

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

МОЛОДЦОВ Валерій Євгенійович



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

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

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Полтава – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України, м. Чернівці.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Федів Олександр Іванович,
Буковинський державний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої
медицини та інфекційних хвороб

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Бурмак Юрій Григорович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри внутрішньої медицини № 3

доктор медичних наук, професор
Анохіна Галина Анатоліївна,
Національний університет охорони здоров'я
імені П. Л. Шупика МОЗ України,
професор кафедри гастроентерології,
дієтології та ендоскопії

Захист відбудеться 11 травня 2021 р. о 14:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02 в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Української стоматологічної академії МОЗ України (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

Автореферат розісланий «09» квітня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02,
доктор медичних наук, доцент



Н. І. Чекаліна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 (Chemerys N. et al., 2019). Тяжке епізодичне або регулярне вживання алкоголю (60 г чистого етанолу і більше) пов'язано з розвитком хвороб серцево-судинної системи (Дорогой А. П., 2016), органів травлення, онкологічних захворювань і травм (Шукевич Т. М. та ін., 2020; Shield K. D. R., Rehm J., 2016).

Алкогольна хвороба печінки (АХП) є одним із основних захворювань печінки, пов'язаних із високим рівнем смертності (Матковська Н. Р., 2019; Чепелевська Л. А. та ін., 2016; Matkowska N. R., 2019). 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 (Полуніна Т. Е., 2020).

Одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи у світі є артеріальна гіпертензія (АГ), есенціальна форма якої становить близько 85–90 % (Roth G. A. et al., 2017; Whelton P. K. et al., 2017; Williams B., 2018). Підвищений рівень артеріального тиску (АТ) відзначається у 30 % дорослих людей (Blacher J. et al., 2016). На сьогодні 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. (Kearney P. M. et al., 2005). В Україні третина населення страждає на ГХ (Мельник П. С. та ін., 2017).

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) (Вовк Е. И., 2013).

Основним напрямком лікування і профілактики АХП, незалежно від стадії захворювання, є тривале утримання від вживання алкоголю. Кортикостероїди забезпечують короточасне 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, моніторингуванні супутньої інфекційної патології та її ранній ефективній терапії антибіотиками, додаванні в схеми лікування глюкокортикостероїдів, гепатопротекторів, пентоксифіліну, антиоксидантів, пробіотиків і лікування основного розладу, пов'язаного зі зловживанням алкоголю (Журавльова Л. В., Шеховцова Ю. О., 2018; Міщук В. Г., Скоропад К. М., 2015; Скрипник І. М., Маслова Г. С., 2015; Фадєєнко Г. Д. та ін., 2019; Aday A. W. et al., 2017; Kong L. Z. et al., 2019; Rachakonda V. et al., 2020; Wang W. et al., 2018).

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.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати особливості основних клініко-лабораторних синдромів та патоморфологічних змін за поєданого 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- α (ФНП α), інтерлейкін-10 (ІЛ-10), трансформувальний фактор росту- β 1 (ТФР β 1)), вуглеводного обміну, ліпідного спектра крові, функціонального стану ендотелію та системи гемостазу у хворих на алкогольну хворобу печінки, поєдану 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 за тривалого зловживання 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 (ЕТ-1), загального монооксиду нітрогену (NO) та розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 (sICAM-1)); зниженню інтенсивності системного запалення (підтверджувалося зниженням вмісту СРБ, ФНП- α , ІЛ-10, ТФР- β 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 спектра 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 патентноліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з цієї 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. Россохою 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: науковопрактичній 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. 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».

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 (ПЗО) 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 Гельсінської декларації 1964 року. Формуляр інформованої згоди пацієнта та карта досліджень схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

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

Критерії виключення: 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 такими симптомами: відсутня блювотна реакція на прийом великої кількості алкоголю; втрата контролю над кількістю випитого; часткова ретроградна амнезія; наявність абстинентного синдрому; запійне пияцтво. Скринінг пацієнтів на зловживання алкоголем проводився за допомогою опитувальника CAGE (Мічиганський алкогольний скринінг-тест), а для ідентифікації порушень, обумовлених вживанням алкоголю, використовували тест AUDIT. 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.

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 = $0,42 \times (\text{САТ} - \text{ДАТ}) + \text{ДАТ}$.

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).

