів ДНК. За наявності ампліфікованих фрагментів ДНК довжиною 387 п.н. та 250 п.н. реєстрували генотип *TT*; 387 п.н., 250 п.н. та 176 п.н. – генотип *TC*, а при

довжині ампліфікованих фрагментів ДНК 387 п.н. та 176 п.н. генотип *CC* (рис.2.1).

Як видно з рис. 2.2, амплікони гена *CD 14 (C-159T)* підлягали гідролітичному розщепленню ендонуклеазою рестрикції *HaeIII*. Рестрикти молекулярною вагою 115 п.н. та 51 п.н. (генотип *CC*) утворювалися при наявності в послідовності амплікону сайту рестрикції 5'...G G↓C C...3'. За відсутності у послідовності ампліконів сайту рестрикції гідролітичне розщеплення не відбувалось, а на електрофореграмі реєстрували фрагмент з молекулярною вагою 166 п.н., що відповідає генотипу *TT*.

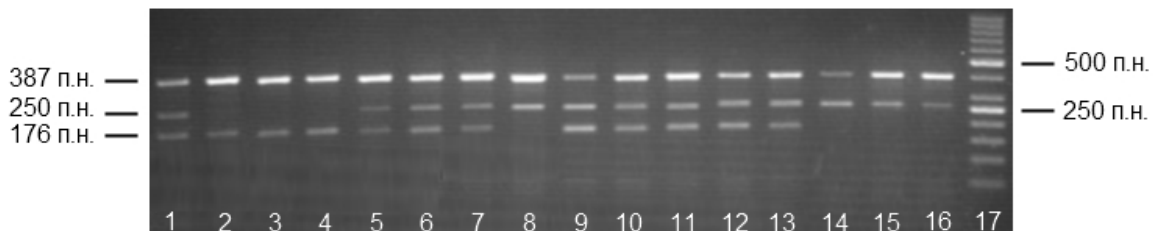


Рис.2.1. Результати електрофоретичного розподілу ампліфікованих фрагментів гена *eNOS (T-786C)*

Зразки 1, 5-7, 9-13 – генотип *TC*, зразки 2-4 – генотип *CC*, зразки 8, 14-16 – генотип *TT*, 17 – маркер молекулярної ваги

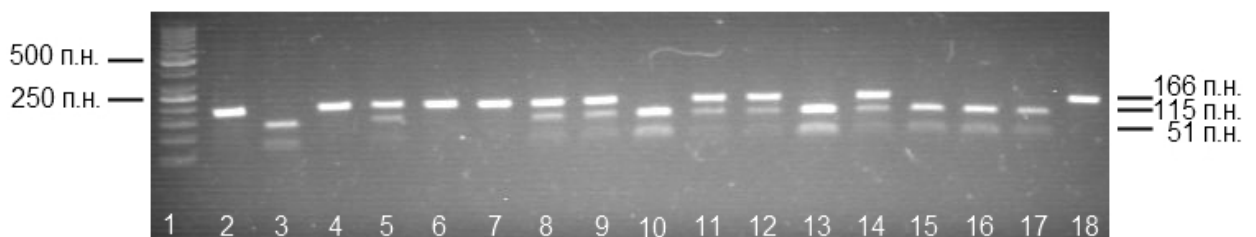


Рис. 2.2. Результати електрофоретичного розподілу ампліфікованих фрагментів гена *CD 14 (C-159T)*

1 – маркер молекулярної ваги, зразки 2, 4, 6-7, 18 – генотип *TT*, зразки 3, 10, 13, 15-17 – генотип *CC*, зразки 5, 8-9, 11-12, 14 – генотип *TC*

На рисунку 2.3. представлена електрофореграма рестриктів гена *PNPLA3 (C10109G)*. Гідролітичне розщеплення нормального алелю рестриктазою *BstF5* відбувалося за наявності сайту 5'...C G A T G N N ↓...3', внаслідок чого утворювалися фрагменти молекулярною вагою 200 п.н. та 133 п.н. (генотип *CC*).

При наявності сайту рестрикції в одному з алелів утворювалися рестрикційні фрагменти з молекулярною вагою 333, 200 та 133 п.н. (генотип CG). При відсутності сайту рестрикції виявляли фрагмент молекулярною вагою 333 п.н. (генотип GG).

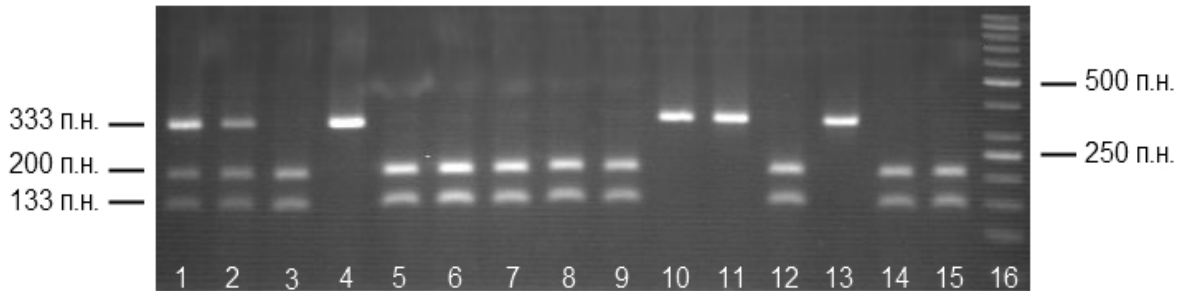


Рис. 2.3. Результати електрофоретичного розподілу ампліфікованих фрагментів гена *PNPLA3* (*C10I09G*)  
Зразки 1, 2 – генотип CG, зразки 3, 5-9, 12, 14-15 – генотип CC, зразки 4, 10, 11, 13 – генотип GG, 16 – маркер молекулярної ваги

*Патоморфологічне дослідження.* Досліджено аутопсійний матеріал печінки 118 померлих з клінічним діагнозом «Алкогольна хвороба печінки». (22 випадки алкогольного стеатозу печінки без ГХ, 21 випадок алкогольного стеатозу печінки з ГХ, 18 випадків алкогольного гепатиту без ГХ, 16 випадків алкогольного гепатиту з ГХ, 21 випадок АЦП без ГХ, 20 випадків АЦП з ГХ) Остаточний діагноз форми алкогольного ураження печінки з'ясовувався при мікроскопічному дослідженні гістологічних зрізів печінки з використанням методики оглядового забарвлення (гематоксилін і еозин) та трьох гістохімічних методик: забарвлення хромотропом -водним блакитним за Н.З. Слінченком (для оцінки стану колагенових білків), забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Salvo (для оцінки процесів окиснювальної модифікації білків та для оцінки загальної концентрації білків), забарвлення вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa для оцінки процесів обмеженого протеолізу.

Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени вранці натще. Для вивчення системи регуляції агрегатного стану крові її набирали у

силіконові пробірки, використовуючи як стабілізатор 3,8% розчин цитрату натрію в співвідношенні 1:9.

Функціональний стан печінки визначали за вмістом загального білка, альбуміну, глобулінів, трансферину, загального, прямого, непрямого білірубіну, заліза в сироватці крові; активностями аланінамінотрансферази (АлАт), аспартатамінотрансферази (АсАт),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), холінестерази.

Оцінювали також сироваткові показники набору *FibroMax* тест (Франція), що включає 5 діагностичних блоків - *FibroTest* (визначення стадії фіброзу печінки), *NashTest* (визначення наявності неалкогольного стеатогепатиту), *AshTest* (визначення тяжкості алкогольного стеатогепатиту), *ActiTest* (визначення активності некрозапального процесу печінки), *SteatoTest* (визначення ступеня стеатозу).

За допомогою наборів для імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали вміст СРБ (Humateх CRP «HUMAN», Німеччина); ФНП $\alpha$ , ТФР $\beta$ 1 (Bender MedSystems GmbH, Австрія), ІЛ-10 (ASSAYPRO, США), 8-ізопростану (IBL-International GmbH, Німеччина), D-димеру (Д-димер-ІФА-БЕСТ), загального NO (нітритів/нітратів) (R&D Systems, США), ET-1 («Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG», Австрія), sICAM-1 («Bender MedSystems», Австрія).

Рівень ЦП у сироватці крові визначали за методом Равіна. Інтенсивність ендотоксикозу визначали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів за методом Н.І. Габріелян та LAL-тестом (гелевий метод, FAVEA, Чехія).

Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми (ЧРП), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ)), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТIII), активність фактора XIII (Ф XIII), спонтанну агрегацію тромбоцитів визначали за традиційними методиками.

Ліпідний спектр крові досліджували за вмістом у крові загального ХС,

ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та ХС ЛПВЩ із використанням діагностичних стандартних наборів (PZ Cormay, Польща). Кров для визначення ліпідів у сироватці крові збирали натще, після 12-годинного голодування в об'ємі 5 мл із ліктьової вени у вакуумні пробірки «Vacuette», центрифугували 10-15 хвилин на 1500 об/хв для отримання сироватки.

Принцип методу визначення загального ХС полягав у тому, що ефіри ХС розщеплюються ХС-естеразою з утворенням холестеролу і вільних жирних кислот (ВЖК), а відтак окиснюються ХС-оксидазою з утворенням 4-холестенону та  $H_2O_2$ , який під впливом пероксидази в присутності фенолу перетворюється на хінон рожевого кольору. Визначення ТГ полягає в їх розщепленні ліпопротеїніпазою з утворенням гліцеролу і вільних жирних кислот. Гліцерол піддається розщепленню гліцеролкіназою, з утворенням гліцерол-3-фосфату, окиснюється під впливом гліцерол-3-фосфат-оксидази із наступним перетворенням за допомогою пероксидази в присутності 4-хлорфенолу до хіноніміну. Інтенсивність забарвлення останнього прямо пропорційна концентрації ТГ у дослідному зразку. ХС ЛПВЩ отримували шляхом преципітації ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ іонами вольфраму фосфору та магnezії з наступним центрифугуванням при кімнатній температурі зі швидкістю 4000 об/хв 10 хвилин. У супернатанті визначали ХС ЛПВЩ зазначеним методом.

ХС ЛПНЩ визначали шляхом преципітації (осадження) решти ліпідних фракцій (ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПВЩ) із полівінілсульфатом, з наступним центрифугуванням 15 хвилин при кімнатній температурі зі швидкістю 4000 об/хв. У супернатанті визначали загальну концентрацію фракцій холестеролу (ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПВЩ).

Вміст ліпідів у сироватці крові визначали на спектрофотометрі («ФП», Фінляндія) з довжиною хвилі  $500 \pm 20$  нм. Рівень ХС ЛПДНЩ у крові обчислювали шляхом застосування математичної формули: вміст ТГ/2,2. Розраховували також індекс атерогенності (ІА) за формулою Клімова А.Н.:

$$IA = \frac{XC - XC \text{ ЛПВЩ}}{XC \text{ ЛПВЩ}} \quad (2.1)$$

Вуглеводний обмін вивчали за рівнем глюкози в крові натще та глікозильованим гемоглобіном (HbA1c). Рівень глікемії досліджували глюкозооксидазним методом із використанням стандартних наборів реактивів виробництва НПП "Філісит діагностика" (Україна). Глікозильований гемоглобін визначали за допомогою фотоколориметричного методу з використанням набору реактивів фірми «Erba Lachema s.r.o.» (Чехія).

### 2.3. Статистичні методи

Комп'ютерний реєстр (база даних) отриманих показників була створена в системі Microsoft Excel.

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010. Перед перевіркою статистичних гіпотез визначалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлкі для аналізу нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках. t-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Для порівняння декількох груп використовували дисперсійний аналіз. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості  $p < 0,05$ . Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування при нормальному розподілі у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним T-критерієм Вілкоксона. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта



кореляції Пірсона та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена.

Для оцінки відповідності розподілення генотипів очікуваним значенням, при рівновазі Харді-Вайнберга у вибірці та порівняння з частотами аллелів і генотипів різних груп, використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона, за умови, коли об'єм вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій  $\chi^2$  з поправкою Йетса та точний двосторонній критерій Фішера (p).

Про асоціації аллелів та/чи генотипів зі схильністю до захворювань свідчили за величиною відношення шансів (OR) із 95% довірчими інтервалами (CI, confidence interval) – показника, що відображає, у скільки разів вірогідність опинитися в групі «випадок» (хворі) відрізняється від вірогідності опинитися в групі «контроль» (здорові) для носіїв генотипу, що вивчається:

$$OR = \left[ \frac{A}{B} \right] \div \left[ \frac{C}{D} \right]$$

де А і В – відсоток або абсолютні числа певних генотипів в групі хворих; С і D – ті ж ознаки в групі контролю.

Показник OR свідчить про величину асоціації між захворюванням і експозицією до певного фактора. Значення OR=1 розглядалося як відсутність асоціації з захворюванням, OR>1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик розвитку патології), OR<1 – як негативну асоціацію алеля чи генотипу з захворюванням (зниження ризику розвитку патології). Довірчий інтервал (CI) є інтервалом значень в межах якого, з вірогідністю 95 %, знаходиться очікуване значення параметру, що розглядається, в даному випадку – значення OR. Для всіх видів аналізу різницю вважали статистично достовірною при  $p < 0,05$ .

#### 2.4. Забезпечення вимог біоетики

Протокол обстеження хворих затверджений на засіданні з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету. Документ складений відповідно до вимог, регламентованих 6-м розділом керівництва СН GCP (1996) та створеного на підставі нього вітчизняного керівництва "Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика", затвердженого Наказом МОЗ України №373 від 22.07.2005 р. При складанні протоколу дотримувалися основних принципів Гельсинської декларації щодо біомедичних досліджень (1974), адаптованої на 41-й Міжнародній асамблеї у Гонконзі (1989), в яких людина виступає їх об'єктом, а також «Етичних принципів медичних наукових досліджень з із залученням людських суб'єктів», прийнятих 52-ю Асамблеєю Всесвітньої Медичної Асоціації (2000). У протоколі дотримано таких базисних принципів належної медичної практики, як повага особистості, інформованість пацієнта, оцінка ризику шкоди та користі. У цілому цей документ відображає етичні принципи у відношенні до людей, які виступають суб'єктами обстеження, викладені у Белмонтській доповіді (1979).

## РОЗДІЛ 3

### ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

3.1. Особливості основних клініко-лабораторних синдромів за поєднаного перебігу хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки із артеріальною гіпертензією

Встановлено, що окрім зростання споживання алкоголю, наявність дисліпідемії, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та ожиріння призводить до раннього та більш тяжкого ураження печінки, навіть при меншій кількості та меншій тривалості впливу алкоголю. Це зумовлює необхідність обстеження осіб, які мають залежність від алкоголю або алкогольну хворобу печінки, щодо наявності зазначеної вище патології для стратифікації ризику та визначення тактики лікування таких хворих.

Метою даного підрозділу було дослідити показники функціональних проб печінки у хворих на ХАГ та АЦП із АГ.

Обстежено 97 пацієнтів із встановленим діагнозом алкогольної хвороби печінки (АХП): 13 хворих на ХАГ (I група), 22 хворих на ХАГ у поєднанні з артеріальною гіпертензією (II група), 22 хворих на АЦП (III група) та 40 хворих на АЦП у поєднанні з артеріальною гіпертензією (IV група). Групу порівняння склали 21 практично здорових осіб.

При аналізі показників функціонального стану печінки (табл. 3.1) виявлено, що у всіх обстежених спостерігалось достовірно, порівняно із ПЗО, збільшення активностей АлАт та АсАт (у 2,3 і 2,5 раза відповідно – у хворих на ХАГ, у 3,1 і 2,9 раза – у хворих на ХАГ з АГ, у 2,4 і 2,1 раза – у пацієнтів із АЦП та у 2,9 і 2,35 раза – у пацієнтів із АЦП з АГ).

Таблиця 3.1 - Показники функціональних проб печінки у хворих на хронічний алкогольний гепатит (ХАГ) та алкогольний цироз печінки (АЦП) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ)

Показники	ПЗО n=21	Хворі на ХАГ (I група) n=19	Хворі на ХАГ+АГ (II група) n=22	Хворі на АЦП (III група) n=23	Хворі на АЦП+АГ (IV група) n=42
АлАт, Од/л	34,95±0,97	79,69±5,84*	107,95±7,23 */**	84,05±3,46 *	102,03± 5,48 */**
АсАт, Од/л	43,05±0,67	107,31±7,08 *	125,46±5,54 */**	89,05±2,06 *	101,13± 3,08 */**
ГГТП, Од/л	26,19±1,44	146,85±10,66 *	179,27± 12,98 *	230,09± 39,13 *	226,23± 26,02 *
ЛФ, Од/л	49,14±3,54	146,92±9,37 *	192,50±7,80 */**	174,59± 11,13 *	216,25± 12,69 */**
Тимолова проба, у.о.	2,65±0,15	5,6±0,67 *	6,89±0,32 *	8,88±0,89 *	8,99±0,33 *
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,17±0,67	56,91±3,47 *	71,80±2,49 */**	52,18±2,65 *	59,66±2,84 *
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,82±0,22	34,42±2,05 *	42,60±1,57 *	30,10±1,58 *	36,33±1,92 *
Білірубін непрямий, мкмоль/л	8,35±0,49	22,49±1,66 *	29,20±1,19 */**	22,09±1,42 *	23,34±1,38 *
Загальний білок, г/л	70,49±0,72	66,58±0,89 *	66,47±0,77 *	62,09±1,23 *	64,80±0,78 */**
Альбуміни %	53,71±0,50	47,62±1,08 *	45,64±0,62 *	43,50±0,84 *	43,00±0,77 *
Глобуліни %	46,29±0,32	52,38±0,21 *	53,59±0,67 *	56,14±0,86 *	56,33±0,84 *
Сироватко ве залізо, мкмоль/л	21,36±0,89	27,68±1,09 *	25,78±0,87 *	25,36±0,68 *	25,28±0,43 *
Трансфе- рин, г/л	2,84±0,09	3,62±0,12 *	3,68±0,14 *	3,35±0,09 *	3,72±0,08 */**
Холін- естераза, Од/л	7460,00± 90,84	4140,38± 251,58*	3643,00± 207,06*	2929,95± 156,04*	2857,35± 104,06*

Примітка: \* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками у практично здорових осіб (ПЗО); \*\* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками у групі хворих без артеріальної гіпертензії.

Варто зазначити, що при цьому виявлялася вірогідна різниця у деяких показниках серед обстежених груп хворих. Так, активності АлАт та АсАт у сироватці крові хворих на ХАГ із АГ були вищими, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом ХАГ, на 35,5% та 16,9% відповідно.

Серед хворих на АЦП та за його поєднання з АГ дані показники також достовірно відрізнялися (були вищими на 21,4% та 13,6% відповідно у IV групі). Активність ГГТП сироватки крові у хворих I та II груп перевищувала в 5,6 раза та 6,8 раза відповідні показники у ПЗО та у 8,8 раза та 8,6 раза – відповідні показники у пацієнтів III і IV груп відповідно. Водночас між групами з ізольованим ураженням печінки та за його поєднання з АГ вірогідних відмінностей не спостерігалось.

Проте, у хворих на ХАГ із АГ та у пацієнтів з АЦП та АГ активність ЛФ була відповідно на 31,0% та 23,9% вищою, ніж за ізольованого перебігу ХАГ та АЦП. Тимолова проба у всіх групах хворих достовірно перевищувала такий показник у ПЗО (у 2,1 та 2,6 рази - у хворих I та II груп; у 3,4 рази - у пацієнтів III та IV груп). У хворих на ХАГ з АГ рівень загального білірубіну був на 26,2% вищим, ніж у пацієнтів із ХАГ та у 5,9 раза більший порівняно із ПЗО. Рівень загального білірубіну у хворих на АЦП вірогідно був вищим, ніж у ПЗО, у 4,3 та 4,7 раза, проте міжгрупової різниці не було.

У хворих на АХП (ХАГ та АЦП), зокрема за поєднаного її перебігу з АГ, рівень прямого білірубіну був вірогідно вищим, ніж у ПЗО, але у пацієнтів із АЦП та АГ його вміст був вищим на 20,7%. Проте, рівень непрямого білірубіну виявився вірогідно вищим (на 29,8%) у хворих на ХАГ з АГ порівняно із пацієнтами з ХАГ.

При дослідженні білково-синтетичної функції печінки (табл. 3.1) встановлено, що рівень загального білка був вірогідно нижчим у всіх групах хворих порівняно із ПЗО (на 5,5% і на 5,7 % - у пацієнтів із ХАГ і ХАГ з АГ відповідно, та на 11,9% і 8,1% – при АЦП та АЦП з АГ). Водночас у хворих на АЦП з АГ він був вірогідно вищим, ніж у хворих на АЦП.

Відсоток альбумінів у сироватці крові відповідно теж був нижчим у групах хворих порівняно з ПЗО (на 11,3% та на 15,0% – I та II група, на 17,9% та на 19,9% – III та IV групи). Проте вірогідної різниці між групами обстежених не було. Відсоток глобулінів перевищував відповідні показники у ПЗО у всіх групах пацієнтів за відсутності міжгрупової різниці. Активність холінестерази виявилась суттєво нижчою порівняно з ПЗО у всіх групах хворих (в 1,8 та 2,0 рази - I та II група; у 2,5 та 2,6 рази – III та IV групи).

За результатами нашого дослідження, вміст сироваткового заліза (табл. 3.2) виявився вищим у хворих із ізольованим ураженням печінки (на 29,6% та на 18,7% відповідно при ХАГ і АЦП) та за його поєднання з АГ (на 20,7% та на 18,4%, відповідно) порівняно із ПЗО. У хворих на АЦП з АГ рівень трансферину у сироватці крові був на 11,0% вищим, ніж у пацієнтів із ізольованим перебігом АЦП.

*Резюме.* Перебіг алкогольної хвороби печінки (хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки), поєднаної із артеріальною гіпертензією, характеризується більшою вираженістю цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів та печінково-клітинної недостатності

3.2. Морфологічні особливості печінки при різних формах алкогольної хвороби печінки залежно від наявності коморбідної гіпертонічної хвороби

При автопсіях померлих з клінічним діагнозом «Алкогольна хвороба печінки» відмічалися різні макроскопічні зміни залежно від форми хвороби, які вказували на жирові зміни у паренхімі печінки (жовте рівномірне або нерівномірне забарвлення печінкової тканини) у всіх спостереженнях та процеси рубцеутворення і регенерації (вузлики 1-3 мм у діаметрі з кільцевими септами) у спостереженнях із цирозом печінки, але остаточний діагноз форми алкогольного ураження печінки з'ясувався при мікроскопічному дослідженні гістологічних зрізів печінки з використанням методики оглядового забарвлення (гематоксилін і

еозин) та трьох гістохімічних методик: забарвлення хромотропом -водним блакитним за Н.З. Слінченком (для оцінки стану колагенових білків), забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo (для оцінки процесів окиснювальної модифікації білків та для оцінки загальної концентрації білків), забарвлення вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa для оцінки процесів обмеженого протеолізу.

При гістологічному дослідженні як у спостереженнях без гіпертонічної хвороби так і при гіпертонічній хворобі виявлені всі три форми алкогольної хвороби печінки: алкогольний стеатоз, алкогольний гепатит та алкогольний цироз. При цьому розбіжності у відсотковому розподілі між вказаними формами алкогольної хвороби печінки не виявлено, тобто жодна з форм не переважала при гіпертонічній хворобі, або навпаки.

Тільця Малорі, які вважають маркерами алкогольного ураження печінки, зустрічалися майже виключно при алкогольному гепатиті, й то не у всіх спостереженнях, а також у чотирьох спостереженнях при алкогольному цирозі. Статистичної розбіжності між групами дослідження з гіпертонічною хворобою або без неї по частоті тілець Малорі не виявлено.

Однак, були виявлені інші розбіжності, опис яких надається далі послідовно по алкогольному стеатозу, алкогольному гепатиту та алкогольному цирозу печінки.

*Алкогольний стеатоз.* При алкогольному стеатозі майже у два рази у середньому був більшим відсоток гепатоцитів у стані жирової дистрофії (табл. 3.2, рис. 3.1 та 3.2). Характер ожиріння також відрізнявся. Зокрема, при алкогольному стеатозі без гіпертонічної хвороби жирова дистрофія гепатоцитів носила переважно середньо краплинний характер з присутністю великої кількості гепатоцитів у стані дрібнокраплинної жирової дистрофії та помірної кількості гепатоцитів у стані великокраплинної жирової дистрофії. При гіпертонічній хворобі гепатоцити зі стеатозом демонстрували переважно великокраплинну жирому дистрофію, трохи – середньо краплинну жирому дистрофію і майже не зустрічалися гепатоцити у стані дрібнокраплинної жирової дистрофії. Все це

вказує на більш тяжке ураження стеатозним процесом печінки, який спричинений алкоголем, при гіпертонічній хворобі. Разом з тим статистичної розбіжності по відсотку гепатоцитів у стані некрозу (табл. 3.2, рис. 3.1 та 3.2) або по питомому об'єму сполучної тканини (табл. 3.1, рис. 3.3 та 3.4) виявлено не було.

Таблиця 3.2 - Окремі морфометричні показники печінки, які реєстрували в гістологічних препаратах, пофарбованих гематоксиліном і еозином, при алкогольному стеатозі залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний стеатоз без гіпертонічної хвороби n=22	Алкогольний стеатоз з гіпертонічною хворобою n=21
Відсоток гепатоцитів у стані жирової дистрофії / %	16,1±0,45	31,0±0,89 p<0,001
Відсоток гепатоцитів у стані некрозу / %	5,2±0,12	5,8±0,17
Питомий об'єм сполучної тканини / %	6,2±0,19	6,4±0,20
Питомий об'єм крововиливів (перипортальні зони) / %	2,8±0,07	16,4±0,09 p<0,001

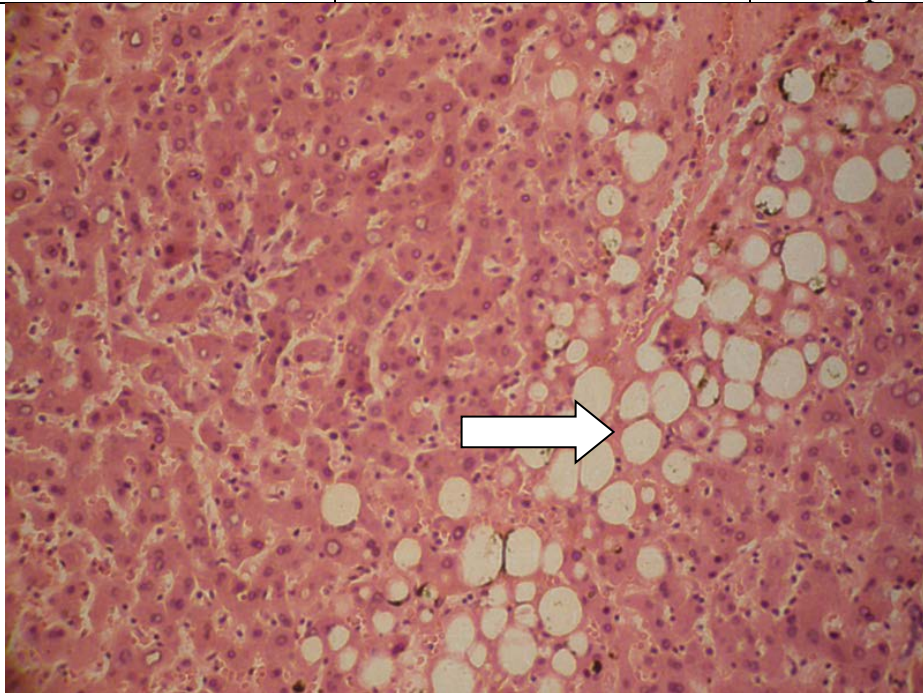


Рис. 3.1. Печінка хворого на алкогольний стеатоз без гіпертонічної хвороби. Гепатоцити у стані жирової дистрофії показані стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)



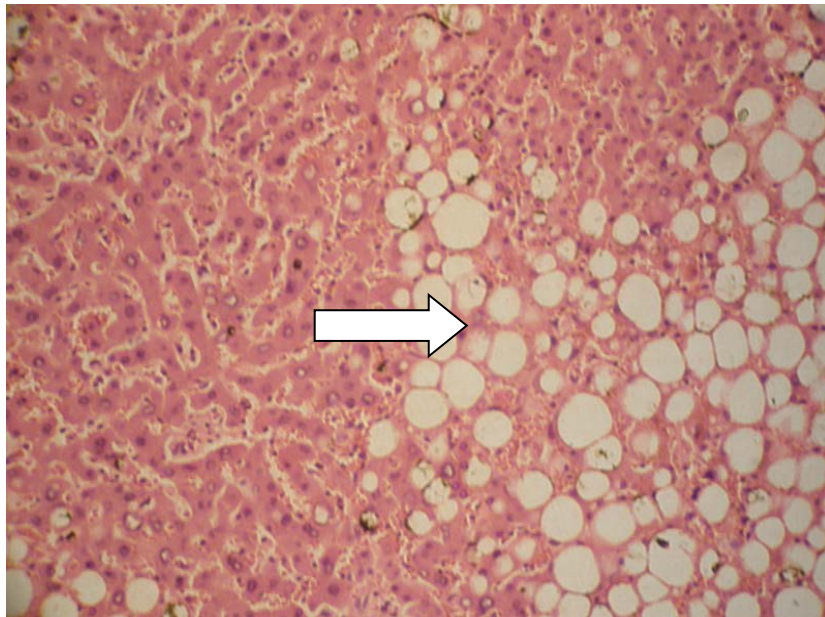


Рис. 3.2 Печінка хворого на алкогольний стеатоз з гіпертонічною хворобою. Гепатоцити у стані жирової дистрофії показані стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

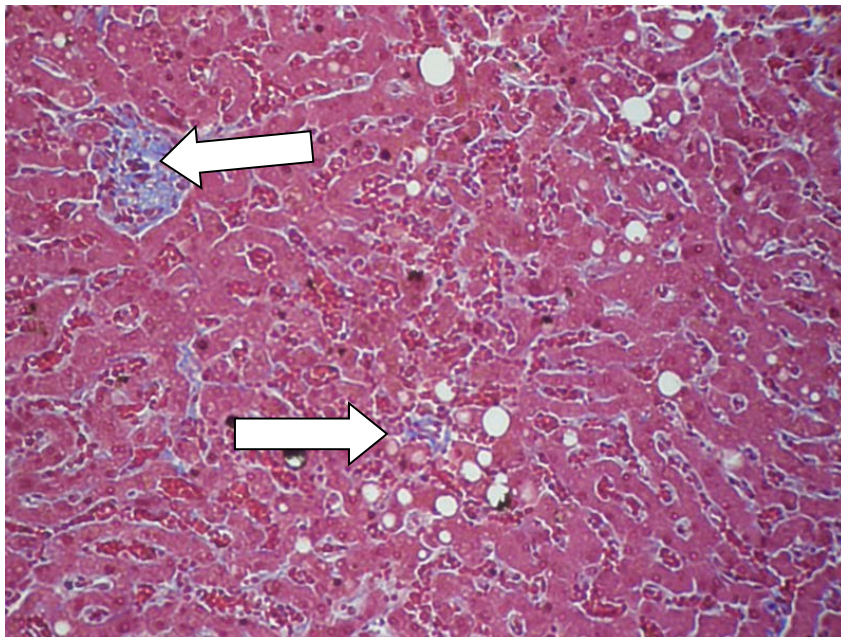


Рис. 3.3. Печінка хворого на алкогольний стеатоз без гіпертонічної хвороби. Блакитне забарвлення відповідає колагеновим волокнам. Найбільші накопичення колагенових волокон вказані стрілками. Забарвлення хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

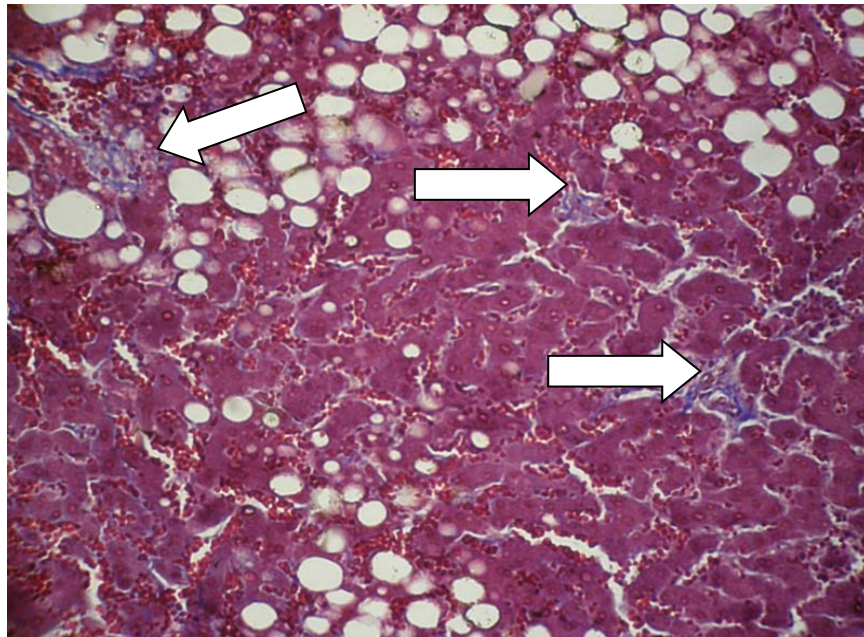


Рис.3.4. Печінка хворого на алкогольний стеатоз з гіпертонічною хворобою. Блакитне забарвлення відповідає колагеновим волокнам. Найбільші накопичення колагенових волокон вказані стрілками. Забарвлення хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

Цікаво, що як при гіпертонічній хворобі так і без неї спостереження алкогольного гепатозу характеризувалися повнокров'ям синусоїдів різного ступеня вираженості. Повнокров'я відмічалось частіше у периферичних відділах печінкових часточок, тобто біля портальних трактів. Разом з повнокров'ям можна було відмітити нерегулярні крововиливи, питомий об'єм яких залежав від гіпертонічного стану. Зокрема, питомий об'єм вказаних периферолобулярних крововиливів при гіпертонічній хворобі перевищував питомий об'єм таких же крововиливів у спостереженнях без гіпертонічної хвороби у понад 5 разів (табл. 3.2, рис. 3.1-3.4). Цей факт є суттєвим з огляду на те, що в зонах крововиливів еритроцити зазвичай починають швидко руйнуватися з утворення гемоглобіногенних токсинів, які підсилюють токсичне ураження гепатоцитів. Доказами руйнування еритроцитів в зонах крововиливів були відкладання коричневого залізовмісного пігменту гемосидерину (рис. 3.1 та 3.2). Цей пігмент в реакції Перлса (гістохімічна методика на вільге залізо) давав типове сине забарвлення, яке власне свідчило про присутність вільного заліза.

Окрім проведеної оцінки питомого об'єму сполучної тканини (результати

описані вище) була здійснена також спроба знайти відмінності в якості сполучної тканини за такими показниками як «Питомий об'єм колагенових волокон» та «Оптична густина забарвлення колагенових волокон» (рис. 3.3 та 3.4) на основі гістохімічного забарвлення хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Кількісні результати такої оцінки наведені в табл. 3.3. Вони вказують на те, що за цими показниками розбіжностей в алкогольному стеатозі між пацієнтами з гіпертонічною хворобою та без неї не виявлено ( $p>0,05$ ).

Таблиця 3.3 - Окремі морфометричні показники печінки, які реєстрували в гістохімічних препаратах, пофарбованих хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком, при алкогольному стеатозі залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний стеатоз без гіпертонічної хвороби n=22	Алкогольний стеатоз з гіпертонічною хворобою n=21
Питомий об'єм колагенових волокон у межах сполучної тканини / %	68,4±1,42	69,1±1,64
Оптична густина забарвлення колагенових волокон / в.од.опт.густ.	0,216±0,0021	0,212±0,0018

Оцінку процесів модифікації білків, зокрема, окиснювальної модифікації білків здійснювали на підставі мікроспектрофотометричного показника – «коефіцієнт R/B», величина якого залежить від співвідношення між карбоксильними та аміногрупами білків таким чином, що зростання показника вказує на збільшення частки карбоксильних груп, що є однією з ознак інтенсифікації окиснювальної модифікації білків.

Середні величини коефіцієнту R/B в різних структурах печінки наведені в табл. 3.4. Зокрема, згідно отриманих даних, у пацієнтів з гіпертонічною хворобою при алкогольному стеатозі в середніх тенденціях не виявлено розбіжностей у таких структурах як гепатоцити (цитоплазма гепатоцитів) без ознак жирової

дистрофії та у сполучнотканинних волокнах.

