

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Дзьордзьо Юрій Романович

УДК 616.12-008.331.1+616.36-002.43+616.379-008.64]-06:577.112.822-085.244

ДИСЕРТАЦІЯ
ПОРУШЕННЯ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СИРОВАТКОВОГО
АЛЬБУМІНУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В
ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ І
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ Дзьордзьо Ю. Р.

Науковий керівник: Андрейчин Сергій Михайлович, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2022

АНОТАЦІЯ

Дзьордзьо Ю.Р. *Порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я») – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні значення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну (ЗФСА) в патогенезі гіпертонічної хвороби (ГХ) без супутньої патології та за її коморбідного перебігу з одним із проявів неалкогольної жирової хвороби печінки – неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) і цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, а також її взаємозв'язків з вмістом білкових фракцій, активністю печінкових ферментів, показниками ендогенної інтоксикації, ліпідного і вуглеводного обмінів та дано клініко-патогенетичне обґрунтування ефективності препарату Антраль з метою корекції виявлених змін.

В основу роботи покладено результати обстеження 126 хворих з ГХ, які проходили лікування в амбулаторії загальної практики – сімейної медицини № 11 Тернопільського центру первинної медико-санітарної допомоги.

Діагноз ГХ було встановлено згідно з рекомендаціями уніфікованого протоколу надання медичної допомоги хворим з артеріальною гіпертензією (наказ МОЗ України від 24.05.2012 року № 384), а також Європейської асоціації кардіологів (ESC). НАСГ було діагностовано згідно з клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний

стеатогепатит» (наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.), а також рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL); ЦД 2-го типу – відповідно до протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет, 2 тип» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.).

Усіх пацієнтів з ГХ було розділено на 3 групи – хворі з ГХ без супутньої патології, пацієнти з ГХ у поєднанні з НАСГ та хворі на ГХ з НАСГ і ЦД 2-го типу. Кожна з двох груп ГХ із супутньою патологією своєю чергою були розділені на дві підгрупи залежно від запланованого лікування – підгрупа пацієнтів, яким було призначено препарат Антраль 200 мг три рази на добу протягом 60 днів разом із базовим протокольним лікуванням та підгрупа хворих, які приймали лише базову терапію. Під час першого етапу дослідження усім пацієнтам з ГХ у крові визначали: ЗФСА, фракції білків, маркери функції печінки, показники ендогенної інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обмінів. Наступний етап роботи полягав у повторному визначенні усіх досліджуваних показників у пацієнтів з ГХ в поєднанні з НАСГ та з ГХ із НАСГ і ЦД 2-го типу у підгрупах, де було призначено Антраль після завершення його прийому, а також у підгрупах хворих, котрі приймали лише базову терапію з подальшим їх аналізом і порівнянням.

Аналіз результатів першого етапу дослідження показав, що у хворих за поєднання ГХ з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу виникали статистично достовірні ознаки ушкодження печінки, зокрема зниження показника ЗФСА порівняно з групою здорових осіб на 14,6 % та 20,9 % відповідно ($p < 0,05$). При цьому в сироватці крові вірогідно знижувався вміст загального білка та альбуміну і зростала активність амінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази та підвищувалися показники загального білірубіну і тимолової проби ($p < 0,05$). За наявності одночасно супутніх НАСГ і ЦД 2-го типу виявлено найбільший ступінь цих порушень. У групі хворих з ГХ без супутньої патології відбувалися індивідуальні коливання вказаних показників у межах норми.

Досліджуючи показники ендогенної інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обмінів було встановлено, що у хворих за умов коморбідного перебігу ГХ з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу виявлено ознаки розвитку ендотоксикозу, які проявлялися істотним зростанням вмісту молекул середньої маси 254 і 280 та еритроцитарного індексу інтоксикації, а також явищ дисліпідемії і порушення вуглеводного обміну, про які свідчило зростання у крові концентрації загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, загальних ліпідів, триацилгліцеролів, глюкози натще, глікованого гемоглобіну і водночас зниження рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності ($p < 0,05$). Вираженість порушень виявилась істотнішою у хворих на супутній НАСГ в поєднанні з ЦД 2-го типу.

При аналізі взаємозв'язків ЗФСА з досліджуваними показниками було виявлено, що у хворих на ГХ в поєднанні з НАСГ ЗФСА прямо корелювала з вмістом загального білка ($r = 0,69$, $p < 0,001$), альбуміну ($r = 0,63$, $p < 0,001$), альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом ($r = 0,62$, $p < 0,001$) та обернено з вмістом глобулінів ($r = -0,6$, $p < 0,01$). Водночас, мали місце обернені кореляційні зв'язки з активністю аспартатамінотрансферази ($r = -0,36$, $p < 0,05$), лужної фосфатази ($r = -0,44$, $p < 0,01$), вмістом молекул середньої маси 254 ($r = -0,48$, $p < 0,01$), 280 ($r = -0,41$, $p < 0,05$), еритроцитарним індексом інтоксикації ($r = -0,46$, $p < 0,05$).

За поєднання ГХ з НАСГ і ЦД 2 го типу були виявлені прямі кореляційні зв'язки ЗФСА з вмістом загального білка ($r = 0,63$, $p > 0,001$), альбуміну ($r = 0,54$, $p < 0,001$) та альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом ($r = 0,56$, $p < 0,01$) і обернені з вмістом глобулінів ($r = -0,56$, $p < 0,01$). Також мали місце обернені кореляції з активністю аланінамінотрансферази ($r = -0,43$, $p < 0,05$), лужної фосфатази ($r = -0,79$, $p < 0,001$) та рівнем тимолової проби ($r = -0,52$, $p < 0,01$) і водночас із вмістом молекул середньої маси 254 ($r = -0,60$, $p < 0,01$), 280 ($r = -0,70$, $p < 0,001$), еритроцитарним індексом інтоксикації ($r = -0,63$, $p < 0,001$) і вмістом ліпідів низької щільності ($r = -0,52$, $p < 0,01$).

Аналіз результатів другого етапу дослідження встановив, що після застосування препарату Антраль в комплексному лікуванні хворих на ГХ із

супутнім НАСГ зростала ЗФСА на 13 %, а при ГХ з НАСГ і ЦД 2-го типу – на 11,6 % ($p < 0,05$). Також у хворих при обох коморбідних станах відбувалося істотне зростання вмісту загального білка, альбуміну і одночасне зменшення активностей аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази та показників загального білірубіну і тимолової проби ($p < 0,05$). Водночас, зменшувалися явища ендотоксикозу, що проявлялося у зниженні вмісту молекул середньої маси 254 та 280 і еритроцитарного індексу інтоксикації, а також ознаками покращення ліпідів – зниженням вмісту загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та триацилгліцеролів і зростанням – холестеролу ліпопротеїнів високої щільності. На тлі прийому Антралю порівняно з пацієнтами, які не отримували таку корекцію, з'являлися обернені кореляційні зв'язки з активністю аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та гамма-глутамілтранспептидази, а також з еритроцитарним індексом інтоксикації, молекулами середньої маси 254 та 280 і посилення цих зв'язків при супутньому ЦД 2-го типу.

Проведено порівняльний аналіз результатів застосування Антралю при ГХ із супутнім НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу для корекції ЗФСА та змін інших показників, який свідчить про високу ефективність препарату при обох коморбідних станах. Покращення ЗФСА відбулося майже однаково ефективно, однак найвищого лікувального успіху, враховуючи нормалізацію решти показників, було досягнуто в хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертації вперше досліджено вплив ГХ та її поєднань з НАСГ і ЦД 2-го типу на порушення ЗФСА.

Вперше було встановлено, що супутні НАСГ і ЦД 2-го типу при ГХ зумовлюють зниження ЗФСА, зміни білкового обміну, за рахунок зниження білоксинтезуючої здатності печінки, а також посилюють порушення обміну холестеролу та ендогенної інтоксикації. Усі зміни при поєднанні ГХ з НАСГ та

з НАСГ і ЦД 2-го типу були більш виражені порівняно з ГХ без значущих супутніх захворювань.

Вперше було виявлено, що ЗФСА при ГХ з супутніми НАСГ та НАСГ і ЦД 2-го типу залежить від рівня загального білка та вмісту альбуміну. Також було встановлено наявність оберненої кореляційної залежності між ЗФСА та маркерами функціонального стану печінки, а також показниками ендогенної інтоксикації.

Вперше було з'ясовано, що застосування Антралю сприяє відновленню ЗФСА за умов ГХ із супутнім НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу, а також зменшенню явищ ендогенної інтоксикації, покращенню функціонального стану печінки і обміну холестеролу.