Для визначення поліморфних варіантів гена *CD 14 (C-159T)*, *rs2569190* та гена *PNPLA3 (C10109G)*, *rs738409* використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами (Alyavi AL et al., 2014; Temple SEL et al., 2003) із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та наступним аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. Для визначення мутації *eNOS (T-786C)*, *rs2070744* використовували протокол з олігонуклеотидними праймерами (Khaki-Khatibi F., 2012) із застосуванням методу алельспецифічної ПЛР. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Специфічні фрагменти генів *CD 14 (C-159T)*, *PNPLA3 (C10109G)* та *eNOS (T786C)* ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix (фірми «Thermo Scientific», США). 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).

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'ясувався під час мікроскопічного дослідження 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 вільних аміногруп білків у нінгідриновошифововській реакції за Yasuma та Ichikawa для оцінки процесів обмеженого протеолізу.

Функціональний стан печінки визначали за вмістом загального білка, альбуміну, глобулінів, трансферину, загального, прямого, непрямого білірубину, заліза в сироватці крові; активностями аланінамінотрансферази (АлАт), аспаратамінотрансферази (АсАт), γ -глутамілтранспептидази (ГТПП), лужної фосфатази (ЛФ), холінестерази.

Оцінювали також сироваткові показники за допомогою 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); ФНПа, ТФРБ1 (Bender MedSystems GmbH, Австрія), ІЛ-10 (ASSAYPRO, США), 8-ізопростану (IBL-International GmbH, Німеччина), D-димеру (D-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. Габрієляна 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 ІІІ (АТІІІ), активність фактора згортання крові ХІІІ (Ф ХІІІ)), 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 (ЛПДНЩ) та ХС ЛПВЩ із використанням діагностичних стандартних наборів (PZ Cormaу, 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.

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).

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 – Уїлка 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 за рівня значущості $p < 0,05$. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування за нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-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, за рівноваги Харді – Вайнберга у вибірці та порівняння з частотами алелів і генотипів різних груп, використовували критерій χ^2 Пірсона, за умови, коли об'єм вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій χ^2 з поправкою Йетса та точний двосторонній критерій Фішера (р).

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що перебіг алкогольної хвороби печінки (хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки), поєднаної із артеріальною гіпертензією, характеризується більшою вираженістю цитолітичного синдрому (активності АлАт та АсАт у сироватці крові хворих на ХАГ із АГ були на 35,5 % та 16,9 % відповідно вищими, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом ХАГ), холестатичного синдрому (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), мезенхімальнозапального синдрому (за АХП без АГ траплявся у 56,1 % пацієнтів, за АХП з АГ – у 75,4 % пацієнтів) та печінково-клітинної недостатності (за АХП без АГ траплявся у 36,6 % пацієнтів, за АХП з АГ – у 47,7 % пацієнтів).

За результатами нашого дослідження, вміст сироваткового заліза 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.

Дослідження аутопсійного матеріалу показало, що при алкогольному стеатозі у хворих з ГХ у порівнянні з хворими без ГХ 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 ГХ у порівнянні з пацієнтами без ГХ

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 АЦП в осіб з ГХ у порівнянні з особами без ГХ 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.

Виникнення цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів та печінково-клітинної недостатності у хворих на АХП з АГ пов'язане із безпосередньою дією станолу на печінку, розвитком системного запалення (вірогідно вищі показники ІЛ-10 у хворих на ХАГ з АГ (на 20,1 %), СРБ у хворих на АЦП з АГ – на 44,7 %), окисдативного стресу (вищий рівень 8-ізопростану (на 14,8–19,6 %) та ЦП (на 15–18,9 %) за поєднаного перебігу АХП з АГ) та ендотоксемії (на 20,3 % вища частота позитивного LAL-тесту у хворих з АЦП з АГ, $p < 0,05$). Під час поєднаного перебігу АХП та АГ виявляється істотніша, ніж за ізольованого алкогольного ураження печінки, дисліпопротеїнемія (вміст загального ХС, ТГ та ЛПНЩ за поєднаної патології вищий на 8,3–10,9 %, 19,526,5 % та 10,8–13,7 % відповідно за нижчого на 17,1–21,1 % вмісту ЛПВЩ).