Таблиця 3.4 - Коефіцієнт R/B в окремих структурах печінки, який реєстрували в гістохімічних препаратах, пофарбованих бромфеноловим синім за Mikel Calvo, при алкогольному стеатозі залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник	Алкогольний стеатоз без гіпертонічної хвороби n=22	Алкогольний стеатоз з гіпертонічною хворобою n=21
Коефіцієнт R/B в гепатоцитах без жирової дистрофії	1,12±0,007	1,12±0,009
Коефіцієнт R/B в оболонці гепатоцитів з жировою дистрофією	1,14±0,007	1,18±0,008 P=0,006
Коефіцієнт R/B в сполучнотканинних волокнах	1,18±0,009	1,17±0,009

Однак, були виявлені відмінності в іншій локалізації. Зокрема, в гепатоцитах, де розвинулася жирова дистрофія була проведена оцінка величини коефіцієнту R/B в їхній оболонці (це можна зробити навіть в гепатоцитах з великокраплинною жировою дистрофією, адже білки залишаються в оболонці в живих клітинах навіть при таких тяжких змінах клітин) і вона показала, що при гіпертонічній хворобі коефіцієнт R/B в оболонці таких гепатоцитів вища, ніж у пацієнтів без гіпертонічної хвороби. Описані зміни щодо процесів окиснювальної модифікації білків на основі гістохімічного забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo проілюстровані за допомогою мікрофотознімків гістохімічних препаратів, які представлені на рисунках 3.5 та 3.6.

Оскільки при інтенсифікації процесів окиснювальної модифікації білків є більше шансів на зростання протеолізу, зокрема, обмеженого протеолізу, була проведена гістохімічна оцінка (табл. 3.5) процесів обмеженого протеолізу за допомогою гістохімічної методики на вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa (рис. 3.7 та 3.8).



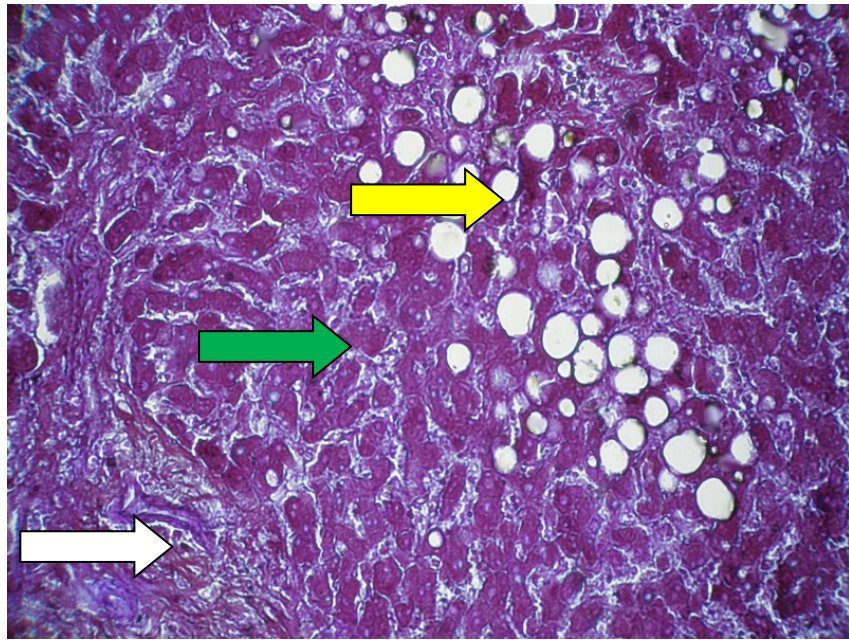


Рис. 3.5 Печінка хворого на алкогольний стеатоз без гіпертонічної хвороби. Білою стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту, зеленою - гепатоцити без жирової дистрофії, жовтою – гепатоцити у стані жирової дистрофії. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

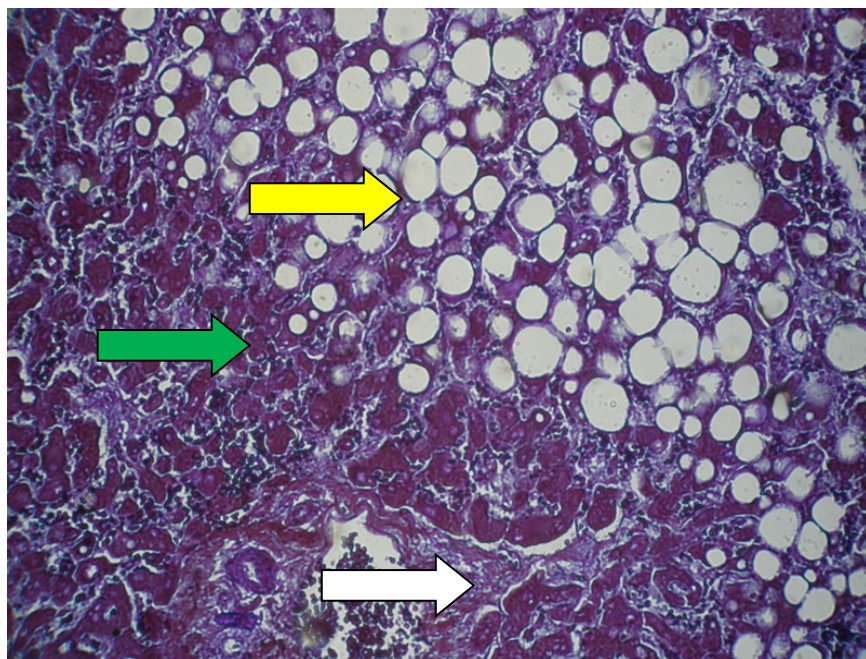


Рис. 3.6 Печінка хворого на алкогольний стеатоз з гіпертонічною хворобою. Білою стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту, зеленою - гепатоцити без жирової дистрофії, жовтою – гепатоцити у стані жирової дистрофії. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

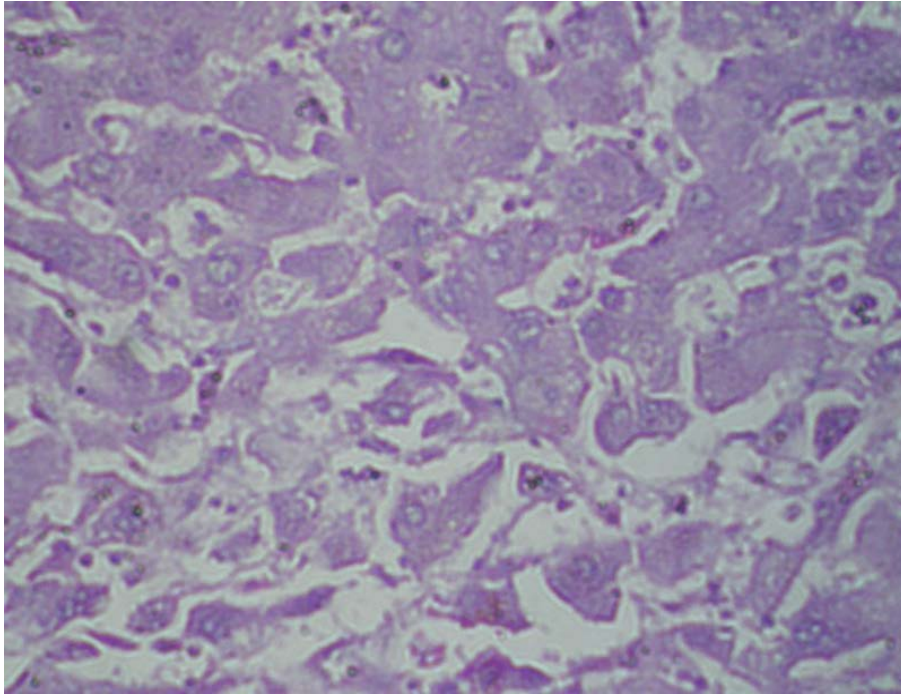


Рис. 3.7 Печінка хворого на алкогольний стеатоз без гіпертонічної хвороби. Вільні аміногрупи білків забарвлені у пурпурний колір. Гістохімічна методики на вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa . Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

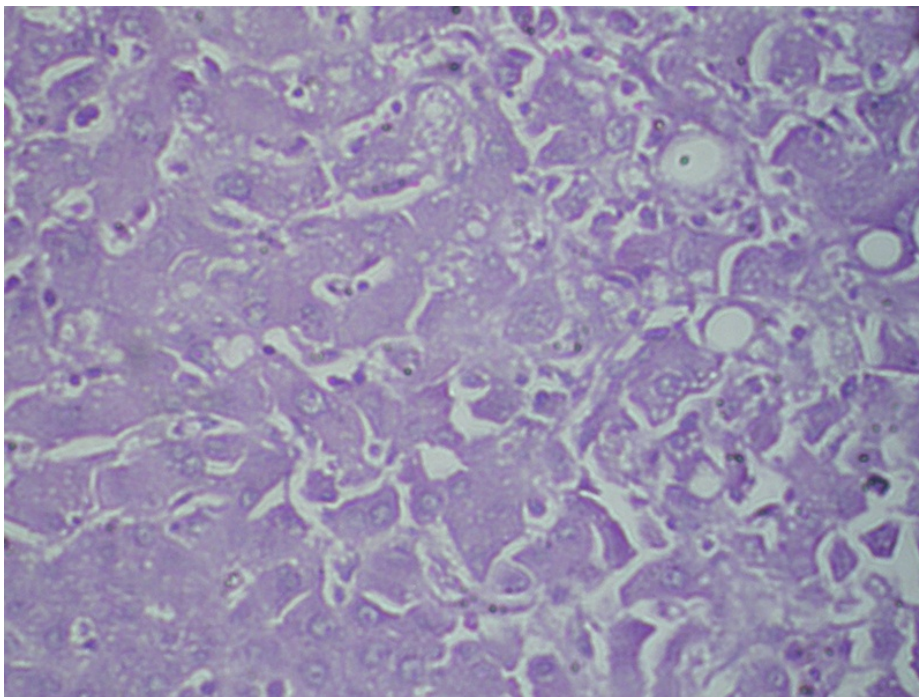


Рис. 3.8 Печінка хворого на алкогольний стеатоз з гіпертонічною хворобою. Вільні аміногрупи білків забарвлені у пурпурний колір. Гістохімічна методики на вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa . Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)



З наведених у табл. 3.5 даних видно, що стосовно процесів обмеженого протеолізу розбіжностей між пацієнтів з гіпертонічною хворобою та без неї немає ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.5 - Оптична густина забарвлення гепатоцитів при застосуванні гістохімічної методики на вільні аміногрупи білків у нінгідринно-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa при алкогольному стеатозі залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний стеатоз без гіпертонічної хвороби n=22	Алкогольний стеатоз з гіпертонічною хворобою n=21
Оптична густина забарвлення в гепатоцитах без жирової дистрофії / в.од.опт.густ.	0,168±0,0012	0,170±0,0013
Оптична густина забарвлення в оболонці гепатоцитів з жировою дистрофією / в.од.опт.густ.	0,171±0,0014	0,173±0,0014
Оптична густина забарвлення в сполучнотканинних волокнах / в.од.опт.густ.	0,172±0,0015	0,171±0,0014

*Алкогольний гепатит.* Гістологічне дослідження препаратів печінки хворих на алкогольний гепатит показало типову картину запального процесу у поєднанні із стеатозом. Запалення локалізувалося переважно в сполучній тканині портальних трактів у вигляді лімфоцитарних інфільтратів із домішками поліморфноядерних лейкоцитів (рис. 3.9 та 3.10), хоча в низці спостережень можна було бачити запальні інфільтрати і в тканині печінкових часточок. Як видно з даних таблиці 5, питомий об'єм інфільтратів у хворих з гіпертонічною хворобою у середньому не відрізнявся від хворих без гіпертонічної хвороби. Густина інфільтрації лімфоцитами та поліморфноядерними лейкоцитами була дуже нерівномірною навіть в межах однієї печінки. Але можна відмітити, що

інфільтрація портальних трактів у цілому була більш густою, ніж пери портальних зон печінкових часточок. Строма портальних трактів у окремих пацієнтів була трохи набряклою. Синусоїди печінкових часточок дещо розширені, з повнокров'ям. Спостерігаються крововиливи в строму портальних трактів та навколо них. При гіпертонічній хворобі питомий об'єм крововиливів більше, ніж у два рази перевищує показники хворих на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 - Окремі морфометричні показники печінки, які реєстрували в гістологічних препаратах, пофарбованих гематоксиліном і еозином, при алкогольному гепатиті залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби n=18	Алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою n=16
Питомий об'єм запальних інфільтратів / %	9,4±0,14	9,8±0,16
Питомий об'єм крововиливів (портальні тракти та перипортальні зони) / %	6,2±0,11	14,5±0,18 p<0,001
Відсоток гепатоцитів у стані жирової дистрофії / %	28,8±0,29	42,3±0,64 P<0,001
Відсоток гепатоцитів у стані некрозу / %	5,9±0,12	8,4±0,13 p<0,001
Питомий об'єм сполучної тканини / %	6,9±0,11	8,9±0,13 p<0,001

Ще цікавим моментом було те, що при гіпертонічній хворобі був вищим питомий об'єм сполучної тканини (табл. 3.6). Ця різниця була не дуже великою, але все ж вірогідною ( $p<0,05$ ).

Суттєві відмінності виявлені щодо стану гепатоцитів. Зокрема, при гіпертонічній хворобі значно вищим є як відсоток гепатоцитів у стані жирової дистрофії, так і в стані некрозу. Жирова дистрофія носила переважно великокраплинний характер в обох групах дослідження, частина гепатоцитів були



з ознаками середньокраплинної жирової дистрофії (рис. 3.11 та 3.12). Характер жирових крапель не залежав від наявності гіпертонічної хвороби. Некроз носив або колікваційний характер («вологий» некроз або онкоз), що зустрічалося частіше, або в інших випадках некроз був жировим (одна велика крапля жиру заповнювала всю цитоплазму безядерного гепатоцита).

Разом із збільшеним загальним об'ємом сполучної тканини за допомогою методики забарвлення з хромотропом – водним блакитним виявлені й інші розбіжності у будові сполучної тканини (рис. 3.13 та 3.14), що найкраще можна показати на основі вимірювань (табл. 3.7). Зокрема, при гіпертонічній хворобі був вищим питомий об'єм колагенових волокон та більш значною оптична густина забарвлення колагенових волокон. Це стосувалося сполучної тканини портальних трактів. Вказані зміни у цілому вказують на більшу щільність сполучної тканини портальних трактів при гіпертонічній хворобі за умов алкогольного гепатиту.

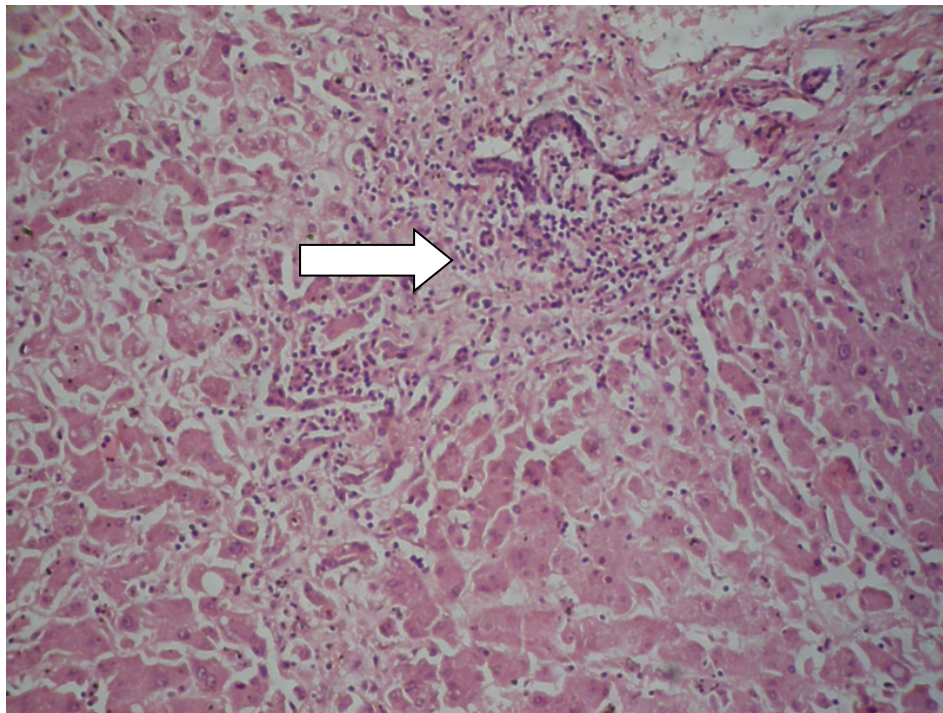


Рис. 3.9 Печінка хворого на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби. Осередок запальної інфільтрації вказаний стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

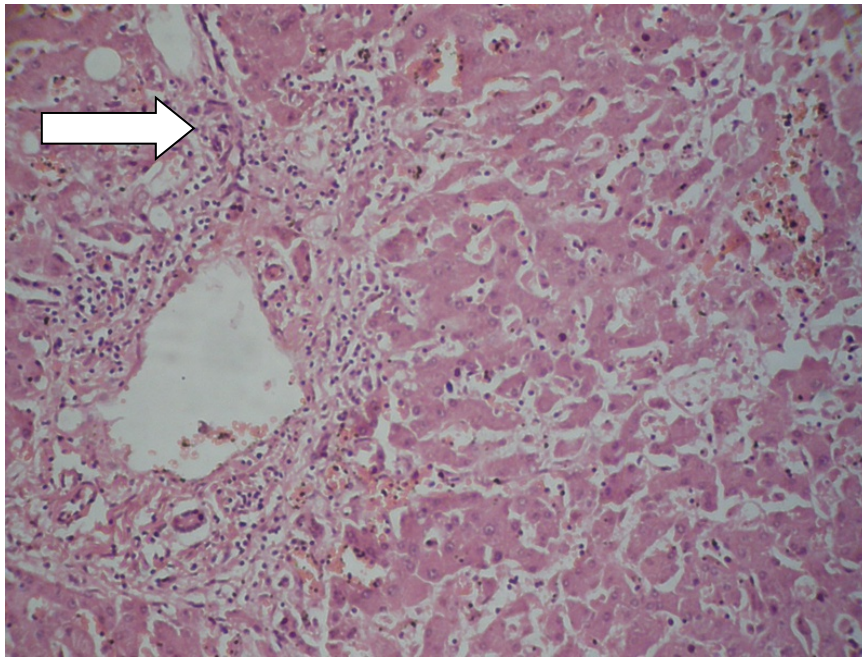


Рис.3.10 Печінка хворого на алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою. Осередок запальної інфільтрації вказаний стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

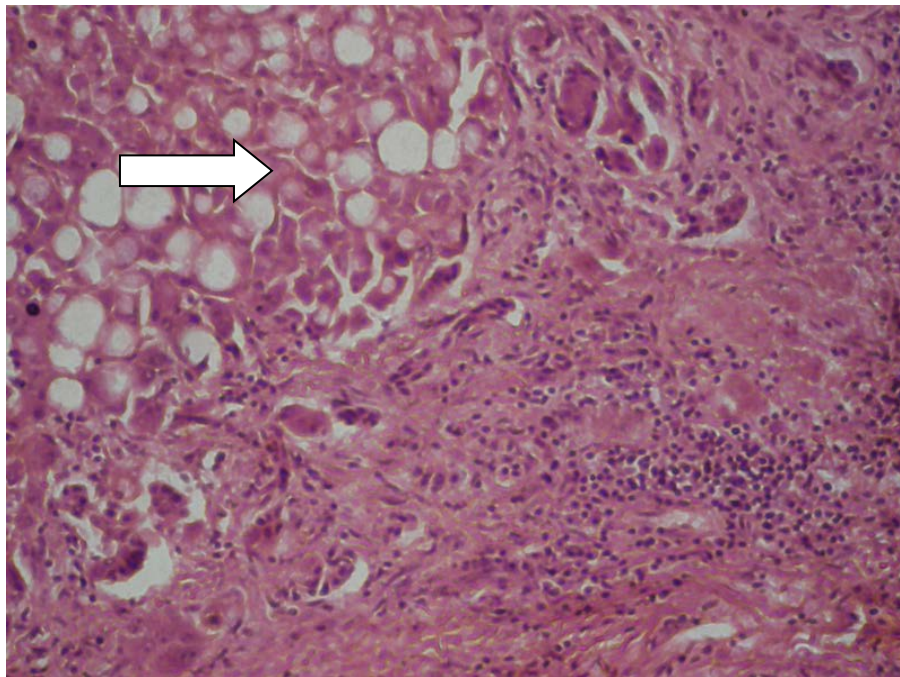


Рис. 3.11 Печінка хворого на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби. Гепатоцити у стані жирової дистрофії позначені стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)



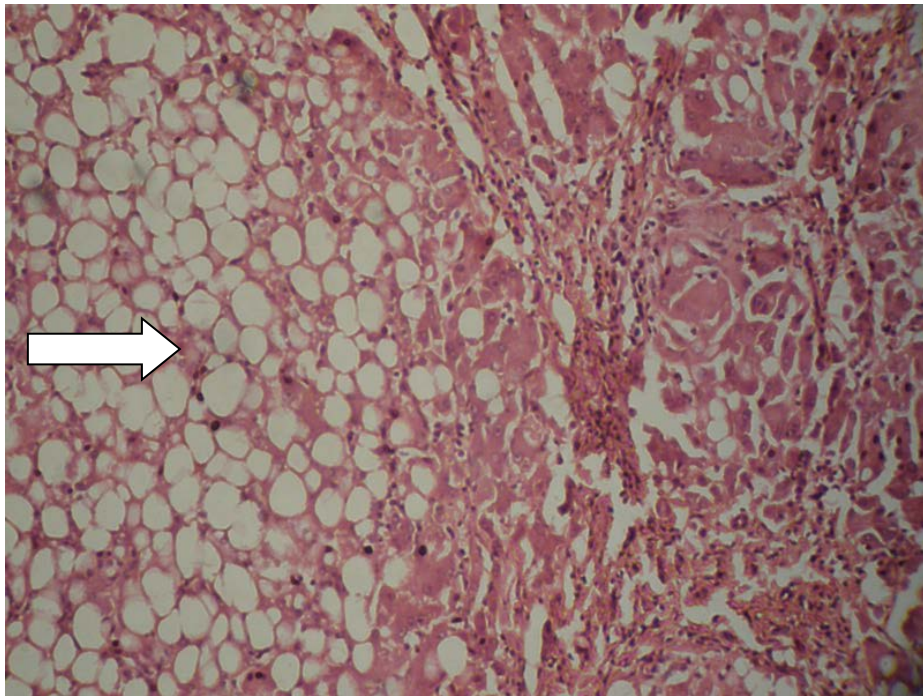


Рис. 3.12 Печінка хворого на алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою. Гепатоцити у стані жирової дистрофії позначені стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

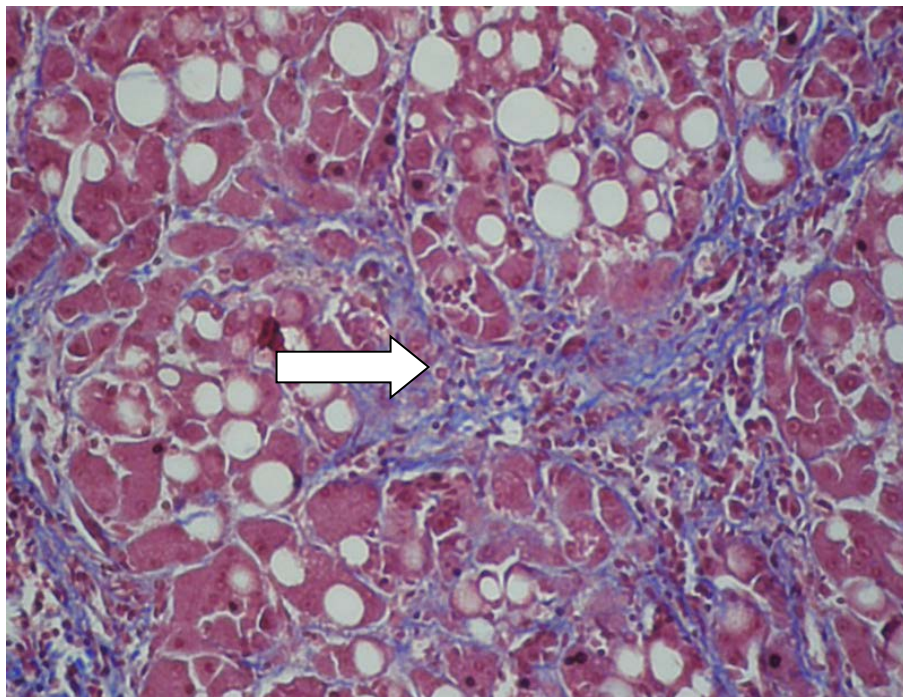


Рис. 3.13 Печінка хворого на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби. Блакитне забарвлення відповідає колагеновим волокнам. Найбільші накопичення колагенових волокон вказані стрілками. Забарвлення хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

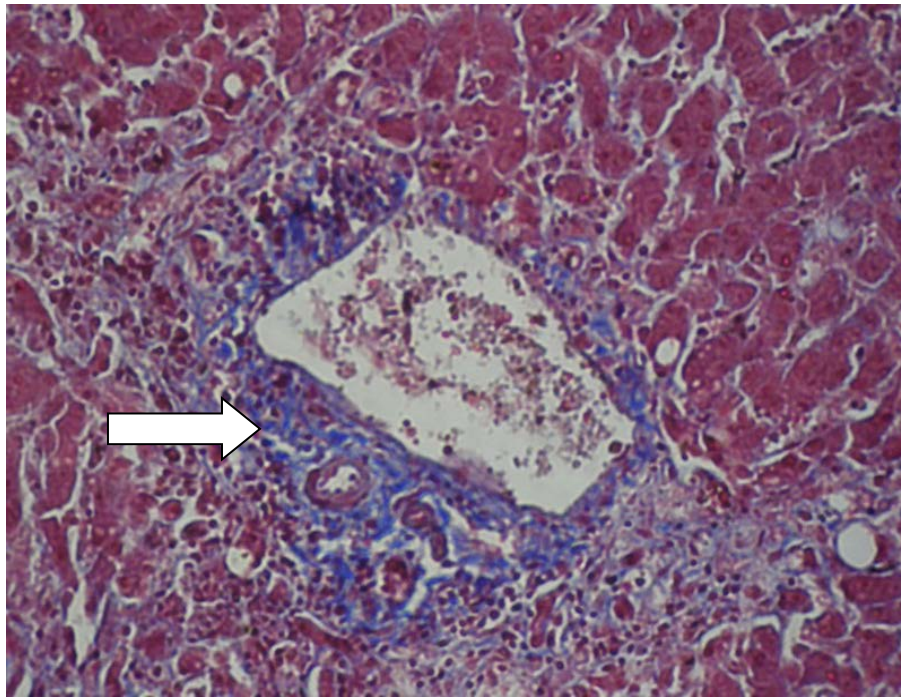


Рис. 3.14 Печінка хворого на алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою. Блакитне забарвлення відповідає колагеновим волокнам. Найбільші накопичення колагенових волокон вказані стрілками. Забарвлення хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 2

Таблиця 3.7 - Окремі морфометричні показники печінки, які реєстрували в гістохімічних препаратах, пофарбованих хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком, при алкогольному гепатиті залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби n=18	Алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою n=16
Питомий об'єм колагенових волокон / %	66,8±1,23	74,3±1,11 p=0,003
Оптична густина забарвлення колагенових волокон / в.од.опт.густ.	0,216±0,0009	0,244±0,0010 p=0,044

Особливості процесів окиснювальної модифікації білків при алкогольному гепатиті залежно від наявності гіпертонічної хвороби показані на рисунках 3.15 та 3.16, з поданням відповідних цифрових даних у табл. 3.8.

Так, якщо в цитоплазмі гепатоцитів, які не зазнали жирових змін, коефіцієнт R/B не відрізнявся між групами порівняння ( $p > 0,05$ ), то для гепатоцитів з ознаками жирової дистрофії коефіцієнт R/B при гіпертонічній хворобі перевищував цей показник у спостереженнях алкогольного гепатиту без гіпертонічної хвороби. Тобто, стосовно гепатоцитів відмічена та ж сама закономірність, що і для алкогольного стеатозу. Але на відміну від алкогольного стеатозу при алкогольному гепатиті у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (рис. 3.16) у порівнянні з пацієнтами без гіпертонічної хвороби (рис. 3.15) коефіцієнт R/B був значно вищим у сполучнотканинних волокнах порталних трактів (табл. 3.8).

Кількісні параметри щодо оцінки процесів обмеженого протеолізу в структурах печінки при алкогольному гепатиті залежно від гіпертонічної хвороби подані в таблиці 8 та проілюстровані рис. 3.17 та 3.18. З наведених даних видно, що оптична густина забарвлення при застосуванні гістохімічної методики на вільні аміногрупи білків у нінгідринно-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa в гепатоцитах без жирової дистрофії при гіпертонічній хворобі у хворих на алкогольний гепатит у середньому є більшою, ніж у хворих без гіпертонічної хвороби. Аналогічні середні тенденції встановлені і для білків оболонки гепатоцитів з жировою дистрофією. Отже, при алкогольному гепатиті на фоні гіпертонічної хвороби у всіх гепатоцитах спостерігається зростання процесів обмеженого протеолізу, що не повній мірі узгоджується з даними про окиснювальну модифікацію білків в гепатоцитах (табл. 3.8), і може вказувати на наявність інших механізмів активації обмеженого протеолізу в гепатоцитах окрім, інтенсифікації процесів окиснювальної модифікації білків при гіпертонічній хворобі в хворих на алкогольний гепатит.

Важливим фактом стало встановлення більшого рівня протеолізу в сполучнотканинних волокнах (табл. 3.9, рис. 3.17 та 3.18). Ці дані добре узгоджуються з оцінкою процесів окиснювальної модифікації білків (табл. 3.8).



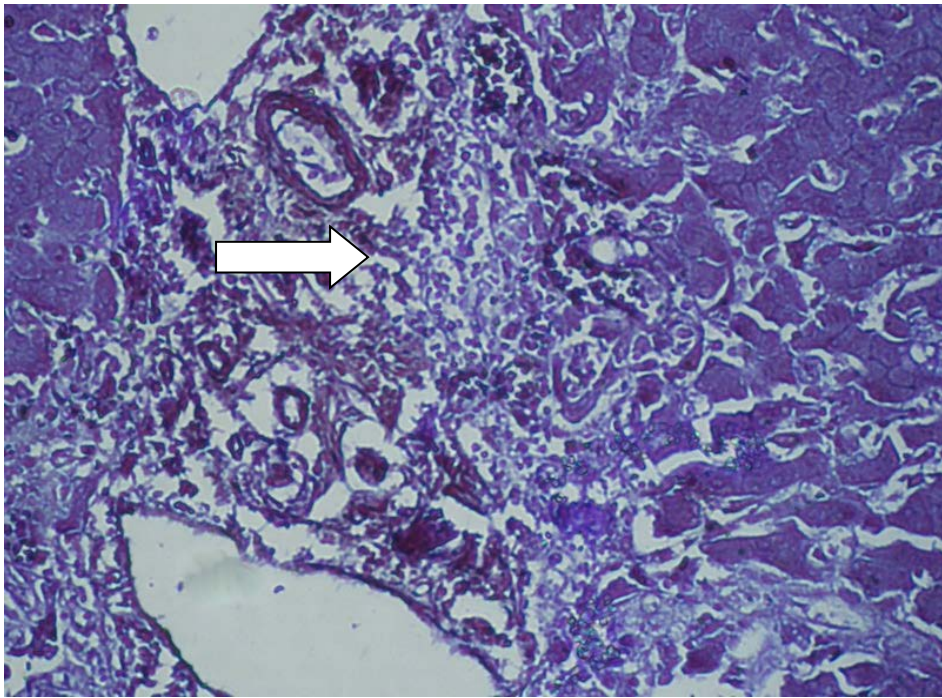


Рис. 3.15 Печінка хворого на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби.  
Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Salvo. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

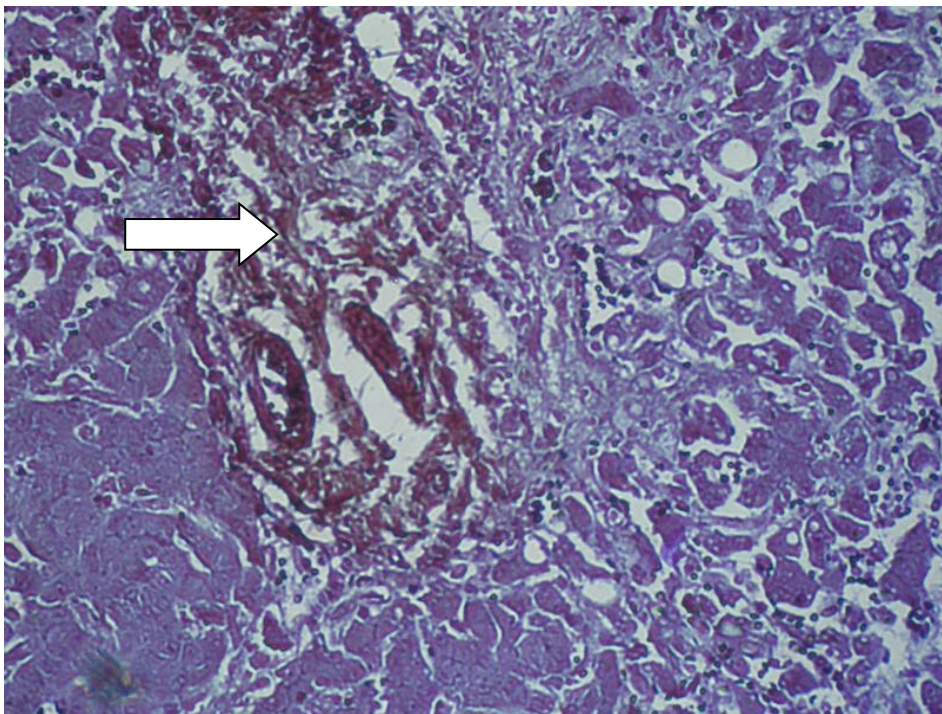


Рис. 3.16 Печінка хворого на алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою.  
Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Salvo. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

Таблиця 3.8 - Коефіцієнт R/B в окремих структурах печінки, який реєстрували в гістохімічних препаратах, пофарбованих бромфеноловим синім за Mikel Calvo, при алкогольному гепатиті залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник	Алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби n=18	Алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою n=16
Коефіцієнт R/B в гепатоцитах без жирової дистрофії	1,15±0,014	1,17±0,016
Коефіцієнт R/B в оболонці гепатоцитів з жировою дистрофією	1,16±0,013	1,22±0,016 p=0,006
Коефіцієнт R/B в сполучнотканинних волокнах	1,17±0,014	1,34±0,022 p=0,001

Таблиця 3.9 - Оптична густина забарвлення гепатоцитів при застосуванні гістохімічної методики на вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa при алкогольному гепатиті залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби n=18	Алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою n=16
Оптична густина забарвлення в гепатоцитах без жирової дистрофії / в.од.опт.густ.	0,182±0,0026	0,198±0,0029 P=0,005
Оптична густина забарвлення в оболонці гепатоцитів з жировою дистрофією / в.од.опт.густ.	0,184±0,0027	0,202±0,0031 P=0,004
Оптична густина забарвлення в сполучнотканинних волокнах / в.од.опт.густ.	0,212±0,0029	0,222±0,0033 P=0,029



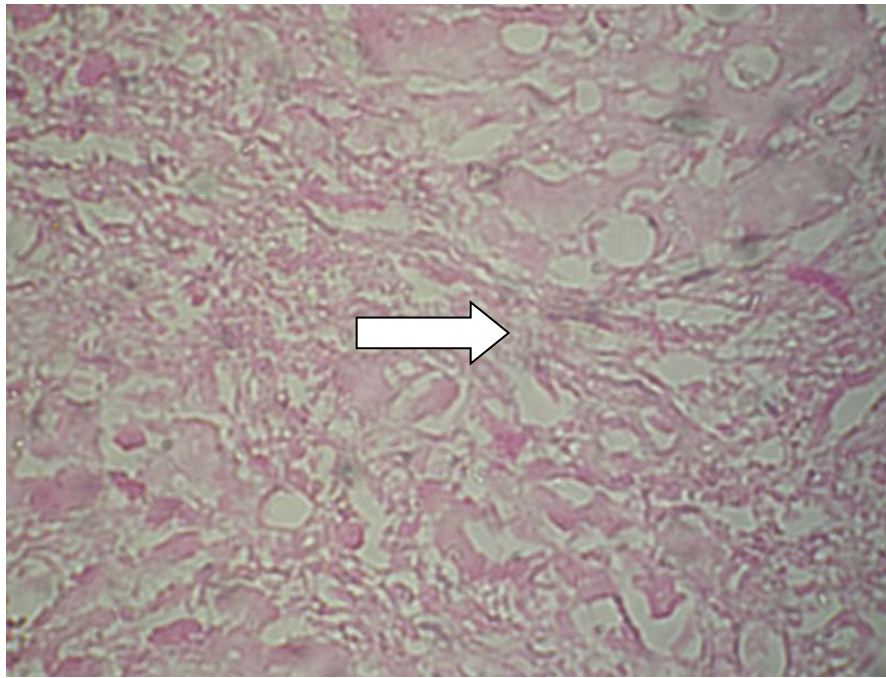


Рис. 3.17 Печінка хворого на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби.  
 Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. По сторонам від портального тракту – гепатоцити. Гістохімічна методики на вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa . Ок.10х.  
 Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

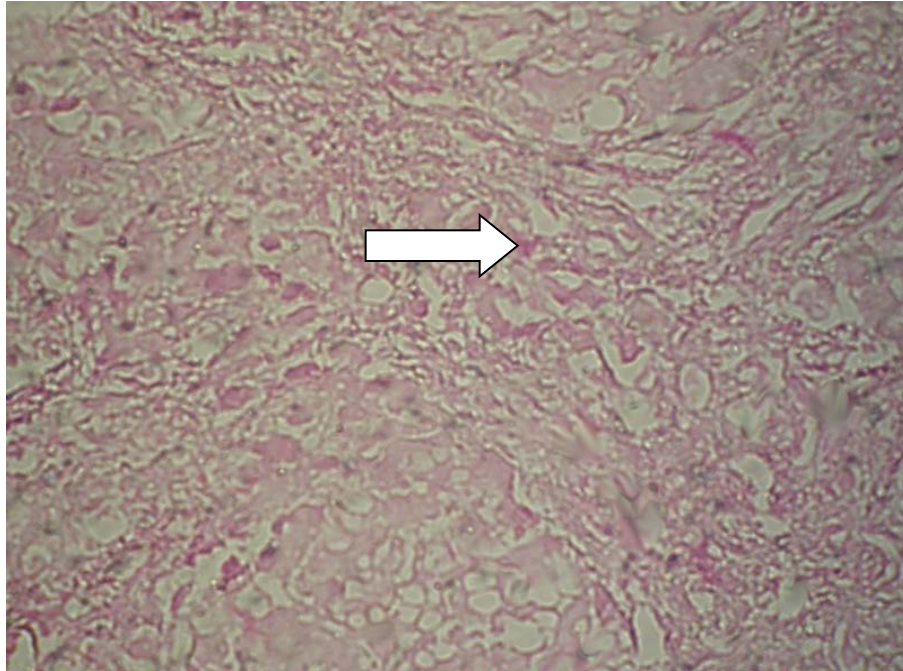


Рис. 3.18 Печінка хворого на алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою.  
 Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. По сторонам від портального тракту – гепатоцити. Гістохімічна методики на вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa . Ок.10х.  
 Об.20х. (оптичне збільшення 200х)



*Алкогольний цироз.* При алкогольному цирозі не було виявлено залежності змін від гіпертонічної хвороби за такими показниками як «Відсоток гепатоцитів у стані жирової дистрофії», «Відсоток гепатоцитів у стані некрозу», (табл. 3.10). Це проілюстровано рис. 3.19 та 3.20. Однак, при гіпертонічній хворобі в пацієнтів з алкогольним цирозом був дещо вищим питомий об'єм крововиливів, які охоплювали переважно портальні тракти (рис. 3.21 та 3.22) та іноді перипортальні зони. Тут слід зазначити, що при алкогольному цирозі відмічалось формування несправжніх печінкових часточок, без центральних вен. Повнокров'я синусоїдів не виявлено.