Практичне значення отриманих результатів. Визначення ЗФСА та показників ендогенної інтоксикації, а саме еритроцитарного індексу інтоксикації, молекул середньої маси 254 та 280, а також маркерів пошкодження печінки та показників обміну ліпідів дає можливість поліпшити об'єктивну оцінку стану пацієнтів хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу й визначити міру важкості коморбідного процесу.

Запропоновано застосування Антралю у комплексній терапії досліджуваних патологічних станів, що дає змогу підвищити ЗФСА, знизити рівень ендотоксикозу, покращити функціональний стан печінки та ліпідного обміну.

Результати дослідження впроваджено в лікувальну практику амбулаторії № 11 КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги», терапевтичного відділення № 1 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», що підтверджено відповідними актами.

Основні положення дисертації впроваджено у навчальний процес на кафедрах пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії, терапії та сімейної медицини, кафедри внутрішньої медицини № 3, терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти, клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ

України, а також на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб та кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

Ключові слова: зв'язувальна функція сироваткового альбуміну, гіпертонічна хвороба, гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2-го типу, Антраль.

SUMMARY

Dzordzo Yu. R. Violation of serum albumin binding function in patients with hypertensive disease associated with nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Thesis for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 “Medicine” (22 “Health Care”) – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

The thesis adduces a theoretical generalization and a new practical solution to a current scientific task, consisting in clarifying the significance of serum albumin binding function (SABF) in the pathogenesis of hypertensive disease (HD) without concomitant pathology and in its comorbid course with one of the manifestations of non-alcoholic fatty liver disease – nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and diabetes mellitus (DM) type 2, as well as its relationships with the content of protein fractions, the activity of liver enzymes, indicators of endogenous intoxication, lipid and carbohydrate metabolism, and clinical-pathogenetic rationale of the effectiveness of the drug “Antral” in order to correct the detected changes.

The work is based on the results of the examination of 126 patients with hypertensive disease who were treated in the outpatient clinic of general practice – family medicine No. 11 of Ternopil Primary Health Care Center.

The diagnosis of HD was established in accordance with the recommendations of the unified protocol for providing medical care to patients with arterial hypertension (order of the Ministry of Health of Ukraine of May 24, 2012 No. 384), as well as the European Society of Cardiology (ESC). NASH was diagnosed according to the clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care "Non-alcoholic steatohepatitis" (order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated November 6, 2014), as well as the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL); Type 2 diabetes mellitus in accordance with the protocol of primary, secondary (specialized) medical care "Type 2 diabetes mellitus" (order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 of December 21, 2012).

All patients with HD were divided into 3 groups – patients with HD without concomitant pathology, patients with HD associated with NASH, and patients with HD with NASH and type 2 diabetes. Each of the two groups of HD with concomitant pathology were in turn divided into two subgroups depending on the planned treatment – a subgroup of patients who were prescribed the drug "Antral" 200 mg three times a day for 60 days along with the basic protocol treatment and a subgroup of patients who received only the basic therapy. During the first stage of the study, the following were determined in the blood of all HD patients: SABF, protein fractions, markers of liver function, indicators of endogenous intoxication, carbohydrate and lipid metabolism. The next stage of the work was to re-determine all the studied indicators in patients with HD in combination with NASH and with HD with NASH and type 2 diabetes in subgroups where "Antral" was prescribed after the end of its administration, as well as in subgroups of patients who received only basic therapy followed by their analysis and comparison.

The analysis of first stage study results showed that patients with a combination of HD with NASH and with NASH and type 2 diabetes had statistically significant signs of liver damage, in particular, a decrease in the SABF index compared to the group of healthy individuals by 14.6 % and 20.9 % respectively ($p < 0.05$). At the same time, the content of total protein and albumin in blood serum

probably decreased and the activity of aminotransferases, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase increased, and the indicators of total bilirubin and thymol test increased ($p < 0.05$). In the presence of concurrent NASH and type 2 diabetes, the greatest degree of these disorders was revealed. In the group of patients with HD without concomitant pathology, individual fluctuations of the indicated parameters occurred within the normal range.

Studying the indicators of endogenous intoxication, carbohydrate and lipid metabolism, it was established that in patients with comorbid HC course with NASH and with NASH and type 2 diabetes, signs of endotoxemia were revealed, which were manifested by a significant increase in the content of medium weight molecules 254 and 280 and the erythrocyte index intoxication, as well as dyslipidemia and carbohydrate metabolism disorders, which were evidenced by an increase in the blood concentration of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, total lipids, triacylglycerols, fasting glucose, glycated hemoglobin, and at the same time a decrease in the level of high-density lipoprotein cholesterol ($p < 0.05$). The expression of violations was more significant in patients with concomitant NASH combined with type 2 diabetes.

When analyzing the relationships of SABF with the studied indicators, it was found that in patients with HD associated with NASH, SABF was directly correlated with the content of total protein ($r = 0.69$, $p < 0.001$), albumin ($r = 0.63$, $p < 0.001$), albumin-globulin coefficient ($r = 0.62$, $p < 0.001$) and inversely with globulin content ($r = 0.6$, $p < 0.01$). At the same time, there were inverse correlations with the activity of aspartate aminotransferase ($r = 0.36$, $p < 0.05$), alkaline phosphatase ($r = 0.44$, $p < 0.01$), the content of medium weight molecules 254 ($r = 0.48$, $p < 0.01$), 280 ($r = 0.41$, $p < 0.05$), erythrocyte intoxication index ($r = 0.46$, $p < 0.05$).

For the combination of HD with NASH and type 2 diabetes, direct correlations of SABF with the content of total protein ($r = 0.63$, $p > 0.001$), albumin ($r = 0.54$, $p < 0.001$) and albumin-globulin were found coefficient ($r = 0.56$, $p < 0.01$) and inversely with the content of globulins ($r = 0.56$, $p < 0.01$). There were also inverse correlations with the activity of alanine aminotransferase ($r = 0.43$, $p < 0.05$), alkaline

phosphatase ($r = 0.79$, $p < 0.001$) and the level of thymol test ($r = 0.52$, $p < 0.01$) and at the same time with the content of medium weight molecules 254 ($r = 0.60$, $p < 0.01$), 280 ($r = 0.70$, $p < 0.001$), erythrocyte intoxication index ($r = 0.63$, $p < 0.001$) and the content of low-density lipids ($r = 0.52$, $p < 0.01$).

The analysis of the results of stage 2 of the study established that after the use of the drug “Antral” in the complex treatment of patients with HD with concomitant NASH, SABF increased by 13 %, and at HD with NASH and type 2 diabetes – by 11.6 % ($p < 0.05$). Also, in patients with both comorbid conditions, there was a significant increase in the content of total protein, albumin and a simultaneous decrease in the activities of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, and indicators of total bilirubin and thymol test ($p < 0.05$). At the same time, the phenomena of endotoxemia decreased, manifested in a decrease in the content of medium weight molecules 254 and 280 and the erythrocyte intoxication index, as well as signs of improvement in lipids – a decrease in the content of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triacylglycerols and an increase in high-density lipoprotein cholesterol. Against the background of taking “Antral”, compared to patients who did not receive such correction, there were inverse correlations with the activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and gamma-glutamyltranspeptidase, as well as with the erythrocyte intoxication index, medium weight molecules 254 and 280, and the strengthening of these relationships at concomitant type 2 diabetes.

A comparative analysis of the results of “Antral” use at HD with concomitant NASH and with NASH and type 2 diabetes for the correction of SABF and changes in other indicators was carried out, which indicates the high effectiveness of the drug in both comorbid conditions. The improvement of SABF was almost equally effective, but the highest therapeutic success, taking into account the normalization of the rest of the indicators, was achieved in patients with HD combined with NASH and type 2 diabetes.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the thesis studied the effect of HD and its combinations with NASH and type 2 diabetes on the violation of SABF.

For the first time, it was established that concomitant NASH and type 2 diabetes in HD lead to a decrease in SABF, changes in protein metabolism due to a decrease in the liver's protein-synthesizing capacity, and also increase cholesterol metabolism disorders and endogenous intoxication. All changes in the combination of HD with NASH and with NASH and type 2 diabetes were more pronounced compared to HD without significant comorbidities.

For the first time, it was found that SABF in HD with concomitant NASH and NASH and type 2 diabetes depends on the level of total protein and albumin content. It was also established the presence of an inverse correlation between SABF and markers of the functional state of the liver, as well as indicators of endogenous intoxication.

For the first time, it was found that the use of "Antral" contributes to the recovery of SABF under the conditions of HD with concomitant NASH and with NASH and type 2 diabetes, as well as reducing the phenomena of endogenous intoxication, improving the functional state of the liver and cholesterol metabolism.

Practical significance of the obtained results. The determination of SABF and indicators of endogenous intoxication, namely the erythrocyte intoxication index, medium weight molecules 254 and 280, as well as markers of liver damage and indicators of lipid metabolism makes it possible to improve the objective assessment of the condition of patients with HD associated with NASH and with NASH and diabetes type 2 and determine the degree of severity of the comorbid process.