За наявності супутньої АГ зміни функціонального стану ендотелію характеризуються достовірно ($p < 0,05$) вищим (ніж у пацієнтів без АГ) рівнем молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 (у хворих на ХАГ та АЦП – на 6,2 % і 8,1 % відповідно), загального NO у хворих на ХАГ (на 29,6 %) за вірогідно нижчого його рівня у пацієнтів з АЦП (на 19,7 %). Порушення функціонального стану ендотелію супроводжується змінами гемокоагуляційної ланки гомеостазу з вірогідно ($p < 0,05$) меншою (порівняно з хворими без АГ) активністю антитромбіну III (на 11,9 % – за поєднання ХАГ та АГ) та XIII фактора згортання крові (на 8 % – за поєднання ХАГ та АГ, на 10,2 % – за АЦП та АГ) за достовірно більшої концентрації D-димеру (на 11,8 % – за поєднання АЦП та АГ).

Поліморфні варіанти генів eNOS (T-786C), PNPLA3 (C10109G), CD 14 (C159T) були проаналізовані методом ПЛР у 99 пацієнтів з АХП і 21 особи групи порівняння.

Встановлені достовірні відмінності у частоті розповсюдження вказаних генотипів між підгрупами пацієнтів з АХП – між пацієнтами з ХАГ та АЦП, які полягали у зниженні 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. Частота розповсюдження генотипу -786 TC 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. Отже, встановлено асоціацію між -786 TT генотипом за геном e-NOS та розвитком АЦП, а також між -786 TC генотипом за геном e-NOS та розвитком ХАГ за тривалого зловживання алкоголем. Водночас не визначено асоціації досліджених поліморфізмів гена PNPLA3 (C10109G) та гена CD 14 (C-159T) із АХП та її фенотиповими проявами: ХАГ чи АЦП.

Аналіз комбінації генотипів за генами eNOS (T-786C), PNPLA3 (C10109G), CD-14 (C-159T) у хворих на АХП показав, що між хворими на ХАГ та хворими на АЦП не було виявлено значущих відмінностей під час аналізу комбінацій генотипів за двома генами *eNOS/PNPLA3*, *eNOS/CD14*, *CD14/PNPLA3*, хоча спостерігалися деякі тенденції для комбінацій гетерозиготних варіантів.

У ПЗО 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 % ($\chi^2=5,43$; $p<0,05$). Під час 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).

Аналізуючи отримані дані, можна передбачити, що серед осіб групи порівняння та ПЗО 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 $\chi^2=9,18$; $p<0,01$). Це свідчить 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).

Під час вивчення частоти генотипів за поліморфним варіантом гена eNOS (T786C) встановлено, що частота TT генотипу серед хворих на АХП із АГ склала – 46,8 %, СТ – 41,9 % та СС – 11,3 %. Серед хворих на АХП виявлений такий розподіл генотипів: TT – 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 TT.

У результаті аналізу показників функціонального стану ендотелію встановлено, що рівень ET-1 у хворих на АХП із АГ за наявності Т-алеля достовірно був (на 25,4 % між TT генотипом та на 11,4 % між СТ генотипом) вищим порівняно із таким показником у хворих на ізольовану АХП. Встановлена також достовірна різниця між генотипами у середині групи із поєднаним перебігом АХП та АГ, а саме між TT і СТ генотипом (на 9,8 %) та TT і СС генотипом (на 16,2 %). Загальний оксид азоту достовірно мав різницю між групами обстежених за генотипом TT, проте за поєданого перебігу АХП та АГ цей показник був на 19,9 % нижчим. Рівень розчинної молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 у хворих на АХП, поєдану з АГ із генотипом TT, мав різницю із таким же генотипом у хворих на АХП та із генотипами СТ та СС в середині групи. Під час вивчення показників системного запалення встановлено, що рівень СРБ між групами обстежених мав різницю за генотипу TT (на 34,7 % у хворих на АХП з АГ був вищим). Сироватковий рівень ІЛ-10 та ТФРβ1 в останній групі пацієнтів за генотипу TT був достовірно вищим, ніж у хворих із ізольованим перебігом АХП (на 18,0 % та 7,8 % відповідно). Виявлено, що за Т-алеля у хворих на АХП з АГ рівень 8-ізопростану достовірно був вищим, ніж у групі пацієнтів із ізольованим перебігом АХП (на 22,6 % між TT генотипами та 11,25 % між СТ генотипами відповідно).