Таблиця 3.10 - Окремі морфометричні показники печінки, які реєстрували в гістологічних препаратах, пофарбованих гематоксиліном і еозином, при алкогольному цирозі залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний цироз без гіпертонічної хвороби n=21	Алкогольний цироз з гіпертонічною хворобою n=20
Відсоток гепатоцитів у стані жирової дистрофії / %	42,9±0,94	45,5±0,98
Відсоток гепатоцитів у стані некрозу / %	5,7±0,08	6,4±0,09
Питомий об'єм сполучної тканини / %	18,1±0,27	18,9±0,32
Питомий об'єм крововиливів (портальні тракти та перипортальні зони) / %	6,9±0,09	8,9±0,013 p<0,001

При оцінці стану сполучної тканини виявлено, що гіпертонічна хвороба не вплинула на питомий об'єм сполучної тканини (табл. 3.10) та питомий об'єм колагенових волокон у сполучній тканині, але тим не менше гіпертонічна хвороба призвела до утворення більш щільних колагенових волокон сполучної тканини, що було видно по зростанню оптичної густини забарвлення колагенових волокон (табл. 3.11) при застосуванні гістохімічного фарбування гістологічних зрізів

печінки хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком (рис. 3.21 та 3.22).

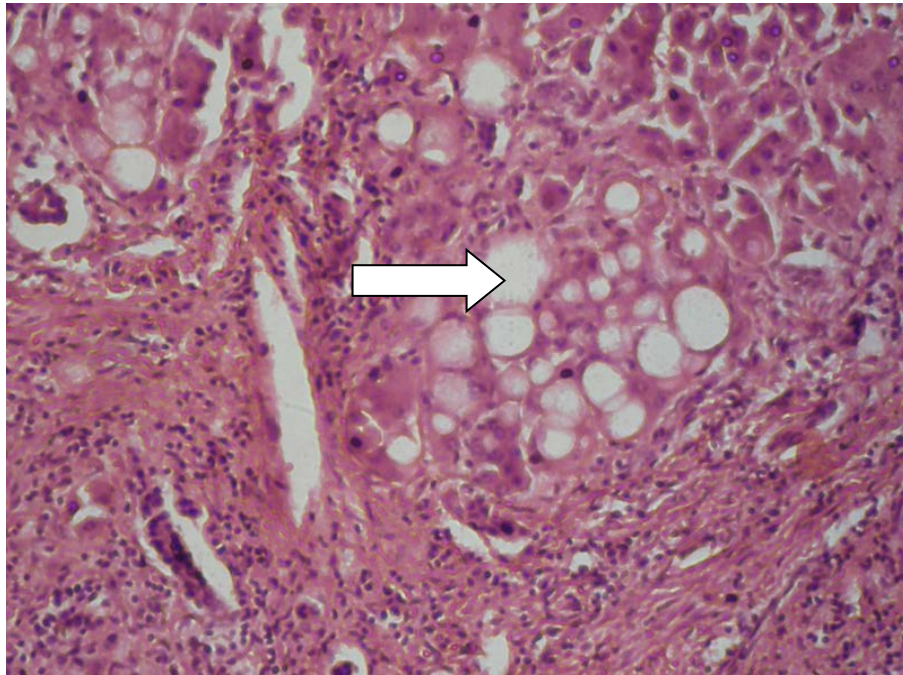


Рис. 3.19 Печінка хворого на алкогольний цироз без гіпертонічної хвороби. Гепатоцити у стані жирової дистрофії позначені стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

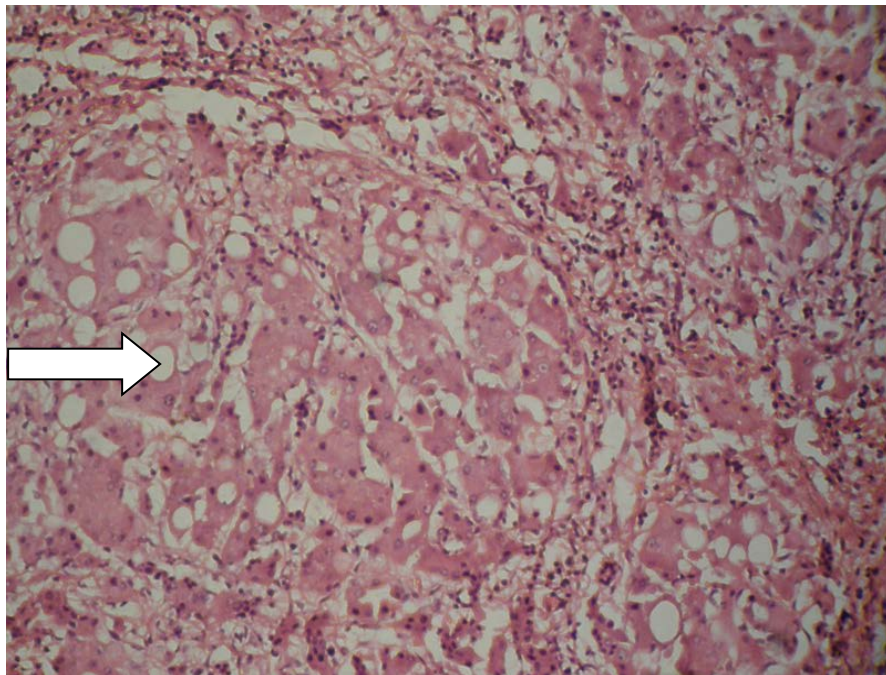


Рис. 3.20 Печінка хворого на алкогольний цироз з гіпертонічною хворобою. Гепатоцити у стані жирової дистрофії позначені стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)



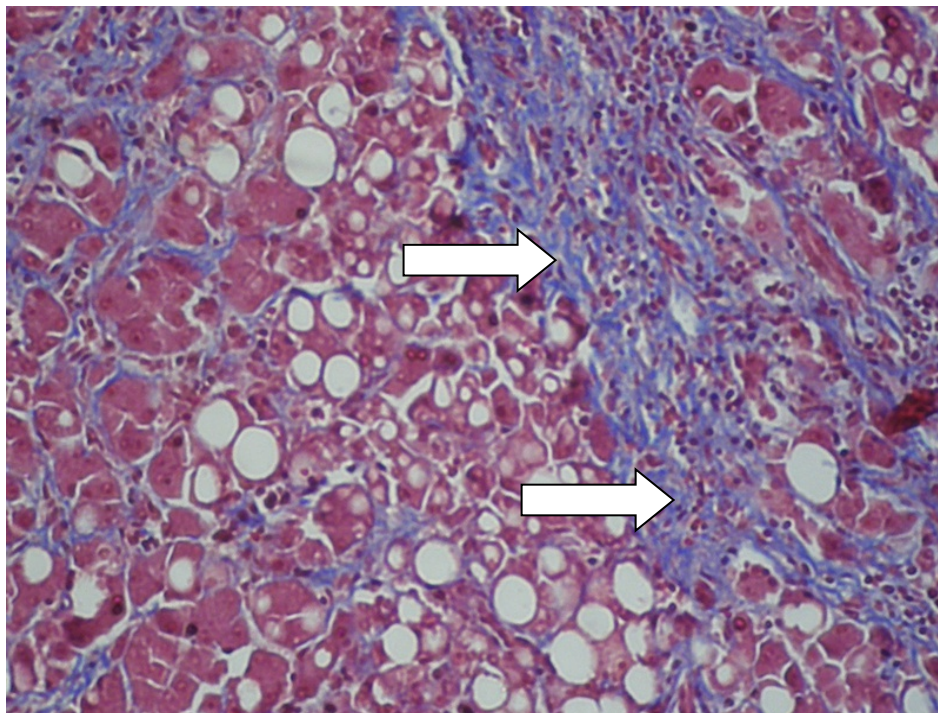


Рис. 3.21 Печінка хворого на алкогольний цироз без гіпертонічної хвороби. Блакитне забарвлення відповідає колагеновим волокнам. Найбільші накопичення колагенових волокон вказані стрілками. Забарвлення хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

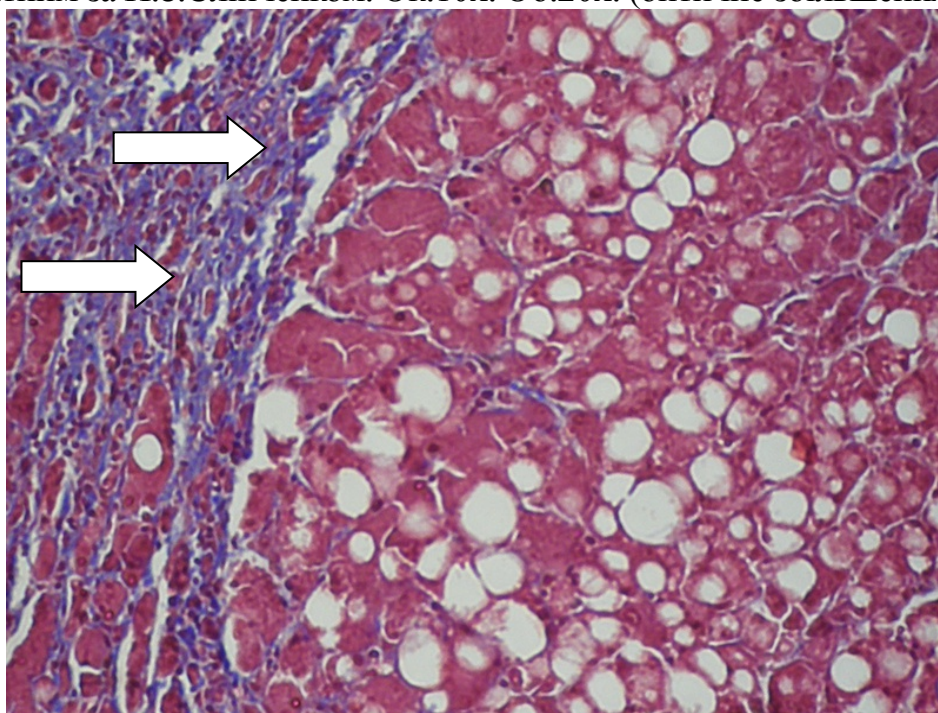


Рис. 3.22 Печінка хворого на алкогольний цироз з гіпертонічною хворобою. Блакитне забарвлення відповідає колагеновим волокнам. Найбільші накопичення колагенових волокон вказані стрілками. Забарвлення хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

Окрім того, візуально при гіпертонічній хворобі більшість колагенових волокон мали більш прямий «хід», ніж у пацієнтів без гіпертонічної хвороби (рис. 3.21 та 3.22). Хоча таке явище спостерігалось не у всіх пацієнтів.

Таблиця 3.11 - Окремі морфометричні показники печінки, які реєстрували в гістохімічних препаратах, пофарбованих хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком, при алкогольному цирозі залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний цироз без гіпертонічної хвороби n=21	Алкогольний цироз з гіпертонічною хворобою n=20
Питомий об'єм колагенових волокон / %	76,2±1,42	75,9±1,53
Оптична густина забарвлення колагенових волокон / в.од.опт.густ.	0,241±0,0008	0,254±0,0009 p<0,001

При оцінці процесів окиснювальної модифікації білків на основі показника «Коефіцієнт R/B» не виявлено впливу гіпертонічної хвороби на стан гепатоцитів, у т.ч. гепатоцитів, які зазнали жирових змін (табл. 3.12), що узгоджується з даними про поширеність дистрофічного та некротичного процесу. З іншого боку, при гіпертонічній хворобі у пацієнтів із алкогольним цирозом відмічено зростання показника «Коефіцієнт R/B» у сполучнотканинних волокнах (табл. 3.12). Вказані особливості щодо окиснювальної модифікації проілюстровані за допомогою мікроснімків рисунків 3.23 та 3.24.

При оцінці впливу гіпертонічної хвороби на процеси обмеженого протеолізу при цирозі печінки встановлено, що ці процеси зростають в гепатоцитах (у т.ч. гепатоцитах з жировими змінами) та в сполучнотканинних волокнах (табл. 3.13). Рис. 3.25 та 3.26 ілюструють цей аспект патології.

Таблиця 3.12 - Коефіцієнт R/V в окремих структурах печінки, який реєстрували в гістохімічних препаратах, пофарбованих бромфеноловим синім за Mikel Calvo, при алкогольному цирозі залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник	Алкогольний цироз без гіпертонічної хвороби n=21	Алкогольний цироз з гіпертонічною хворобою n=20
Коефіцієнт R/V в гепатоцитах без жирової дистрофії	1,26±0,009	1,29±0,011
Коефіцієнт R/V в оболонці гепатоцитів з жировою дистрофією	1,26±0,009	1,28±0,012
Коефіцієнт R/V в сполучнотканинних волокнах	1,27±0,009	1,34±0,011 p=0,003

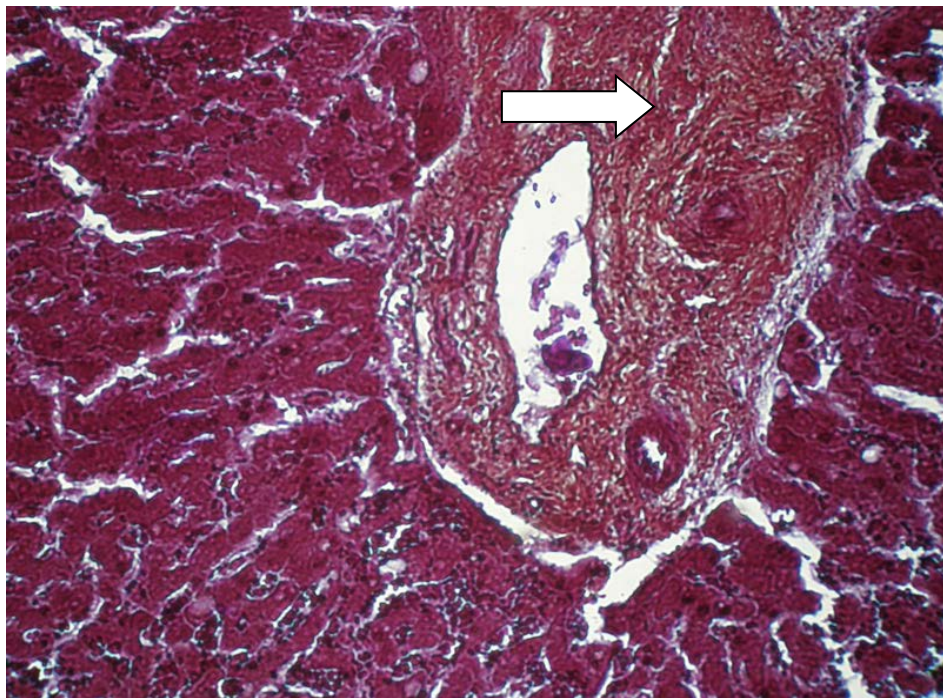


Рис. 3.23 Печінка хворого на алкогольний цироз без гіпертонічної хвороби.

Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)



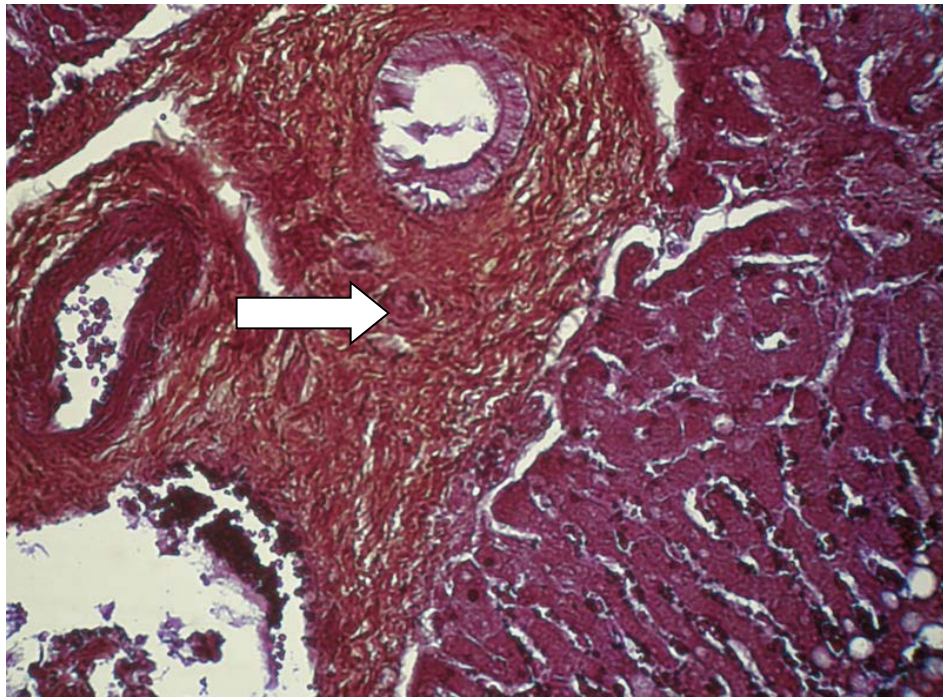


Рис. 3 24 Печінка хворого на алкогольний цироз з гіпертонічною хворобою.  
Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

Таблиця 3.13 - Оптична густина забарвлення гепатоцитів при застосуванні гістохімічної методики на вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa при алкогольному цирозі залежно від наявності гіпертонічної хвороби ( $M \pm m$ )

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний цироз без гіпертонічної хвороби n=21	Алкогольний цироз з гіпертонічною хворобою n=20
Оптична густина забарвлення в гепатоцитах без жирової дистрофії / в.од.опт.густ.	0,201±0,0017	0,224±0,0018 P<0,001
Оптична густина забарвлення в оболонці гепатоцитів з жировою дистрофією / в.од.опт.густ.	0,204±0,018	0,222±0,021 P=0,001
Оптична густина забарвлення в сполучнотканинних волокнах / в.од.опт.густ.	0,229±0,0021	0,244±0,00028 p=0,004

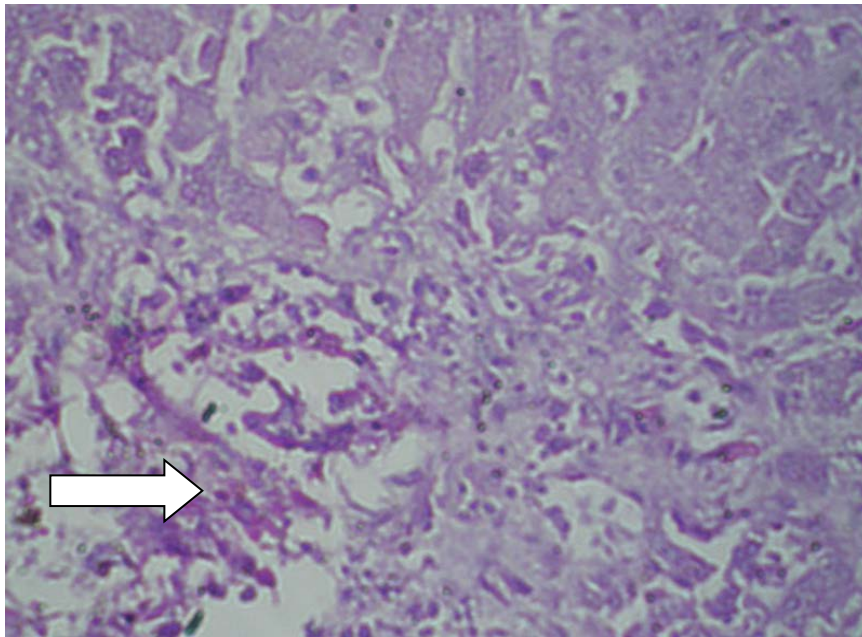


Рис. 3.25 Печінка хворого на алкогольний цироз без гіпертонічної хвороби.  
Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. По сторонам від портального тракту – гепатоцити. Гістохімічна методики на вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa . Ок.10х.  
Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

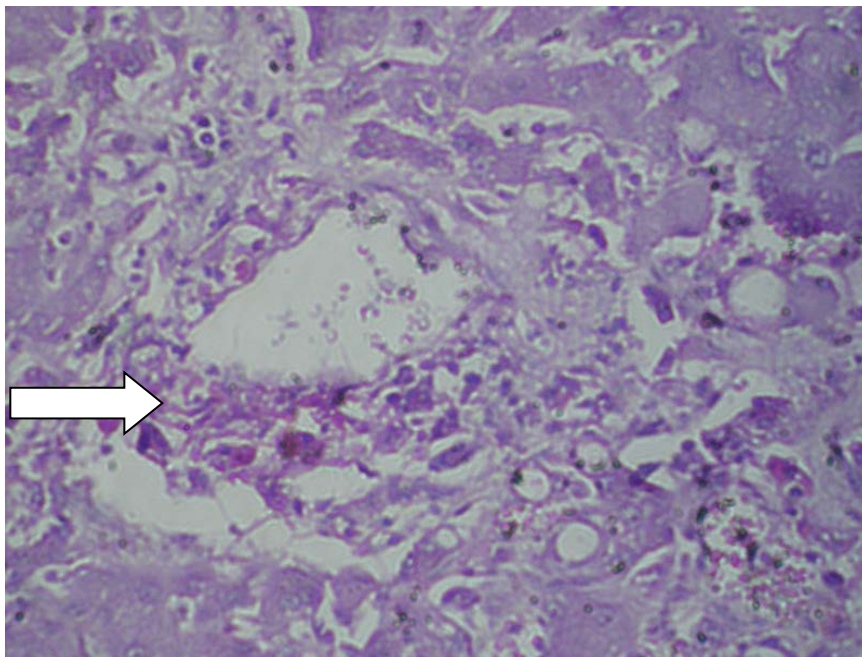


Рис 3.26. Печінка хворого на алкогольний цироз з гіпертонічною хворобою.  
Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. По сторонам від портального тракту – гепатоцити. Гістохімічна методики на вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa . Ок.10х.  
Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

*Резюме.* При алкогольному стеатозі у хворих з гіпертонічною хворобою у порівнянні з хворими без гіпертонічної хвороби відмічається збільшення відсотка гепатоцитів у стані жирової дистрофії, зростання питомого об'єму крововиливів, інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації білків у оболонці гепатоцитів з жировою дистрофією.

При алкогольному гепатиті у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у порівнянні з пацієнтами без гіпертонічної хвороби спостерігається збільшення відсотка гепатоцитів у стані жирової дистрофії та відсотка гепатоцитів у стані некрозу, зростання питомого об'єму крововиливів, підвищення питомого об'єму сполучної тканини з паралельним збільшенням питомого об'єму колагенових волокон та оптичної густини забарвлення колагенових волокон. Також має місце інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення білків та обмеженого протеолізу в гепатоцитах та сполучнотканинних волокнах.

При алкогольному цирозі в осіб з гіпертонічною хворобою у порівнянні з особами без гіпертонічної хвороби зростає питомий об'єм крововиливів, оптична густина колагенових волокон зі зростанням в них процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу, інтенсифікація процесів обмеженого протеолізу в гепатоцитах.

3.3 Показники оксидативного стресу, системного запалення, вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові за поєднаного перебігу хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки з артеріальною гіпертензією

Метою даного підрозділу було вивчити показники оксидативного стресу, системного запалення, вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові за поєднаного перебігу ХАГ та АЦП із АГ.

При аналізі показників системного запалення та оксидативного стресу (табл. 3.14) встановлено, що рівень СРБ виявився істотно вищим, порівняно із ПЗО, у пацієнтів із ХАГ та у пацієнтів із ХАГ та АГ (у 6,8 та 7,6 раза



відповідно). Однак, у хворих на АЦП, зокрема за його поєднання з АГ, вміст СРБ був у 3,2 та 4,7 рази вищим за контрольні показники. В IV групі пацієнтів даний показник був на 44,7% вищим, ніж у хворих III групи.

Таблиця 3.14 - Показники функціонального стану ендотелію, системного запалення та оксидативного стресу у хворих на хронічний алкогольний гепатит (ХАГ) та алкогольний цироз печінки (АЦП) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ)

Показники	ПЗО n=21	Хворі на ХАГ (I група) n=13	Хворі на ХАГ+АГ (II група) n=22	Хворі на АЦП (III група) n=22	Хворі на АЦП+АГ (IV група) n=40
СРБ, мг/л	5,71±1,40	38,69±2,92 *	43,45± 1,32 *	18,45±1,53 *	26,70±1,39 */**
ФНП <sub>α</sub> , пг/мл	7,52±0,06	10,99±0,41 *	11,61± 0,28 *	8,47±0,15 *	8,77±0,15 *
ТФРβ <sub>1</sub> , пг/мл	32,11± 0,52	34,97±0,80 *	36,69± 0,54 *	40,15±0,41 *	40,62±0,60 *
ІЛ-10, пг/мл	7,36±0,23	10,62±0,31 *	12,75± 0,24 */**	8,64±0,20 *	8,88±0,17 *
8-ізо- простан, нг/мл	1,30±0,02	1,49±0,05 *	1,71±0,05 */**	1,68±0,06 *	2,01±0,05 */**
Церулоплаз- мін, мг/л	0,95±0,01	1,69±0,10 *	2,01±0,10 */**	1,60±0,08 *	1,84±0,05 */**
Середні молекули, ум.од.	0,2354± 0,001	0,2463± 0,003	0,2587± 0,007	0,3297± 0,02 *	0,3270± 0,016 *

Примітка: \* - відмінності вірогідні (p<0,05) у порівнянні з показниками у практично здорових осіб (ПЗО); \*\* - відмінності вірогідні (p<0,05) у порівнянні з показниками у групі хворих без артеріальної гіпертензії.

Рівень ФНПа вірогідно перевищував контрольні показники у всіх групах пацієнтів (на 46% та 54,4% - у I та II групах, на 12,6% та 16,6% - у III та IV групах), проте міжгрупової різниці не відмічалось. У хворих на АЦП

рівень ТФРβ<sub>1</sub> у сироватці крові був вищим, ніж у ПЗО (на 25,0% - за ізолюваного перебігу та на 26,5% - за поєднання з АГ).

У групі хворих на ХАГ та ХАГ з АГ зазначений показник перевищував контроль на 8,9 та на 14,3% відповідно. Вміст ІЛ-10 у хворих на ХАГ з АГ був на 20,1% вищим, ніж у пацієнтів із ХАГ і перевищував такий у ПЗО в 1,7 раза. У хворих на АЦП та за його поєднаного перебігу з АГ даний показник був більшим від контролю на 17,4% та 20,7% відповідно. У хворих на алкогольне ураження печінки, поєднане з АГ, спостерігалось також збільшення рівня 8-ізопростану у сироватці крові (на 14,8% та на 19,6% відповідно при ХАГ та АЦП) у порівнянні з пацієнтами без АГ.

Водночас у хворих усіх груп показники 8-ізопростану виявилися вірогідно вищими порівняно із ПЗО. Подібна тенденція спостерігалась щодо вмісту церулоплазміну (за поєднаного перебігу ХАГ з АГ та АЦП з АГ на 18,9% та 15% відповідно перевищував показники у хворих на ХАГ та АЦП,  $p < 0,05$ ).

Одним із завдань нашої роботи було вивчення ендотоксемії у хворих на АХП та за її поєднання з АГ. Нами було виявлено, що рівень середніх молекул у крові вірогідно зростав у пацієнтів із АЦП та АЦП з АГ (на 40,1% та 38,9%, відповідно).

При оцінці якісного LAL-тесту встановлено, що він був позитивним у 5 (38,5%) хворих на ХАГ, у 15 (68,2%) хворих на ХАГ з АГ, у 17 (77,2%) хворих на АЦП та у 39 (97,5%) хворих на АЦП з АГ. При цьому тільки у пацієнтів IV групи частота позитивного LAL-тесту вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищувала таку у хворих III групи (на 20,3%).

Аналіз показників ліпідного спектру крові (табл. 3.15) показав, що рівень ЗХ вірогідно перевищував контроль в усіх групах пацієнтів (на 32,6% та на 43,7% - у I та II групах, на 18,9 та на 31,5% - у III та IV групах відповідно).

Таблиця 3.15 – Показники вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на хронічний алкогольний гепатит (ХАГ) та алкогольний цироз печінки (АЦП) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ)

Показники	ПЗО n=21	Хворі на ХАГ (I група) n=13	Хворі на ХАГ+АГ (II група) n=22	Хворі на АЦП (III група) n=22	Хворі на АЦП+АГ (IV група) n=40
Загальний холестерол, ммоль/л	4,35±0,14	5,77±0,24 *	6,25±0,13 */**	5,17±0,12 *	5,72±0,11 */**
ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,09	3,16±0,07 *	3,77±0,16 */**	3,23±0,09 *	3,58±0,07 */**
ЛПВЩ, ммоль/л	1,46±0,07	1,14±0,06 *	0,90±0,04 */**	1,05±0,06 *	0,87±0,03 */**
Тригліцероли, ммоль/л	1,45±0,06	2,31±0,16 *	2,92±0,12 */**	2,48±0,13 *	2,82±0,05 */**
Глюкоза, ммоль/л	4,49±0,07	4,67±0,14	5,10±0,16 *	4,73±0,16	4,78±0,10
НbA <sub>1c</sub> , %	4,27±0,12	4,92±0,24 *	5,15±0,22 *	4,80±0,16 *	5,10±0,08 *

Примітка: \* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками у практично здорових осіб (ПЗО); \*\* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками у групі хворих без артеріальної гіпертензії

Слід зазначити, що за поєднання АХП (ХАГ та АЦП) з АГ даний показник вірогідно був вищим, ніж у пацієнтів із ізольованим перебігом (на 8,3% та на 10,9% відповідно).

Рівень ТГ та ЛПНЩ також був значно вищим у хворих на ХАГ та АЦП з АГ ніж за відсутності супутньої АГ (на 26,5 і 19,5% та на 13,7% і 10,8% відповідно).

Порівняно із групами пацієнтів без АГ сироватковий рівень ЛПВЩ був вірогідно нижчим у II та IV групах (на 21,1 та на 17,1% відповідно). Аналіз деяких показників вуглеводного обміну продемонстрував лише вірогідне перевищення рівня глюкози відносно контролю на 13,6% у хворих на ХАГ з АГ. В інших групах пацієнтів вірогідних змін не виявили.

*Резюме.* Виникнення цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів та печінково-клітинної недостатності у хворих на

АХП з АГ пов'язане із безпосередньою дією етанолу на печінку, розвитком системного запалення (вірогідно вищі показники ІЛ-10 у хворих на ХАГ з АГ, СРБ у хворих на АЦП з АГ), оксидативного стресу (вищий рівень 8-ізопростану та церулоплазміну за поєданого перебігу АХП з АГ) та ендотоксемії (високий рівень середніх молекул у хворих на АЦП з та без супутньої АГ та достовірно вища частота позитивного LAL-тесту у хворих з АЦП з АГ).

Підвищення рівня сироваткового заліза, трансферину у хворих на АХП та вірогідно більший вміст трансферину за поєданого перебігу АЦП з АГ може бути додатковим маркером алкогольного ураження печінки.

При поєданому перебігу алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії виявляється істотніша, ніж за ізольованого алкогольного ураження печінки, дисліпопротеїнемія.

3.4. Показники функціонального стану ендотелію та системи гемостазу за поєданого перебігу хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки з артеріальною гіпертензією

Враховуючи той факт, що одним із механізмів розвитку АГ та АХП є ендотеліальна дисфункція, яка зумовлена впливом етанолу, нами були вивчені деякі показники функціонального стану ендотелію.

Аналіз отриманих даних (табл. 3.16) показав, що рівень ET-1 у хворих на ХАГ та за ХАГ із АГ перевищував відповідні показники у ПЗО на 11,5% та 12,3%, а у пацієнтів на АЦП та за поєданого його перебігу з АГ – на 34,6% та 37,0%.

Вміст загального монооксиду нітрогену також був вірогідно вищим у пацієнтів всіх груп, проте у хворих на ХАГ із АГ він був на 29,6% вищим, ніж за ізольованого перебігу ХАГ, а у пацієнтів із АЦП та АГ його рівень у крові був на 19,7% нижчим ніж у хворих на АЦП.