It is offered to use "Antral" in the complex therapy of the studied pathological conditions, which makes it possible to increase SABF, reduce the level of endotoxemia, and improve the functional state of the liver and lipid metabolism.

The results of the study were implemented in the medical practice of outpatient clinic No. 11 of the Center of Primary Health Care, Therapeutic Department No. 1 of the Ternopil Communal City Hospital No. 2", which is confirmed by relevant acts.

The main provisions of the thesis were implemented in the educational process at the departments of Propaedeutics of Internal Medicine and Phthiology, Therapy and Family Medicine, Department of Internal Medicine No. 3, Therapy and Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Clinical Pharmacy of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, and also at the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases and the Department of Internal Medicine of Bukovyna State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Key words: serum albumin binding function, hypertensive disease, hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes, Antral.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Андрейчин СМ, Дзьордзь ЮР. Порухення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, білкового та ліпідного обміну і їх корекція у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;1:34–39.
2. Дзьордзь ЮР, Андрейчин СМ, Мудра УО. Порухення синтезу і функції сироваткового альбуміну при різних патологічних станах організму. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;3:16–20.
3. Дзьордзь ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;4(10):35–40.
4. Dzordzo YuR, Andreychyn SM. Drug therapy for protein composition changes of blood in hypertension and in cases of comorbidity. International Journal of Medicine and Medical Research. 2021;7(2):30–36.

5. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2021;23(4):39–44.

6. Dzordzo YuR, Andreychyn SM. Search for a way to improve the serum albumin binding function and the functional state of the liver when hypertension combined with non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Education Health and Sport. 2022;12(1):55–64.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ, Мартинюк ЛП. Корекція порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2020 лютий 27-28; Тернопіль. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет; 2020. с. 32–34.

8. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Порівняння змін зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та інших показників функціонального стану печінки у хворих на гіпертонічну хворобу і неалкогольний стеатогепатит. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Наука, освіта, технології та суспільство: проблеми та перспективи; 2021 жовтень 6; Полтава. Полтава: ЦФЕНД; 2021. с. 27–29.

9. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну та функціональний стан печінки у хворих на гіпертонічну хворобу і неалкогольний стеатогепатит. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень; 2021 жовтень 15–16; Одеса. Одеса: Південна фундація медицини; 2021. с. 24–26.

10. Dzordzo Yu. Changes in serum albumin binding function and protein metabolism and their correction in patients with hypertension and nonalcoholic

steatohepatitis. The 27th International scientific and practical conference. Innovation and Science; 2021 December 13–14; Liverpool, Great Britain. Liverpool: Nika Publishin; 2022. p. 17–19.

11. Дзьордзьо ЮР. Вплив гіпертонічної хвороби і супутніх захворювань на зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну та білковий склад крові. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини; 2021 грудень 17–18; Одеса. Одеса: Південна фундація медицини; 2021. с. 24–26.

12. Дзьордзьо ЮР. Антраль як засіб поліпшення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та вмісту білків у крові при гіпертонічній хворобі, обтяженій ураженням печінки. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки; 2022 лютий 25–26; Львів. Львів: Львівська медична спільнота; 2022. с. 17–19.

13. Дзьордзьо ЮР. Покращення показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу при коморбідних станах. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики; 2022 березень 4–5; Київ. Київ: Київський медичний науковий центр; 2022. с. 32–35.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 УТВОРЕННЯ І РОЛЬ СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ В ФІЗІОЛОГІЧНИХ І ПАТОЛОГІЧНИХ УМОВАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	25
1.1 Утворення і функція сироваткового альбуміну в організмі людини.....	25
1.2 Порухення синтезу і функції сироваткового альбуміну при різних патологічних станах	36
1.3 Способи корекції синтезу і функції сироваткового альбуміну в експерименті та клінічних умовах	43
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	48
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	48
2.2 Біохімічні та інструментальні методи дослідження	55
2.3 Статистичні методи аналізу результатів дослідження	58
РОЗДІЛ 3 ПОКАЗНИКИ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ В РІЗНИХ ПОЄДНАННЯХ.....	60
3.1 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну та біохімічні показники функціонального стану печінки при гіпертонічній хворобі	60
3.2 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну та біохімічні показники функціонального стану печінки у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом.....	63
3.3 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну та біохімічні показники функціонального стану печінки при гіпертонічній хворобі в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу	67

3.4 Порівняльний аналіз зв'язувальної функції сироваткового альбуміну і біохімічних показників крові при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2-го типу в різних поєднаннях	71
РОЗДІЛ 4 ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ В РІЗНИХ ПОЄДНАННЯХ.....	83
4.1 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну і показники ендogenous інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обмінів при гіпертонічній хворобі ..	83
4.2 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну і показники ендogenous інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом.....	86
4.3 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну та показники ендogenous інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу	90
4.4 Порівняльний аналіз показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, ендogenous інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обмінів при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті і цукровому діабеті 2-го типу в різних поєднаннях	94
РОЗДІЛ 5 КОРЕКЦІЯ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ АНТРАЛЕМ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ	105
5.1 Корекція зв'язувальної функції сироваткового альбуміну препаратом Антраль в умовах гіпертонічної хвороби в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом	105
5.2 Особливості змін зв'язувальної функції сироваткового альбуміну за умов корекції препаратом Антраль при гіпертонічній хворобі в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу	108

5.3 Динаміка показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації, вуглеводного і ліпідного обмінів при корекції препаратом Антраль в умовах гіпертонічної хвороби у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом	112
5.4 Особливості змін зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та показників ендогенної інтоксикації, вуглеводного і ліпідного обмінів при корекції препаратом Антраль в умовах гіпертонічної хвороби в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу	116
5.5 Порівняльна характеристика ефективності застосування Антралю для корекції змін зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та біохімічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу в різних поєднаннях	119
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .	129
ВИСНОВКИ.....	144
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	147
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	148
ДОДАТКИ.....	175

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

АФК – активні форми кисню

ГГТ – гамма-глутамілтранспептидаза

ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕІ – ендогенна інтоксикація

ЕІІ – еритроцитарний індекс інтоксикації

ЖКДЛ – жирні кислоти з довгим ланцюгом

ЖПП – жорсткість паренхіми печінки

ЗФСА – зв'язувальна функція сироваткового альбуміну

КПГ – кінцеві продукти глікування

ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності

ЛСА – людський сироватковий альбумін

МСМ – молекули середньої маси

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ – неалкогольний стеатогепатит

ОТ – онкотичний тиск

РКПГ – рецептори кінцевих продуктів глікування

РНК – рибонуклеїнова кислота

РНС – реактивні нітратні сполуки

САТ – систолічний артеріальний тиск

ТП – тимолова проба

ФК – функціональний клас

ЦД – цукровий діабет

cys-34 – цистеїн-34

ВСТУП

Актуальність теми. Гіпертонічна хвороба (ГХ) є важливою проблемою сьогодення. Її значне поширення та вплив на якість життя пацієнта має велике значення як для охорони здоров'я зокрема, так і для суспільства в цілому. Актуальність проблеми підвищує також те, що ГХ є серйозним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, які є головною причиною смертності в усіх промислово розвинутих країнах [10, 43].

Багато досліджень епідеміології ГХ свідчать про зростання захворюваності на цю патологію, поширеність якої за деякими оцінками вже становить близько 40 %, що пов'язують з малорухливим способом життя, зростанням психоемоційного навантаження осіб у густонаселених агломераціях, малодоступністю якісного харчування, надмірною масою тіла, зростанням вживання харчової солі, кави, курінням і вживанням алкоголю. Попри те, хоч ГХ більш характерна для старшого віку, однак в останні роки намітилася тенденція до збільшення її частоти в середньому і молодому віці [40, 45].

Попри значний вплив ГХ, як окремої нозологічної форми на розвиток поширених ускладнень, особливе значення в їх розвитку мають коморбідні стани, пов'язані з цією патологією. Зокрема важлива роль належить неалкогольному стеатогепатиту, поширення якого в популяції, за різними оцінками, становить від 3 до 5 %, а також цукровому діабету (ЦД) 2-го типу, яким хворіє близько 5-6 % населення. Обидва захворювання чинять істотний вплив на перебіг ГХ і зростання ризику ускладнень, що доводять багато досліджень. Поєднання ГХ із супутніми НАСГ і ЦД 2-го типу сприяють розвитку атеросклерозу з ураженням судин усього організму [9, 12, 17].