У результаті вивчення стану гемостазу за поєданого перебігу АХП та АГ виявлено, що АЧТВ за генотипу TT на 17,7 % була вищою, ніж у групі хворих з АХП без АГ.

Цей показник мав різницю також і в середині групи між генотипами TT і СТ (на 13,1 %) та TT і СС (на 28,3 %). Рівень D-димеру мав також достовірну різницю між групами обстежених за TT 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 TT. 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.

Вивчення ефективності застосування аторвастатину у комплексній терапії АХП, поєднаної із АГ, показало, що за його призначення хворим на ХАГ з АГ спостерігалось достовірно зменшення вмісту ЕТ-1 у сироватці крові на 12,0 % від вихідного рівня. Рівень нітратів/нітритів у цій групі пацієнтів знижувався в динаміці лікування на 20,4 % і він був на 27,5 % вищим ніж у ПЗО. У контрольній групі цей 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.

У хворих на АЦП з АГ спостерігалися подібні зміни: рівень ЕТ-1, нітратів/нітритів та ICAM-1 в основній групі знижувався в динаміці лікування на 13,4 %, 18,2 та 10,1 % відповідно. 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 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 цей 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 ТФРβ1 у хворих контрольної групи достовірно не змінювався (залишався вищим за контроль на 18,0 %). За використання аторвастатину цей 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 %, ТФРβ1 – на 10,2 % та ІЛ-10 – на 12,1 %). Водночас показники вмісту ФНПа, ТФРβ1 та ІЛ-10 були нижчими на 9,3 %, 16,3 % та 9,1 % відповідно, порівняно із контрольною групою пацієнтів. За призначення стандартної базової терапії без аторвастатину достовірних змін у 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 ЦП (на 19,5 %) у сироватці крові

та порівняно із контрольною групою хворих були на 9,8 % та 15,3 % відповідно нижчими. У хворих на АЦП з АГ, які не отримували аторвастатин, спостерігалось лише достовірне зниження вмісту 8-ізопростану (на 14,2 %), а рівень ЦП залишався істотно вищим (в 1,9 рази) порівняно із ПЗО.

Найістотніший вплив аторвастатину виявлений під час дослідження деяких показників ліпідного спектра крові. Зокрема, у хворих на ХАГ з АГ встановлено достовірне зниження вмісту ЗХ та ХС ЛПНЩ (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 %. У пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігалось достовірне зниження вмісту ЗХ, ТГ та ХС ЛПНЩ (на 10,4 %, 23,6 % та 30,6 % відповідно) в динаміці лікування. Водночас ці 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.

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 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).

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 (порівняно з хворими без артеріальної гіпертензії) активністю антитромбіну III (на 11,9 % – за поєднання хронічного алкогольного гепатиту та артеріальної гіпертензії) та XIII фактора згортання крові (на 8 % – за поєднання хронічного алкогольного гепатиту та артеріальної гіпертензії, на 10,2 % – за поєднання алкогольного цирозу печінки та артеріальної гіпертензії) за достовірно більшої концентрації D-димеру (на 11,8 % – за поєднання 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 за тривалого зловживання 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 цього 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 за нижчої концентрації загального монооксиду нітрогену порівняно із хворими без артеріальної гіпертензії. Максимально вірогідні відмінності показників системного запалення (інтерлейкіну-10, С-реактивного білка, трансформувального фактора росту β 1) та маркера оксидативного стресу 8-ізопростану характерні для TT генотипу за поліморфним варіантом гена eNOS (T786C) 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- α , інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту β 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. Під час обстеження 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, ТФРβ1, 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 (за поєднання ХАГ та АГ) та XIII фактора згортання крові (за поєднання ХАГ та АГ, АЦП та АГ) за достовірно більшої концентрації D-димеру (за поєднання АЦП та АГ)), ліпідного спектра 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 ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ 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 (*Здобувачем проведені відбір і обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та підготовка статті до друку*).

2. Молодцов ВЄ, Россоха ЗІ, Федів ОІ. Особливості міжгенних та генфакторних взаємодій у патогенетичних механізмах розвитку алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки. Клінічна та експериментальна патологія. 2019; 18(2): 49–57 (*Здобувачем проведені відбір і обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та підготовка статті до друку*).

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 (*Здобувачем проведені відбір і обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та підготовка статті до друку*).

4. Молодцов ВЄ. Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T786С 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 (*Здобувачем проведені відбір і обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та підготовка статті до друку*).