Таблиця 3.16 - Показники функціонального стану ендотелію та системи гемостазу у хворих на хронічний алкогольний гепатит (ХАГ) та алкогольний цироз печінки (АЦП) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ)

Показники	ПЗО n=21	Хворі на ХАГ (I група) n=13	Хворі на ХАГ+АГ (II група) n=22	Хворі на АЦП (III група) n=22	Хворі на АЦП+АГ (IV група) n=40
ЕТ-1, пмоль/л	14,24±0,08	15,88±0,52*	15,99±1,90*	19,16±0,37*	19,64±0,37*
Загальний монооксид нітрогену, мкмоль/л	84,67±0,43	109,92±8,83*	142,45±4,30*/**	134,00±6,42*	107,59±5,16*/**
sICAM-1, од/мл	222,52±5,96	243,86±1,11*	259,05±2,49*/**	269,34±2,19*	291,09±3,20*/**
Час рекальцифі- кації плазми, сек	144,33±0,89	136,62±2,08	138,45±1,38	121,25±5,25*	121,44±2,94*
Протром- біновий індекс, %	79,81±1,63	81,15±2,12	77,91±1,86	60,91±2,37*	64,31±1,82*
Протромбі- новий час, сек	11,80±0,16	14,08±0,71*	14,90±0,30*	19,09±0,59*	18,78±0,61*
Тромбіновий час, сек	15,64±0,29	14,67±0,27	14,83±0,33	18,59±0,80*	19,56±0,68*
АПТЧ, сек	33,24±0,52	27,62±0,50	30,18±0,43	35,70±1,03	38,68±1,43*/**
АТШ, %	124,10±0,76	100,77±2,38*	88,73±0,94*/**	85,14±1,86*	82,53±1,16*
D-димер, нг/мл	144,14±1,62	149,25±3,56	164,64±3,23*	198,77±5,97*	222,28±4,27*/**
Спонтанна агрегація тромбоцитів	78,29±1,39	81,77±1,75	83,59±1,26*	70,50±0,90*	71,53±1,05*
Фактор XIII, %	76,76±1,20	68,33±1,38*	62,68±1,16*/**	58,11±1,34*	52,17±0,98*/**
Фібриноген, г/л	3,36±0,06	2,76±0,12*	2,73±0,14*	2,23±0,08*	2,21±0,07*

Примітка: \* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками у практично здорових осіб (ПЗО); \*\* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками у групі хворих без артеріальної гіпертензії

Рівень розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 (sICAM-1) виявився вірогідно більшим у пацієнтів із поєднаним перебігом патології печінки алкогольної етіології та АГ (перевищував відповідні показники у ПЗО на 9,6% та на 16,4% - у хворих із ХАГ та ХАГ з АГ; на 21,0% та на 30,8% - у пацієнтів із АЦП і АЦП з АГ).

Отже, при поєднанні АХП з АГ спостерігається істотніші порушення функціонального стану ендотелію, що підтверджувалось вірогідно вищими показниками рівнів монооксиду нітрогену (на 29,6%) у хворих на ХАГ з АГ та розчинної молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 у хворих на ХАГ з АГ (на 6,2%) та у пацієнтів з АЦП і АГ (на 8,1%).

Вірогідно нижчий (на 19,7%) рівень NO у сироватці крові хворих на АЦП з АГ (порівняно із АЦП без АГ) та відсутність міжгрупової різниці вмісту ET-1 можливо пов'язані із розвитком фіброзу печінки та істотнішим зниженням продукції прозапальних молекул у печінці.

Показники системи гемостазу також зазнавали вірогідних змін порівняно із ПЗО, а також серед груп хворих із алкогольним ураженням печінки (табл. 3.16). Зокрема, час рекальцифікації плазми та протромбіновий індекс вірогідно знижувалися у хворих на АЦП та за його поєднання з АГ (на 16% і 15,9% та 23,7 і 19,4% відповідно).

Протромбіновий час вірогідно зростав у всіх групах пацієнтів: на 19,3% і 26,3% - у хворих I та II груп та на 61,8% і 59,2% - у III та IV групах відповідно. Тромбіновий час вірогідно подовжувався у групі пацієнтів з АЦП та за його поєднання з АГ (на 18,9% та на 25,1% відповідно). АПТЧ вірогідно змінювався лише у групі АЦП з АГ – на 8,3% був вищим, ніж у III групі та на 16,4% перевищував контроль.

Рівень D-димеру у III та IV групах хворих був вірогідно вищим, ніж у групі ПЗО (на 37,9% та на 54,2% відповідно), проте в останній групі даний показник перевищував такий у пацієнтів з ізольованим перебігом АЦП на 11,8%. У хворих на ХАГ його рівень був збільшеним відносно контролю лише за поєднання з АГ (на 14,2%).

Спонтанна агрегація тромбоцитів у хворих на ХАГ з АГ була вищою, ніж у ПЗО, на 6,8%, проте у пацієнтів із АЦП та за його поєднання з АГ даний показник був нижчим на 10,6% та 8,6% відповідно.

В усіх групах пацієнтів були нижчими (порівняно з контролем) активності АТІІІ (на 18,8% та 28,5% - у хворих на ХАГ та ХАГ з АГ відповідно; на 31,4% та 33,5% - у хворих на АЦП та АЦП з АГ відповідно) та ХІІІ фактора (на 11% та 18,3% - у хворих на ХАГ та ХАГ з АГ, на 24,3% та на 32,0% - у пацієнтів із АЦП та АЦП з АГ відповідно). Водночас активність АТІІІ у пацієнтів з ХАГ та АГ була вірогідно меншою від такої у пацієнтів з ХАГ без АГ (на 11,9%), а активність ХІІІ фактора за наявності АГ виявилася нижчою на 8% (при ХАГ) та на 10,2% (при АЦП) ( $p < 0,05$ ).

*Резюме.* За наявності супутньої АГ зміни функціонального стану ендотелію характеризуються достовірно вищим (ніж у пацієнтів без АГ) рівнем молекули міжклітинної адгезії ІСАМ-1 (у хворих на ХАГ та АЦП), загального монооксиду нітрогену (у хворих на ХАГ) за вірогідно нижчого рівня загального NO (у пацієнтів з АЦП). Порухення функціонального стану ендотелію супроводжується змінами гемокоагуляційної ланки гомеостазу з вірогідно меншою (у порівнянні з хворими без АГ) активністю антитромбіну ІІІ (при поєднанні ХАГ та АГ) та ХІІІ фактора згортання крові (при поєднанні ХАГ та АГ, АЦП та АГ) за достовірно більшої концентрації D-димеру (при поєднанні АЦП та АГ).

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані у наукових працях автора [56, 58, 60, 61].

## РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ *eNOS*, *PNPLA3*, *CD14*  
ПРИ АЛКОГОЛЬНІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ

4.1. Оцінка частоти генотипів поліморфізму гена *eNOS* (rs2070744), гена *PNPLA3* (rs738409) та гена *CD 14* (rs2569190) при алкогольній хворобі печінки

Визначенню генетичних маркерів ризику алкогольної хвороби печінки (АХП) було присвячено ряд робіт впродовж останнього десятиріччя [136, 156, 272]. Існуюча зацікавленість у проведенні цих досліджень обумовлена як розповсюдженням цього прогресуючого захворювання у різних популяціях, так і розвитком незворотного перебігу процесу при токсичному ушкодженні печінки алкоголем, який призводить до цирозу печінки та скорочує тривалість життя осіб працездатного віку в багатьох індустріалізованих країнах.

Отже, метою даного розділу стало оцінити частоту генотипів поліморфізму *eNOS* (rs2070744), *PNPLA3* (rs738409), *CD 14* (rs2569190) при АХП.

Поліморфні варіанти генів *eNOS* (T-786C), *PNPLA3* (C10109G), *CD 14* (C-159T) були проаналізовані методом полімеразної ланцюгової реакції у 99 пацієнтів з алкогольною хворобою печінки і 21 особа групи порівняння.

У всіх пацієнтів та осіб групи порівняння було оцінено базову клінічну характеристику (табл. 4.1). Як видно з табл. 4.1 нами не було виявлено достовірних відмінностей за дослідженими параметрами.

У пацієнтів із АГ та АЦП було проаналізовано споживання алкоголю до виявлення АХП та стаж захворювання. Достовірної різниці у тривалості споживання алкоголю до виявлення захворювання на АГ або АЦП нами виявлено не було. Добова доза алкоголю (у мл) достовірно не розрізнялася в



групах пацієнтів із АГ та АЦП. Майже половина пацієнтів в обох групах найчастіше вживала горілку (табл. 4.2).

Таблиця 4.1 - Базова клінічна характеристика пацієнтів та осіб групи порівняння

Клінічні параметри	Пацієнти із АГ (n=37)	Пацієнти із АЦП (n=62)	Група порівняння (n=31)
Стать (чол/жін)	22/15	36/26	17/14
Вік, років (M±m)	50,29±12,69	54,24±12,61	47,38±11,75
Вага, кг (M±m)	68,41±11,73	67,14±16,70	73,45±12,50
Зріст, см (M±m)	172,27±7,16	170,63±8,10	170,58±7,07
ІМТ (M±m)	23,02±4,07	22,93±5,15	25,33±3,56

Серед пацієнтів із АГ у 16,21% випадків спостерігалось в анамнезі вживання горілки з іншими алкогольними напоями (сурогат, вино, пиво), так само пацієнти із АЦП поєднували вживання горілки у 14,51% (сурогат, вино, пиво). Іншим найбільш вживаним алкогольним напоєм був сурогат, споживання якого в обох групах достовірно не розрізнялось також – 29,73% та 24,19%. Сурогат з іншими алкогольними напоями поєднували частіше пацієнти із АГ на противагу пацієнтам із АЦП (5,4% та 3,23%, відповідно). Але пацієнти із АГ достовірно частіше вживали горілку з пивом на відміну від пацієнтів із АЦП (10,81% та 1,61%, відповідно,  $\chi^2=4,08$ ,  $p=0,027$ ). Найменш вживаним алкогольним напоєм у пацієнтів обох груп було вино (табл. 4.2).

Нами була досліджена також тривалість вживання різних алкогольних напоїв (у роках) до встановлення діагнозу АХП у загальній групі. Середні показники тривалості вживання алкогольних напоїв у пацієнтів не розрізнялися у випадку надмірного споживання горілки ( $9,20\pm 1,89$ ), сурогату ( $9,26\pm 2,49$ ), пива ( $9,33\pm 2,34$ ), але ці показники були достовірно знижені ( $p<0,05$ ) у порівнянні з пацієнтами, що споживали вино ( $11,00\pm 3,67$ ). Для

пацієнтів зі споживанням різних напоїв тривалість зловживання ( $9,95 \pm 2,39$ ) була дещо меншою по відношенню до вживання вина, але без достовірної різниці.

Таблиця 4.2 - Показники споживання алкоголю до виявлення АХП та стаж захворювання у пацієнтів із АГ та АЦП

Досліджені параметри	Пацієнти із АГ (n=37)	Пацієнти із АЦП (n=62)
Тривалість споживання алкоголю, роки, (M $\pm$ m)	9,27 $\pm$ 2,62	9,24 $\pm$ 2,07
Добова доза вживаного алкоголю, мл, (M $\pm$ m)	279,73 $\pm$ 69,18	285,48 $\pm$ 73,77
<u>Алкогольні напої, n (%)</u> :		
Горілка	17 (45,95 %)	33 (53,22 %)
Сурогат	11 (29,73 %)	15 (24,19 %)
Вино	2 (5,4 %)	2 (3,23 %)
Горілка/сурогат	1 (2,7 %)	7 (11,29 %)
Горілка/вино	1 (2,7 %)	1 (1,61 %)
Горілка/пиво	4 (10,81 %)*	1 (1,61 %)
Сурогат/вино	1 (2,7 %)	2 (3,23 %)
Сурогат/пиво	1 (2,7 %)	-
<u>Стаж захворювання на АХП, n (%)</u> :		
менше року	6 (16,22 %)	6 (9,68 %)
1-1,5 року	20 (54,05 %)	9 (14,52 %)
2-2,5 роки	11 (29,73 %)	47 (75,80 %)

Враховуючи, що у 99 пацієнтів основної групи було проведене генетичне тестування поліморфних варіантів генів *eNOS* (T-768C), *PNPLA3* (C10109G), *CD14* (C-159T), проаналізовано відмінності у тривалості зловживання алкоголем залежно від генетичних особливостей обстежених пацієнтів (табл. 4.3).

На перший погляд, найкоротший стаж зловживання алкоголем в основній групі до розвитку клінічних проявів АХП було виявлено для пацієнтів з генотипом -768CC за геном *eNOS*, але зазначені у табл. 3 середні

показники тривалості зловживання значуще не розрізнялися залежно від поліморфізму гена *eNOS*. Коротшим був стаж зловживання алкоголем за наявності генотипів 10109CC за геном *PNPLA3* та -159TT за геном *CD14*, але також без значущої різниці.

Таблиця 4.3 - Показники тривалості зловживання алкоголем до виявлення АХП у пацієнтів залежно від поліморфізму генів *eNOS*, *PNPLA3*, *CD14*

Ген (поліморфізм)	Генотип	Тривалість зловживання, роки ( $M \pm m$ )	Значущість відмінностей (p)
<i>eNOS</i> (T-768C)	-768TT	9,37 $\pm$ 2,44	для всіх варіантів (p>0,05)
	-768TC	9,27 $\pm$ 2,33	
	-768CC	8,83 $\pm$ 1,53	
<i>PNPLA3</i> (C10109G)	10109CC	8,94 $\pm$ 2,20	для всіх варіантів (p>0,05)
	10109CG	9,86 $\pm$ 1,96	
	10109GG	9,33 $\pm$ 2,62	
<i>CD14</i> (C-159T)	-159CC	9,92 $\pm$ 2,70	для всіх варіантів (p>0,05)
	-159CT	8,90 $\pm$ 1,91	
	-159TT	8,77 $\pm$ 1,93	

У табл. 4.4 наведено результати обрахунку середніх показників добової дози вжитого алкоголю залежно від генетичних особливостей пацієнтів на АХП. Як з'ясувалося, носії генотипів -768CC та -768TC за геном *eNOS* споживали більші добові дози алкогольних напоїв до виникнення АХП, але ці відмінності не були значущими.

Як видно з табл. 4.4, аналогічні особливості нами було встановлено для пацієнтів із поліморфізмом C-159T за геном *CD14*. За наявності мінорного алелю -159T (в гетерозиготному або гомозиготному стані) пацієнтами споживалася більша добова доза алкоголю до виникнення АХП. А пацієнти з мінорним алелем 10109G (генотипи 10109CG та 10109GG), навпаки, споживали меншу добову дозу алкоголю порівняно з пацієнтами з генотипом

10109CC, але вказані добові показники споживання алкоголю у пацієнтів з перерахованими генотипами не мали значущих відмінностей.

Таблиця 4.4 - Показники добового зловживання алкоголем до виявлення АХП у пацієнтів залежно від поліморфізму генів *eNOS*, *PNPLA3*, *CD14*

Ген (поліморфізм)	Генотип	Добове споживання, мл (M±m)	Значущість відмінностей (p)
<i>eNOS</i> (Т-768С)	-768ТТ	273,68±67,52	для всіх варіантів (p>0,05)
	-768ТС	286,73±75,54	
	-768СС	300,83±70,71	
<i>PNPLA3</i> (С10109G)	10109СС	290,00±77,59	для всіх варіантів (p>0,05)
	10109СG	279,55±62,98	
	10109GГ	274,07±68,46	
<i>CD14</i> (С-159Т)	-159СС	270,27±68,17	для всіх варіантів (p>0,05)
	-159СТ	290,00±81,02	
	-159ТТ	293,18±58,34	

У обстежених хворих з АХП частота розповсюдження генотипів за геном *e-NOS* (Т-786С) достовірно не відрізнялася від частот визначених нами в обстежених осіб групи порівняння (табл. 4.5).

Встановлені достовірні відмінності у частоті розповсюдження вказаних генотипів між підгрупами пацієнтів з АХП – між пацієнтами з ХАГ та АЦП (табл. 4.5), які полягали у зниженні частоти розповсюдження генотипів -786 ТС та -786 СС при цирозі печінки порівняно з їх розповсюдженням за наявності гепатиту, і відповідно збільшенням розповсюдження генотипу -786 ТТ ( $\chi^2= 7,02$ ;  $p<0,01$ ) серед пацієнтів з АЦП. Частота розповсюдження генотипу -786 ТС була значуще підвищена серед пацієнтів з ХАГ порівняно з пацієнтами з АЦП ( $\chi^2= 5,58$ ;  $p<0,05$ ). Варто підкреслити, що наведені частоти генотипів за дослідженим геном не відрізнялися від частоти їх розповсюдження у осіб групи порівняння (табл. 4.5). Отже, встановлено асоціацію між -786 ТТ генотипом за геном *e-NOS* та розвитком АЦП, а також між -786 ТС генотипом за геном *e-NOS* та розвитком ХАГ при тривалому зловживанні алкоголем.

Таблиця 4.5 - Розповсюдження поліморфних варіантів гена *eNOS* (T-786C) у обстежених пацієнтів з АХП

Ген / Поліморфізм	Гено типи	Клінічно здорові особи (n=21)		Пацієнти з ХАГ (n=37)		Пацієнти з АЦП (n=62)		Загальна група пацієнтів з АХП (n=99)	
		п	%	п	%	п	%	п	%
<i>eNOS</i> (T-786C)	ТТ	6	28,57	8	21,6	30	48,4	38	38,4
	ТС	13	61,90	24	64,9	25	40,3	49	49,5
	СС	2	9,52	5	13,5	7	11,3	12	12,1

При однаковій тривалості споживання ідентичних доз алкогольних напоїв у двох групах пацієнтів з АХП (табл. 4.6) нами не було виявлено значущих відмінностей, так само як і у групі порівняння.

Таблиця 4.6 - Розповсюдження поліморфних варіантів гена *PNPLA3* (C10109G) у обстежених пацієнтів з АХП

Ген / Поліморфізм	Гено типи	Клінічно здорові особи (n=21)		Пацієнти з АГ (n=37)		Пацієнти з АЦП (n=62)		Загальна група пацієнтів з АХП (n=99)	
		п	%	п	%	п	%	п	%
<i>PNPLA3</i> (C10109G)	СС	13	61,90	20	54,0	30	48,4	50	50,5
	CG	4	19,05	8	21,6	14	22,6	22	22,2
	GG	4	19,05	9	24,4	18	29,0	27	27,3

Не визначено асоціації дослідженого поліморфізму гена *PNPLA3* (C10109G) із АХП та її фенотиповими проявами: ХАГ чи АЦП.

У табл. 4.7 наведено результати молекулярно-генетичного аналізу поліморфізму гена *CD 14* (C-159T) у обстежених пацієнтів з АХП та осіб групи порівняння. Жодних значущих відмінностей у частоті розповсюдження генотипів у представлених групах та підгрупах нами виявлено не було.

Таблиця 4.7 - Розповсюдження поліморфних варіантів гена CD 14 (C-159T) у обстежених пацієнтів з АХП

Ген / Поліморфізм	Гено типи	Клінічно здорові особи (n=21)		Пацієнти з АГ (n=37)		Пацієнти з АЦП (n=62)		Загальна група пацієнтів з АХП (n=99)	
		п	%	п	%	п	%	п	%
<i>CD 14 (C-159T)</i>	CC	5	23,81	12	32,4	25	40,3	37	37,4
	CT	11	52,38	18	48,6	22	35,5	40	40,4
	TT	5	23,81	7	18,9	15	24,2	22	22,2

*Резюме.* Встановлено асоціацію між -786 TT генотипом за геном *e-NOS* та розвитком алкогольного цирозу печінки, а також між -786 TC генотипом за геном *e-NOS* та розвитком алкогольного гепатиту при тривалому зловживанні алкоголем. Відсутність визначеної однонуклеотидної заміни в гені *e-NOS* призводить до розвитку тяжчого ураження печінки, незважаючи на однакову тривалість зловживання алкоголем. Поліморфні варіанти генів *PNPLA3 (C10109G)*, *CD 14 (C-159T)* не є додатковими чинниками ризику алкогольної хвороби печінки в обстежених.

4.2. Особливості міжгенних та ген-факторних взаємодій у патогенетичних механізмах розвитку хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки

Останнім часом доведена роль спадкової схильності у виникненні хронічних дифузних уражень печінки, розвиток яких можуть спричиняти мутації генів, що кодують депонування жирів у печінці (аполіпропротеїн Е, мікросомальний протеїн передачі тригліцеролів), окиснення жирних кислот (цитохром P450, PPAR $\alpha$ , ацил-КоА-оксидаза), «цитокінових» генів (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1, інтерферон- $\gamma$ , TNF $\alpha$ ); генів, що регулюють інтенсивність окислативного стресу (HFE, TNF $\alpha$ ); генів, що кодують білки, які забезпечують протиоксидантний захист [15, 149, 245, 311, 321].

Отже, метою даного розділу було аналіз комбінацій генотипів за генами *eNOS* (T-786C), *PNPLA3* (C10109G), *CD-14* (C-159T) у хворих на алкогольну хворобу печінки.

До проведення генетичного дослідження нами було залучено 99 пацієнтів із встановленим діагнозом АХП. Критеріями включення у генетичне дослідження були наявність у пацієнтів алкогольного гепатиту або алкогольного цирозу печінки. Критеріями виключення із дослідження були наявні у пацієнтів захворювання внутрішніх органів з рецидивуючим перебігом та органною недостатністю, виявлена хронічна вірусна інфекція (віруси герпеса, гепатитів, тощо). У 37 (37,37 %) із 99 пацієнтів основної групи було підтверджено за допомогою додаткових лабораторних та інструментальних методів хронічний алкогольний гепатит (ХАГ), а у 62 (62,62%) – алкогольний цироз печінки (АЦП). У 64,86 % пацієнтів з АГ та у 64,51% з АЦП було виявлено гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії, II ступеня, без серцевої недостатності, тому до групи порівняння із 31 практично здорової особи було також залучено 10 (32,25%) осіб з ГХ.

У зв'язку з невиразним впливом поліморфних варіантів досліджених генів (за виключенням *eNOS*) на ризик АХП та перебіг захворювання у вигляді алкогольного гепатиту (АГ) та алкогольного цирозу печінки (АЦП) нами було прораховано комбінації генотипів у групах порівняння та підгрупах залежно від провідних клінічних особливостей. Між хворими на ХАГ та хворими на АЦП не було виявлено значущих відмінностей при аналізі комбінацій генотипів за двома генами *eNOS/PNPLA3*, *eNOS/CD14*, *CD14/PNPLA3*, хоча спостерігалися деякі тенденції для комбінацій гетерозиготних варіантів (табл. 4.8).

Розповсюдження комбінацій генотипів не розрізнялося також у загальній групі з АХП та групі порівняння (клінічно здорові особи та пацієнти з ГХ). Нами було також проведено окреме зіставлення результатів обрахунку комбінацій генотипів для пацієнтів загальної групи, пацієнтів з

АГ, пацієнтів з АЦП та 21 практично здорової особи із групи порівняння (табл. 4.8 та табл. 4.9).

Таблиця 4.8 - Частота розповсюдження комбінацій генотипів eNOS/PNPLA3, eNOS/CD14, CD14/PNPLA3 у пацієнтів з алкогольною хворобою печінки

Комбінації за генами	Комбінації генотипів	Пацієнти з ХАГ		Пацієнти з АЦП		Загальна група пацієнтів з АХП	
		n=37	%	n=62	%	n=99	%
<i>eNOS/CD14</i>	ТТ/СС	4	10,81	14	22,58	18	18,18
	ТТ/СТ	4	10,81	13	20,97	17	17,17
	ТТ/ТТ	0	0,00	3	4,84	3	3,03
	ТС/СС	8	21,62	9	14,52	17	17,17
	ТС/СТ	9	24,32	7	11,29	16	16,16
	ТС/ТТ	7	18,92	9	14,52	16	16,16
	СС/СС	0	0,00	2	3,23	2	2,02
	СС/СТ	5	13,51	2	3,23	7	7,07
	СС/ТТ	0	0,00	3	4,84	3	3,03
<i>eNOS/PNPLA3</i>	ТТ/СС	2	5,41	12	19,35	14	14,14
	ТТ/СГ	4	10,81	9	14,52	13	13,13
	ТТ/ГГ	2	5,41	9	14,52	11	11,11
	ТС/СС	16	43,24	16	25,81	32	32,32
	ТС/СГ	3	8,11	4	6,45	7	7,07
	ТС/ГГ	5	13,51	5	8,06	10	10,10
	СС/СС	2	5,41	12	19,35	14	14,14
	СС/СГ	1	2,70	9	14,52	10	10,10
	СС/ГГ	2	5,41	9	14,52	11	11,11
<i>CD14/PNPLA3</i>	СС/СС	5	13,51	11	17,74	16	16,16
	СС/СГ	4	10,81	9	14,52	13	13,13
	СС/ГГ	3	8,11	5	8,06	8	8,08
	СТ/СС	9	24,32	10	16,13	19	19,19
	СТ/СГ	4	10,81	2	3,23	6	6,06
	СТ/ГГ	5	13,51	10	16,13	15	15,15
	ТТ/СС	6	16,22	9	14,52	15	15,15
	ТТ/СГ	0	0,00	3	4,84	3	3,03
	ТТ/ГГ	1	2,70	3	4,84	4	4,04



У практично здорових осіб частота розповсюдження комбінацій генотипів TC/CT за генами *eNOS/CD14* складала 33,33% та була достовірно вищою ніж у пацієнтів з АЦП – на 11,29% ( $\chi^2= 5,43$ ;  $p<0,05$ ). При розрахунку показника співвідношення шансів OR, який склав 0,255 (з довірчим інтервалом CI: 0,077-0,846), нами було з'ясовано, що представлена комбінація генотипів знижує ризик розвитку АЦП.

У пацієнтів із ХАГ, так само як і у практично здорових осіб була підвищена частка осіб із комбінацією генотипів TC/CC за генами *eNOS/PNPLA3* порівняно з пацієнтами із АЦП, але зазначене підвищення не було достовірним ( $\chi^2= 3,22$ ;  $p>0,05$ ; для значущих відмінностей критичне значення показника мало складати 3,84), що було підтверджено розрахунком показника співвідношення шансів (OR=2,19; CI: 0,92-5,19). А частка пацієнтів із комбінацією генотипів CC/CG за генами *eNOS/PNPLA3*, навпаки, була знижена серед пацієнтів із АГ порівняно з пацієнтами із АЦП, але ці відмінності також не були значущими ( $\chi^2= 3,56$ ;  $p>0,05$ ; OR=6,11; CI: 0,74-50,37).

У групі порівняння були виявлені достовірні відмінності у частоті розповсюдження комбінацій генотипів за дослідженими генами між клінічно здоровими особами та пацієнтами з ГХ (табл. 4.9). Серед хворих на ГХ була значуще підвищена частота розповсюдження (табл. 4.9) комбінацій генотипів TT/TT за генами *eNOS/CD14*, а також CC/GG за генами *CD14/PNPLA3* (20% та 30%, а у клінічно здорових осіб цих комбінацій не було виявлено взагалі, відповідно:  $\chi^2= 4,49$ ;  $p<0,05$  та  $\chi^2= 6,97$ ;  $p<0,01$ ).

В табл. 4.10 та 4.11 наведено результати аналізу розповсюдження комбінацій генотипів за трьома дослідженими нами генами у групах порівняння та підгрупах. У осіб групи порівняння взагалі не було виявлено 12 можливих комбінацій за трьома генами *eNOS/CD14/PNPLA3* (табл. 4.11). Для всіх комбінацій генотипів не було виявлено достовірних відмінностей між клінічно здоровими особами та пацієнтами з ГХ, хоча спостерігалася певна тенденція до збільшення частоти семи комбінацій генотипів серед

клінічно здорових осіб порівняно із пацієнтами із АГ (табл. 4.11), але при розрахунку  $\chi^2$  не було досягнуто його критичного значення 3,841, тому зв'язку між факторною та результативною ознакою підтверджено не було.

Значуща відмінність при цьому порівнянні нами була визначена лише для комбінації генотипів ТТ/ТТ/ГГ за генами *eNOS/CD14/PNPLA3*, частота яких переважала серед пацієнтів із ГХ порівняно із клінічно здоровими особами (20% та не виявлено взагалі, відповідно,  $\chi^2= 4,49$ ;  $p<0,05$ ; а показник співвідношення шансів взагалі не розраховувався, бо досліджена комбінація генотипів не була виявлена у клінічно здорових осіб).

Таблиця 4.9 - Частота розповсюдження комбінацій генотипів *eNOS/PNPLA3*, *eNOS/CD14*, *CD14/PNPLA3* у осіб групи порівняння

Комбінації за генами	Комбінації генотипів	Клінічно здорові особи		Пацієнти з ГХ		Загальна група порівняння	
		n=21	%	n=10	%	n=31	%
<i>eNOS/CD14</i>	ТТ/СС	3	14,29	1	10,00	4	12,90
	ТТ/СТ	3	14,29	1	10,00	4	12,90
	ТТ/ТТ	0	0,00	2	20,00	2	6,45
	ТС/СС	1	4,76	1	10,00	2	6,45
	ТС/СТ	7	33,33	1	10,00	8	25,81
	ТС/ТТ	5	23,81	2	20,00	7	22,58
	СС/СС	1	4,76	1	10,00	2	6,45
	СС/СТ	1	4,76	1	10,00	2	6,45
	СС/ТТ	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<i>eNOS/PNPLA3</i>	ТТ/СС	3	14,29	2	20,00	5	16,13
	ТТ/СГ	2	9,52	0	0,00	2	6,45
	ТТ/ГГ	1	4,76	2	20,00	3	9,68
	ТС/СС	9	42,86	1	10,00	10	32,26
	ТС/СГ	1	4,76	1	10,00	2	6,45
	ТС/ГГ	3	14,29	2	20,00	5	16,13
	СС/СС	1	4,76	0	0,00	1	3,23
	СС/СГ	1	4,76	1	10,00	2	6,45
	СС/ГГ	0	0,00	1	10,00	1	3,23

Продовження таблиці 4.9

Комбінації за генами	Комбінації генотипів	Клінічно здорові особи		Пацієнти з ГХ		Загальна група порівняння	
		n=21	%	n=10	%	n=31	%
<i>CD14/PNPLA3</i>	CC/CC	1	4,76	1	10,00	2	6,45
	CC/CG	4	19,05	1	10,00	5	16,13
	CC/GG	0	0,00	1	10,00	1	3,23
	CT/CC	7	33,33	2	20,00	9	29,03
	CT/CG	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	CT/GG	4	19,05	1	10,00	5	16,13
	TT/CC	5	23,81	0	0,00	5	16,13
	TT/CG	0	0,00	1	10,00	1	3,23
	TT/GG	0	0,00	3	30,00	3	9,68

Таблиця 4.10 - Частота розповсюдження комбінацій генотипів *eNOS/CD14/PNPLA3* у пацієнтів з алкогольною хворобою печінки

Комбінації за генами	Комбінації генотипів	Пацієнти з АГ		Пацієнти з АЦП		Загальна група пацієнтів з АХП	
		n=37	%	n=62	%	n=99	%
<i>eNOS/CD14/PNPLA3</i>	TT/CC/CC	0	0,00	6	9,68	6	6,06
	TT/CT/CC	2	5,41	4	6,45	6	6,06
	TT/TT/CC	0	0,00	2	3,23	2	2,02
	TC/CC/CC	5	13,51	5	8,06	10	10,10
	TC/CT/CC	5	13,51	6	9,68	11	11,11
	TC/TT/CC	6	16,22	5	8,06	11	11,11
	CC/CC/CC	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	CC/CT/CC	2	5,41	0	0,00	2	2,02
	CC/TT/CC	0	0,00	2	3,23	2	2,02
	TT/CC/CG	3	8,11	7	11,29	10	10,10
	TT/CT/CG	1	2,70	1	1,61	2	2,02
	TT/TT/CG	0	0,00	1	1,61	1	1,01
	TC/CC/CG	1	2,70	1	1,61	2	2,02
	TC/CT/CG	2	5,41	1	1,61	3	3,03
	TC/TT/CG	0	0,00	2	3,23	2	2,02

Комбінації за генами	Комбінації генотипів	Пацієнти з АГ		Пацієнти з АЦП		Загальна група пацієнтів з АХП	
		n=37	%	n=62	%	n=99	%
<i>eNOS/CD14 / PNPLA3</i>	CC/CC/CG	0	0,00	1	1,61	1	1,01
	CC/CT/CG	1	2,70	0	0,00	1	1,01
	CC/TT/CG	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	TT/CC/GG	1	2,70	1	1,61	2	2,02
	TT/CT/GG	1	2,70	8	12,90	9	9,09
	TT/TT/GG	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	TC/CC/GG	2	5,41	3	4,84	5	5,05
	TC/CT/GG	2	5,41	0	0,00	2	2,02
	TC/TT/GG	1	2,70	2	3,23	3	3,03
	CC/CC/G G	0	0,00	1	1,61	1	1,01
	CC/CT/GG	2	5,41	2	3,23	4	4,04
	CC/TT/GG	0	0,00	1	1,61	1	1,01

У загальній групі пацієнтів із алкогольною хворобою печінки (табл. 4.10) взагалі не було виявлено трьох комбінацій генотипів за трьома дослідженими генами: CC/CC/CC, CC/TT/CG, TT/TT/GG. Виявлені тенденції до зростання частоти розповсюдження чотирьох комбінацій генотипів серед хворих із АГ порівняно із АЦП не були достовірними, так само як і зростання трьох варіантів комбінацій генотипів серед хворих із АЦП порівняно із АГ (табл.4.10).

Комбінацію генотипів TC/CC/CC було виявлено у 10,10% хворих із АХП, з них – 13,51% у підгрупі із АГ та 8,06% у підгрупі із АЦП (табл. 4.10), а у групі порівняння цей генотип взагалі не було виявлено (табл. 4.11). Між загальною групою хворих із АЗП та групою порівняння визначені частоти розповсюдження комбінацій генотипів вірогідно не розрізнялися ( $\chi^2= 3,39$ ;  $p>0,05$ ), значущими були результати порівняння частот комбінацій генотипів TC/CC/CC для хворих із АГ та групи порівняння ( $\chi^2= 4,52$ ;  $p<0,05$ ).

Таблиця 4.11 - Частота розповсюдження комбінацій генотипів *eNOS/CD14/PNPLA3* в осіб групи порівняння

Комбінації за генами	Комбінації генотипів	Клінічно здорові особи		Пацієнти з ГХ		Загальна група порівняння	
		n=21	%	n=10	%	n=31	%
<i>eNOS/CD14/PNPLA3</i>	TT/CC/CC	1	4,76	1	10,00	2	6,45
	TT/CT/CC	2	9,52	1	10,00	3	9,68
	TT/TT/CC	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	TC/CC/CC	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	TC/CT/CC	4	19,05	1	10,00	5	16,13
	TC/TT/CC	5	23,81	0	0,00	5	16,13
	CC/CC/CC	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	CC/CT/CC	1	4,76	0	0,00	1	3,23
	CC/TT/CC	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	TT/CC/CG	2	9,52	0	0,00	2	6,45
	TT/CT/CG	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	TT/TT/CG	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	TC/CC/CG	1	4,76	0	0,00	1	3,23
	TC/CT/CG	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	TC/TT/CG	0	0,00	1	10,00	1	3,23
	CC/CC/CG	1	4,76	1	10,00	2	6,45
	CC/CT/CG	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	CC/TT/CG	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	TT/CC/GG	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	TT/CT/GG	1	4,76	0	0,00	1	3,23
	TT/TT/GG	0	0,00	2	20,00	2	6,45
	TC/CC/GG	0	0,00	1	10,00	1	3,23
	TC/CT/GG	3	14,29	0	0,00	3	9,68
	TC/TT/GG	0	0,00	1	10,00	1	3,23
	CC/CC/GG	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	CC/CT/GG	0	0,00	1	10,00	1	3,23
CC/TT/GG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	

Серед клінічно здорових осіб (табл.4.11) переважали частоти розповсюдження комбінацій генотипів TC/TT/CC, CC/CC/CG порівняно із групою пацієнтів із АЗП та підгрупами хворих (табл. 4.10), але виявлені відмінності не були значущими при розрахунку статистичних показників.