Важливе значення для оцінки метаболізму організму має дослідження обміну білків, зокрема альбуміну, який має багато важливих функцій. Серед останніх привертає увагу зв'язувальна функція сироваткового альбуміну (ЗФСА) – здатність білка альбуміну зв'язувати ендо- та екзогенні середники (ендогенні метаболіти, токсини, лікарські засоби та ін.). Цей показник може

бути важливою ознакою ушкодження печінки та маркером патологічного процесу, про що свідчать відповідні дослідження. Не виключено, що порушення ЗФСА можуть впливати на ефективність медикаментозної терапії, зокрема лікування ГХ та інших серцево-судинних захворювань [2, 56, 60].

Важливе клініко-патогенетичне значення має також синдром ендогенної інтоксикації (ЕІ). Розвиток явищ ендотоксикозу при будь-якому хронічному захворюванні є ознакою важкості патологічного процесу та погіршення прогнозу, особливо в умовах коморбідних станів [3, 57].

Особливу увагу слід приділити методам медикаментозної корекції порушень функції печінки та змінам метаболізму в умовах поєднання ГХ з іншими патологіями. За таких обставин, важливе значення можуть мати сучасні гепатопротекторні препарати з широким спектром дії [6].

Мета дослідження. Дати клініко-патогенетичну оцінку порушень ЗФСА при ГХ в поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу та запропонувати медикаментозну корекцію виявлених змін.

Завдання дослідження:

- Дослідити зміни показників ЗФСА, білкового обміну та маркерів функції печінки при ГХ без супутньої патології та у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу.
- Встановити особливості порушень ЕІ та біохімічних показників вуглеводного і ліпідного обмінів у хворих на ГХ без супутньої патології та в поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу.
- Визначити кореляційні зв'язки між ЗФСА та показниками обміну білків, ліпідів, вуглеводів і маркерами функції печінки й показниками ЕІ при ГХ без супутньої патології та в поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу.
- Оцінити вплив Антралю на порушення ЗФСА та виявлені зміни інших досліджуваних показників у хворих на ГХ в поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу.
- Порівняти ефективність корекції Антралем порушень ЗФСА та змін досліджуваних показників при ГХ в поєднанні з НАСГ та при ГХ з НАСГ і супутнім ЦД 2-го типу.

Об'єкт дослідження: ГХ, НАСГ, ЦД 2-го типу та їх поєднання.

Предмет дослідження: ЗФСА, біохімічні маркери при ГХ окремо та в поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу.

Методи дослідження: біохімічні (для виявлення порушень метаболізму при ГХ окремо та за умов коморбідного перебігу з НАСГ та ЦД 2-го типу) – ЗФСА, загальний білок, альбумін, глобуліни, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТ), тимолова проба (ТП), лужна фосфатаза (ЛФ), еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ), молекули середньої маси (МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀), глікований гемоглобін, глюкоза натще, загальний холестерол, холестерол ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерол ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), загальні ліпіди, триацилгліцероли; інструментальні (для виявлення функціональних порушень серця та печінки) – електрокардіографія, ехо-кардіографія, соноеластографія печінки; параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертації вперше досліджено вплив ГХ та її поєднань з НАСГ і ЦД 2-го типу на порушення ЗФСА.

Вперше було встановлено, що супутні НАСГ та ЦД 2-го типу при ГХ зумовлюють зниження ЗФСА, зміни білкового обміну, за рахунок зниження білоксинтезуючої здатності печінки, а також посилюють порушення обміну холестеролу та ЕІ. Усі зміни при поєднанні ГХ з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу були більш виражені порівняно з ГХ без значущих супутніх захворювань.

Вперше було виявлено, що рівень ЗФСА при ГХ з супутніми НАСГ та НАСГ і ЦД 2-го типу залежить від рівня загального білка та вмісту альбуміну. Також було встановлено наявність оберненої кореляційної залежності між ЗФСА та маркерами функціонального стану печінки, а також показниками ЕІ.

Вперше було з'ясовано, що застосування Антралю сприяє відновленню ЗФСА за умов ГХ із супутнім НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу, а також

зменшенню явищ ЕІ, покращенню функціонального стану печінки і обміну холестеролу.

Практичне значення отриманих результатів. Визначення ЗФСА та показників ЕІ, а саме ЕП, МСМ 254 та МСМ 280, а також маркерів пошкодження печінки та показників обміну ліпідів дає можливість поліпшити об'єктивну оцінку стану пацієнтів хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу та визначити міру важкості коморбідного процесу.

Запропоновано застосування Антралю у комплексній терапії досліджуваних патологічних станів, що дає змогу підвищити ЗФСА, знизити рівень ендотоксикозу, покращити функціональний стан печінки та ліпідного обміну.

Результати дослідження впроваджено в лікувальну практику амбулаторії № 11 КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги», терапевтичного відділення № 1 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», що підтверджено відповідними актами.

Основні положення дисертації впроваджено у навчальний процес на кафедрах пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії, терапії та сімейної медицини, кафедри внутрішньої медицини № 3, терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти, клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, а також на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб та кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто виконано пошук та аналіз літературних джерел відповідно до теми дисертаційної роботи, спільно з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження та обрано методи виконання роботи. Дисертант брав участь у проведенні клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження хворих, проводив відбір і розподіл пацієнтів на групи, контролював результати лікування і здійснив їх статистичну обробку. Всі розділи дисертаційної роботи написано автором особисто, самостійно визначено основні положення, висновки та практичні

рекомендації, а також підготовано дисертацію до друку на основі результатів проведених власних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження оприлюднені на: всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2020); міжнародній науково-практичній конференції «Наука, освіта, технології та суспільство: проблеми та перспективи» (Полтава, 2021); міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (Одеса, 2021); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (Одеса, 2021); міжнародній науково-практичній конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» (Львів, 2022); міжнародній науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (Київ, 2022).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, зокрема 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, 7 публікацій у матеріалах конгресів, симпозіумів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 198 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 12 рисунками та 33 таблицями. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 236 наукових праць (70 кирилицею, 166 латиницею), додатків. Список використаних джерел і додатки викладено на 50 сторінках.

РОЗДІЛ 1

УТВОРЕННЯ І РОЛЬ СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ В ФІЗІОЛОГІЧНИХ І ПАТОЛОГІЧНИХ УМОВАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Утворення і функція сироваткового альбуміну в організмі людини

Альбумін (від латинського слова *albus* – білий) один з найбільш поширених у тваринному і рослинному світі білків. Це простий глобулярний водорозчинний білок. Медичне поняття «альбумін» відноситься лише до одного білка крові – людський сироватковий альбумін (ЛСА). Першим виділив альбумін із сироватки крові Arne Tiselius в 1937 році методом електрофорезу [2, 111, 184].

ЛСА – це неглікозильований білок, що має негативний заряд. Структурно має вигляд поліпептидного ланцюга з 585 амінокислот молекулярною масою від 66,5 до 70 кДа, структурну послідовність яких вперше було встановлено незалежно один від одного J. K. Brown і V. Melonn. Між амінокислотами формуються водневі зв'язки, а фрагменти молекули складаються в альфа-спіралі із загальною структурою, що нагадує форму серця [5, 16, 150, 214].

Сироватковий альбумін людини умовно поділяється на три схожих гомологічних домени (I, II, III). Кожен із них, своєю чергою, складається з двох субдоменів (A та B). Субдомен A утворений шістьма, а субдомен B чотирма α -спіралями, які формують гнучкі петлі. Таким чином, сироватковий альбумін людини має субдомени IA та IB у домені I, субдомени IIA та IIB у домені II та субдомени IIIA та IIIB у домені III. Субдомени з окремими гвинтовими структурами забезпечують зв'язування альбуміну сироватки людини з різними ендогенними та екзогенними лігандами [58, 67, 107, 158].

Молекула альбуміну завдяки великому вмісту цистеїну складається з 17 дисульфідних зв'язків, що формують три типи зв'язків: гідрофобні, гідрофільні та амфіфільні. Гідрофобні зв'язки утворюють 9 амінокислот (цистеїн, фенілаланін, ізолейцин, лейцин, метіонін, валін, триптофан, тирозин).

Гідрофільні формують 7 амінокислот (аспарагінова, глютамінова кислота, гістидин, лізин, аспарагін, глютамін, аргінін), амфіфільні 3 амінокислоти (аланін, гліцин, трионін) [33, 67, 73, 160, 164]

ЛСА утворюється в основному в клітинах печінки. За добу полісомами, що зв'язані з ендоплазматичною сіткою гепатоцитів, синтезується близько 10-16 г альбуміну. Синтез одного поліпептидного ланцюга займає приблизно 90 секунд, а одного з 17 дисульфідних зв'язків до – 30. Відповідно утворення одної молекули альбуміну займає 20 хвилин [11, 47, 53, 104, 130, 162].