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 (*Здобувачем проведені відбір і обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та підготовка статті до друку*).

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: 51–52 (*Здобувачем проведені відбір і обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та підготовка статті до друку*).

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: 120–121 (*Здобувачем проведені відбір і обстеження*

хворих, статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та підготовка статті до друку).

10. Молодцов ВС, 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: 114–116 (*Здобувачем проведені відбір і обстеження хворих, статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та підготовка статті до друку).*

АНОТАЦІЯ

Молодцов В. Є. Клінічно-патогенетичні особливості та лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної з артеріальною гіпертензією. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2021.

У роботі встановлено, що для хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану із артеріальною гіпертензією, характерними є більша вираженість клініко-лабораторних синдромів, морфологічних змін печінки, системного запалення, оксидативного стресу, ендотоксемії, дисліпопротеїнемії, ендотеліальної дисфункції та порушень системи гемостазу порівняно із пацієнтами без супутньої 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 за тривалого зловживання 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).

Доповнено наукові дані про ефективність використання аторвастатину впродовж трьох місяців у комплексному лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану із артеріальною гіпертензією.

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

АННОТАЦИЯ

Молодцов В. Е. Клинико-патогенетические особенности и лечение алкогольной болезни печени с сопутствующей артериальной гипертензией. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Украинская медицинская стоматологическая академия МЗ Украины, Полтава, 2021.

В работе установлено, что для больных алкогольной болезнью печени с сопутствующей артериальной гипертензией характерны большая выраженность клинико-лабораторных синдромов, морфологических изменений печени, системного воспаления, оксидативного стресса, эндотоксемии, дислипотеинемии, эндотелиальной дисфункции и нарушений системы гемостаза по сравнению с пациентами без сопутствующей артериальной гипертензии.

Выявлено снижение частоты распространения генотипов -786 TC и -786 CC по гену e-NOS (T-786C) при увеличении частоты -786 TT генотипа при алкогольном циррозе печени. Вместе с тем при длительном злоупотреблении алкоголем установлена ассоциация между -786 TC генотипом по гену e-NOS и развитием алкогольного гепатита. При наличии комбинации генотипов TC/CT по генам eNOS/CD14 и TC/CT/GG по генам eNOS/CD14/PNPLA3 снижается риск цирротического поражения печени, в том числе в случае длительного злоупотребления алкоголем. Впервые установлено, что развитие артериальной гипертензии у больных алкогольной болезнью печени ассоциировано с наличием гомозиготного генотипа TT по полиморфному варианту гена eNOS (T-786C).

Дополнены научные данные об эффективности использования аторвастатина в течение трех месяцев в комплексном лечении больных алкогольной болезнью печени с сопутствующей артериальной гипертензией.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, артериальная гипертензия, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, цитокины, липидный обмен, углеводный обмен, лечение, аторвастатин.

ANNOTATION

Molodtsov V. E. 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 in specialty 14.01.02 – Internal Diseases. – 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 clinicalpathogenetic features of this comorbidity by the use of atorvastatin.

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 β 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- α , interleukin-10, transforming growth factor β 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.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АлАт	–	аланінамінотрансфераза
АПГЧ	–	активований парціальний тромбопластиновий 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
ІЛ	–	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
ТФРβ1	–	трансформувальний фактор росту β1
ТЧ	–	тромбіновий час
Ф XIII	–	XIII фактор згортання крові
ФНПа	–	фактор некрозу пухлин-α
ХС	–	холестерин
ХАГ	–	хронічний алкогольний гепатит
ЦП	–	церулоплазмін
ЧРП	–	час рекальцифікації плазми
α2-МГ	–	α2-макроглобулін
НbA1c	–	глікозильований гемоглобін
eNOS	–	ендотеліальна NO-синтаза
sICAM-1	–	розчинна молекула міжклітинної адгезії-1
NO	–	монооксид нітрогену
PNPLA3	–	пататин-подібний домен, що містить фосфоліпазу білка-3

Підп. до друку 07.04.2021.
Формат 60×84 ¹/₁₆. Папір офсетний.
Гарнітура «Times New Roman». Друк ризограф.
Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 пр.

54003, м. Миколаїв, вул. 68 Десанників, 10.
Тел.: (0512)50-03-32, (0512)56-55-81.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6124 від 05.04.2018.