Аналізуючи наведені у табл. 4.10 та 4.11 дані, можна передбачити, що серед осіб групи порівняння та практично здорових осіб переважала частота розповсюдження комбінації генотипів TC/CT/GG за генами *eNOS/CD14/PNPLA3* (9,68% та 14,29% відповідно) порівняно із загальною групою пацієнтів із АХП (2,02%) та пацієнтами із ХАГ (5,41%), а порівняно із хворими на АЦП, у яких не було цієї комбінації генотипів, згадане зростання було значущим ( $\chi^2= 6,20$ ;  $p<0,05$  та  $\chi^2= 9,18$ ;  $p<0,01$ ). Виявлені нами значущі відмінності свідчать про зниження ризику АЦП у пацієнтів з цією комбінацією генотипів за наявності тривалого впливу зловживання алкоголем. Виявлений нами захисний ефект для носіїв варіанту 10109GG за геном *PNPLA3* може бути поясненим компенсаторним впливом гетерозиготності за двома іншими генами. Загалом, серед всіх обстежених осіб не було виявлено взагалі двох комбінацій за дослідженими генами (CC/CC/CC та CC/TT/CG).

*Резюме.* Отже, при розрахунку розповсюдження всіх варіантів комбінацій генотипів у осіб, залучених до проведення дослідження, встановлено, що комбінації генотипів TC/CT за генами *eNOS/CD14* та TC/CT/GG за генами *eNOS/CD14/PNPLA3* значуще знижують ризик циротичного ураження печінки, у тому числі у випадку тривалого зловживання алкоголем.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані у наукових працях автора [55, 110, 275].

## РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ  
АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ  
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ  
T786C ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ

Метою даного розділу була оцінка взаємозв'язку між генотипами гену *eNOS* (T-786C) та деякими клініко-лабораторними показниками у хворих на АХП.

Обстежено 97 пацієнтів із встановленим діагнозом алкогольної хвороби печінки (АХП): 62 хворих на АХП з АГ (група А) та 35 пацієнтів на АХП (група Б). З урахуванням поліморфізму T786C ендотеліальної NO-синтази (*eNOS*) кожна з обстежених груп була розділена на три підгрупи: з ТТ-генотипом (29 і 9 пацієнтів відповідно), з ТС-генотипом (26 і 22 пацієнти відповідно), з СС-генотипом (7 та 4 пацієнти відповідно).

При вивченні частоти генотипів за поліморфним варіантом гена *eNOS* (T-786C) (табл. 5.1) встановлено, що частота ТТ генотипу серед хворих на АХП із АГ склала – 46,8%, СТ - 41,9% та СС – 11,3%. Серед хворих на АХП виявлений наступний розподіл генотипів: ТТ – 25,7%, СТ – 57,1% та СС – 17,2%. Нами була виявлена достовірна різниця між групою хворих на АХП з АГ та ізольованою групою АХП за генотипом ТТ.

З погляду на встановлені значущі відмінності надзвичайно важливою була оцінка взаємозв'язку між дослідженими генотипами та клініко-лабораторними показниками.

При аналізі показників функціонального стану ендотелію встановлено, що рівень ET-1 у хворих на АХП із АГ за наявності Т алелю достовірно був (на 25,4% між ТТ генотипом та на 11,4% між СТ генотипом) вищим порівняно із таким показником у хворих на ізольовану АХП (табл. 5.2).

Таблиця 5.1 - Розподіл частот генотипів гена eNOS rs2070744 (T-786C) у хворих на алкогольну хворобу печінки з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії

Ген	Гено-тип	Хворі на АХП з АГ n = 62		Хворі на АХП n = 35		$\chi^2$	OR	95% CI	p
		n	%	n	%				
eNOS (T-786C)	ТТ	29	46,8	9	25,7	4,164	2,54	1,02-6,29	0,044
	ТС	26	41,9	20	57,1	2,075	0,54	0,23-1,25	0,152
	СС	7	11,3	6	17,2	0,660	0,62	0,19-2,00	0,419

Встановлена також достовірна різниця між генотипами у середині групи із поєднаним перебігом АХП та АГ, а саме між ТТ і СТ генотипом (на 9,8%) та ТТ і СС генотипом (на 16,2%). Загальний оксид азоту достовірно мав різницю між групою А та групою Б за генотипом ТТ, проте за поєданого перебігу АХП та АГ даний показник був на 19,9% нижчим. Рівень розчинної молекули міжклітинної адгезії sICAM-1 у хворих на АХП, поєдану з АГ, із генотипом ТТ мав різницю із таким же генотипом у хворих на АХП та із генотипами СТ та СС в середині групи.

При вивченні показників системного запалення встановлено, що рівень СРБ між групами А та Б мав різницю за генотипу ТТ (на 34,7% у хворих на АХП з АГ був вищим). Сироватковий рівень ІЛ-10 та ТФР $\beta_1$  в останній групі пацієнтів за генотипу ТТ були достовірно вищим ніж у хворих із ізольованим перебігом АХП (на 18,0% та 7,8% відповідно).

Виявлено, що за Т- алелю у хворих на АХП з АГ рівень 8-ізопростану достовірно був вищим, ніж у групі пацієнтів із ізольованим перебігом АХП (на 22,6% між ТТ генотипами та 11,25% між СТ генотипами, відповідно).

Отже, результати наших досліджень свідчать про те, що за поєданого перебігу АХП та АГ рівень системного запалення та оксидативного стресу асоціюється із ТТ генотипом за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C).



Таблиця 5.2 - Показники функціонального стану ендотелію та системного запалення у пацієнтів на АХП із АГ залежно від поліморфізму гена eNOS (T-786C)

Показники	Генотип	Хворі на АХП з АГ (група А) n <sub>ТТ</sub> =29 n <sub>ТС</sub> =26 n <sub>СС</sub> =7	Хворі на АХП (група Б) n <sub>ТТ</sub> =9 n <sub>ТС</sub> =22 n <sub>СС</sub> =4	P <sub>А-Б</sub>
Ендотелін-1, пмоль/л	ТТ	19,33±0,47	15,41±0,93	<0,05
	ТС	17,61±0,51 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	15,81±0,50	<0,05
	СС	16,64±1,09 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	14,83±0,93	>0,05
Загальний NO, мкмоль/л	ТТ	113,69±5,59	141,89±12,64	<0,05
	ТС	112,07±5,03	119,50±6,93	>0,05
	СС	124,00±7,48	119,25±8,08	>0,05
sICAM-1, од/мл	ТТ	285,40±3,01	259,51±5,49	<0,05
	ТС	267,63±3,50 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	260,10±3,01	>0,05
	СС	267,53±6,66 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	260,13±10,26	>0,05
СРБ, мг/л	ТТ	37,28±1,83	27,67±4,00	<0,05
	ТС	28,42±2,18 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	25,82±3,01	>0,05
	СС	29,14±4,44	23,00±5,57	>0,05
ФНП <sub>α</sub> , пг/мл	ТТ	10,41±0,35	9,58±0,57	>0,05
	ТС	9,21±0,30 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	9,51±0,33	>0,05
	СС	9,28±0,32	8,27±0,52	>0,05
ТФРβ <sub>1</sub> , пг/мл	ТТ	41,23±0,53	38,26±1,14	<0,05
	ТС	37,28±0,79 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	38,42±0,68	>0,05
	СС	37,34±0,61	37,08±2,56	>0,05
ІЛ-10, пг/мл	ТТ	11,38±0,39	9,64±0,56	<0,05
	ТС	9,35±0,35 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	9,36±0,26	>0,05
	СС	8,93±0,56 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	9,08±0,81	>0,05
8-ізопростан	ТТ	2,06±0,05	1,68±0,09	<0,05
	ТС	1,78±0,07 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	1,60±0,05	<0,05
	СС	1,72±0,07	1,53±0,06	>0,05

При вивченні стану гемостазу за поєднаного перебігу АХП та АГ виявлено, що АЧТВ за генотипу ТТ на 17,7% була вищою ніж у групі Б (табл. 5.3). Даний показник мав різницю також і в середині групи між генотипами ТТ і СТ (на 13,1%) та ТТ і СС (на 28,3%).

Рівень D-димеру між групою А та Б мав також достовірну різницю за ТТ генотипу (вищий на 14,7% за поєднання АХП та АГ). Спонтанна агрегація тромбоцитів була достовірно вищою на 7,7% у хворих на АХП з АГ за генотипу ТТ. В останній групі пацієнтів XIII фактор виявився достовірно нижчим на 12,6% порівняно із групою хворих на АХП. Такі показники як час рекальцифікації плазми, протромбіновий індекс та час, тромбіновий час достовірно не відрізнялися між групами пацієнтів.

Таблиця 5.3 - Показники системи гемостазу у пацієнтів з АГ та АХП залежно від поліморфізму гена eNOS (T-786C)

Показники	Генотип	Хворі на АХП з АГ (група А) n <sub>ТТ</sub> =29 n <sub>ТС</sub> =26 n <sub>СС</sub> =7	Хворі на АХП (група Б) n <sub>ТТ</sub> =9 n <sub>ТС</sub> =22 n <sub>СС</sub> =4	P <sub>А-Б</sub>
Час рекальцифікації плазми, сек	ТТ	125,66±4,24	126,33±7,37	>0,05
	ТС	130,46±1,83	129,86±4,33	>0,05
	СС	125,86±4,14	119,75±4,33	>0,05
Протромбіновий індекс, %	ТТ	68,21±2,65	63,89±4,51	>0,05
	ТС	70,25±2,19	70,41±3,19	>0,05
	СС	68,86±3,44	67,50±4,03	>0,05
Протромбіновий час, сек	ТТ	17,80±0,67	16,56±0,75	>0,05
	ТС	16,99±0,70	17,58±0,81	>0,05
	СС	17,27±1,79	18,33±2,54	>0,05
Тромбіновий час, сек	ТТ	17,82±0,74	17,58±0,89	>0,05
	ТС	18,09±0,87	16,64±0,84	>0,05
	СС	18,43±1,65	18,85±1,58	>0,05
АПТЧ, сек	ТТ	38,31±1,72	32,56±1,75	<0,05
	ТС	33,88±1,04 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	33,37±1,27	>0,05
	СС	29,86±0,96 <i>p<sub>ТТ</sub>&lt;0,05</i>	31,50±1,85	>0,05

Показники	Генотип	Хворі на АХП з АГ (група А) n <sub>ТТ</sub> =29 n <sub>ТС</sub> =26 n <sub>СС</sub> =7	Хворі на АХП (група Б) n <sub>ТТ</sub> =9 n <sub>ТС</sub> =22 n <sub>СС</sub> =4	P <sub>А-Б</sub>
Антитромбін III, %	ТТ	89,04±2,04	92,22±4,79	>0,05
	ТС	87,62±1,77	94,05±2,76	<0,05
	СС	89,57±2,43	82,75±5,19	>0,05
D-димер, нг/мл	ТТ	208,76±6,99	182,00±8,77	<0,05
	ТС	196,65±6,94	179,36±8,04	>0,05
	СС	192,29±12,67	185,00±13,23	>0,05
Спонтанна агрегація тромбоцитів	ТТ	79,10±1,26	73,44±2,30	<0,05
	ТС	72,38±1,44	74,95±1,74	>0,05
	СС	74,86±5,43	74,75±2,36	>0,05
Фактор XIII, %	ТТ	58,48±1,35	66,89±1,70	<0,05
	ТС	56,19±1,73	55,30±1,90	>0,05
	СС	52,86±5,28	55,75±3,82	>0,05

*Резюме.* Розвиток АГ у хворих на АХП асоційований із наявністю гомозиготного генотипу ТТ за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C).

Встановлено, що у хворих на АХП з АГ за ТТ генотипу спостерігаються вищий рівень ET-1 та розчинної молекули міжклітинної адгезії sICAM-1 при нижчому рівні загального оксиду азоту порівняно із хворими на АХП. Максимально вірогідні відмінності показників системного запалення (ІЛ-10, СРБ, ТФРβ<sub>1</sub>) та маркеру оксидативного стресу (8-ізопростан) характерні для ТТ генотипу за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C) у хворих на АХП з АГ порівняно із ізольованим перебігом АХП. Такі показники системи гемостазу як АЧТВ, антитромбін III, D-димер, спонтанна агрегація тромбоцитів та фактор XIII були асоційовані із ТТ генотипом у хворих на АХП з АГ за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C).

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані у наукових працях автора [57, 62].

## РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ ПРИ  
ПОЄДНАННІ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ  
ГІПЕРТЕНЗІЇ

Метою даного розділу дисертації було вивчення ефективності застосування аторвастатину у комплексній терапії алкогольної хвороби печінки (АХП), поєднаної із артеріальною гіпертензією (АГ) шляхом визначення у крові показників функціонального стану ендотелію, системного запалення, оксидативного стресу, ліпідного та вуглеводного обмінів.

Обстежено 62 хворих із встановленим діагнозом алкогольної хвороби печінки (АХП): 22 хворих на ХАГ у поєднанні з артеріальною гіпертензією та 40 хворих на АЦП у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Групу порівняння склали 21 практично здорова особа (ПЗО).

Усі хворі за випадковою ознакою були розподілені на дві групи. До першої (контрольної) групи увійшло 11 хворих на ХАГ та 20 хворих на АЦП, яким проводилося загальноприйняте лікування (гепатопротектори, ліпотропні, спазмолітичні препарати, аскорбінова кислота, вітаміни групи В, пробіотики, телмісартан, за необхідності – антагоністи кальцію, сечогінні препарати та інфузійна терапія). Другу (основну групу) склали 11 пацієнтів із ХАГ та 20 пацієнтів з АЦП, які на фоні традиційного лікування отримували аторвастатин (по 20 мг 1 раз на добу впродовж 3 місяців).

При аналізі показників функціонального стану ендотелію (табл. 6.1) встановили, що за призначення аторвастатину хворим на ХАГ з АГ спостерігалось достовірне зменшення вмісту ET-1 у сироватці крові на 12,0% від вихідного рівня. Рівень нітратів/нітритів у даній групі пацієнтів знижувався в динаміці лікування на 20,4% і він був на 27,5% вищим ніж у ПЗО. У контрольній групі даний показник покращувався лише на 7,5% і перевищував контроль на 33,7%. Вміст sICAM-1 в основній групі достовірно

знижувався після лікування і порівняно із контрольною групою пацієнтів був на 8,6% нижчим та достовірно не відрізнявся від ПЗО.

Таблиця 6.1 - Показники функціонального стану ендотелію, системного запалення та оксидативного стресу у хворих на хронічний алкогольний гепатит, поєднаний із артеріальною гіпертензією, в динаміці лікування аторвастатином

Показники	Практично здорові (контроль на група) n=21	Хворі на ХАГ, поєднаний із АГ (контрольна група) n=11		Хворі на ХАГ, поєднаний із АГ (основна група) n=11	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ендотелін-1, пмоль/л	14,24±0,08	15,4±0,59	14,94±0,60	16,58±0,52	14,59±0,31 **
Загальний оксид азоту, мкмоль/л	84,67±0,43	138,09±6,4 1	127,73±5,8 3 */**	146,82±5,7 4	116,82±3,2 5 */**
sICAM-1, од/мл	222,52±5,9 6	264,37±2,8 8	257,24±2,8 2 *	253,74±3,4 7	235,11±5,1 3 **/**
СРБ, мг/л	5,71±1,40	42,73±1,98	39,73±1,91 */**	44,18±1,80	35,45±2,14 */**
ФНП <sub>α</sub> , пг/мл	7,52±0,06	11,58±0,40	10,73±0,40 */**	11,65±0,39	9,60±0,34 */**
ТФРβ <sub>1</sub> , пг/мл	32,11±0,52	38,06±0,38	37,9±0,41 *	35,34±0,85	32,05±0,67 **/**
ІЛ-10, пг/мл	7,36±0,23	12,96±0,29	11,05±0,29 */**	12,54±0,39	9,69±0,36 **/**
8-ізопростан, нг/мл	1,30±0,02	1,81±0,07	1,65±0,08 *	1,61±0,07	1,28±0,03 **/**
Церулоплазмін, мг/л	0,95±0,01	1,92±0,10	1,80±0,06 */**	2,11±0,18	1,63±0,12 */**

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з групою практично здорових осіб; \*\* - відмінності достовірні у порівнянні з показниками до лікування; \*\*\* - відмінності достовірні у порівнянні між контрольною та основною групою після лікування.

У хворих на АЦП з АГ спостерігалися подібні зміни: рівень ET-1, нітратів/нітритів та sICAM-1 в основній групі знижувався в динаміці лікування на 13,4%, 18,2 та 10,1% відповідно (табл. 6.2). В групі хворих, які не отримували аторвастатин, спостерігалась лише тенденція до покращання зазначених показників і наприкінці лікування вони залишалися достовірно вищими за контроль.

Оцінка динаміки змін показників системного запалення в процесі лікування аторвастатином (табл. 6.1) показала, що у хворих на ХАГ знижувався вміст СРБ (на 19,8% від вихідного рівня), проте залишався досить високим порівняно із ПЗО (в 6,2 рази). У хворих контрольної групи даний показник знижувався лише на 7,0% і перевищував контроль у 7 разів. Вміст ФНПа у сироватці крові після лікування знижувався на 27,7% - в основній групі, на 7,3% - в контрольній групі, проте він залишався достовірно вищим за такий рівень у ПЗО на 17,7% та 42,7% відповідно. Водночас рівень ТФРβ<sub>1</sub> у хворих контрольної групи достовірно не змінювався (залишався вищим за контроль на 18,0%). За використання аторвастатину даний показник знижувався на 9,3% ( $p < 0,05$ ), досягаючи нормального рівня, і був нижчим на 15,4% порівняно із контрольною групою. Рівень ІЛ-10 у хворих основної групи наприкінці лікування достовірно знижувався на 22,7% та був нижчим на 12,3% порівняно із контрольною групою.

У хворих на АЦП з АГ використання аторвастатину призводило до достовірного зниження усіх показників наприкінці лікування (СРБ - на 24,2%, ФНПа - на 9,8%, ТФРβ<sub>1</sub> - на 10,2% та ІЛ-10 - на 12,1%). Водночас показники вмісту ФНПа, ТФРβ<sub>1</sub> та ІЛ-10 були нижчими на 9,3%, 16,3% та 9,1% відповідно, порівняно із контрольною групою пацієнтів (табл. 6.2). За призначення стандартної базової терапії без аторвастатину достовірних змін в динаміці лікування не спостерігалось.

Показники про- та антиоксидантної систем крові у пацієнтів з ХАГ та АГ основної групи після лікування характеризувалися достовірним

зниженням рівня 8-ізопростану (на 18,5%) та вмісту церулоплазміну (на 19,5%) у сироватці крові та порівняно із контрольною групою хворих були на 9,8% та 15,3% відповідно нижчими (табл. 6.1). У хворих на АЦП з АГ, які не отримували аторвастатин, спостерігалось лише достовірне зниження вмісту 8-ізопростану (на 14,2%), а рівень церулоплазміну залишався істотно вищим (в 1,9 рази) порівняно із ПЗО (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 - Показники функціонального стану ендотелію та системного запалення у хворих на цироз печінки, поєднаний із артеріальною гіпертензією, в динаміці лікування аторвастатином

Показники	Практично здорові (контрольна група) n=21	Хворі на АЦП, поєднаний із АГ (контрольна група) n=20		Хворі на АЦП, поєднаний із АГ (основна група) n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Ендотелін-1, пмоль/л	14,24±0,08	19,41±0,31	18,63±0,33 */**	19,81±0,65	17,15±0,50 */**
Загальний оксид азоту, мкмоль/л	84,67±0,43	93,00±3,41	99,90±3,45 *	121,90±8,38	99,75±3,78 */**
ІСАМ-1, од/мл	222,52±5,96	291,09±3,20	283,96±3,32 *	282,25±2,32	253,64±2,55 */**
СРБ, мг/л	5,71±1,40	24,65±1,10	22,90±1,37 *	28,75±2,51	21,80±2,29 */**
ФНП <sub>α</sub> , пг/мл	7,52±0,06	8,75±0,24	8,74±0,24 *	8,79±0,19	7,93±0,14 */** */**
ТФРβ <sub>1</sub> , пг/мл	32,11±0,52	42,67±0,41	41,42±0,43 *	38,58±0,92	34,65±0,82 */** */**
ІЛ-10, пг/мл	7,36±0,23	8,99±0,19	8,48±0,18 *	8,77±0,28	7,71±0,17 ** */**
8-ізопростан, нг/мл	1,30±0,02	2,18±0,03	1,87±0,09 */**	1,84±0,09	1,50±0,07 */** */**
Церулоплазмін, мг/л	0,95±0,01	1,84±0,06	1,76±0,05 *	1,85±0,07	1,49±0,06 */** */**

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з групою практично здорових осіб; \*\* - відмінності достовірні у порівнянні з показниками до лікування; \*\*\* - відмінності достовірні у порівнянні між контрольною та основною групою після лікування.

Отже, використання аторвастатину у хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану із АГ, призводило до зниження інтенсивності запалення та оксидативного стресу через зменшення продукції СРБ, прозапальних цитокінів, 8-ізопростану і церулоплазміну.

Найістотніший вплив аторвастатину виявлений при дослідженні деяких показників ліпідного спектра крові (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 - Показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на хронічний алкогольний гепатит, поєднаний і з артеріальною гіпертензією, в динаміці лікування аторвастатином

Показники	Практично здорові (контрольна група) n=21	Хворі на ХАГ, поєднаний із АГ (контрольна група) n=20		Хворі на ХАГ, поєднаний із АГ (основна група) n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний холестерин, ммоль/л	4,35±0,14	6,23±0,17	6,24±0,19 *	6,27±0,20	5,46±0,1 **/**/**
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,46±0,09	3,89±0,22	3,81±0,21 *	3,65±0,24	2,76±0,18 **/**/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,46±0,07	0,86±0,06	0,81±0,04 *	0,94±0,06	1,21±0,04 **/**/**
Тригліцериди, ммоль/л	1,45±0,06	2,98±0,19	2,82±0,18 *	2,86±0,16	2,11±0,09 **/**/**
Глюкоза, ммоль/л	4,49±0,07	5,13±0,26	5,12±0,25	5,07±0,18	4,95±0,17
НbA <sub>1c</sub> , %	4,27±0,12	5,74±0,31	5,65±0,26 *	4,57±0,22	4,50±0,14 ***

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з групою практично здорових осіб; \*\* - відмінності достовірні у порівнянні з показниками до лікування; \*\*\* - відмінності достовірні у порівнянні між контрольною та основною групою після лікування.

Зокрема, у хворих на ХАГ з АГ встановлено достовірне зниження вмісту загального ХС та ХС ЛПНЦ (на 12,9% та 24,4% відповідно). При цьому зазначені показники після лікування були на 12,5% та 27,6% нижчими



( $p < 0,05$ ) порівняно із контрольною групою пацієнтів, у яких достовірних змін в динаміці лікування не спостерігалось. Рівень ХС ЛПВЩ у групі пацієнтів, до комплексу лікування яких додавали аторвастатин, достовірно зростав (на 28,7%), перевищуючи (на 49,4%) відповідний показник у хворих, яким аторвастатин не призначався. Концентрація ТГ також достовірно знижувалась наприкінці спостереження у основній групі (на 26,2%), вірогідно відрізняючись від показників після лікування в контрольній групі.

У хворих на АЦП з АГ встановлені аналогічні зміни. У хворих контрольної групи показники залишались достовірно гіршими порівняно з ПЗО. В динаміці лікування тільки рівень ТГ достовірно знижувався на 6,8% (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 - Показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на цироз печінки, поєднаний із артеріальною гіпертензією, в динаміці лікування аторвастатином

Показники	Практично здорові (контрольна група) n=21	Хворі на АЦП, поєднаний із АГ (контрольна група) n=20		Хворі на АЦП, поєднаний із АГ (основна група) n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний холестерин, ммоль/л	4,35±0,14	5,75±0,14	5,65±0,12 *	5,70±0,17	5,11±0,14 */**/**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,09	3,48±0,10	3,33±0,09 *	3,69±0,10	2,82±0,07 */**/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,46±0,07	0,86±0,06	0,88±0,05 *	0,89±0,04	1,12±0,05 */**/**
Тригліцериди, ммоль/л	1,45±0,06	2,81±0,05	2,62±0,05 */**	2,84±0,10	1,97±0,07 */**/**
Глюкоза, ммоль/л	4,49±0,07	4,66±0,13	4,70±0,10	4,90±0,14	4,63±0,12
НbA <sub>1c</sub> , %	4,27±0,12	5,40±0,08	5,44±0,11 *	4,81±0,12	4,63±0,09 ***

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з групою практично здорових осіб; \*\* - відмінності достовірні у порівнянні з показниками до лікування; \*\*\* - відмінності достовірні у порівнянні між контрольною та основною групою після лікування.

У пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігалось достовірне зниження вмісту загального ХС, ТГ та ХС ЛПНЩ (на 10,4%, 23,6% та 30,6% відповідно) в динаміці лікування. Водночас дані показники були нижчими порівняно з контрольною групою хворих (на 9,6%, 15,3% та 24,8% відповідно). Крім того, у пацієнтів основної групи на 25,8% збільшився рівень ХС ЛПВЩ, перевищуючи на 27,3% відповідний показник у контрольній групі пацієнтів, у яких достовірних змін в динаміці лікування не спостерігалось.

Щодо змін показників вуглеводного обміну (табл. 6.3, 6.4) варто зазначити, що в обидвох групах пацієнтів достовірних відмінностей вмісту глюкози та  $HbA_{1C}$  в процесі лікування не спостерігалось.

*Резюме.* Застосування аторвастатину у комплексному лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки (хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), поєднану із артеріальною гіпертензією, призводить до покращання функціонального стану ендотелію (зниження рівня ендотеліну-1, нітратів/нітритів та sICAM-1); зниження інтенсивності системного запалення (підтверджувалося зниженням рівня С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту  $\beta_1$ ) та оксидативного стресу (супроводжувалося зменшенням вмісту 8-ізопростану та церулоплазміну в сироватці крові) на тлі зменшення проявів дисліпопротеїнемії (зниження рівня загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеролів за одночасного зростання вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності).

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані у наукових працях автора [59].

## РОЗДІЛ 7

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження підтверджують епідеміологічні докази, що вживання алкоголю часто супроводжується розвитком артеріальної гіпертензії. Описані декілька механізмів гіпертензивної активності алкоголю, зокрема ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, запалення [188, 241]. З іншого боку, пошкоджуюча дія алкоголю на печінку теж реалізується через схожі механізми.

Відомо, що ацетальдегід, який утворюється в печінці за допомогою цитозольної алкогольдегідрогенази з алкоголю як перший оксидативний продукт етанолу, є високотоксичною молекулою (в десятки разів більш токсичний, ніж алкоголь) [241, 305]. Генерація вільних радикалів з наступним розвитком оксидативного стресу – це основний механізм цитотоксичності, індукованої алкоголем та ацетальальдегідом [188, 241, 248, 289, 306]. Також встановлено, що ацетальальдегід безпосередньо індукує загибель гепатоцита через некроз та апоптоз [305].

Так, за результатами нашого дослідження зміни показників функціонального стану печінки характеризувались вищою активністю АлАт та АсАт у сироватці крові хворих на ХАГ та АЦП із АГ, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом ХАГ та АЦП. ЛФ також вірогідно була вищою за поєднаного перебігу АХП (ХАГ, АЦП) із АГ. Загальний білірубін та непряма його фракція були достовірно вищими у хворих на ХАГ із АГ. Загальний білок виявився нижчим у хворих за поєднаного перебігу АЦП із АГ.

Систематичне споживання алкоголю призводить, насамперед, до розвитку алкогольного стеатозу (АС), надалі – до хронічного гепатиту (жирова дистрофія з некрозами гепатоцитів, мезенхімальною реакцією), а за умови подальшого прогресування – до цирозу печінки (ЦП) із системними проявами алкоголізму [97, 323, 327].

Одним із завдань нашого дослідження було вивчення морфологічних

особливостей печінки при алкогольному ураженні печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Нами було встановлено, що при алкогольному стеатозі у хворих з гіпертонічною хворобою у порівнянні з хворими без гіпертонічної хвороби відмічається збільшення відсотка гепатоцитів у стані жирової дистрофії, зростання питомого об'єму крововиливів, інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації білків у оболонці гепатоцитів з жировою дистрофією.

АСГ проявляється змішаним мікро-макроезичулярним стеатозом з накопиченням в гепатоцитах нейтральних ліпідів (у 60-75 % хворих). у досить частому поєднанні з білковою і гідропічною дистрофією гепатоцитів. Характерною також є централобулярна локалізація алкогольного гіаліну, який гістологічно складається з грудок і мотків щільного еозинофільного матеріалу, який іноді утворює кільце навколо ядра. Запальний інфільтрат при АСГ переважно багатий макрофагами Купфера та нейтрофілами, які оточують або навіть інфільтрують гепатоцити з тільцями Малорі-Денка в зонах найбільшого пошкодження їх стеатозом, а також виявляються в порталних трактах [106].

Доведена роль печінки у ремоделюванні гіпертензивного серця, що зумовлено змінами функціонального стану печінки і призводить до порушення метаболічних процесів в організмі, які підсилюють трофічні та структурно-функціональні зміни в міокарді. Ураження печінки у хворих на АГ може бути зумовлене токсичним впливом антигіпертензивних препаратів [42].

Нами було встановлено, що при алкогольному гепатиті у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у порівнянні з пацієнтами без гіпертонічної хвороби спостерігається збільшення відсотка гепатоцитів у стані жирової дистрофії та відсотка гепатоцитів у стані некрозу, зростання питомого об'єму крововиливів, підвищення питомого об'єму сполучної тканини з паралельним збільшенням питомого об'єму колагенових волокон та оптичної густини забарвлення колагенових волокон. Також має місце інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення білків та обмеженого протеолізу в гепатоцитах та сполучнотканинних волокнах.

При гістологічному дослідженні нами було встановлено, що при алкогольному цирозі в осіб з гіпертонічною хворобою у порівнянні з особами без гіпертонічної хвороби зростає питомий об'єм крововиливів, оптична густина колагенових волокон зі зростанням в них процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу, інтенсифікація процесів обмеженого протеолізу в гепатоцитах.

Останнім часом обговорюється ще один механізм клітинної смерті при алкогольному ураженні печінки, а саме порушення гомеостазу заліза в бік перевантаження. Клінічні дослідження показали, що певну роль в алкогольному пошкодженні печінки відіграє ферроптоз [248]. За результатами нашого дослідження рівень сироваткового заліза вірогідно був вищим у всіх групах хворих незалежно від наявності супутньої АГ порівняно із здоровими.

У нашому дослідженні показники системного запалення (СРБ, ІЛ-10) та оксидативного стресу (8-ізопростан, церулоплазмін) виявились вірогідно вищими у хворих за поєданого перебігу АХП (ХАГ та АЦП) із АГ.

Отже, розвиток мезенхімально-запального синдрому, а також синдромів цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності, у хворих на АХП, зокрема за її поєданого перебігу з АГ, пов'язаний із безпосереднім токсичним впливом алкоголю на печінку та опосередковано через запалення та оксидативний стрес.

За результатами деяких досліджень продемонстровано, що етанол безпосередньо регулює експресію sICAM-1 на поверхні нейтрофілів, призводячи до їхньої міграції в печінку та підтримання запалення [289].

За результатами нашого дослідження при поєднанні АХП з АГ спостерігається істотніші порушення функціонального стану ендотелію, що підтверджувалось вірогідно вищими показниками рівнів монооксиду нітрогену та молекули міжклітинної адгезії sICAM-1 у хворих на ХАГ з АГ. Вірогідно нижчий рівень NO у сироватці крові хворих на АЦП з АГ (порівняно із АЦП без АГ) та відсутність міжгрупової різниці вмісту ET-1

можливо пов'язані із розвитком фіброзу печінки та істотнішим зниженням продукції прозапальних молекул у печінці.

Так, в одному із досліджень продемонстрований низький рівень NO у сироватці крові за стабільного перебігу цирозу печінки [357].

Доведено, що для хворих на хронічні дифузні захворювання печінки та АГ характерним є розвиток дисбалансу про- та антикоагулянтів [49, 105].

У нашому дослідженні також показники системи гемостазу зазнавали змін, особливо у пацієнт із АЦП та АГ. Такі показники як АПТЧ, D-димер були вірогідно вищими у хворих на АЦП та АГ, ніж у пацієнтів із ізольованим його перебігом. Рівень АТШ виявився вірогідно нижчим у хворих на ХАГ із АГ, ніж у пацієнтів на ХАГ.

Відомо, що ацетальдегід впливає також на обмін ліпідів, призводячи до ліполізу в гепатоцитах, підвищення концентрації вільних жирних кислот [241, 341, 343].

За результатами нашого дослідження за поєднаного перебігу АХП (ХАГ та АЦП) із АГ рівень загального холестеролу, ХЛ ЛПНЩ, ХЛ ЛПВЩ та ТГ були вірогідно вищими, ніж за ізольованого перебігу патології печінки.

Відомим фактом сьогодні є те, що, окрім прямої пошкоджуючої дії на печінку, етанол негативно впливає на кишечник, що призводить до запалення печінки через множинні механізми. Зокрема, алкоголь безпосередньо діє токсично на клітини епітелію кишечника, знижуючи експресію TJ-протейнів, підвищуючи проникливість слизової оболонки кишечника до транслокації патоген-асоційованих молекулярних структур, а саме ліпополісахаридів, у печінку [190, 305].

Крім того, алкоголь сприяє розвитку дисбіозу кишечника, підвищуючи кількість патогенних культур. Останніми дослідженнями показано ефективність застосування ріфаксиміну та фекальної мікробіоти при лікування алкогольного гепатиту [305]. У нашій роботі показано, що рівень середніх молекул у крові вірогідно зростав у пацієнт із АЦП та за його поєднання із АГ. Оцінка якісного LAL-тесту показала, що у хворих на АЦП з

АГ порівняно із ХАГ із АГ позитивний тест зустрічався набагато частіше (у 97,5% та 68,2% відповідно).

Розвиток та перебіг АХП обумовлюється та модифікується генетичним поліморфізмом і взаємодією генів із численними чинниками, серед яких важливе місце займають кількість споживаного алкоголю, наявність вірусного ураження печінки та супутні захворювання. Наявність вірусного ураження та супутні захворювання, за даними деяких авторів, не завжди визначають фенотип прогресуючого ураження печінки. Було виявлено генотипові особливості хворих, пов'язані із швидшим розвитком цирозу [136, 156, 272, 292]. Але ізольований аналіз зазначених потенційних біологічних маркерів не в змозі відповісти на всі практичні питання, у тому числі щодо можливостей прогнозування ризику розвитку та перебігу АХП.

Нами було проаналізовано методом полімеразної ланцюгової реакції у 99 пацієнтів з алкогольною хворобою печінки і 21 особи групи порівняння поліморфні варіанти генів *eNOS* (T-786C), *PNPLA3* (C10109G), *CD 14* (C-159T).

Встановлено відмінності у тривалості зловживання алкоголем залежно від генетичних особливостей обстежених осіб. Так, для пацієнтів основної групи до розвитку клінічних проявів АХП з генотипом -768CC за геном *eNOS* характерним є найкоротший стаж зловживання алкоголем, що виглядало цілком логічним, оскільки за наявності цього поліморфного варіанту знижується детоксикаційна функція печінки та уповільнюються процеси кровообігу в печінці.

Однак, нами не було виявлено значущої різниці у середніх показниках тривалості зловживання алкоголем залежно від даного поліморфізму гена. У нашій роботі хоча і було встановлено, що за наявності генотипів 10109CC за геном *PNPLA3* та -159TT за геном *CD14* коротший стаж зловживання алкоголем, але значущої різниці не було. Ймовірно, це пов'язано не тільки з генетичними особливостями хворих, але й з кількістю спожитого в період зловживання алкоголю на добу.

У роботі було виявлено, що носії генотипів -768CC та -768TC за геном *eNOS* споживали більші добові дози алкогольних напоїв до виникнення АХП, але ці відмінності не були значущими.

Подібні особливості були нами встановлені для пацієнтів із поліморфізмом С-159Т за геном CD14. Так, за наявності мінорного алелю -159Т (в гетерозиготному або гомозиготному стані) пацієнтами споживалася більша добова доза алкоголю до виникнення АХП. Проте, пацієнти з мінорним алелем 10109G (генотипи 10109CG та 10109GG), навпаки, споживали меншу добову дозу алкоголю порівняно з пацієнтами з генотипом 10109CC, але вказані добові показники споживання алкоголю у пацієнтів з перерахованими генотипами не мали значущих відмінностей.

Хоча нами не було продемонстровано достовірної різниці у частоті генотипів у обстежених хворих з АХП та осіб групи порівняння за геном *eNOS* (Т-786С), проте встановлено зниження частоти розповсюдження генотипів -786 TC та -786 CC при цирозі печінки порівняно з їх розповсюдженням за наявності гепатиту, і відповідно збільшенням розповсюдження генотипу -786 TT ( $\chi^2 = 7,02$ ;  $p < 0,01$ ) серед пацієнтів з АЦП.