Синтез сироваткового альбуміну кодує ген, що розміщується на довшому плечі четвертої хромосоми. Під час утворення ЛСА матрична рибонуклеїнова кислота (РНК) формує преальбумін із 609 залишків амінокислот. Далі по одному залишку від'єднується від 18 залишків преальбуміну та 6 від пропептидів, що формує готовий білок, який складається з 585 амінокислот. Центральна частина молекули альбуміну містить гідрофобні радикали, які дають можливість зв'язуватися з великою кількістю лігандів, водночас зовнішня частина має гідрофільні радикали, що надає ЛСА поліфункціональність дії [31, 44, 77, 89, 112].

В організмі не міститься запасу альбуміну, однак при потребі швидкість утворення його може бути збільшена до 300 %. Синтез цього білка регулюється осмолярністю рідини інтерстицію гепатоцитів, осмотичним тиском колоїдних розчинів крові, рівнем кортикостероїдів, інсуліну та амінокислот. Вплив на утворення альбуміну мають також медіатори запалення [68, 88, 140].

ЛСА, проникаючи через стінку кровоносного русла, головним чином капілярів, потрапляє в міжклітинну рідину, а далі повертається в кровотік через лімфатичні судини, що триває близько 17 годин. Тривалість існування молекули альбуміну сягає до 27 днів. За час існування одна молекула циркулює в кровотоці близько 15 тис разів [53, 71, 98].

Нормальна концентрація альбуміну плазми дорослої людини – 35-50 г/л. У дітей до 3 років його концентрація коливається від 25 до 55 г/л. В нормі альбумін становить близько 55 % від загального складу білків крові. Загального

альбуміну в організмі є близько 280 г, що становить приблизно 3 % від загального білка в організмі [11, 53, 84, 97, 109, 168].

Близько 40 % альбуміну є внутрішньосудинним, решта 60 % розподіляється в інтерстиціальному просторі різних органів і тканин (сполучної тканини, м'язів, жирової тканини та шкіри). Абсолютна швидкість добового синтезу становить близько 150 мг / кг / добу або 10,5 г / добу для людини з масою 70 кг. Таким чином, приблизно 8,5 % альбуміну в плазмі та 4 % від загального альбуміну в організмі синтезуються щодня. Відповідно, час обороту альбуміну в організмі становить приблизно 25 діб, період напіввиведення 17,3 доби [74, 95, 116].

Порівняно з іншими циркулюючими білками, цей час обороту коротший, ніж у гемоглобіну (тривалість життя 120 діб), подібний до часу гамма-глобуліну, і набагато довший, ніж у багатьох сироваткових ферментів (ліпази, амілази тощо), які мають період напіввиведення кілька годин. Хоча альбумін становить лише близько 3 % від загального білка в організмі, оборот альбуміну (150 мг / кг / добу) становить близько 19 % від загальної рекомендованої норми дієтичного білка у дозі 800 мг / кг / добу, що вказує на те, що оборот альбумінів набагато швидший ніж середнього білка в організмі [44].

Катаболізм альбуміну проходить у різних органах і тканинах. Утилізація цього білка можлива в системі монуклеарних фагоцитів, печінці та нирках. Також альбумін може втрачатися через стінку кишечника і незначна частина виводиться разом з сечею. Зростання катаболізму цього білка виникає при дефіциті білків і калорій. Період напіврозпаду сироваткового альбуміну становить близько 20 діб [69, 85, 104].

В нормі добова деградація альбуміну у дорослої людини масою 70 кг становить близько 14 г на добу або 5 % від щоденного обороту білків у всьому тілі. Він розщеплюється в більшості органів тіла. М'язи та шкіра розщеплюють 40-60 % дози міченого альбуміну. Печінка, незважаючи на високий рівень білкового обміну, розщеплює лише до 15 % його загальної кількості. Нирки

відповідають приблизно за 10 %, тоді як ще 10 % проходить через стінки шлунка та кишечника в шлунково-кишковий тракт [76, 93, 107, 129].

Механізм розпаду альбуміну полягає у поглинанні його в ендоцитотичні везикули, що зливаються з лізосомами в ендотеліальних клітинах шляхом зв'язування з рецепторами поглиначів мембрани ендотеліальної поверхні (gp18 і gp30), які широко поширені в тканинах всього організму. Вони зв'язують змінений або денатурований альбумін; ймовірно, що хімічна модифікація циркулюючого альбуміну є сигналом для зв'язаних з рецепторами деградації лізосом. Також можливо, що модифікація запобігає деградації. Зв'язування жирних кислот з довгим ланцюгом (ЖКДЛ) з альбуміном може захищати молекулу від розпаду. При анальбумінемії збільшується співвідношення ЖКДЛ / альбумін і пригнічується деградація. Кінцевими продуктами розпаду альбуміну є вільні амінокислоти, які додаються до пулів амінокислот всередині клітин і в плазмі [53, 97, 100].

Завдяки особливостям структури сироватковий альбумін виконує багато функцій в організмі:

- регулює колоїдно-осмотичний тиск у плазмі крові та інших біологічних рідинах;
- виконує транспортну функцію, маючи здатність зв'язуватись з жирними кислотами, гормонами, оксидом азоту, іонами кальцію та хлору; крім того, альбумін транспортує багато синтетичних лікарських засобів;
- виконує роль антиоксиданта;
- є модулятором процесів запалення;
- виводить екзо- та ендотоксини;
- має вплив на систему коагуляційного гемостазу [42, 59, 95, 130, 147, 170].

У здорових людей альбумін відіграє значну роль в підтримці нормального рівня онкотичного тиску (ОТ). В нормі альбумін забезпечує до 80 % нормального ОТ приблизно 25 мм рт. ст. Це обумовлено високою

молекулярною масою та концентрацією в плазмі. Альбумін присутній у вищій концентрації, ніж інші білки плазми, і хоча його молекулярна маса 66,5 кДа, що суттєво менше середньої для сироваткових глобулінів (близько 147 кДа), він має найбільше осмотичне значення [20, 38, 48, 59, 116].

Прямий осмотичний ефект забезпечує 60 % ОТ альбуміну. Решта 40 % є наслідком його негативного заряду, що є притягаючою силою для утримання позитивно заряджених частинок розчинених речовин (ефект Гіббса – Доннана). Завдяки великому позасудинному пулу альбуміну, його розчинності у воді та негативному заряду, альбумін також відіграє значну роль у регуляції розподілу тканинної рідини [56, 86, 92, 100].

Окрім того, альбумін має ще один механізм, що забезпечує сталість складу внутрішньосудинного русла. Завдяки формуванню електростатичного зв'язку між негативно зарядженими бічними ланцюгами сульфату гепарину і центральними глікопротеїнами ендотеліального глікокаліксу збільшується синтез сфігнозин-1 фосфату, який шляхом складних взаємодій зміцнює судинний бар'єр і стабілізує ендотеліальний глікокалікс, а шляхом гальмування активації матриксної металопротеїнази зменшується втрата поверхневого складу глікокаліксу [74, 107, 162].

ЛСА зв'язує багато ендогенних та екзогенних сполук, включаючи жирні кислоти, іони металів, фармацевтичні препарати та метаболіти, що впливає на доставку та ефективність багатьох лікарських засобів, детоксикацію та антиоксидантний захист. На молекулі альбуміну було встановлено кілька центрів, що мають здатність зв'язувати ліганд меншою чи більшою мірою, серед яких було виділено 2 центри, які мають суттєве значення і відповідають за зв'язування більшості лікарських засобів і біологічних середників, що транспортуються білком (названі умовно центр I та II) [38, 50, 81, 141].

Центри I і II розташовані в різних доменах і виявляють неоднакову зв'язуючу здатність. Центр I, як правило, зв'язує відносно великі гетероциклічні сполуки або дикарбонові кислоти. Різноманітний набір неспоріднених сполук з високою специфічністю зв'язується з різними точками

на цій ділянці, що вказує на пристосування до ліганда. Більше того, цей центр великий і здатний зв'язувати великі ендogenous речовини, включаючи білірубін та порфірини [37, 42, 49, 87, 108, 151].

Щодо центру II (також відомий як індол-бензодіазепіновий центр), то він має слабшу і менш гнучку зв'язувальну здатність, оскільки зв'язування є більш стереоспецифічним. Важливо, що додаткові зони з високою спорідненістю присутні в ЛСА для деяких лікарських засобів і сполук, які не відповідають ні центру I, ні II. Крім того, домени зв'язування деяких речовин, таких як дигоксин та жовчні кислоти, ще потребують з'ясування [14, 88, 99].

Цистеїн-34 (cys-34) зв'язує такі препарати, як цисплатин, D-пеніциламін та N-ацетил-цистеїн. Ковалентні взаємодії також відбуваються з ендogenousними, низькомолекулярними, тіол-вмісними речовини через утворення дисульфідних містків [90, 109, 169].