Також нами встановлена, що частота розповсюдження генотипу -786 TC була значуще підвищена серед пацієнтів з ХАГ порівняно з пацієнтами з АЦП. Тобто нами встановлено асоціацію між -786 TT генотипом за геном *eNOS* та розвитком АЦП, а також між -786 TC генотипом за геном *eNOS* та розвитком ХАГ при тривалому зловживанні алкоголем. Відсутність визначеної одонуклеотидної заміни в гені *eNOS* сприяла, за результатами нашого дослідження, розвитку тяжчого ураження печінки, незважаючи на однакову тривалість зловживання алкоголем.

Ендотеліальна дисфункція внаслідок генетичного поліморфізму є важливим чинником зростання ризику уражень печінки. Поліморфні варіанти гена *eNOS* впливають на рівень продукції NO. Дефіцит NO внаслідок зниження експресії гена, за даними наукових досліджень, спостерігається в осіб з одонуклеотидною заміною Т-786С. За дефіциту NO в печінці



накопичуються ліпіди, уповільнюється кровоток та виникають незворотні дистрофічні структурні зміни [288]. Вживання етанолу пригнічує експресію гена та знижує продукцію NO. Для цих молекулярних змін було встановлено кореляцію зі ступенем етанолового ураження печінки [359]. Порушення регуляції запальної відповіді та обміну ліпідів внаслідок тривалого прийому етанолу асоціюються із розвитком ХАГ. Запалення печінки є наслідком надмірної продукції цитокінів при тривалому алкогольному навантаженні [160].

В печінкових синусоїдах та гепатоцитах при ураженні печінки будь-якими токсинами спостерігаються різного ступеня виразності процеси запалення та фіброзу, активація та міграція стовбурових клітин [202]. Перераховані процеси як раз і визначають, які морфологічні зміни і відповідно клінічні симптоми будуть переважати при АХП.

Для гена *e-NOS*, у окремих дослідженнях, було показано асоціації із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та інсулінорезистентністю, які, в свою чергу, обумовлені переважанням дистрофії або стеатогепатозу [298]. Але подібних досліджень не було виконано у пацієнтів з АХП.

Повногеномними дослідженнями було визначено, що ген *PNPLA3*, який експресується в печінці впливає на загальний вміст ліпідів в печінці та її функцію за рахунок участі у метаболізмі ліпопротеїдів печінки [237]. Найбільш дослідженим поліморфізмом гену, за результатом аналізу наукових джерел, виявився C10109G (rs738409). Низкою авторів було з'ясовано вплив поліморфізму C10109G, G-алелю гена на збільшення накопичення ліпідів у печінці, зростання ризику та важкості НАЖХП та швидший розвиток цирозу [300], а також визнано новітнім маркером у оцінці ризику АХП [362] та прогресуючих стеатозу і фіброзу у випадку хронічного перебігу вірусного гепатиту С [231]. За наявності G-алелю у пацієнтів знижується або не відбувається гідроліз тригліцеридів, які накопичуються внаслідок цього у тканині печінки. Було показано, що у *PNPLA3* нокаутних мишей ніколи не

розвивається стеатогепатоз та фіброз печінки, а в умовах гіперекспресії гена підвищується синтез тригліцеридів та їх накопичення у носіїв G-алелю, у зв'язку із генетично обумовленою зниженою гідролітичною активністю ензиму адипонутрину [148]. На зростання накопичення тригліцеридів у носіїв G-алелю впливає також і наявність чи поява ожиріння [139]. Деякі автори вказують на те, що ураження печінки при неалкогольній жировій дистрофії [182] та АХП мають різноманітний характер, відрізняються фенотипом захворювання та відповідно різною ступеню його прогресування [186].

У зазначеній вище літературі поліморфізм гена PNPLA3 (C10109G) було розглянуто, як перспективний прогностичний маркер прогресуючого ураження печінки, але при однаковій тривалості споживання ідентичних доз алкогольних напоїв у двох групах пацієнтів з АХП нами не було виявлено значущих відмінностей, так само як і у групі порівняння.

Відсутність очікуваної асоціації з ризиком розвитку АХП та тяжкістю перебігу вказує на необхідність подальшого аналізу у контексті пошуку генів-модифікаторів та дослідження інших поліморфних варіантів гена PNPLA3 (C10109G). Donati B. et al. було доведено, що інший поширений поліморфний варіант цього гену rs2294918 із заміною G>A (варіант протеїну E434K) взагалі не впливаючи на ензиматичну активність, мав зв'язок з рівнем експресії гену та кількістю протеїну [182].

Отже, поліморфізм за локусом rs2294918 гена PNPLA3 модифікував несприятливий вплив варіанту rs738409, скорочуючи синтез мутантного білку, який має кодомінантний негативний вплив на підвищене накопичення тригліцеридів у печінці [182]. Оцінку ризику уражень печінки, у тому числі розвитку АХП, враховуючи результати отримані Donati B. et al. [182], необхідно проводити із молекулярно-генетичним дослідженням двох локусів гена PNPLA3 (rs738409 та rs2294918). Окремими дослідженнями також було показано, що вплив поліморфізму гена PNPLA3 (C10109G) модифікується зайвою вагою, рівнем фізичної активності та тривалим сидячим способом життя (або сидячою поведінкою) [286, 316].

Нами не було визначено асоціації дослідженого поліморфізму гена *PNPLA3* (C10109G) із АХП та її фенотиповими проявами: АГ чи АЦП.

Також нами не було встановлено жодних значущих відмінностей у частоті розповсюдження генотипів у представлених групах за поліморфізмом гена *CD 14* (C-159T) у обстежених пацієнтів з АХП та осіб групи порівняння.

Клінічними та експериментальними роботами було показано, що ендотоксини кишечника є важливими патогенетичними чинниками для прогресування АХП та швидшого розвитку АЦП. Вважають, що провідна роль у прогресуванні ендотоксичного ушкодження належить зростанню експресії гена *CD14* за наявності у промоторній ділянці гену поліморфізму (C-159T). Функціональний вплив цього поліморфізму на експресію гена супроводжує ураження печінки та перебіг захворювання так само, як і зміна показників сироваткових трансаміназ, тому окремі автори пропонували використовувати результати генетичного тестування у якості додаткового (сурогатного) біологічного маркеру [271].

Існують чіткі докази того, що генетичний фон є важливим модулятором чутливості до розвитку АХП. Зокрема, гетерозиготні та гомозиготні носії G-алелю гену *PNPLA3* rs 738409 є підтвердженням генетичних факторів ризику прогресування алкогольної хвороби печінки [151, 247, 270].

Отже, одним із завдань дослідження було проаналізувати комбінації генотипів за генами *eNOS* (T-786C), *PNPLA3* (C10109G), *CD-14* (C-159T) у хворих на алкогольну хворобу печінки.

Нами було прораховано комбінації генотипів у групах порівняння та підгрупах залежно від провідних клінічних особливостей. Між хворими на АГ та хворими на АЦП не було виявлено значущих відмінностей при аналізі комбінацій генотипів за двома генами *eNOS/PNPLA3*, *eNOS/CD14*, *CD14/PNPLA3*, хоча спостерігалися деякі тенденції для комбінацій гетерозиготних варіантів. Водночас розповсюдження комбінацій генотипів

не розрізнялося також у загальній групі з АХП та групі порівняння (клінічно здорові особи та пацієнти з ГХ).

За результатами нашого дослідження було встановлено, що частота розповсюдження комбінацій генотипів TC/CT за генами *eNOS/CD14* була достовірно вищою у здорових осіб ніж у пацієнтів з АЦП. На нашу думку, представлена комбінація генотипів знижує ризик розвитку АЦП. Нами було виявлено, що серед пацієнтів з ГХ була значуще підвищена частота розповсюдження комбінацій генотипів TT/TT за генами за генами *eNOS/CD14*, а також CC/GG за генами *CD14/PNPLA3*.

У роботі встановлено також значущу відмінність для комбінації генотипів TT/TT/GG за генами *eNOS/CD14/PNPLA3*, частота яких переважала серед пацієнтів із ГХ порівняно із клінічно здоровими особами.

Варто зазначити, що нами було виявлено достовірно вища частота розповсюдження комбінації генотипів TC/CT/GG у клінічно здорових осіб порівняно із загальною групою пацієнтів із АЗП та пацієнтами із АГ, а порівняно із хворими на АЦП, у яких не було цієї комбінації генотипів, згадане зростання було значущим. Останнє може свідчити про зниження ризику АЦП у пацієнтів з цією комбінацією генотипів за наявності тривалого впливу зловживання алкоголем.

Отже, при розрахунку розповсюдження всіх варіантів комбінацій генотипів у хворих на алкогольну хворобу печінки встановлено, що комбінації генотипів TC/CT за генами *eNOS/CD14* та TC/CT/GG за генами *eNOS/CD14/PNPLA3* значуще знижують ризик циротичного ураження печінки, у тому числі у випадку тривалого зловживання алкоголем.

Встановлено, що незалежним чинником ризику виникнення портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки є наявність T-алеля гену *eNOS* [175]. У одному з досліджень доведено, що T894G поліморфізм гена *eNOS* у хворих на цироз печінки детермінує тяжкість ушкодження серцево-судинної системи [159].

Тому одним із завдань нашого дослідження стало вивчення ролі поліморфізму T-786C гена eNOS у розвитку і прогресуванні алкогольної хвороби печінки АХП.

Відомо, що продукція NO з L-аргініну регулюється ендотеліальною синтазою монооксиду нітрогену [229], що має значний вплив на регуляцію тонуусу судин та контролі артеріального тиску. Зниження базальної продукції NO може призводити до розвитку АГ, тромбозу та вазоспазму. Багатьма дослідженнями в різних популяціях показана асоціація розвитку АГ із поліморфізмом гена eNOS, зокрема із T-786C [160, 202, 288, 359]. З іншого боку доведена потенційна роль NO в абдомінальній гемодинаміці при захворюваннях печінки. Згідно з даними деяких досліджень NO підвищується в периферичній циркуляції у пацієнтів із цирозом [298].

Показана асоціація T-786C із зниженням продукції рівня NO. У дослідженні O.Yildirim et al. [357] продемонстрований низький рівень NO у крові як при стабільному перебігу цирозу печінки, так і за наявності асцити, проте вони не показали різницю у дистрибуції генотипів серед здорових та при цирозі печінки [237].

За результатами нашого дослідження встановлено, що рівень ET-1 та молекула міжклітинної адгезії ICAM значно були вищими у хворих на АХП з АГ за TT генотипу порівняно із ізольованим перебігом АХП. Проте, рівень загального оксиду азоту за поєднаного перебігу АХП з АГ був нижчим, ніж у хворих на АХП без АГ при наявності даного генотипу. Можна припустити, що для супутньої АГ характерним є зниження його рівня в крові порівняно із хворими із ізольованим перебігом АХП.

Нами було встановлена асоціація T-786C гена eNOS із показниками системного запалення (рівень СРБ між групами хворих на АХП з АГ та ізольованим перебігом АХП мав різницю за генотипу TT). Сироватковий рівень ІЛ-10 та ТФРβ<sub>1</sub> в останній групі пацієнтів за генотипу TT були достовірно вищим ніж у хворих із ізольованим перебігом АХП.

Відомо, що оксидативний стрес бере участь у розвитку та прогресуванні захворювань печінки, у тому числі при етанол-індукованих пошкодженнях печінки [300]. Останнім часом активно вивчають роль 8-ізопростану як маркера оксидативного стресу та антиоксидантної недостатності.

Виявлено, що за T-алелю у хворих на АХП з АГ рівень 8-ізопростану достовірно був вищим, ніж у групі пацієнтів із ізольованим перебігом АХП. Так, в одному із експериментальних досліджень показано підвищення вмісту продуктів пероксидного окислення ліпідів у групі з етанол-індукованим пошкодженням печінки [300].

Результати наших досліджень підтверджують, що за поєднаного перебігу АХП та АГ рівень системного запалення та оксидативного стресу асоціюється із TT генотипом за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C).

Відомо, що гепатоцит є основним місцем синтезу усіх білків згортаючої системи крові, як прокоагулянтів, так і інгібіторів згортання. Для хронічних дифузних захворювань печінки, зокрема для АХП є зниження кількості цих білків у різній пропорції, тобто розвиток дисбалансу про- та антикоагулянтів [231, 362]. Відомо також, що при серцево-судинних захворюваннях, зокрема при АГ теж відбуваються зміни з боку гемостазу.

За результатами нашого дослідження такі показники системи гемостазу як АПТЧ, антитромбін III, D-димер, спонтанна агрегація тромбоцитів та фактор XIII були асоційовані із TT генотипом у хворих на АХП з АГ за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C).

Багаточисельні дослідження показали, що, окрім впливу на сироватковий рівень ліпідів, статинам властиві плейотропні ефекти, які зумовлюють їх застосування не тільки при хворобах серця і судин, але й за гострих уражень нирок, нефропатії, панкреатиту, хронічного обструктивного захворювання легень, венозної тромбоемболії, деменції, когнітивної та еректильної дисфункцій, онкопатології, системного червоного вовчаку, тяжкого сепсису та при інших захворюваннях [158, 221, 344]. Водночас

останнім часом зросла кількість повідомлень щодо перспективності їх використання при захворюваннях печінки [236, 326, 329]. Проте, відомо також про різноманітні побічні ефекти статинів (виникнення міозитів, рабдоміолізу, катаракти, збільшення ризику розвитку цукрового діабету, дозозалежне зростання активності печінкових ферментів і т.ін.).

Завдяки низькій токсичності та високому рівню безпеки найчастіше в клінічній практиці застосовується аторвастатин [234]. У цьому зв'язку доцільним є вивчення його ефективності щодо корекції ендотеліальної дисфункції, системного запалення, метаболічних порушень у хворих на хронічний алкогольний гепатит (ХАГ) та алкогольний цироз печінки (АЦП), зокрема за їх поєднання з артеріальною гіпертензією.

Отже, одним із завдань нашого дослідження було вивчення ефективності застосування аторвастатину у комплексній терапії алкогольної хвороби печінки, поєднаної із артеріальною гіпертензією, шляхом визначення у крові показників функціонального стану ендотелію, системного запалення, оксидативного стресу, ліпідного та вуглеводного обмінів.

Обстежено 62 хворих із встановленим діагнозом алкогольної хвороби печінки (АХП): 22 хворих на ХАГ у поєднанні з артеріальною гіпертензією та 40 хворих на АЦП у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Групу порівняння склали 21 практично здорова особа (ПЗО).

Усі хворі за випадковою ознакою біли розподілені на дві групи. До першої (контрольної) групи увійшло 11 хворих на ХАГ та 20 хворих на АЦП, яким проводилося загальноприйняте лікування (гепатопротектори, ліпотропні, спазмолітичні препарати, аскорбінова кислота, вітаміни групи В, пробіотики, за необхідності – інфузійна терапія, сечогінні препарати). Другу (основну групу) склали 11 пацієнтів із ХАГ та 20 пацієнтів з АЦП, які на фоні традиційного лікування отримували аторвастатин (по 20 мг 1 раз на добу впродовж 3 місяців).

Нами було встановлено, що у групі пацієнтів на ХАГ, які отримували аторвастатин, рівень нітратів/нітритів знижувався більш суттєво, ніж у

контрольній групі. Вміст sICAM-1 в основній групі достовірно знижувався після лікування і порівняно із контрольною групою пацієнтів достовірно не відрізнявся від ПЗО.

У роботі показано, що подібні зміни спостерігались і у хворих на АЦП з АГ (рівень ET-1, нітратів/нітритів та sICAM-1 в основній групі достовірно знижувались в динаміці лікування). В групі хворих, які не отримували аторвастатин, спостерігалась лише тенденція до покращання зазначених показників і наприкінці лікування вони залишалися достовірно вищими за контроль.

Отримані результати дослідження демонструють покращання функціонального стану ендотелію при застосуванні аторвастатину у хворих із поєднанням алкогольного ураження печінки та АГ, що, можливо, зумовлено його позитивним впливом на регуляцію продукції монооксиду нітрогену, у тому числі через зменшення системного запалення та оксидативного стресу. Зокрема, експериментальними та клінічними дослідженнями продемонстровано зниження інтенсивності оксидативного стресу та системного запалення при застосуванні статинів [234].

Варто зазначити, що нами було оцінено динаміку показників системного запалення в процесі лікування аторвастатином. Ми показали, що у хворих на ХАГ знижувався вміст СРБ, проте залишався досить високим порівняно із ПЗО. У хворих контрольної групи даний показник знижувався незначно і наприкінці лікування перевищував контроль у 7 разів. Також нами було встановлено більш суттєве зниження рівня ФНПа у сироватці крові після лікування у групі хворих, які отримували аторвастатин, ніж у контрольній. Щодо динаміки змін рівня ТФРβ<sub>1</sub> у сироватці крові, нами встановлено, що у хворих контрольної групи даний показник достовірно не змінювався. За використання аторвастатину даний показник знижувався, досягаючи нормального рівня. Рівень ІЛ-10 у хворих основної групи наприкінці лікування достовірно знижувався.



Доведено, що у хворих на АЦП з АГ використання аторвастатину призводило до достовірного зниження усіх показників наприкінці лікування. За призначення стандартної базової терапії без аторвастатину достовірних змін в динаміці лікування не спостерігалось.

Показники про- та антиоксидантної систем крові у пацієнтів з ХАГ та АГ основної групи після лікування характеризувалися достовірним зниженням рівня 8-ізопростану та вмісту церулоплазміну у сироватці крові. У хворих на АЦП з АГ, які не отримували аторвастатин, спостерігалось лише достовірне зниження вмісту 8-ізопростану, а рівень церулоплазміну залишався істотно вищим порівняно із ПЗО.

Встановлено, що використання аторвастатину у хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану із АГ, призводило до зниження інтенсивності запалення та оксидативного стресу через зменшення продукції СРБ, прозапальних цитокінів, 8-ізопростану і церулоплазміну.

Нами також був оцінений вплив аторвастатину на ліпідний спектр крові. У хворих на ХАГ з АГ встановлено достовірне зниження вмісту ЗХ та ХС ЛПНЩ. У контрольній групі пацієнтів достовірних змін в динаміці лікування не спостерігалось. Навпаки, виявили, що рівень ХС ЛПВЩ у групі пацієнтів, до комплексу лікування яких додавали аторвастатин, достовірно зростав. Концентрація ТГ також достовірно знижувалась наприкінці спостереження у основній групі і вірогідно відрізняючись від показників після лікування в контрольній групі. При аналізі даних у хворих на АЦП з АГ нами встановлені аналогічні зміни.

Отже, застосування аторвастатину у комплексному лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки (хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), поєднану із артеріальною гіпертензією, покращує функціональний стан ендотелію (зниження рівня ендотеліну-1, нітратів/нітритів та ІСАМ-1); знижує інтенсивність системного запалення (підтверджувалося зниженням рівня С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту  $\beta_1$ ) та

оксидативного стресу (супроводжувалося зменшенням вмісту 8-ізопростану та церулоплазміну в сироватці крові) на тлі зменшення проявів дисліпопротеїнемії (зниження рівня загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеролів за одночасного зростання вмісту холестеролу ліпопротеїдів високої щільності).

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб, що полягає в удосконаленні діагностики та підвищенні ефективності лікування хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану із артеріальною гіпертензією, на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідності шляхом додавання до лікувального комплексу аторвастатину.

1. Перебіг алкогольної хвороби печінки (хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки), поєднаної із артеріальною гіпертензією, характеризується більшою вираженістю основних клініко-лабораторних синдромів та морфологічних змін печінки (зростання питомого об'єму крововиливів, оптичної густини колагенових волокон зі зростанням в них процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу, інтенсифікації процесів обмеженого протеолізу в гепатоцитах) порівняно із пацієнтами без супутньої артеріальної гіпертензії.

2. Поєднання алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії супроводжується розвитком інтенсивнішого, ніж за відсутності артеріальної гіпертензії, системного запалення (на 44,7% вищий вміст С-реактивного білка у сироватці крові хворих на алкогольний цироз печінки з артеріальною гіпертензією, на 20,1% більше компенсаторне підвищення рівня ІЛ-10 у хворих на хронічний алкогольний гепатит з артеріальною гіпертензією), вираженішого оксидативного стресу (на 14,8-19,6% вищий вміст 8-ізопростану та на 15-18,9% більша концентрація церулоплазміну в сироватці крові за поєднаного перебігу алкогольної хвороби печінки з артеріальною гіпертензією), суттєвіших ендотоксемії (на 20,3% вища частота позитивного LAL-тесту у хворих на алкогольний цироз печінки з артеріальною гіпертензією) та дисліпопротеїнемії (вміст загального холестеролу, тригліцеролів та ліпопротеїнів низької щільності за поєднаної патології

вищий на 8,3-10,9%, 19,5-26,5% та 10,8-13,7% відповідно за нижчого на 17,1-21,1% вмісту ліпопротеїнів високої щільності).

3. За наявності супутньої артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки зміни функціонального стану ендотелію характеризуються вищим, ніж у пацієнтів без артеріальної гіпертензії, вмістом sICAM-1 (на 6,2% - у хворих на хронічний алкогольний гепатит та на 8,1% - у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки) та загального монооксиду нітрогену (на 29,6% - у хворих на хронічний алкогольний гепатит) за нижчого (на 19,7%) вмісту загального монооксиду нітрогену у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки. Порушення функціонального стану ендотелію супроводжується змінами гемокоагуляційної ланки гомеостазу з меншою (у порівнянні з хворими без артеріальної гіпертензії) активністю антитромбіну III (на 11,9% - при поєднанні хронічного алкогольного гепатиту та артеріальної гіпертензії) та XIII фактора згортання крові (на 8% - при поєднанні хронічного алкогольного гепатиту та артеріальної гіпертензії, на 10,2% - при поєднанні алкогольного цирозу печінки та артеріальної гіпертензії) за достовірно більшої концентрації D-димеру (на 11,8% - при поєднанні алкогольного цирозу печінки та артеріальної гіпертензії).

4. Встановлено зниження частоти розповсюдження генотипів -786 TC та -786 CC за геном e-NOS (T-786C) при збільшенні частоти -786 TT генотипу при алкогольному цирозі печінки ( $\chi^2= 7,02$ ;  $p<0,01$ ). Водночас при тривалому зловживанні алкоголем виявлена асоціація між -786 TC генотипом за геном e-NOS та розвитком алкогольного гепатиту. Поліморфні варіанти генів PNPLA3 (C10109G), CD 14 (C-159T) не є додатковими чинниками ризику алкогольної хвороби печінки. Комбінації генотипів TC/CT за генами eNOS/CD14 та TC/CT/GG за генами eNOS/CD14/PNPLA3 значуще знижують ризик циротичного ураження печінки, у тому числі у випадку тривалого зловживання алкоголем.

5. Розвиток артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки асоційований із наявністю гомозиготного генотипу TT за

поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C). У даного контингенту хворих частота TT генотипу становила 46,8%, CT - 41,9% та CC – 11,3%. Для хворих на алкогольну хворобу печінки без супутньої артеріальної гіпертензії відповідні частоти становили: TT – 25,7%, CT – 57,1% та CC – 17,2%. Встановлено, що у хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану з артеріальною гіпертензією, за TT генотипу поліморфного варіанту гена eNOS (T-786C) спостерігається вищий вміст ендотеліну-1 та sICAM-1 при нижчій концентрації загального монооксиду нітрогену порівняно із хворими без артеріальної гіпертензії. Максимально вірогідні відмінності показників системного запалення (інтерлейкіну-10, С-реактивного білка, трансформувального фактора росту  $\beta$ 1) та маркера оксидативного стресу 8-ізопростану характерні для TT генотипу за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C) у хворих на алкогольну хворобу печінки з артеріальною гіпертензією порівняно із ізольованим перебігом алкогольної хвороби печінки. Такі показники системи гемостазу як АПТЧ, антитромбін III, D-димер, спонтанна агрегація тромбоцитів та фактор XIII асоційовані із TT генотипом у хворих на алкогольну хворобу печінки з артеріальною гіпертензією за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C).

6. Застосування аторвастатину в комплексному лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки (хронічний алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), поєднану із артеріальною гіпертензією, призводить до покращання функціонального стану ендотелію (зниження вмісту ендотеліну-1, загального монооксиду нітрогену та sICAM-1); зниження інтенсивності системного запалення (підтверджувалося зниженням вмісту С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту  $\beta$ 1) та оксидативного стресу (супроводжувалося зменшенням вмісту 8-ізопростану та церулоплазміну в сироватці крові) на тлі зменшення проявів дисліпопротеїнемії (зниження рівня загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеролів за одночасного зростання вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При обстеженні пацієнтів із алкогольним ураженням печінки та супутньою артеріальною гіпертензією, крім застосування загальноприйнятих методів дослідження функціонального стану печінки, рекомендовано застосовувати методи дослідження функціонального стану ендотелію (відзначається зростання рівня ET-1, загального монооксид нітрогену, розчинної молекули міжклітинної адгезії sICAM-1), показників системного запалення (спостерігається високий вміст у сироватці крові СРБ, ФНПа, ТФРβ<sub>1</sub>, ІЛ-10), оксидативного стресу (виявляється зростання вмісту 8-ізопростану та церулоплазміну в сироватці крові), ендогенної інтоксикації (середньомолекулярні пептиди, LAL-тест), системи гемостазу (меншою є активність антитромбіну III (при поєднанні ХАГ та АГ) та XIII фактора згортання крові (при поєднанні ХАГ та АГ, АЦП та АГ) за достовірно більшої концентрації D-димеру (при поєднанні АЦП та АГ)), ліпідного спектру крові (дисліпідемія).

2. З метою прогнозування розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки та тяжкості поєданого перебігу рекомендовано визначення генотипів поліморфного варіанта гена eNOS (T-786C), що асоціюється із наявністю гомозиготного генотипу TT. Визначення комбінації генотипів TC/CT за генами eNOS/CD14 та TC/CT/GG за генами eNOS/CD14/PNPLA3 дає можливість спрогнозувати нижчий ризик циротичного ураження печінки, у тому числі у випадку тривалого зловживання алкоголем.

3. Підвищення рівня сироваткового заліза, трансферину у хворих на алкогольну хворобу печінки та вірогідно більший вміст трансферину за поєданого перебігу алкогольного цирозу печінки з артеріальною гіпертензією може бути додатковим маркером алкогольного ураження печінки.

4. Для усунення проявів ендотеліальної дисфункції, зниження інтенсивності системного запалення, оксидативного стресу та покращання ліпідного спектру крові у хворих на алкогольну хворобу печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією рекомендовано призначення аторвастатину по 20 мг 1 раз на добу впродовж 3 місяців.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фармага МЛ, Толопко СІ. Характеристика синтропічних поліморбідних уражень у хворих на цироз печінки та залежність їх частоти від тяжкості хвороби. *Сучасна гастроентерологія*. 2013; 4; 23-30.
2. Абрагамович МО, Фармага МЛ. Лікування цирозу печінки: сучасні засади з урахуванням наявності синтропічних ко-та поліморбідних уражень інших органів та систем. *Львівський клінічний вісник*. 2013; 2: 37-45.
3. Абрагамович МО, Ферко МР. Характеристика синтропічних коморбідних позапечінкових уражень у хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості портальної гіпертензії. *Львівський клінічний вісник*. 2016; 2-3: 30-40.
4. Абрагамович МО, Толопко СЯ, Фаюра ОП. Вміст деяких гуморально-метаболических вазоактивних чинників у крові хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому. *Львівський клінічний вісник*. 2016; 4: 20-26.
5. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Толопко СЯ, Ферко МР. Модифіковане комплексне лікування хворих на цироз печінки з гепатопульмональним синдромом різних ступенів важкості: патогенетичне обґрунтування та ефективність. *Львівський клінічний вісник*. 2017; 1: 16-25.
6. Абрагамович МО, Фармага МЛ. Клінічні маркери синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки. *Львівський клінічний вісник*. 2018; 1-2: 30-40.
7. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Фармага МЛ, Ферко МР. Ультрасонографічна характеристика структури і функції серця у хворих із синтропічною кардіоміопатією на ґрунті цирозу печінки та їх



особливості залежно від тяжкості основної хвороби. *Acta medica Leopoliensia*. 2018; 24(3): 24-36.

8. Агеева ЕА, Алексеенко СА. Опыт применения пероральной формы L-орнитин-L-аспартата при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Лечащий врач*. 2016; 11. <https://www.lvrach.ru/2016/10/15436585>.
9. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги пацієнтам із алкогольним гепатитом (алкогольною хворобою печінки). *Український медичний часопис*. 2014; 6: 160-164.
10. Анохіна ГА, Харченко ВВ. Сучасні підходи до дієтичного харчування хворих на цироз печінки (огляд літератури). *Фітотерапія*. 2017; 3: 27-30.
11. Баб'як ОВ. Оцінка змін рівня лептину при субкомпенсованому цирозі печінки. *Вісник наукових досліджень*. 2011; 3: 48-50.
12. Баранова ЕИ, Березина АВ, Мелиоранская ЕИ, Полякова ЕА. Эффективность и безопасность амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пациентов с метаболическим синдромом и стеатозом печени. *Кардиология*. 2015;55(10):68-75.
13. Бондаренко АМ. "Біохімічна" біопсія печінки у діагностиці фіброзу і цирозу печінки (частина I). *Інфекційні хвороби*. 2013; 2: 89-97.
14. Бондаренко АМ. "Біохімічна" біопсія печінки у діагностиці фіброзу і цирозу печінки (частина II). *Інфекційні хвороби*. 2013; 3: 82-92.
15. Булатова ИА, Щёктова АП, Кривцов АВ, Щёкотов ВВ, Насибуллина НИ, Суздальцева КН, Жижелев ЕВ. Метаболические нарушения и полиморфизм генов  $\beta$ 2-адренергического рецептора и аполипопротеина-В при хроническом гепатите С и неалкогольной жировой болезни печени. *Клиническая медицина*. 2015; 93(1): 35-41.
16. Вірстюк НГ, Кобітович ІМ. Оцінка індексів прогнозування перебігу алкогольного цирозу печінки на тлі загострення хронічного бронхіту. *Сучасна гастроентерологія*. 2017; 5: 36-42.

17. Вовк ЕИ. Алкогольная болезнь печени (АБП) как системное заболевание: клинические ракурсы и тактика лечения. *Русский медицинский журнал*. 2013; 20: 993.
18. Волошин ОІ, Ілащук ТО, Присяжнюк ВП, Окіпняк ІВ. Віддалені результати комплексного лікування хворих на цироз печінки невірусного походження із використанням кверцетину та мелатоніну. *Ліки України плюс*. 2012; 1-2: 80-82.
19. ВООЗ. Информационный бюллетень № 349, январь 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/ru/> (дата обращения: 15.02.2016).
20. Гавриш ІМ. Синдром ендогенної інтоксикації у хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2013; 13(3): 99-102.
21. Гавриш ІМ. Ендогенна інтоксикація у хворих на цироз печінки. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс*. 2013; 4: 69-74.
22. Гавриш ІМ. Корекція печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника. *Буковинський медичний вісник*. 2014; 18(1): 18-22.
23. Гавриш ІМ. Нові можливості корекції печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки. *Гастроентерологія*. 2014; 3: 20-23.
24. Гавриш ІМ. Особливості лікування хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника. *Сімейна медицина*. 2014; 5: 94-97.
25. Гундерман, К-Дж, Дроздзик М, Цыркунов ВМ. Влияние эссенциальных фосфолипидов на течение неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2019; 3(1): 5-13.
26. Дзигал ОФ, Новікова ЖО, Кокоріна ЮЄ, Вастьянов РС. Роль процесів пероксидації в механізмах патогенезу експериментального цирозу печінки. *Клінічна хірургія*. 2017; 10: 62–65.
27. Діагностика та лікування асцити при цирозах печінки (практичний алгоритм). *Гепатология*. 2016; 1: 54-60.

28. Діденко ВІ, Зигало ЕВ, Гайдар ЮА, Ягмур ВБ. Синдром надлишкового бактеріального росту у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіології й морфологічних особливостей. *Гастроентерологія*. 2019; 53(3): 162-169.
29. Діденко ВІ, Кленіна ІА, Татарчук ОМ, Петішко ОП. Зв'язок імунологічних та біохімічних показників у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічних факторів розвитку стеатозу і фіброзу печінки. *Гастроентерологія*. 2019; 53(2): 115-122.
30. Дорогой АП. Алкогольна кардіоміопатія і алкогольна хвороба печінки: проблеми та наслідки вживання алкоголю. *Український кардіологічний журнал*. 2016; додаток 1: 22-31.
31. Жигунова АК. Взаимосвязь гепатопротекции и детоксикации в терапии при функциональных нарушениях работы печени. *Укр. мед. часопис*. 2013; 4(96): 85-94.
32. Журавльова ЛВ, Шеховцова ЮО. Патогенетичне обґрунтування використання урсодезоксихолевої кислоти в клінічній практиці. *Практичний лікар*. 2018; 7(2): 45-51.
33. Захараш АД, Дельцова ОІ. Вплив урсофальку на цитокіновий статус крові у хворих на цироз печінки з холестатичним компонентом. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. : Медицина*. 2010; Вип. 39: 67-71.
34. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Буеверов АО и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Российское общество по изучению печени: методические рекомендации для врачей. М.: РОПИП; 2015. 38 с.
35. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Сиволап ЮП, Луньков ВД., Жаркова МС, Масленников РВ. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(6): 20–40.

36. Ильченко ЛЮ, Оковитый СВ. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. часть 1. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 6 (2): 16–21.
37. Каганов БС, Шарафетдинов ХХ. Лечебное питание при заболеваниях гепатобилиарной системы. *Вопросы диетологии*. 2015; 3(5): 5–12.
38. Квасницька ОБ. Метаболізм оксиду азоту та екскреторна функція нирок у хворих на цироз печінки залежно від стадії захворювання. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2018; 2: 98-102.
39. Кибитов АО, Анохина ИП. Этиология и патогенез наркологических заболеваний: критическая роль генетических факторов. *Вопросы наркологии*. 2017; 2–3: 42–85.
40. Клімова ОМ, Кордон ТІ, Смачило РМ, Белозьоров ІВ, Биченко КО, Мережко ОС, Кудревич ОМ. Диференціальна діагностика і корекція метаболічних та імунологічних порушень у хворих з цирозом печінки, ускладненим гепатоспленомегалією та портальною гіпертензією. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2019; 4: 30-40.
41. Кляритская ИЛ, Стилиди ЕИ. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с алкогольной болезнью печени. *Кримський терапевтичний журнал*. 2014; 1: 7-23.
42. Колесникова ЕВ. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы. *Український медичний часопис*. 2014; 3(101): 3-14.
43. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Еремина ЕЮ, Кривошеев АБ, Сас ЕИ, Тарасова ЛВ, Трухан ДИ, Хлынова ОВ, Цыганова ЮВ. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2): 4–28.
44. Лихацька ГВ. Ефективність комплексної терапії із застосуванням урсосуану у хворих на цироз печінки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013; 1: 172.

45. Лихацька ГВ. Клініко-біохімічні показники у хворих на цироз печінки під впливом комплексної терапії із застосуванням енерліву. *Медицина хімія*. 2013; 15(2): 26-28.
46. Лихацька ГВ, Бойко ТВ, Лихацька ВО, Хайко ЛК. Гептрал у комплексному лікуванні хворих на цироз печінки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015; 1: 150.
47. Матковська НР. Аналіз причин смертності хворих на алкогольний цироз печінки у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сімейна медицина*. 2019; 4: 47-50.
48. Мельник ПС, Слабкий ГО, Дзюба ОМ, Чепелевська ЛА, Кудренко МВ, редакційна колегія. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. Київ: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України»; 2017. 516 с.
49. Минов АФ, Дзядзько АМ, Руммо ОО. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 12(2): 82-91.
50. Минушкин ОН, Масловский ЛВ, Буланова МИ, Шапошникова ОФ. Оценка эффективности адеметионина у пациентов с холестазом при хронической алкогольной болезни печени. *Медицинский совет*. 2019; 14:52-57.
51. Михайлова НВ, Петрунько ІЛ. Индекс массы тела и показатели липидного обмена при стеатозе печени алкогольного и неалкогольного генеза у жителей сельской местности: сходство и различия. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 23-27.
52. Міщук ВГ, Скоропад КМ. Рівень колагену ІV типу і непрямих маркерів фіброзу у хворих з поєднанням хронічного алкогольного панкреатиту та цирозу печінки класу А та В за класифікацією Чайльда — П'ю. *Сучасна гастроентерологія*. 2015; 3: 15-21.

53. Міщук ВГ, Скоропад КМ. Ефективність комплексної терапії з включенням пентоксифіліну при хронічному панкреатиті й цирозі печінки алкогольної етіології. *Гепатологія*. 2015; 4: 50-61.
54. Мойсеєнко ВО, Манжалій ЕГ, Солонович ОС, Никула ТД. Особливості патогенезу, діагностики та лікування печінкової енцефалопатії на фоні цирозу печінки. *Практикуючий лікар*. 2015; 3: 30-35.
55. Молодцов ВЄ, Россоха ЗІ, Федів ОІ. Особливості міжгенних та ген-факторних взаємодій у патогенетичних механізмах розвитку алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019; 18(2): 49–57.
56. Молодцов ВЄ, Давиденко ІС, Федів ОІ. Морфологічні особливості печінки при алкогольному гепатиті у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Буковинський медичний вісник*. 2020; 24(1): 90–98.
57. Молодцов ВЄ. Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму Т786С гена ендотеліальної NO-синтази. *Буковинський медичний вісник*. 2020; 24(2). С.70-78.
58. Молодцов В.Є. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020. Т. 19, № 2 (72). С.19-27.
59. Молодцов В.Є., Федів О. І., Ступницька Г.Я. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 2 (42). С. 126-132.
60. Молодцов В.Є., Федів О.І. Патогенетичні особливості алкогольної хвороби печінки у хворих з артеріальною гіпертензією. Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід: матеріали наук.-практ. конф., 14–15 квіт. 2016 р. Чернівці : Медуніверситет, 2016. С. 85–86.
61. Молодцов В.Є., Федів О.І. Клінічні особливості алкогольної хвороби печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Стандарти*

*діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб: матеріали наук.-практ. конф., 25–26 квіт. 2017 р. Вінниця : ТОВ «Вінницька міська друкарня», 2017. С. 51–52.*

62. Молодцов В.Є., Федів О.І. Поліморфізм E786C гена ендотеліальної синтази монооксиду нітрогену у хворих на алкогольну хворобу печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Превентивна медицина: реалії та перспектива: матеріали наук.-практи. конф. з міжнародною участю, 18-19 жовт. 2018 р. Чернівці: Медуніверситет, 2018. С. 114-116.*
63. Мязин РГ, Емельянов ДН, Стаценко ІЮ. Опыт использования препарата ремаксол при лечении алкогольной болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2018; 28(2): S51. С. 7.*
64. Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н. Алкогольная болезнь печени: современный взгляд на диагностику и лечение. *Медицинский совет. 2019;(14):64-71.*
65. Мязин РГ, Емельянов ДН. Особенности терапии алкогольной болезни печени у лиц молодого возраста. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2): 80–85.*
66. Наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826 "Про затвердження впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах"
67. Олещук ОМ. Стан системи оксиду азоту при експериментальному цирозі печінки. *Вісник проблем біології і медицини. 2014; Вип. 3(2): 198-202.*
68. Павлов АИ, Хованов АВ, Хаваншанов АК, Фади́на ЖВ, Шамес АБ. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы). *Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(18): 36–41.*
69. Павлов АИ, Бакирова ВЭ, Хованов АВ, Хаваншанов АК, Оценка корреляции выраженности портальной гипертензии и концентрации

кишечного эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16(15): 34–39.

70. Павлов АИ, Хованов АВ, Хаваншанов АК, Фади́на ЖВ, Шамес АБ, Павлова АА. Коррекция уровня эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени. *Главный врач Юга России*. 2020; 1(71): 13-16.
71. Павлов ЧС, Варганова ДЛ, Касаца Д, Тсочатис И, Николова Д, Глуд К. Глюкокортикостероиды в лечении алкогольного гепатита (Кокрейновский метаанализ). *Терапевтический архив*. 2019; 91 (8): 52–66.
72. Пентюк НО. Патогенетичне значення порушення обміну аденозину у формуванні розладів функції нирок у щурів з цирозом печінки. Протективна дія пентоксифіліну, ізофлавоноїдів та цитраргініну. *Вісник наукових досліджень*. 2010; 1: 73-77.
73. Пентюк НО. Дослідження антифіброзної активності піоглітазону, бетаїну та S-аденозилметіоніну на моделі цирозу печінки у щурів, індукованого CCL4 та високожировою дієтою. *Вісник наукових досліджень*. 2010; 2: 57-60.
74. Пентюк НО. Вміст ендотоксину та маркерів запалення у сироватці крові хворих на цироз печінки: зв'язок із важкістю печінкової енцефалопатії. *Вісник морфології*. 2014; 20(1): 21-26.
75. Першко ВА, Халимов ЮШ, Матвеев С.Ю., Батрын ЕГ. Современные подходы к диагностике и лечению тяжелого алкогольного гепатита. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019; 3(67): 211-216.
76. Полунина ТЕ. Алкогольные поражения печени. *Фарматека*. 2019;26(2):106–14 .
77. Полунина ТЕ. Алкогольная болезнь печени. Клинический пример. *Медицинский совет*. 2020;(5):50–60.



78. Попович ВП, Громовик БП. Фармакоеконічний аналіз терапії хронічного алкогольного гепатиту лікарськими препаратами "Фламікар" і "Ессенціале форте Н". *Фармацевтичний часопис*. 2012; 2: 137-141.
79. Присяжнюк ВП. Особливості використання кверцетину в комплексному лікуванні хворих на цироз печінки невірусного походження. *Вісник наукових досліджень*. 2013; 2: 25-27.
80. Присяжнюк ВП. Роль подіморфізму гена ендотеліальної синтази монооксиду нітрогену в розвитку захворювань серцево-судинної системи та печінкию *Клінічна та експериментальна патологія*. 2013; 12 (2): 223-227.
81. Присяжнюк ВП. Вікові особливості вмісту окремих про- та протизапальних цитокінів у крові хворих на цироз печінки невірусної етіології. *Гастроентерологія*. 2014; 1: 37-43.
82. Присяжнюк ВП, Волошин ОІ, Сидорчук ЛП. Особливості окремих клінічно-лабораторних показників крові та структурно-функціональних параметрів серця у хворих на цироз печінки невірусного походження залежно від T894G поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксида азоту. *Український медичний альманах*. 2011; 14(2): 151-154.
83. Райхельсон КЛ, Кондрашина ЭА. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив*. 2019; 91(2): 134-142.
84. Рикало НА, Яровенко ЛЮ. Сучасні аспекти патогенезу розвитку алкогольної хвороби печінки. *Acta medica Leopoliensia*. 2014; 20(3-4): 82-87.
85. Самогальська ОЄ, Лобанець НВ. Вплив лізиноприлу на прояви портальної гіпертензії при алкогольних цирозах печінки. *Світ медицини та біології*. 2010; 2: 151-154.
86. Самогальська ОЄ, Лазарчук ТБ, Олійник ТМ. Антагоністи ангіотензинових рецепторів II у комплексній терапії цирозу печінки в осіб з надлишковою вагою. *Гастроентерологія*. 2012; 46: 387-394.

87. Самогальська ОЄ, Лазарчук ТБ, Баб'як ОВ, Вітрук ІМ. Прогнозування ефективності терапії алкогольного цирозу печінки. *Гастроентерологія*. 2013; 3: 82-87.
88. Самогальська ОЄ, Лобанець НВ, Сидорівський АМ, Куліковський ЛЛ. Клініко-гемодинамічні аспекти алкогольного цирозу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2015; 2:37-41.
89. Самогальська ОЄ, Мерецький ВМ, Баб'як ОВ. Особливості перебігу поєднаної алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки. *Гепатологія*. 2015; 1: 57-63.
90. Самогальська ОЄ, Баб'як ОВ, Лазарчук ТБ, Марків ІМ, Тюріна ВФ. Прогноз ефективності лікування алкогольного цирозу печінки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016; 3: 138.
91. Самогальська ОЄ, Шманько ОВ, Лобанець НВ. Особливості перебігу алкогольного цирозу печінки в поєднанні з хронічним панкреатитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019; 3: 129-132.
92. Семененя ІН, Шляхтун АГ, Радута ЕФ. Роль рецепторів, активуючих проліферацію пероксисом, в контролі алкогольної залежності и ліченні супутствующих захворювань печені. *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук*. 2019; 16(2): 244–256.
93. Сірчак ЄС, Маляр НМ, Русин ВІ. Параметри ендотоксикозу та дисбіоз кишечника у хворих з ускладненими формами цирозу печінки. *Гастроентерологія*. 2012; 46: 151-163.
94. Сірчак ЄС. Динаміка лабораторних маркерів дисфункції ендотелію у хворих з ускладненими формами цирозу печінки. *Ліки України*. 2013; 2: 45-50.
95. Скоропад КМ. Застосування комплексу незамінних, умовно замінних і замінних амінокислот у лікуванні хворих з поєднанням хронічного алкогольного панкреатиту та цирозу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2016; 1: 28-34.

96. Скоропад КМ, Міщук ВГ. Особливості несприятливих наслідків у хворих з поєднанням хронічного алкогольного панкреатиту та алкогольного цирозу печінки класу А, В за Чайльд-П'ю. *Галицький лікарський вісник*. 2016; 23(2): 49-53.
97. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Алкогольна хвороба печінки: шляхи підвищення детоксикаційної функції печінки. *Сімейна медицина*. 2015; 6: 7-15.
98. Сливка НО, Плеш ІА, Гайдуков ВА, Полюхович ЛП. Ендотеліальна дисфункція і печінковий кровотік при алкогольній хворобі печінки. *Буковинський медичний вісник*. 2015; 19(2): 177-179.
99. Соловьева ГА, Кваченюк ЕА. Гепа-Мерц в лечении алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Ліки України*. 2011; 7(153): 64-70.
100. Стародуб ЄМ, Олійник НМ. Ефективність комплексної терапії цирозу печінки з включенням лозартану та альфа-ліпоєвої кислоти. *Вісник наукових досліджень*. 2009; 1: 20-22.
101. Тамм ТІ, Бардюк ОЯ, Богун ОА, Хамам Аббуд, Устінов АТ. Можливості методу УЗД у визначенні стадії розвитку цирозу печінки. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина*. 2009; Вип. 36: 139-140.
102. Гарасова ЛВ, Цыганова ЮВ, Опалинская ИВ, Иванова АЛ. Обзор методов лабораторной диагностики, применяемых при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на современном этапе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;164(4): 72–77.
103. Гарасова ЛВ, Цыганова ЮВ, Бусалаева ЕИ. Наиболее обоснованные компоненты терапии алкогольной болезни печени: взгляд со стороны этиопатогенеза. *Фарматека*. 2020;27(2):69–74.
104. Терешкевич ГТ. Розвиток біоетики в Україні (державно-управлінський аспект): дис. ... канд. з держ. упр.: 25.00.02. Львів, 2004. 250 с.

105. Тугушев АС, Кремзер АА, Избицкий ВВ, Нечепуренко ИГ, Панченко ЛВ. Оценка системы гемостаза при циррозе печени. *Запорожский медицинский журнал*. 2011; 13(3): 74-75.
106. Туманский ВА, Фень СВ, Туманская ЛМ. Патоморфологический анализ неблагоприятных последствий неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. *Морфология*. 2017; 11(4): 59-74.
107. Фадеєнко ГД, Скрипник ІМ, Осьодло ГВ, Гріднев ОЄ, Нікіфорова ЯВ. Ефективність та безпечність препарату адеметіоніну в корекції функції печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом. Результати відкритого багатоцентрового порівняльного постмаркетингового дослідження *Сучасна гастроентерологія*. 2019; 1(105): 13-20.
108. Фадеєнко ГД, Гріднев ОЄ, Кушнір ІЕ, Курінна ОГ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Нікіфорова ЯВ, Гальчинська ВЮ, Бонда ТМ. Характеристика кишкового дисбіозу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2020; 6(116): 5-13.
109. Фармага МЛ, Абрагамович МО, Ферко МР. Характеристика та особливості стану системи кровообігу у хворих на цироз печінки як хвороби з поліорганным ураженням: патогенез; діагностика; принципи лікування її уражень (огляд літератури та опис клінічного випадку). *Львівський клінічний вісник*. 2017. - № 2-3. - С. 53-72.
110. Федів О. І., Молодцов В.Є. Роль поліморфізму гена eNOS у розвитку алкогольної хвороби печінки. *Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 5–6 жовт. 2017 р. Чернівці : Медуніверситет, 2017. С. 120–121.*
111. Ферко МР. Вміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій плазми крові, показники ренін-альдостеронової системи, натрійуретичного гормону у хворих на декомпенсований цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії. *Львівський клінічний вісник*. 2015; 4: 48-55.

112. Холодкова ОЛ, Перепелюк ММ, Ромак ОІ. Цироз печінки - коли змінити антифіброзну парадигму на ангіогенну? *Одеський медичний журнал*. 2017; 6: 68-72.
113. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Кузьмінська ОБ, Копчук ТГ, Доманчук ПІ, Юрнюк СВ. Функціональний стан ендотелію та показників гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, ожиріння та неалкогольний стеатогепатит. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2018;1(61):131-5.
114. Хухліна ОС, Антонів АА. Інтенсивність нітрозитивного та оксидативного стресу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності із хронічною хворобою нирок. *Сучасна гастроентерологія*. 2018;3 (101):21-6.
115. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Гринюк ОЄ. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування: монографія. Чернівці, 2018. 188 с.
116. Цуканов ВВ, Васютин АВ, Тонких ЮЛ. Современные аспекты ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019; 4(2): 78-83.
117. Чепелевська ЛА, Крапівіна АА. Особливості смертності населення України від окремих хвороб органів травлення. *Україна. Здоров'я нації*. 2013; 1(25): 54-58.
118. Чепелевська ЛА, Дзюба ОМ, Карамзіна ЛА. Сучасні проблеми смертності населення України від хвороб органів травлення. *Україна. Здоров'я нації*. 2015; 1: 15-21.
119. Чепелевська ЛА, Дзюба ОМ, Кручаниця ВВ. Регіональні особливості смертності населення України від фіброзу і цирозу печінки та алкогольної хвороби печінки. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. 4(1): 218-224.

120. Чимпой КА, Пашковська НВ, Павлюкович НД, Короташ ІФ, Рибак ОЯ, Місечко АІ. Вплив дистрибуції поліморфізму гена дейодинази 1-го типу на показники тиреоїдного гомеостазу хворих на хронічні гепатити та цироз печінки невірусної етіології. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016; 2: 92-95.
121. Шаяхметова ГМ, Карпова ОВ, Вороніна АК, Головенко МЯ. Гепатозахисна дія метадоксину при експериментальному алкогольному гепатиті в щурів. *Медицина та клінічна хімія*. 2015; 17(4): 54-58.
122. Швед МІ, Бойко ТВ, Лихацька ГВ, Бойко ВІ, Лихацька ВО. Динаміка клініко-біохімічних показників у хворих на цироз печінки під впливом комплексної терапії із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти. *Гастроентерологія*. 2013; 4: 57-60.
123. Щёктова АП, Невзорова МС, Булатова ІА. Сравнительная характеристика маркеров фиброза при алкогольной болезни печени и хроническом гепатите С. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 1: 83.
124. Широких АВ, Вялов СС. Алкогольный стеатоз и хронический алкогольный гепатит: особенности патогенеза и тактика лечения. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2013; 1: 21–27.
125. Шукевич ТМ, Помыткина ТЕ, Мозес КБ, Мозес ВГ, Рудаева ЕВ, Елгина СИ, Захаров ИС, Сурина МН. Алкогольная болезнь печени – ключевые вопросы эпидемиологии и патогенеза заболевания. *Медицина в Кузбассе*. 2020; 1: 5-10.
126. Яковлева ЛМ, Леженина СВ, Маслова ЖВ. Изучение всасывательной функции кишечника на экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации. *Казанский медицинский журнал*. 2012; 93(3): 499–502.
127. Abbing HD. Developments in international. European health law. *European Journal Health Law*. 2009;16(1): 81-88.

128. Abe Y, Hines I, Zibari G, Grisham MB. Hepatocellular protection by nitric oxide or nitrite in ischemia and reperfusion injury. *Arch Biochem Biophys.* 2009; 484: 232–237.
129. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, Liu Y, Kozlitina J, Stender S et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1096–106.
130. Acharya UR, Faust O, Molinari F, Sree SV, Junnarkar SP, Sudarshan V. Ultrasound-based tissue characterization and classification of fatty liver disease: A screening and diagnostic paradigm. *Knowledge-Based Systems.* 2015;75: 66-77.
131. Aday AW, Mitchell MC, Casey LC. Alcoholic hepatitis: current trends in management. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2017; 33(3): 142–148.
132. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves shortterm survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000;119:1637-1648.
133. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, Augustin S, Mookerjee RP et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 2014;146: 1231–1239 (e1-e6).
134. Alyavi AL, Sobirova GN, Karimov MM. Association of rs738409 Polymorphism in the PNPLA3 Gene with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of BioMedicine.* 2014; 4(4): S8-S11.
135. Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of Alcoholic Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2015 Nov;35(4):361-74.
136. Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic Factors That Affect Risk of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2016; 150(8):1728-1744.e7.

137. Anton, R. F., Lieber, C. & Tabakoff, B. Carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: results from a multisite study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2002; 26: 1215–1222.
138. Arab JP, Sehrawat TS, Simonetto DA, Verma VK, Feng D, Tang T, Dreyer K, Yan X, et al. An Open Label, Dose Escalation Study To Assess The Safety And Efficacy Of IL-22 Agonist F-652 In Patients With Alcoholic Hepatitis. *Hepatology*. 2019 Nov 27. doi: 10.1002/hep.31046. [Epub ahead of print]
139. Aragonès G, Auguet T, Armengol S, Berlanga A, Guiu-Jurado E, Aguilar C, Martínez S, Sabench F, et al. PNPLA3 Expression Is Related to Liver Steatosis in Morbidly Obese Women with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016; Apr 27;17(5). pii: E630.
140. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, Frees K, Watt JL, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet*. 2000;25(2):187–191.
141. Argemi J, Latasa MU, Atkinson SR, Blokhin IO, Massey V, Gue JP, Cabezas J, Lozano JJ, et al. Defective HNF4 $\alpha$ -dependent gene expression as a driver of hepatocellular failure in alcoholic hepatitis. *Nat Commun*. 2019 Jul 16;10(1):3126.
142. Assiri MA, Roy SR, Harris PS, Ali H, Liang Y, Shearn CT, Orlicky DJ, Roede JR et al. Chronic Ethanol Metabolism Inhibits Hepatic Mitochondrial Superoxide Dismutase via Lysine Acetylation. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2017, 41, 1705–1714.
143. Au Yeung SL, Jiang C, Cheng KK, Cowling BJ, Liu B, Zhang W, et al. Moderate alcohol use and cardiovascular disease from Mendelian randomization. *PLoS One*. 2013;8:e68054.
144. Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;16(4):235-246.
145. Baker SS, Baker RD. Gut Microbiota and Liver Injury (II): Chronic Liver Injury. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1238:39-54.



146. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A Polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999;20(5): 976–983.
147. Barone R, Rappa F, Macaluso F, Caruso Bavisotto C, Sangiorgi C, Di Paola G, Tomasello G, Di Felice V, et al. Alcoholic Liver Disease: A Mouse Model Reveals Protection by *Lactobacillus fermentum*. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016, 7, e138.
148. BasuRay S, Wang Y, Smagris E, et al. Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; Apr 24. pii: 201901974.
149. Basyte-Bacevice V, Skieceviciene J, Valantiene I, Sumskiene J, Petrenkiene V, Kondrackiene J, et al. TM6SF2 and MBOAT7 Gene Variants in Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 14;20(6). pii: E1277. doi: 10.3390/ijms20061277
150. Bataller R, Brenner DA: Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005; 115: 209–218.
151. Beaudoin JJ, Long N, Liangpunsakul S, Puri P, Kamath PS, Shah V, et al. An exploratory genome-wide analysis of genetic risk for alcoholic hepatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Nov;52(11):1263-1269.
152. Beilin LJ. Alcohol and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995, 22:185-188.
153. Bertola A, Park O, Gao B. Chronic plus binge ethanol feeding synergistically induces neutrophil infiltration and liver injury in mice: A critical role for E-selectin. *Hepatology.* 2013;58:1814–1823.
154. Bi L, Jiang Z, Zhou J. The role of lipin-1 in the pathogenesis of alcoholic fatty liver. *Alcohol Alcohol.* 2015;50:146–151.
155. Blacher J, Levy BI, Mourad JJ, Safar ME, Bakris G. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *Lancet.* 2016 Jul 30;388(10043):530-2.

156. Boccuto L, Abenavoli L. Genetic and Epigenetic Profile of Patients With Alcoholic Liver Disease. *Ann Hepatol.* 2017; 16(4):490-500.
157. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, Boardman L, Gores GJ, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135:1953–1960.
158. Bosch J, Gracia-Sancho J, Abraldes JG. Cirrhosis as new indication for statins. *Gut.* 2020 May;69(5):953-962.
159. Boychuk T, Pryszyzhnyuk V, Voloshyn O, et al. Association of biochemical, cytokine and echocardiographic markers of cardiovascular injuries with T894G polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in patients with nonviral liver cirrhosis. *Immunogastroenterology.* 2013; 2(1): 68–75.
160. Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *Journal of Hepatology* 2013; 59(3): P583-594.
161. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH: Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012, 14:792-798.
162. Buch S, Stickel F, Trépo E, Way M, Herrmann A, Nischalke HD, Brosch M, Rosendahl J, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet.* 2015; 47: 1443-1448.
163. Cai Y, Xu MJ, Koritzinsky EH, Zhou Z, Wang W, Cao H, St Yuen P, Ross RA, et al. Mitochondrial DNA-enriched microparticles promote acute-on-chronic alcoholic neutrophilia and hepatotoxicity. *JCI Insight.* 2017; 2 pii: 92634.
164. Campos J, Gonzalez-Quintela A, Quinteiro C, Gude F, Perez LF, Torre J-A, Vidal C, et al. The -159C/T polymorphism in the promoter region of the CD14 gene is associated with advanced liver disease and higher serum levels of acute-phase proteins in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(7):1206–1213.

165. Carithers RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, Maddrey WC. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 685–691.
166. Carter JR, Stream SF, Durocher JJ, Larson RA. Influence of acute alcohol ingestion on sympathetic neural responses to orthostatic stress in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011, 300:771-778.
167. Cassard AM, Ciocan D. Microbiota, a key player in alcoholic liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2018; 24: 100–107.
168. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57.
169. Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin. Pharmacokinet.* 2014; 53(12): 1115–36.
170. Chattopadhyay A, Pinkaew D, Doan HQ, Jacob RB, Verma SK, Friedman H, Peterson AC, Kuyumcu-Martinez MN, McDougal OM, Fujise K. Fortilin potentiates the peroxidase activity of Peroxiredoxin-1 and protects against alcohol-induced liver damage in mice. *Sci. Rep.* 2016, 6, 18701.
171. Chemerys N, Lyubinets O, Krupka N. The state of the problem, causes, preventive actions on the use of psychoactive substances in Ukraine (results of doctor's survey). *European Journal of Medical Technologies.* 2019; 2: 16–23.
172. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology.* 2011; 259(3):749–56.
173. Chen L, Davey SG, Harbord RM, Lewis SJ. Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a Mendelian randomization approach. *PLoS Med.* 2008;5:e52.

174. Chen RC, Xu LM, Du SJ, Huang SS, Wu H, Dong JJ, Huang JR, Wang XD, Feng WK, Chen YP. Lactobacillus rhamnosus GG supernatant promotes intestinal barrier function, balances Treg and TH17 cells and ameliorates hepatic injury in a mouse model of chronic-binge alcohol feeding. *Toxicol. Lett.* 2016, 241, 103–110.
175. Cheng YO, Lin JS, Wang WQ, Xiong P, Jiang XD. A study of the association of iNOS and eNOS gene polymorphism with portal hypertension in liver cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2005; 5: 366-69.
176. Chiu WC, Huang YL, Chen YL, Peng HC, Liao WH, Chuang HL, Chen JR, Yang SC. Synbiotics reduce ethanol-induced hepatic steatosis and inflammation by improving intestinal permeability and microbiota in rats. *Food Funct.* 2015; 6: 1692–1700.
177. Cho YK, Yun JW, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Byung Ik Kim BI, et al. Deleterious effects of silymarin on the expression of genes controlling endothelial nitric oxide synthase activity in carbon tetrachloride-treated rat livers. *Life Science.* 2009; 7–8: 281–290.
178. Cho Y, Shin SY, Won S, Relton CL, Davey SG, Shin MJ. Alcohol intake and cardiovascular risk factors: a Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2015;5:18422.
179. Chrostek L, Przekop D, Gruszewska E, Gudowska-Sawczuk M, Cylwik B. Noninvasive Indirect Markers of Liver Fibrosis in Alcoholics. *BioMed Research International.* Volume 2019, Article ID 3646975, 9 pages. doi:10.1155/2019/3646975
180. Corey KE, Kaplan LM. Obesity and liver disease: the epidemic of the twenty-first century. *Clin Liver Dis.* 2014;18:1–18.
181. Deas D, Johnson N, Thomas S. Carbohydrate deficient transferrin (CDT) predicts heavy drinking in adolescents with alcohol dependence. *Alcohol.* 2019 Dec;81:27-30.
182. Donati B, Motta BM, Pingitore P, Meroni M, Pietrelli A, Alisi A, PettaS, Chao Xing C, et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-

- like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage. *Hepatology*. 2016; Mar;63(3):787-98.
183. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, Latino-Martel P. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 173–180.
184. Du Y, Xiao H, Wan J, Wang X, Li T, Zheng S, Feng J, Ye Q, Li J, Li G, Fan Z. Atorvastatin attenuates TGF- $\beta$ 1-induced fibrogenesis by inhibiting Smad3 and MAPK signaling in human ventricular fibroblasts. *Int J Mol Med*. 2020 May 18. doi: 10.3892/ijmm.2020.4607. Online ahead of print.
185. Dubuquoy L, Louvet A, Lassailly G, Truant S, Boleslawski E, Artru F, Maggiotto F, Gantier E, et al. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut* 2015;64:1949–1960.
186. Duvnjak M, Lerotić I, Barsić N, Tomasić V, Jukić LV, Velagić V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007; Sep 14;13(34):4539-50.
187. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J. Hepatol*. 2018; 69:154–181.
188. El-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Role of Alcohol Oxidative Metabolism in Its Cardiovascular and Autonomic Effects. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1193:1-33.
189. Facciorusso A, Abd El Aziz MA, Singh S, Pusceddu S, Milione M, Giacomelli L, Sacco R. Statin Use Decreases the Incidence of Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 3;12(4):874.
190. Farooq MO, Bataller R. Pathogenesis and Management of Alcoholic Liver Disease. *Digestive Diseases*. 2016; 34(4), 347–355.
191. Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2015; 35(9): 2072–2078.

192. Forrest EH, Storey N, Sinha R, Atkinson SR, Vergis N, Richardson P, Masson S, Ryder S, et al. STOPAH NLR Group. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts response to corticosteroids and is associated with infection and renal dysfunction in alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Aug;50(4):442-453. doi: 10.1111/apt.15335. Epub 2019 Jul 17.
193. Framework for alcohol policy in the WHO European Region / WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark, 2006. 31 p.
194. Friedrich K, Wannhoff A, Kattner S, Brune M, Hov JR, Weiss KH, Antoni C, Dollinger M, et al: PNPLA3 in end-stage liver disease: alcohol consumption, hepatocellular carcinoma development, and transplantation-free survival. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29: 1477–1484.
195. Fouad A, Sabry D, Ahmed R, Kamal M, Allah SA, Marzouk S, et al. Comparative diagnostic study of biomarkers using FibroMax™ and pathology for prediction of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: an Egyptian study. *Int J Gen Med.* 2013;6:127-34.
196. Forstermann U, Sessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal.* 2012; 33: 829–837.
197. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology.* 2011; 141: 1572–1585.
198. Garcia-Martinez I, Santoro N, Chen Y, Hoque R, Ouyang X, Caprio S, Shlomchik MJ, Coffman RL, et al. Hepatocyte mitochondrial DNA drives nonalcoholic steatohepatitis by activation of TLR9. *J Clin Invest.* 2016;126:859–864
199. Ge X, Leung TM, Arriazu E, Lu Y, Urtasun R, Christensen B, Fiel MI, Mochida S, Sorensen ES, Nieto N. Osteopontin binding to lipopolysaccharide lowers tumor necrosis factor-alpha and prevents early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology.* 2014, 59, 1600–1616.
200. Ghoreishi ZA, Kabirifar R, Khodarahmi A, Karimollah A, Moradi A. The preventive effect of atorvastatin on liver fibrosis in the bile duct ligation rats

- via antioxidant activity and down-regulation of Rac1 and NOX1. *Iran J Basic Med Sci.* 2020 Jan;23(1):30-35. doi: 10.22038/IJBMS.2019.33663.8047.
201. Grander C, Adolph TE, Wieser V, Lowe P, Wrzosek L, Gyongyosi B, Ward DV, Grabherr F, Gerner RR, Pfister A, et al. Recovery of ethanol-induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut* 2018, 67, 891–901.
202. Greuter T, Shah VH. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *J Gastroenterol.* 2016; Jun;51(6):511-9.
203. Grewal P, Viswanathen VA. Liver cancer and alcohol. *Clin Liver Dis.* 2012. 16(4):839–850.
204. Gundermann K-J, Gundermann S, Drozdziak M, Mohan Prasad V. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2016; 9: 105–117.
205. Huntgeburth M, Ten Freyhaus H, Rosenkranz S: Alcohol consumption and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2005, 7:180-185
206. Hartmann P, Chen WC, Schnabl B. The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcoholic liver disease. *Front. Physiol.* 2012, 3, 402.
207. Hering D, Kucharska W, Kara T, Somers VK, Narkiewicz K. Potentiated sympathetic and hemodynamic responses to alcohol in hypertensive vs. normotensive individuals. *J Hypertens.* 2011, 29:537-541.
208. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *Br Med J.* 2014;349:g4164.
209. Hong M, Kim SW, Han SH, Kim DJ, Suk KT, Kim YS, Kim MJ, Kim MY, Baik SK, Ham YL. Probiotics (Lactobacillus rhamnosus R0011 and acidophilus R0052) reduce the expression of toll-like receptor 4 in mice with alcoholic liver disease. *PLoS ONE* 2015, 10, e0117451.

210. Hong, M.; Han, D.H.; Hong, J.; Kim, D.J.; Suk, K.T. Are Probiotics Effective in Targeting Alcoholic Liver Diseases? *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2019; 11(2):335-347.
211. Hu S, Yin S, Jiang X, Huang D, Shen G. Melatonin protects against alcoholic liver injury by attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis. *Eur. J. Pharm.* 2009, 616, 287–292.
212. Huang CK, Yu T, de la Monte SM, Wands JR, Derdak Z, Kim M. Restoration of Wnt/beta-catenin signaling attenuates alcoholic liver disease progression in a rat model. *J. Hepatol.* 2015, 63, 191–198.
213. Hui P, Nakayama T, Morita A, Sato N, Hishiki M, Saito K, et al. Common single nucleotide polymorphisms in Japanese patients with essential hypertension: aldehyde dehydrogenase 2 gene as a risk factor independent of alcohol consumption. *Hypertens Res.* 2007;30:585–92.
214. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: mechanism and prevention. *World J Cardiol.* 2014, 6:245-252.
215. Hussen N, Zhu L, Tetangco E, Ellison S. Hepatoptosis in a Patient with Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2018 Nov;113(11):1581.
216. Inokuchi S, Tsukamoto H, Park E, Liu ZX, Brenner DA, Seki E. Toll-like receptor 4 mediates alcohol-induced steatohepatitis through bone marrow-derived and endogenous liver cells in mice. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35:1509–1518.
217. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects / Council for International Organizations of Medical Sciences. *Bulletin Medical Ethics.* 2002; 182: 17-23.
218. Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyogyosi B, Bala S, Csak T, Kodys K, Szabo G, et al. Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice. *Liver Int.* 2017; 37: 968–973.
219. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Kobalava ZD, Uspenskiy YP, Fominih JA, Rozanov AV, Tolkacheva VV, Sotnikova TI et al. Openlabel study of



- ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018; 64(3): 208–219.
220. Jampana SC, Khan R. Pathogenesis of alcoholic hepatitis: role of inflammatory signaling and oxidative stress. *World J Hepatol.* 2011;3:114–117.
221. Janicko M, Drazilova S, Pella D, Fedacko J, Jarcuska P. Pleiotropic effects of statins in the diseases of the liver. *World J Gastroenterol.* 2016 Jul 21;22(27):6201-13.
222. Järveläinen HA, Orpana A, Perola M, Savolainen VT, Karhunen PJ, Lindros KO. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene as a risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2001;33(5):1148–1153.
223. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J.* 2019; 95: 314-22.
224. Ji A, Lou P, Dong Z, Xu C, Zhang P, Chang G, Ting Li T. The prevalence of alcohol dependence and its association with hypertension: a population-based cross-sectional study<sup>4</sup> in Xuzhou city, China. *BMC Public Health.* 2018; 18(1):364.
225. Joshi K, Kohli A, Manch R, Gish R. Alcoholic liver disease: High risk or low risk for developing hepatocellular carcinoma? *Clin. Liver Dis.* 2016; 20: 563–580.
226. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut.* 2011;59:1561–1569.
227. Kawano Y. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertens Res.* 2010, 33:181-191.
228. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005 Jan 15-21; 365(9455):217-23.

229. Khaki-Khatibi F, Yaghoubi AR, Ghojzadeh M. Association between T-786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene and level of the vessel dilation factor in patients with coronary artery disease. *MBRC*. 2012; 1: 1-7.
230. Ki SH, Park O, Zheng M, Morales-Ibanez O, Kolls JK, Bataller R, Gao B. Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: Role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology*. 2010, 52, 1291–1300.
231. Kiatbumrung R, Chuaypen N, Payungporn S, Avihingsanon A, Tangkijvanich P. The Association of PNPLA3, COX-2 and DHCR7 Polymorphisms with Advanced Liver Fibrosis in Patients with HCV Mono-Infection and HCV/HIV Co-Infection. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; Aug 24;19(8):2191-2197.
232. Kim DK, Kim YH, Jang HH. Estrogen-related receptor  $\gamma$  controls hepatic CB1 receptor-mediated CYP2E1 expression and oxidative liver injury by alcohol. *Gut*. 2013; 62(7): 1044–1054.
233. Kim SH, Jo SH, Lee SC, Lee SY, Yoon MH, Lee HL, et al. Blood Pressure and Cholesterol-lowering Efficacy of a Fixed-dose Combination With Irbesartan and Atorvastatin in Patients With Hypertension and Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-blind, Factorial, Multicenter Phase III Study. *Clin Ther*. 2016;38(10):2171-84. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.09.005
234. Kimer N, Grønbaek H, Fred RG, Hansen T, Deshmukh AS, Mann M, Bendtsen F. Atorvastatin for prevention of disease progression and hospitalisation in liver cirrhosis: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2020 Jan 23;10(1):e035284. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035284.
235. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential. *Nutrients*. 2013; 5:1218–1240.

236. Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, Manousou P, Mullish BH, Dhar A. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 28;25(8):888-908.
237. Kollerits B, Coassin S, Beckmann ND, Teumer A, Kiechl S, Döring A, Kavousi M, Hunt SC, et al. Genetic evidence for a role of adiponutrin in the metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Hum Mol Genet*. 2009 Dec 1; 18(23):4669-76.
238. Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, Kim SU, et al. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2712.
239. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, Haas J, Berghold A, Bataller R, Stauber RE. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2017 Mar;66(3):610-618.
240. Lazaro, R.;Wu, R.; Lee, S.; Zhu, N.L.; Chen, C.L.; French, S.W.; Xu, J.; Machida, K.; Tsukamoto, H. Osteopontin deficiency does not prevent but promotes alcoholic neutrophilic hepatitis in mice. *Hepatology*. 2015, 61, 129–140.
241. Le Daré B, Lagente V, Gicquel T. Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. *Drug Metab Rev*. 2019 Nov;51(4):545-561.
242. Leathart JB, Day CP, Daly AK. No association between functional SNPs in the endotoxin receptors CD14 and TLR4 and alcoholic liver disease (ALD): Is endotoxin important in the pathogenesis of aid in humans? *Hepatology* 2001;34:459a
243. Lee, Y.J.; Shukla, S.D. Histone H3 phosphorylation at serine 10 and serine 28 is mediated by p38 MAPK in rat hepatocytes exposed to ethanol and acetaldehyde. *Eur. J. Pharm*. 2007, 573, 29–38.