Як ендogenousний, так і екзogenousний оксид азоту (NO), як відомо, взаємодіє з cys-34 за допомогою електрофільного додавання іона нітрозонію. Дійсно, донедавна вважалося, що NO циркулює в плазмі головним чином як аддукт s-нітросо-альбумін та має судинорозширювальні властивості, що посилюються перенесенням NO до низькомолекулярних тіолів. Однак останні дослідження *in vitro* та *in vivo* показують, що рівні s-нітросо-альбумінів, які утворюються в біологічно значущих умовах у нормальній плазмі, знаходяться в низькому наномолярному діапазоні (10 нмоль / л) і що кілька інших продуктів реакції NO сприяють поглинанню плазмою NO [190, 220].

Менш зрозуміло, наскільки альбумін сприяє зв'язуванню NO *in vivo* за патологічних умов, або наскільки доступність каталізаторів та/або інших середників, що походять від NO, впливає на s-нітросоляцію. Крім того, останні дослідження з використанням цільової моделі мишачої s-нітросоглутатіонредуктази продемонстрували важливість обороту нітросо-тіолу при ендотоксичному шоці. Потрібні подальші дослідження для визначення ролі альбуміну за таких обставин [128, 211].

Альбумін також зв'язує багато катіонів металів. N-кінцева частина ЛСА (NAsp-Ala-His-Lys) з високою спорідненістю зв'язує іони міді, нікелю та кобальту, тоді як іони золота, міді та ртуті зв'язуються з cys-34. ЛСА також є основним білком, що зв'язує цинк у плазмі, хоча існують певні суперечки щодо природи та розташування його місця зв'язування. Альбумін також володіє відносно слабкою, неспецифічною, прихованою здатністю зв'язування заліза. Це, однак, не має важливого значення, оскільки специфічний зв'язуючий залізо білок трансферин зв'язує все залізо з низькою молекулярною масою [7, 46, 82, 96, 123, 148, 165].

Взаємодія лікарських засобів із сироватковим альбуміном людини, як правило, посилює розподіл та біодоступність препарату залежно від конкретних фармакокінетичних властивостей його молекул. Крім того, через свою велику кількість, сироватковий альбумін людини відіграє важливу роль у фармакокінетичній поведінці різноманітних лікарських засобів, включаючи: період напіввиведення, регулювання ефективності препарату, зменшення токсичності лікарських засобів і поліпшення специфічності спрямованості лікарських засобів [8, 142].

Взаємодія альбуміну з лікарськими препаратами може бути модифікована невеликими молекулами, такими як ланцюги жирних кислот. Сироватковий альбумін людини може безпосередньо зв'язуватися з певними ланцюгами жирних кислот. ЛСА має сім центрів зв'язування жирних кислот з довгим ланцюгом у всіх своїх 3-х доменах [30, 110, 166].

Перші п'ять центрів зв'язування жирних кислот мають залишки амінокислот для полегшення полярних взаємодій з карбоксилатом у ланцюзі жирних кислот. Кожна ділянка має різну спорідненість до жирних кислот. Місця зв'язування жирних кислот №1-5 зв'язуються з карбоксилатним фрагментом жирних кислот за допомогою електростатичної / полярної взаємодій. Цікаво, що підвищений рівень лінолевої кислоти у ланцюгах жирних кислот зменшує спорідненість альбуміну до препаратів сульфонілсечовини [35, 80, 83, 144].

Більшість препаратів, які взаємодіють з немодифікованим сироватковим альбуміном людини, є аніонними, мало катіонних препаратів виявляють спорідненість до сироваткового альбуміну людини. Однак у комплексі з ланцюгами жирних кислот сироватковий альбумін людини виявляє підвищену спорідненість до катіонних препаратів [175, 209].

Одним із прикладів такої жирної кислоти є міристат, який, як було показано в дослідженнях, впливає на зв'язування альбумінліганду та сироватки крові людини. Нещодавно було проведено дослідження можливості людського сироваткового альбуміну транспортувати катіонні ліганди, використовуючи модифікації ланцюгів жирних кислот міристату на сироватковому альбуміні людини в субдомені ПА для опосередкованої взаємодії між катіонними лігандами та сироватковим альбуміном людини [15, 132, 135, 163].

Шляхом гасіння люмінесценції та рентгенівської кристалографії було встановлено, що міристоїлювання сироваткового альбуміну може стабілізувати зв'язування катіонної сполуки амантадину з альбуміном сироватки людини в субдомені ПА. Дані досліджень свідчать про те, що певні аніонні препарати можуть функціонувати як потенційні катіонні носії ліків для сироваткового альбуміну людини [34, 124, 136, 227].

Існує багато доказів того, що ЛСА має виражену антиоксидантну активність. Цьому сприяють як мінімум, три властивості альбуміну: 1) здатність зв'язувати метали змінної валентності; 2) протіканням реакції з вільними радикалами; 3) утворення під час окислювальної модифікації речовин, що мають антиоксидантні властивості [32, 44, 77, 88, 100, 138].

Аеробний метаболізм має велике значення для організму. Хоч кисневмісні кінцеві продукти цих процесів є відносно нешкідливими, проте багато проміжних сполук, що утворюються таким чином, мають потенційно або безпосередньо надзвичайно реакційноздатну природу. Такі активні форми кисню (АФК) можуть завдати шкоди молекулам, що призводить до

накопичення токсичних кінцевих продуктів і клітинної дисфункції або пошкодження [108, 117, 193].

Зазвичай, організм використовує захисні (тобто антиоксидантні) та репаративні системи, які обмежують вплив окисного стресу. Антиоксидант – це будь-яка речовина, яка в незначних кількостях значно зменшує або запобігає окисленню окислюваного субстрату і може бути харчовою, конститутивною чи індукованою за своїм походженням [47, 119, 133, 159].

Первинні антиоксиданти запобігають утворенню АФК і включають зв'язуючий залізо антиоксидант трансферин. Вторинні антиоксиданти очищають попередньо утворені АФК. Наприклад, аскорбат і супероксиддисмутаза. Реактивні нітратні сполуки (RNS) – це азотовмісні речовини, аналоги АФК. Існують докази того, що такі сполуки утворюються *in vivo*; деякі, такі як оксид азоту, сприяють різним біологічним сигнальним реакціям. Однак інші – потужні окислювачі та нітруючі речовини, здатні пошкоджувати біомолекули. Антиоксидантний захист також зменшує шкоду, заподіяну RNS. Кілька таких антиоксидантних функцій має альбумін [50, 59, 68, 131, 156].

АФК / RNS очищення. Альбумін плазми забезпечує захист від перекисного окислення ліпідів, що здійснюється неорганічними АФК, які утворюються з ксантинооксидази / гіпоксантину, шляхом окислення тіолу, вказуючи на те, що cys-34 є джерелом антиоксидантного захисту. Існують дослідження, які доводять, що перекис водню (H_2O_2) та RNS-пероксинітрит (ONOO) окислюють cys-34 до похідного сульфатної кислоти (HSA-SOH). Потім він перетворюється на дисульфід і далі шляхом окислювально-відновного циклу до меркапто-альбуміну (HSASH), відновлюючи тим самим антиоксидантну функцію [18, 103].

Підвищені рівні АФК та RNS можуть розглядатись як фактори, що вказують на важкість патологічного процесу при різних захворюваннях, що супроводжуються критичним станом пацієнта. За таких обставин альбумін може забезпечити ефективний клітинний захист, а інфузії альбуміну можуть

поповнити позаклітинний вміст тіолу у пацієнтів із сепсисом та іншими важкими захворюваннями [85, 98, 174].

Більше того, існують докази, що інфузії альбуміну покращують тіол-залежний антиоксидантний захист у плазмі крові, у пацієнтів з гострою травмою легенів, про що свідчить зниження рівня окислювальних маркерів (білкових карбонілів). А стійка гіпоальбумінемія може супроводжуватися перекисним окисненням мембран еритроцитів у пацієнтів, які перебувають на хронічному гемодіалізі, що вказує на те, що ЛСА, ймовірно, захищає ліпіди від окислення [69, 72, 154].

Дослідження показали, що бичачий сироватковий альбумін поглинає АФК, що виділяються нейтрофілами, включаючи пероксид водню, супероксид і хлороводневу кислоту. Тоді як запальні клітинні окислювачі сприяють окисному стресу під час гострого запалення та його наслідків, ЛСА може потенційно зменшити такі ефекти за рахунок антиоксидантної дії [143].

Існують також докази, що альбумін забезпечує антиоксидантний захист від окислювальної дії тетрахлористого вуглецю та уремічних токсинів, що має значення як для печінкової, так і для ниркової недостатності. ЛСА також може забезпечувати антиоксидантну дію завдяки своїй здатності зв'язувати та транспортувати речовини з відомою антиоксидантною функцією, зокрема білірубін та NO, які є ефективними антиоксидантами ліпідної фази. Білірубін також може захищати альбумін від опосередкованих оксидантами пошкоджень [72, 195].

Альбумін є ефективним гемозв'язуючим білком. Вважається, що гем має прооксидантні властивості завдяки окисно-відновним властивостям заліза. Після зв'язування з альбуміном такі прооксидантні властивості знижуються, що свідчить про антиоксидантну дію, хоча за фізіологічних обставин гемозв'язуючий білок плазми гемопексин забезпечує більшу частину цієї форми антиоксидантного захисту [19, 152, 177].

Вільні або вільно зв'язані окисно-відновно-активні іони перехідних металів (з низькою молекулярною масою) потенційно надзвичайно

прооксидантні, маючи здатність каталізувати утворення пошкоджуючих та агресивних АФК з нешкідливих органічних та неорганічних речовин. У біологічному плані найбільш важливими такими металами є залізо та мідь. За певних обставин (деякі хворобливі стани та отруєння) ці іони металів можуть змінити зв'язану форму, яка зазвичай не допускає їх реакційну здатність, на вільну. Завдяки своєму високоактивному центру зв'язування міді ЛСА обмежує каталізуючу окислювальну шкоду міді для інших біомолекул, спрямовуючи пошкодження на саму молекулу альбуміну [34, 120, 145, 222].

Подібним чином альбумін може обмежувати шкоду, спричинену випадковим біологічним забрудненням окисно-відновних активних іонів металів, таких як ванадій, кобальт і нікель. Хоча зв'язування заліза ЛСА є незначним і неспецифічним, він також може проявляти антиоксидантний захист, коли інші специфічні захисні системи стають перевантаженими, наприклад в умовах передозування заліза або вираженого гемолізу [58, 73, 79, 122, 224].

При додаванні альбуміну до ліпопротеїдів крові, які в присутності іонів міді швидко окислюються, реакція перекисного окислення ліпідів у ліпопротеїдах різко гальмується. Утворюючи з іонами міді комплекс, ЛСА стає антиоксидантом, хоча сам по собі альбумін може виступати і як прооксидант, що залежить від кількості міді зв'язаної з цим білком. При зв'язуванні NO та жирних кислот, а також модифікації тиолової групи Cys-34 утворюється комплекс мідь/ЛСА, який має каталітичну активність [48, 121, 183].

Альбумін впливає також на згортання крові. ЛСА чинить гепариноподібну дію, що обумовлена подібністю в структурах обох молекул. Негативно заряджені сульфатні групи гепарину зв'язуються з позитивно зарядженими групами на антитромбіні III, таким чином надаючи антикоагулянтну дію. Альбумін містить на своїй молекулі безліч негативно заряджених груп [107, 203].

1.2 Порушення синтезу і функції сироваткового альбуміну при різних патологічних станах

Найчастішими причинами порушення функції сироваткового альбуміну є збільшення, або зменшення його концентрації в плазмі крові. Вона найчастіше супроводжує гостре зневоднення організму, однак його перерозподіл між кровоносним руслом і тканинами, а також корекція синтезу відбувається досить швидко, тому зміни онкотичного тиску компенсуються [49, 58, 201, 235].

Гіпоальбумінемія може бути спричинена зменшенням вироблення, збільшенням втрат, перерозподілом або розведенням альбуміну. У пацієнтів із середньою та важкою гіпоальбумінемією може спостерігатися накопичення рідини, зменшення об'єму плазми та тромбоемболія [49, 86, 127, 154, 171].

Гіпоальбумінемія є поширеною знахідкою у пацієнтів із важкими захворюваннями. Помірна або важка гіпоальбумінемія (при зниженні рівня альбуміну < 2 мг / дл), може негативно вплинути на клінічний перебіг та прогноз. Існують численні дослідження, які показали, що гіпоальбумінемія корелює з гіршим прогнозом у пацієнтів. Оскільки гіперальбумінемія клінічно спостерігається лише при гемоконцентрації, і це не є клінічною значущою проблемою, у центрі уваги різноманітних досліджень, як правило є причина та лікування гіпоальбумінемії [76, 118, 161, 207].

Причини гіпоальбумінемії можна розділити на чотири загальні категорії: зменшення синтезу альбуміну, збільшення його втрат, перерозподіл альбуміну в місцях поза внутрішньосудинним простором та розведення альбуміну в внутрішньосудинному просторі [147, 173, 236].

На синтез альбуміну впливають багато факторів, але клінічне значення має зниження продукції, як правило, обумовлене наступними проблемами: печінкова недостатність, запалення або хронічне недоїдання. Оскільки печінка є основним місцем утворення альбуміну, печінкова недостатність із зниженням понад 75 % функції печінки, може призвести до гіпоальбумінемії [18, 35, 91, 146, 185].

Окрім глибокої недостатності синтезуючої здатності гепатоцитів, інші механізми можуть сприяти гіпоальбуміемії в осіб із порушеннями функції печінки. У пацієнтів із запальними захворюваннями печінки продукція альбуміну може бути зменшена через його функцію як негативного гострофазного білка. У хворих з цирозом, що супроводжується портальною гіпертензією, яка спричинює асцит, новосинтезований альбумін у значно меншому обсязі потрапляє в системний кровообіг і як наслідок знижується його концентрація в сироватці крові. Натомість велика частина нещодавно синтезованого альбуміну проникає в асцитичну рідину поза внутрішньосудинним руслом. Білок залишає печінкову паренхіму і потрапляє в очеревинну рідину шляхом ексудації через капсулу печінки або через печінкову лімфатичну систему [42, 183, 229].

Захворювання, що супроводжуються вираженим системним запаленням – часта причина гіпоальбуміемії. Під час запального процесу цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини та інтерлейкін-1, стимулюють перерозподіл амінокислот від вироблення білків, не важливих для запального процесу, натомість перенаправляючи їх до позитивних гострофазних білків, включаючи глобуліни, фібриноген і гаптоглобін. Водночас швидкість синтезу негативних білків гострої фази, таких як альбумін, падає. Зниження концентрації альбуміну під час запалення може бути досить значним [31, 86, 109, 176, 215].

Гіпотрофія є важливою причиною гіпоальбуміемії. Багато лабораторних і клінічних досліджень показали, що синтез альбуміну істотно зменшується під час хронічного недоїдання. Швидкість синтезу альбуміну може зменшуватись на 50 % уже через 24 години голодування. Особливо виражене зниження спостерігається у ситуаціях, коли в раціоні переважає дефіцит білка [119, 186, 210].

Однак важливо зазначити, що одночасне зниження швидкості синтезу альбуміну та його рівня в сироватці крові є клінічно очевидними лише при хронічному недоїданні, оскільки здатність гепатоцитів синтезувати альбумін швидко нормалізується після відновлення харчування. Також хронічному

білковому голодуванню можуть сприяти харчова мальабсорбція і збільшення втрати білка через кишечник [127, 226].

Квашиоркор – важка форма білково-енергетичного недоїдання, що зустрічається у немовлят і дітей. Захворювання супроводжується низьким рівнем альбуміну в сироватці крові через зменшення надходження амінокислот до печінки, а також інших харчових дефіцитів, зокрема заліза та цинку [81].

Критично низький або взагалі такий, що не можливо визначити, альбумін сироватки крові (концентрація менше 1 г/л), може зустрічатися при такому рідкісному захворюванні, як анальбумінемія [44, 187, 213].

Найбільш виражене зниження вмісту альбуміну, як правило, є клінічним наслідком хвороб, які спричиняють втрату білка. Значна кількість ЛСА може бути втрачена у зв'язку з кровотечами, а також нефропатією, ентеропатією та дерматопатією. Гостра та хронічна крововтрата призводить до втрати всіх складників цільної крові, включаючи еритроцити, альбумін і глобулін. Загалом, гіпоальбумінемія внаслідок крововтрати не несе діагностичного значення, оскільки місце крововтрати, як правило, є очевидне. Однак, коли місце втрати крові залишається прихованим, супутня анемія та гіпоглобулінемія в першу чергу вказують на наявність хронічної крововтрати [78, 194].

Нефропатії, що супроводжуються втратою білка (наприклад, гломерулонефрит або амілоїдоз нирок, а також ЦД, ГХ), є наслідком зміни клубочка нефрона з порушенням механізму фільтрації. Незважаючи на те, що розмір молекули альбуміну приблизно однаковий з розміром пор клубочка, втрата альбуміну в нормі через фільтрацію мінімальна (0,004 %), оскільки на базальній мембрані клубочка є сильний негативний заряд. Негативно заряджені молекули альбуміну відштовхуються від базальної мембрани через однаковий заряд. Однак при нефропатіях негативний заряд, який зазвичай присутній на клубочках, втрачається, а пори клубочків розширюються [4, 19, 71, 201].

Оскільки інші неальбумінові білки мають більший розмір, вони утримуються пошкодженим клубочком, тому гіпоальбумінемія досить часто

супроводжується нормальними або навіть дещо підвищеними концентраціями глобулінів в плазмі крові [18, 59, 196, 230].