244. Lee HY, Sakuma I, Ihm SH, Goh CW, Koh KK. Statins and reninangiotensin system inhibitor combination treatment to prevent cardiovascular disease. *Circ J*. 2014;78(2):281-7.
245. Liu Y, Chen SH, Jin X, Li YM. Analysis of differentially expressed genes and microRNAs in alcoholic liver disease. *Int J Mol Med*. 2013 Mar;31(3):547-54.
246. Liu J, Zhou J, Wu Z, Wang X, Liu L, Yao C. Cyanidin 3-O-beta-Glucoside Ameliorates Ethanol-Induced Acute Liver Injury by Attenuating Oxidative Stress and Apoptosis: The Role of SIRT1/FOXO1 Signaling. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2016, 40, 457–466.
247. Liu M, Dou Y, Sun R, Zhang Y, Liu Y. Molecular mechanisms for alcoholic hepatitis based on analysis of gene expression profile. *Hepat Mon*. 2015 May 23;15(5):e27336. doi: 10.5812 / hepatmon. 15(5)2015.27336. eCollection 2015 May
248. Liu CY, Wang M, Yu HM, Han FX, Wu QS, Cai XJ, Kurihara H, Chen YX, Li YF, He RR. Ferroptosis is involved in alcohol-induced cell death in vivo and in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020 May 18:1-8. doi: 10.1080/09168451.2020.1763155. Online ahead of print.
249. Louvet A, Sylvie Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, Dharancy S, Texier F, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007; 45:1348–1354.
250. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, Deltenre P, Canva V, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol*. 2008;48:465–470.
251. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Boursier J, Kim DJ, O'Grady J, Trépo E, Nahon P, et al. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology*.

2015 Aug;149(2):398-406.e8; quiz e16-7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.044.  
Epub 2015 Apr 29.

252. Louvert A, Peck-Radosavljevic M. Evidence for a role of genetics in alcoholic hepatitis: Data from the STOPAN randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2017;67(1):2–14.
253. Lucey MR, Mathurin P & Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2758–2769.
254. Lui CK, Kerr WC, Li L, Mulia N, Ye Y, Williams E, Greenfield TK, Lown EA. Lifecourse drinking patterns, hypertension, and heart problems among U.S. adults. *Am J Prev Med.* 2020, 58:386-395.
255. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978; 75: 193–199.
256. Magdaleno F, Ge X, Fey H, Lu Y, Gaskell H, Blajszczak CC, Aloman C, Fiel MI, Nieto N. Osteopontin deletion drives hematopoietic stem cell mobilization to the liver and increases hepatic iron contributing to alcoholic liver disease. *Hepatol. Commun.* 2018, 2, 84–98.
257. Majeed MB, Agrawal R, Attar BM, Abu Omar Y, Gandhi SR. Safety and Efficacy of Infliximab in Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. *Cureus.* 2019 Jul 4;11(7):e5082. doi: 10.7759/cureus.5082.
258. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group update. *Can J Cardiol.* 2016;32(7 Suppl): S35–65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003
259. Marchi KC, Muniz JJ, Tirapelli CR. Hypertension and chronic ethanol consumption: what do we know after a century of study?. *World J Cardiol.* 2014, 6:283-294.
260. Marseglia L, Manti S, D’Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16:378–400.

261. Martins A, Cortez-Pinto H, Machado M, Gonçalves MS, Soren S, Marques-Vidal P, Carneiro de Moura M, Camilo ME. Are genetic polymorphisms of tumour necrosis factor alpha, interleukin-10, CD14 endotoxin receptor or manganese superoxide dismutase associated with alcoholic liver disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(10):1099–1104.
262. Matkovska NR. Mortality analysis of the patients with alcoholic liver cirrhosis. *International journal of medicine and medical research*. 2019; 5(1): 40-46.
263. Matkovska NR. Analysis of causes of death in patients with alcoholic liver cirrhosis associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Simeina medytsyna*. 2019; 4: 51-54.
264. Matkovska NR, Balan UV, Mysyk VM. Changes in lipids in patients with alcoholic cirrhosis of the liver associated with non-alcoholic fatty liver disease depending on the stage of decompensation. *Art of medicine*. 2019; 3: 56-61.
265. Matkovska NR, Virstiuk NH, Balan UV. State of endogenous intoxication and immune-inflammatory response in patients with alcoholic liver cirrhosis associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Гастроентерологія*. 2019; 53(2): 91-97.
266. Matkovska NR, Virstiuk NH, Balan UV. Changes in adipocytokines in patients with alcoholic cirrhosis of the liver associated with non-alcoholic fatty liver disease depending on the stage of decompensation. *Problemy endokrynnoi patolohii*. 2019; 4: 75-80.
267. Matkovska NR, Virstiuk NH, Balan UV. Evaluation of comorbidity in patients with alcoholic cirrhosis of the liver associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. 2020; 22(2): 166-173.
268. Matkovska NR, Virstiuk NH, Herych PR, Balan UV, Pertsovyh Yu.V. Changes in indicators of fibrosis in patients with alcoholic liver cirrhosis associated with non-alcoholic fatty liver disease depending on the stage of cirrhosis. *Patolohiia*. 2020; 17(1): 10-14.

269. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, Ramond MJ, Naveau S, Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011; 60: 255–260.
270. Meffert PJ, Repp KD, Völzke H, Weiss FU, Homuth G, Kühn JP, et al. The PNPLA3 SNP rs738409:G allele is associated with increased liver disease-associated mortality but reduced overall mortality in a population-based cohort. *J Hepatol*. 2018 Apr;68(4):858-860
271. Meiler C, Muhlbauer M, Johann M, Hartmann A, Schnabl B, Wodarz N, Schmitz G, Scholmerich J, Hellerbrand C. Different effects of a CD14 gene polymorphism on disease outcome in patients with alcoholic liver disease and chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol*. 2005; Oct 14;11(38):6031-7.
272. Meroni M, Longo M, Rametta R, Dongiovanni P. Genetic and Epigenetic Modifiers of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 3;19(12):3857.
273. Miller AM, Wang H, Park O, Horiguchi N, Lafdil F, Mukhopadhyay P, Moh A, Fu XY, Kunos G, Pacher P, et al. Anti-inflammatory and anti-apoptotic roles of endothelial cell STAT3 in alcoholic liver injury. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2010, 34, 719–725.
274. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet*. 2019;393:1831–42.
275. Molodtsov V.E., Rossokha Z.I., Fediv O.I., Stupnytska H.Ya. Analysis of polymorphic options of the eNOS, PNPLA3, CD14 genes at alcoholic liver disease. *Practica Medicala*. 2019. Vol. 14, № 2(66). C. 134–139.
276. Momen-Heravi F, Saha B, Kodys K, Catalano D, Satishchandran A, Szabo G. Increased number of circulating exosomes and their microRNA cargos are potential novel biomarkers in alcoholic hepatitis. *J Transl Med*. 2015;13:261.

277. Momen-Heravi F, Bala S, Kodys K, Szabo G. Exosomes derived from alcohol-treated hepatocytes horizontally transfer liver specific miRNA-122 and sensitize monocytes to LPS. *Sci Rep*. 2015;5:9991.
278. Mookerjee RP, Wiesenthal A, Icking A, Hodges SJ, Davies NA, Schilling K, Sen S, Williams R, et al. Increased gene and protein expression of the novel eNOS regulatory protein NOSTRIN and a variant in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2007; 7: 2533–2541.
279. Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, Aigelsreiter A, Jalan R. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2011 Nov;55(5):1103-11.
280. Mueller S, Englert S, Seitz HK, Badea RI, Erhardt A, Bozaari B, Beaugrand M, Lupşor-Platon M. Inflammation-adapted liver stiffness values for improved fibrosis staging in patients with hepatitis C virus and alcoholic liver disease. *Liver Int*. 2015; 35: 2514–2521.
281. Mueller S, Nahon P, Rausch V, Peccerella T, Silva I, Yagmur E, Straub BK, Lackner C, et al. Caspase-cleaved keratin-18 fragments increase during alcohol withdrawal and predict liver-related death in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2017;66: 96–107.
282. Naveau S, Perlemuter G, Chaillet M, et al. Serum leptin in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30:1422–1428.
283. Nepal S, Park PH. Activation of autophagy by globular adiponectin attenuates ethanol-induced apoptosis in HepG2 cells: Involvement of AMPK/FoxO3A axis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013, 1833, 2111–2125.
284. Nezi V, Deutsch M, Gazouli M, Alexopoulou A, Paparrigopoulos T, Ioannis A, Liappas IA, Dourakis SP. Polymorphisms of the CD14 Genes are Associated with Susceptibility to Alcoholic Liver Disease in Greek Patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013; 37(2): 244–251.



285. Ni YH, Huo LJ, Li TT. Antioxidant axis Nrf2-keap1-ARE in inhibition of alcoholic liver fibrosis by IL-22. *World J. Gastroenterol.* 2017, 23, 2002–2011.
286. Nobili V, Liccardo D, Bedogni G, Salvatori G, Gnani D, Bersani I, Alisi A, Valenti L, Raponi M. Influence of dietary pattern, physical activity, and I148M PNPLA3 on steatosis severity in at-risk adolescents. *Genes Nutr.* 2014 May;9(3):392. doi: 10.1007/s12263-014-0392-8. Epub 2014 Mar 14.
287. Nomura F, Kanda T, Seimiya M, Satoh M, Kageyama Y, Yamashita T, Yokosuka O, Kato N, Maruyama K. Determination of serum carbohydrate-deficient transferrin by a nephelometric immunoassay for differential diagnosis of alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *Clin Chim Acta.* 2018 Oct;485:181-186. doi: 10.1016/j.cca.2018.06.040. Epub 2018 Jun 27.
288. Nozaki Y, Fujita K, Wada K, et al. Deficiency of eNOS exacerbates early-stage NAFLD pathogenesis by changing the fat distribution. *BMC Gastroenterology.* 2015; 15:177.
289. Ohashi K, Pimienta M, Seki E. Alcoholic liver disease: A current molecular and clinical perspective. *Liver Res.* 2018; Dec;2(4):161-172. doi: 10.1016/j.livres.2018.11.002. Epub 2018 Dec 12.
290. Okojie OM, Javed F, Chiwome L, Hamid P. Hypertension and Alcohol: A Mechanistic Approach. *Cureus.* 2020 Aug 27;12(8):e10086. doi: 10.7759/cureus.10086.
291. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010 [cited 2018 Jan 30];105:14–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904248>.
292. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management. *Alcohol Res.* 2017; 38(2):147–161.
293. Otte A, Maier-Lenz H, Dierckx RA. Good clinical practice: historical background and key aspects. *Nuclear Medicine Communication.* 2005; 26(7): 563-574.

294. Paredes AH, Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16(2):397-419.
295. Parker R, Kim SJ, Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: mechanistic links and clinical considerations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15: 50–59.
296. Patel R, Mueller M. Alcoholic Liver Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Nov 18.;
297. Pérez-Hernández O, González-Reimers E, Quintero-Platt G, Abreu-González P, Vega-Prieto MJ, Sánchez-Pérez MJ, Martín-González C, Martínez-Riera A, Santolaria-Fernández F. Malondialdehyde as a Prognostic Factor in Alcoholic Hepatitis. *Alcohol Alcohol.* 2017 May 1;52(3):305-310.
298. Persico M, Masarone M, Damato A, et al. “Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans”. *BMC Gastroenterology.* 2017; 17:35.
299. Petrasek J, Bala S, Csak T, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J Clin Invest.* 2012;122:3476–3489.
300. Pingitore P, Romeo S. The role of PNPLA3 in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019; Jun;1864(6):900-906.
301. Portaluppi F, Touitou Y, Smolensky MH. Ethical and methodological standards for laboratory and medical biological rhythm research. *Chronobiol International.* 2008; 25(6): 999-1016.
302. Puddey IB, Mori TA, Barden AE, Beilin LJ. Alcohol and hypertension-new insights and lingering controversies. *Curr Hypertens Rep.* 2019, 21:79.
303. Pustovit SV. Some methodological aspects of ethics committees' expertise: the Ukrainian example. *Science and Engineering Ethics.* 2006; 12(1): 85-94.
304. Quigley EM, Monsour HP. The gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2015;35(3):262–269
305. Rachakonda V, Bataller R, Duarte-Rojo A. Recent advances in alcoholic hepatitis. *F1000Res.* 2020 Feb 10;9:F1000 Faculty Rev-97. doi: 10.12688/f1000research.20394.1. eCollection 2020.

306. Ramos-Tovar E, Muriel P. Free radicals, antioxidants, nuclear factor-E2-related factor-2 and liver damage. *J Appl Toxicol*. 2020 Jan;40(1):151-168. doi: 10.1002/jat.3880. Epub 2019 Aug 6.
307. Ren X, Hu B, Colletti LM. IL-22 is involved in liver regeneration after hepatectomy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298:G74–G80.
308. Rice TW. The historical, ethical, and legal background of human-subjects research. *Respiratory Care*. 2008; 53(10): 1325-1329.
309. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2:e108–20.
310. Roth GA, Murray CJL. Global burden of disease attributable to hypertension-reply. *JAMA*. 2017 May 16;317(19):2018-19. doi: 10.1001/jama.2017.4216.
311. Roy N, Mukhopadhyay I, Das K, Pandit P, Majumder PP, Santra A, et al. Genetic variants of TNF $\alpha$ , IL10, IL1 $\beta$ , CTLA4 and TGF $\beta$ 1 modulate the indices of alcohol-induced liver injury in East Indian population. *Gene*. 2012 Nov 1;509(1):178-88. doi: 10.1016/j.gene.2012.07.077. Epub 2012 Aug 10.
312. Saha B, Momen-Heravi F, Kodys K, Szabo G. MicroRNA cargo of extracellular vesicles from alcohol-exposed monocytes signals naive monocytes to differentiate into M2 macrophages. *J Biol Chem*. 2016;291:149–159.
313. Saha B, Momen-Heravi F, Furi I, et al. Extracellular vesicles from mice with alcoholic liver disease carry a distinct protein cargo and induce macrophage activation via Hsp90. *Hepatology*. 2018;67:1986–2000.
314. Salama ZA, Sadek A, Abdelhady AM, Darweesh SK, Morsy SA, Esmat G. Losartan may inhibit the progression of liver fibrosis in chronic HCV patients. *Hepatobiliary Surg. Nutr*. 2016, 5, 249–255.
315. Salameh H, Raff E, Erwin A, et al. PNPLA3 gene polymorphism is associated with predisposition to and severity of alcoholic liver disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2015;110:846–56.

316. Santoro N, Feldstein AE, Enoksson E, et al. The association between hepatic fat content and liver injury in obese children and adolescents: effects of ethnicity, insulin resistance, and common gene variants. *Diabetes Care* 2013; May;36(5):1353-60. doi: 10.2337/dc12-1791. Epub 2012 Dec 28.
317. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Mueller S, Szabo G, Tsukamoto H. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Aug 16;4(1):16.
318. Selmi C, Zuin M, Biondi ML, Invernizzi P, Battezzati PM, Bernini M, Meda F, Gershwin ME, Podda M. Genetic variants of endothelial nitric oxide synthase in patients with primary biliary cirrhosis: association with disease severity. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003; 18: 1150–1155.
319. Seth D, Duly A, Kuo PC, McCaughan GW, Haber PS. Osteopontin is an important mediator of alcoholic liver disease via hepatic stellate cell activation. *World J. Gastroenterol*. 2014, 20, 13088–13104.
320. Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2010; 3: 178–185.
321. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 7;22(29):6742-56.
322. Shield KDR, Rehm, J. Public health successes and missed opportunities Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. In. WHO. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2016.
323. Shipley LC, Kodali S, Singal AK. Recent updates on alcoholic hepatitis. *Dig Liver Dis*. 2019; 51(6):761-768.
324. Shipman KE. Clinical biochemistry: Metabolic and clinical aspects (3rd edg.) *Ann Clin Biochem*. 2015;52(2). doi: 10.1177/0004563214545705.
325. Schoukens P. The right to access health care: health care according to European social security law instruments. *Medical Law*. 2008; 27(3): 501-533.

326. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, Hagstrom H, Nguyen LH, Khalili H, Chung RT, Ludvigsson JF. Lipophilic Statins and Risk for Hepatocellular Carcinoma and Death in Patients With Chronic Viral Hepatitis: Results From a Nationwide Swedish Population. *Ann Intern Med.* 2019 Sep 3;171(5):318-327. doi: 10.7326/M18-2753. Epub 2019 Aug 20.
327. Singal, A.K.; Bataller, R.; Ahn, J.; Kamath, P.S.; Shah, V.H. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2018, 113, 175–194.
328. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology.* 2018; 113(2): 175–194.
329. Souk K, Al-Badri M, Azar ST. The Safety and Benefit of Statins in Liver Cirrhosis: a Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015;123(10):577-80.
330. Sporea I, Lupusoru R, Mare R, Sirli R, Popescu A, Dan I, et al. The prevalence of liver steatosis, streatohepatitis and inflammation activity in a cohort of compensated HCV liver cirrhosis patients, according to FibroMax. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound.* 2016;37(S 01): P4\_25. doi: 10.1055/s-0036-1587945
331. Stickel F, Poeschl G, Schuppan D, Conradt C, Strenge-Hesse A, Fuchs FS, Hofmann WJ, Seitz HK Serum hyaluronate correlates with histological progression in alcoholic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 15, 945–950.
332. Stickel F, Moreno C, Hampe J, Morgan MY. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2017; 66: 195-211.
333. Tang H, Sebastian BM, Axhemi A, et al. Ethanol-induced oxidative stress via the CYP2E1 pathway disrupts adiponectin secretion from adipocytes. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36:214–222.
334. Tanwar S, Rhodes F, Srivastava A, Trembling PM, Rosenberg WM. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic

- fatty liver disease and hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2020 Jan 14;26(2):109-133. doi: 10.3748/wjg.v26.i2.109.
335. Taylor AE, Lu F, Carslake D, Hu Z, Qian Y, Liu S, et al. Exploring causal associations of alcohol with cardiovascular and metabolic risk factors in a Chinese population using Mendelian randomization analysis. *Sci Rep.* 2015;5:14005.
336. Temple SEL, Cheong KY, Almeida CM. Polymorphisms in lymphotoxin alpha and CD14 genes influence TNF $\alpha$  production induced by Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Genes and Immunity.* 2003; 4: 283–288.
337. Teschke R. Alcoholic steatohepatitis (ASH) and alcoholic hepatitis (AH): cascade of events, clinical aspects, and pharmacotherapy options. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2018. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1465929>.
338. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. for the STOPAH trial. Prednisolone or Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372:1619–1628.
339. Tian C, Stokowski RP, Kershenobich D, et al. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet.* 2010; 42(1): 21–3.
340. Tilg, H.; Moschen, A.R.; Szabo, G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2016, 64, 955–965.
341. Toshikuni N, Tsuchishima M, Fukumura A, Arisawa T, Tsutsumi M. Associations of Fatty Liver Disease with Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia: Comparison between Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:9127847. doi: 10.1155/2017/9127847. Epub 2017 Aug 22.
342. Trepo E, Goossens N, Fujiwara N, et al.: Combination of Gene Expression Signature and Model for End-Stage Liver Disease Score Predicts Survival of Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* 2018; 154(4): 965–75.

343. Unger LW, Forstner B, Schneglberger S, Muckenhuber M, Eigenbauer E, Scheiner B, Mandorfer M, Trauner M, Reiberger T. Patterns and prevalence of dyslipidemia in patients with different etiologies of chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2019 Sep;131(17-18):395-403. doi: 10.1007/s00508-019-01544-5. Epub 2019 Sep 6.
344. Vargas JI, Arrese M, Shah VH, Arab JP. Use of Statins in Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Current Views and Prospects. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 Sep;19(9):43. doi: 10.1007/s11894-017-0584-7.
345. Vatsalya V, Cave MC, Kong M, Gobejishvili L, Falkner KC, Craycroft J, Mitchell M, Szabo G, et al. Keratin 18 is a Diagnostic and Prognostic Factor for Acute Alcoholic Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec 4. pii: S1542-3565(19)31390-4. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.050. [Epub ahead of print]
346. Verma VK, Li H, Wang R, et al. Alcohol stimulates macrophage activation through caspase-dependent hepatocyte derived release of CD40L containing extracellular vesicles. *J Hepatol* .2016; 64: 651–660.
347. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018;68(2):305-15. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.013
348. Wakabayashi I, Hatake K: Effects of ethanol on nervous system and vascular system especially in connection with the pathogenesis of hypertension [article in Japanese]. *Jpn J Hyg*. 2001, 55:607-617.
349. Wang W, Xu Y, Jiang C, Gao Y. Advances in the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Current Medical Research and Opinion*. 2018. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1479247>.
350. Wei CL, Khoo HE, Lee KH, Hon WM. Differential expression and localization of nitric oxide synthases in cirrhotic livers of bile duct-ligated rats. *Nitric Oxide*. 2002; 7: 91–102.
351. Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Recent advances in understanding liver fibrosis: bridging basic science and individualized treatment

- concepts. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-921. doi: 10.12688/f1000research.14841.1. eCollection 2018.
352. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
353. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2007; 27: 44–54.
354. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041.
355. Woodfin A, Voisin MB, Nourshargh S. Recent developments and complexities in neutrophil transmigration. *Curr Opin Hematol*. 2010;17:9–17.
356. Xu R, Huang H, Zhang Z, Wang FS. The role of neutrophils in the development of liver diseases. *Cell Mol Immunol*. 2014;11:224–231.
357. Yildirim O, Yigit A, Seckin Y, Yesilada E, Gulbay G, Cagin YF, Aksungur Z, Bilgic Y, Türkoz Y, Yologlu S. The role of the eNOS G894T and T-786C gene polymorphism in the development of ascites in cirrhosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Nov;20(22):4725-4730.
358. You M, Jogasuria A, Lee K, et al. Signal transduction mechanisms of alcoholic fatty liver disease: Emerging role of lipin-1. *Curr Mol Pharmacol*. 2017;10: 226–236.
359. Yuan G-J, Zhou X-R, Gong Z-J, et al. Expression and activity of inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase correlate with



- ethanol-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2006 April 21; 12(15):2375-2381.
360. Zeng T, Zhang CL, Han XY, Zhao S, Xie KQ. Association between CD14-159C>T polymorphisms and the risk for alcoholic liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25(10):1183–1189
361. Zhang XX, Guo JS. [The application of non-selective  $\beta$ -blockers, angiotensin receptor antagonists and statins in liver cirrhotic patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2019 Dec 20;27(12):923-928.
362. Zhang Y, Guo T, Yang F, et al. Single-nucleotide rs738409 polymorphisms in the PNPLA3 gene are strongly associated with alcoholic liver disease in Han Chinese males. *Hepatol Int*. 2018; Sep;12(5):429-437.
363. Zhao H, Zhao C, Dong Y, Zhang M, Wang Y, Li F, Li X, McClain C, Yang S, Feng W. Inhibition of miR122a by *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant increases intestinal occludin expression and protects mice from alcoholic liver disease. *Toxicol. Lett*. 2015, 234, 194–200.
364. Zhao N, Guo FF, Xie KQ, Zeng T. Targeting Nrf-2 is a promising intervention approach for the prevention of ethanol-induced liver disease. *Cell. Mol. Life Sci*. 2018, 75, 3143–3157.
365. Zhong W, Zhao Y, Tang Y, et al. Chronic alcohol exposure stimulates adipose tissue lipolysis in mice: Role of reverse triglyceride transport in the pathogenesis of alcoholic steatosis. *Am J Pathol*. 2012;180:998–1007.
366. Zhou Y, Zheng J, Li S, Zhou T, Zhang P, Li H-B. Alcoholic beverage consumption and chronic diseases. *Int J Environ Res Pub Health*. 2016. 13(6):522.
367. Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, et al. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology*. 2006; 43: 352–361.

## ДОДАТОК А

## Список публікацій здобувача

1. Molodtsov VE, Rossokha ZI, Fediv OI, Stupnytska NYa. Analysis of polymorphic options of the eNOS, PNPLA3, CD14 genes at alcoholic liver disease. *Practica Medicala*. 2019; 14 (2): 134–139.
2. Молодцов ВЄ, Россоха ЗІ, Федів ОІ. Особливості міжгенних та ген-факторних взаємодій у патогенетичних механізмах розвитку алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019; 18(2): 49–57.
3. Молодцов ВЄ, Давиденко ІС, Федів ОІ. Морфологічні особливості печінки при алкогольному гепатиті у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Буковинський медичний вісник*. 2020; 24(1): 90–98.
4. Молодцов ВЄ. Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази. *Буковинський медичний вісник*. 2020; 24(2): 70-78.
5. Молодцов ВЄ. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020; 19(2): 19-27.
6. Молодцов ВЄ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020; 2 (42): 126-132.  
*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*
7. Молодцов ВЄ, Федів ОІ. Патогенетичні особливості алкогольної хвороби печінки у хворих з артеріальною гіпертензією. *Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід*: матеріали наук.-практ. конф., 14–15 квіт. 2016 р. Чернівці : Медуніверситет, 2016. С. 85–86.
8. Молодцов ВЄ, Федів ОІ. Клінічні особливості алкогольної

хвороби печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб* : матеріали наук.-практ. конф., 25–26 квіт. 2017 р. Вінниця : ТОВ «Вінницька міська друкарня», 2017. С. 51–52.

9. Федів ОІ, Молодцов ВЄ. Роль поліморфізму гена eNOS у розвитку алкогольної хвороби печінки. *Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 5–6 жовт. 2017 р. Чернівці : Медуніверситет, 2017. С. 120–121.

10. Молодцов ВЄ., Федів ОІ. Поліморфізм E786C гена ендотеліальної синтази монооксиду нітрогену у хворих на алкогольну хворобу печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Превентивна медицина: реалії та перспектива*: матеріали наук.-практи. конф. з міжнародною участю, 18-19 жовт. 2018 р. Чернівці: Медуніверситет, 2018. С. 114-116.

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці, 22-23 жовтня 2015 року) *(доповідь)*.
2. Науково-практична конференція «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (Чернівці, 14-15 квітня 2016 р.) *(доповідь, публікація)*.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Дефіцит вітаміну D та йоду: вплив на здоров'я та старіння людини» (Чернівці, 21-22 квітня 2016 року) *(доповідь)*.
4. Науково-практична конференція «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 25-26 квітня 2017 р.) *(доповідь, публікація)*.
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 5-6 жовтня 2017 р.) *(доповідь, публікація)*.
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці, 18-19 жовтня 2018 року) *(доповідь, публікація)*.
7. Науково-практична конференція «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта» (Полтава, 7-8 листопада 2018 року) *(доповідь)*.



## ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Медичний директор з  
 лікувальної роботи  
 КНП «Клінічна лікарня швидкої  
 медичної допомоги м. Львова»  
 Л.М. Кобецька

« 05 » / 11 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оптимізація діагностики та лікування хворих на алкогольну хворобу печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією.
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; здобувач наукового ступеня кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Молодцов Валерій Євгенович; д. мед. н., професор Федів Олександр Іванович; д. мед. н., доцент Ступницька Ганна Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Молодцов В.Є. Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази. Буковинський медичний вісник. 2020. Т. 24, № 2 (94): 70-78; Молодцов В.Є. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т. 19, № 2 (72): 19-27; Молодцов В.Є., Федів О. І., Ступницька Г.Я. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020. № 2 (42): 126-132.
4. **Місце впровадження:** центр терапії КНП «КЛШМД м.Львова»
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2020 р. по 31.10.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 18
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** зменшення клінічних проявів захворювання, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, покращання якості життя пацієнтів та прогнозу захворювання, проявів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові..
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

завідувач центру терапії

Сайко М.І.

« 05 » / 11 2020р.



## ДОДАТОК В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

КНІЗ ХОР «ОКЛ»

В.А. Ярош

" 22 " 02 2020 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація діагностики та лікування хворих на алкогольну хворобу печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією.
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; здобувач наукового ступеня кандидата медичних наук кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Молодцов Валерій Євгенович; д. мед. н., професор Федів Олександр Іванович; д. мед. н., доцент Ступницька Ганна Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Молодцов В.Є. Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази. Буковинський медичний вісник. 2020. Т. 24, № 2 (94): 70-78; Молодцов В.Є. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т. 19, № 2 (72): 19-27; Молодцов В.Є., Федів О. І., Ступницька Г.Я. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020. № 2 (42): 126-132.
4. **Місце впровадження:** гастроентерологічне відділення.
5. **Термін впровадження:** з 01.07.2020 р. по 31.10.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 18.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** зменшення клінічних проявів захворювання, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, покращання якості життя пацієнтів та прогнозу захворювання, проявів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

Зав. гастроентерологічним відділенням

Шеховцова Ю.О.

## ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Директор КНП СОР «Сумська  
 обласна клінічна лікарня»

  
 В.В. Горох  
 “ 06 ” 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація діагностики та лікування хворих на алкогольну хворобу печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією.
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; здобувач наукового ступеня кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Молодцов Валерій Євгенович; д. мед. н., професор Федів Олександр Іванович; д.мед.н., доцент Ступницька Ганна Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Молодцов В.Є. Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази. Буковинський медичний вісник. 2020. Т. 24, № 2 (94): 70-78; Молодцов В.Є. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т. 19, № 2 (72): 19-27; Молодцов В.Є., Федів О. І., Ступницька Г.Я. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020. № 2 (42): 126-132.
4. **Місце впровадження:** гастроентерологічне відділення Сумської обласної клінічної лікарні
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2020 р. по 31.10.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** \_\_\_\_
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** зменшення клінічних проявів захворювання, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, покращання якості життя пацієнтів та прогнозу захворювання, проявів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові..
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальна за впровадження  
 Завідувач гастроентерологічним відділенням

 М.В. Прокопішек



## ДОДАТОК В.5

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Директор КМП ММР «Міська  
 лікарня №1» \_\_\_\_\_  
 Грачова М.Г.  
 \_\_\_\_\_ 11 \_\_\_\_\_ 2020 р.



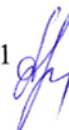
## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація діагностики та лікування хворих на алкогольну хворобу печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією.
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; здобувач наукового ступеня кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Молодцов Валерій Євгенович; д. мед. н., професор Федів Олександр Іванович; д.мед.н., доцент Ступницька Ганна Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Молодцов В.Є. Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази. Буковинський медичний вісник. 2020. Т. 24, № 2 (94): 70-78; Молодцов В.Є. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т. 19, № 2 (72): 19-27; Молодцов В.Є., Федів О. І., Ступницька Г.Я. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020. № 2 (42): 126-132.
4. **Місце впровадження:** КМП ММР «Міська лікарня №1»
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2020 р. по 31.10.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 32
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** зменшення клінічних проявів захворювання, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, покращання якості життя пацієнтів та прогнозу захворювання, проявів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові..
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор КМП ММР «Міська лікарня №1» \_\_\_\_\_

Молодцов В.Є.



## ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного медичного  
університету



доцент І.В. Геруш

« 01 » грудня 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Клінічно-патогенетичні особливості та лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної з артеріальною гіпертензією.
2. **Установа розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, пл. Театральна 2, 58002.
3. **Автори:** Молодцов В.Є., Федів О.І., Ступницька Г.Я.
4. **Джерела інформації:** Молодцов В.Є. Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази. Буковинський медичний вісник. 2020. Т. 24, № 2 (94): 70-78; Молодцов В.Є. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т. 19, № 2 (72): 19-27; Молодцов В.Є., Федів О. І., Ступницька Г.Я. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020. № 2 (42): 126-132.
5. **Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.**
6. **Строки впровадження:** з 01.09.2020 р. по 30.11.2020 р.
7. **Джерело впровадження:** лекційний матеріал, семінарські, практичні заняття.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** розширені знання студентів щодо клінічно-патогенетичних особливостей перебігу алкогольної хвороби печінки із супутньою артеріальною гіпертензією та підвищення ефективності лікування зазначеної поєднаної патології із застосуванням аторвастатину.
9. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб,  
д.мед.н., професор

О.І. Федів

« 01 » грудня 2020 р.



## ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор з науково-педагогічної  
роботи Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

*[Signature]* член-кореспондент  
НАМН України, професор М.Р. Гжегоцький

« 04 » \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_ 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Клінічно-патогенетичні особливості та лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної з артеріальною гіпертензією.
2. **Установа розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, пл. Театральна, 2, 58002.
3. **Автори:** Молодцов В.Є., Федів О.І., Ступницька Г.Я.
4. **Джерела інформації:** Молодцов В.Є. Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази. Буковинський медичний вісник. 2020. Т. 24, № 2 (94): 70-78; Молодцов В.Є. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т. 19, № 2 (72): 19-27; Молодцов В.Є., Федів О. І., Ступницька Г.Я. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020. № 2 (42): 126-132.
5. **Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі терапії №1, медичної діагностики, гематології і трансфузіології ФПДО**
6. **Строки впровадження:** з 01.09.2020 р. по 31.10.2020 р.
7. **Джерело впровадження:** лекційний матеріал, семінарські, практичні заняття.
1. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** розширені знання лікарів-інтернів щодо клінічно-патогенетичних особливостей перебігу алкогольної хвороби печінки із супутньою артеріальною гіпертензією та підвищення ефективності лікування зазначеної поєднаної патології із застосуванням аторвастатину.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися

## Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики та  
гематології і трансфузіології ФПДО  
д.мед.н., професор

« 03 » \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_ 2020 р.

Є.Я. Склярів

## ДОДАТОК В.8

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. першого проректора СумДУ  
Сергій ЛІСОНОВ

« 18 »

2022 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Молодцова Валерія Євгеновича

На кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини медичного інституту Сумського державного медичного університету у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Молодцова В.Є. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної з артеріальною гіпертензією».

Впроваджені такі дані:

1. Перебіг алкогольної хвороби печінки (хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки), поєднаної із артеріальною гіпертензією, характеризується більшою вираженістю основних клініко-лабораторних синдромів та морфологічних змін печінки порівняно із пацієнтами без супутньої артеріальної гіпертензії.

2. Поєднання алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії супроводжується розвитком інтенсивнішого системного запалення, вираженішого оксидативного стресу, суттєвіших дисфункції ендотелію, порушень системи гемостазу, ендотоксемії та дисліпопротеїнемії. Розвиток артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки асоційований із наявністю гомозиготного генотипу ТТ за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C).

3. Застосування аторвастатину у комплексному лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану із артеріальною гіпертензією, призводить до покращання функціонального стану ендотелію; зниження інтенсивності системного запалення та оксидативного стресу на тлі зменшення проявів дисліпопротеїнемії.

**Джерело інформації:**

1. Молодцов В.Є. Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази. Буковинський медичний вісник. 2020. Т. 24, № 2 (94): 70-78;
2. Молодцов В.Є. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т. 19, № 2 (72): 19-27;
3. Молодцов В.Є., Федів О. І., Ступницька Г.Я. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020. № 2 (42): 126-132.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини  
з центром респіраторної медицини,  
д.мед.н., професор

Людмила ПРИСТУПА



## ДОДАТОК В.9

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

**Професор** з наукової  
**справа**  
**Харківського**  
**національного**  
**медичного університету**  
**проф. В.В. М'ясоєдов**  
**«03» 11 2020р.**

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Спосіб лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної з артеріальною гіпертензією.
2. **Ким і коли запропонований:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, пл. Театральна 2, 58002
3. **Джерело інформації:** Молодцов В.Є., Федів О. І., Ступницька Г.Я. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020. № 2 (42): 126-132.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології ХНМУ
5. **Результати застосування методу** за період з 01.09.2020 року по 31.10.2020 року: розширені знання студентів щодо клінічно-патогенетичних особливостей перебігу алкогольної хвороби печінки із супутньою артеріальною гіпертензією та підвищення ефективності лікування зазначеної поєднаної патології із застосуванням аторвастатину.
6. **Ефективність впровадження у відповідальності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** застосування аторвастатину у комплексному лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану із артеріальною гіпертензією, призводить до покращання функціонального стану ендотелію; зниження інтенсивності системного запалення та оксидативного стресу на тлі зменшення проявів дисліпопротеїнемії.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3  
та ендокринології,  
д.мед.н., професор  Л.В.Журавльова

« 03 » 11 2020 р