Водночас зі збільшенням клубочкової втрати альбуміну, його катаболізм в ниркових каналцях може ще більше сприяти гіпоальбумінемії у пацієнтів з захворюваннями нирок, однак механізм ще залишається недостатньо вивченим [111, 202].

Втрата альбуміну також може відбуватися зі схожими механізмами як при ентеропатіях, так і при дерматопатіях, що супроводжуються втратами білка. Внаслідок цих патологічних процесів виникають великі ексудативні поверхні, незалежно від того, знаходяться вони в кишечнику (важкі запальні захворювання кишечника) або на шкірі (значні термічні опіки, токсичний епідермальний некроліз) [49, 74, 78, 138, 189, 216].

Ексудативні ураження спричиняють втрату всіх білків плазми крові, що призводить до одночасної гіпоальбумінемії та гіпоглобулінемії. Лімфатична блокада при кишковій лімфангіектазії також може призвести до ентеропатії із втратою білка. Оскільки ентеропатія зазвичай пов'язана з порушенням всмоктування, зменшення споживання амінокислот та хронічне недоїдання можуть погіршити стан гіпоальбумінемії [49, 78, 223].

Втрата альбуміну може бути пов'язана з неправильним його розподілом. Альбумін, як відомо, розподіляється між позасудинним і внутрішньосудинним просторами. Перерозподіл відбувається при захворюваннях, що призводять до запалення судинної системи, які супроводжуються розширенням проміжків між ендотеліальними клітинами, такими як плеврит, перитоніт та васкуліт [108, 198].

Ступінь перерозподілу альбуміну з внутрішньо- у позасудинний простір, ймовірно, залежить від тяжкості та ступеня збільшення судинної проникності. Наприклад, при сепсисі збільшується проникність судин, що супроводжується збільшенням транслокації та втрати альбуміну з внутрішньосудинного простору. Ця втрата визначається як швидкість транскапілярного виходу. У

пацієнтів із септичним шоком швидкість виходу транскапілярного каналу може бути збільшена більш ніж на 300 % [15, 93, 192, 219].

Оскільки перерозподіл супроводжує запальні захворювання, то ймовірно, що фактором, який сприяє гіпоальбумінемії при багатьох захворюваннях, є негативний ефект білка гострої фази. Незалежно від того, що спричиняє збільшення судинної проникності та перерозподіл альбуміну, результатом є своєрідне замкнуте коло. Транслокація альбуміну призводить до внутрішньосудинної гіпоальбумінемії, що, своєю чергою, додатково збільшує проникність судин і викликає ще більшу втрату цього білка [50, 84, 206].

Подібно до того, як гемоконцентрація призводить до збільшення концентрації альбуміну в плазмі крові, гемодилуція може призвести до незначного зниження вмісту ЛСА. Надмірна інфузійна терапія може спричинити таке зниження [204, 230].

Захворювання, що призводять до затримки рідини, а саме серцево-судинні, гостра та хронічна ниркова недостатність, можуть також супроводжуватись розрідженням внутрішньосудинного альбуміну. Як правило незначне зменшення концентрації альбуміну, пов'язане лише з розведенням, не має значних клінічних наслідків. Однак, коли є інші причини гіпоальбумінемії, розведення і без того зменшеної концентрації сироваткового альбуміну може мати шкідливі наслідки [147, 172].

Як описувалось раніше, молекула альбуміну проявляє антиоксидантну здатність. Ці корисні властивості залежать від її будови. У здорових людей пошкодження молекули альбуміну та, відповідно, зниження його антиоксидантних властивостей вважаються «біологічно незначними» через велику кількість цього білка в плазмі. Крім того, відомо, що пошкоджені молекули альбуміну швидко виводяться з обігу та деградують. Однак останні дослідження показали, що більш виражені зміни антиоксидантних властивостей пошкодженого альбуміну можуть бути пов'язані з патологічними станами [49, 92, 109, 200].

Протягом свого життя (понад 20 діб) молекула альбуміну циркулює в кровотоці близько 15 000 разів. Альбумін зазнає певної шкоди, що впливає на його антиоксидантні властивості. Ці зміни можуть мати місце при ЦД, який є одним із патологічних станів, що пов'язані з ранньою появою судинних ускладнень, поряд із функціональними змінами альбуміну [53, 59, 102, 124, 191].

При цьому серйозному захворюванні альбумін зазнає підвищеного гліколізування. Це явище полягає у неферментативному приєднанні молекули глюкози до вільного залишку первинного аміну. Перегрупування Амадорі гліколізованого білка призводить до утворення шкідливих прогресивних кінцевих продуктів глікування (КПГ). Існують докази, що антиоксидантна властивість альбуміну змінюється після гліколізування *in vitro* метилглюксалем. Показано, що погіршення антиоксидантних властивостей сироваткового альбуміну відбувається у хворих на ЦД. Було встановлено, що активність зв'язування глікованого ЛСА з міддю нижча, ніж у неглікованого. Глікування альбуміну спричинює помітну втрату антиоксидантної активності цієї молекули до індукованого міддю окислення ХС ЛПНЩ [7, 59, 69, 87, 100, 153, 219].

Крім того, глікований альбумін ще й посилює індуковане міддю окиснення ХС ЛПНЩ, ймовірно, утворюючи супероксид. Альбумін також транспортує триптофан, найбільшу та найважливішу амінокислоту. Зв'язування триптофану зменшується в глікованому альбуміні. Також існують докази, що глікований альбумін *in vitro* посилює окислювальну шкоду в адипоцитах [58, 71, 79, 121, 123, 205].

Зв'язування КПГ із клітинними рецепторами кінцевих продуктів глікування (РКПГ) ініціює внутрішньоклітинне утворення АФК у клітинах, в основному накопичення карбоксиметил лізину, що супроводжується прооксидантним і прозапальним ефектом в тканинах. Окрім того, згідно з існуючими дослідженнями, глікований альбумін погіршує активність судинної ендотеліальної NO-синтази *in vivo* в аорті кролика. Також було показано, що

модифікований гіпохлоритом альбумін зв'язується з РКПГ у стінці артерії та викликає експресію хемотаксичного білка-1 моноцитів, сприяючи запальним ускладненням в артеріальній стінці. Глікований альбумін також чинить токсичну дію на мікрогліальні клітини, що пов'язана з порушеннями клітинних протеолітичних систем. У кількох дослідженнях було описано участь КПГ у нейродегенерації. Оскільки альбумін внаслідок гліколізування зазнає структурних змін, очевидно, що поряд зі зниженням антиоксидантних властивостей він також знижує здатність зв'язувати ліганди, однак ці зміни властивостей альбуміну при ЦД потребують подальших досліджень [32, 53, 59, 99, 104, 199].

Загалом, у близько 30-40 % хворих на ЦД розвиваються нефропатії, які потребують лікування на гемодіалізі. У альбуміні, виділеному в пацієнтів на гемодіалізі відмічається підвищений вміст дитирозину та карбонілу. Такий ЛСА має погіршену здатність зв'язувати ліганди [18, 205, 227].

Існують також докази явищ окисних пошкоджень у пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС). Про сприятливий ефект введення альбуміну свідчило посилення в плазмі крові тиолозалежного антиоксидантного статусу та зменшення окислювальної шкоди білка [104, 161].

Зміни антиоксидантних властивостей ЛСА були нещодавно виявлені *in vivo* в осіб, які зазнали синдрому обструктивного апное під час сну. Це порушення антиоксидантної активності пов'язане з підвищеним статусом глікування альбуміну при тривалих порушеннях сну [201].

Показано залежність між концентрацією альбуміну та потребою в гепарині у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Ці дані вказують на гепариноподібну активність альбуміну через посилення нейтралізації фактора X антитромбіном III. Можна припустити, що стан гіперкоагуляції, який спостерігається при нефротичному синдромі, може частково бути спричинений супутньою гіпоальбумінемією, а також ослабленням інгібуючої дії альбуміну на агрегацію тромбоцитів [53, 207].

1.3 Способи корекції синтезу і функції сироваткового альбуміну в експерименті та клінічних умовах

Синтез сироваткового альбуміну на пряму залежить від функціонального стану печінки як основного органа утворення цього білка, а також метаболітів, що мають вплив на функції ЛСА. Як уже зазначалось, ліпопротеїди та жирні кислоти, що в основному синтезуються в печінці, маючи здатність взаємодіяти з молекулою альбуміну, значною мірою впливають на багато функцій печінки, серед яких такі важливі, як транспортна та антиоксидантна здатність. Основними факторами впливу на функціональний стан печінки є лікування патологічних станів, що викликають пошкодження і зниження синтезуючої здатності печінки та безпосередній вплив на відновлення функціонального стану органа шляхом впливу різними гепатопротекторними препаратами [137, 193].

Гепатопротектори – це група препаратів рослинного й хімічного походження, що сприяють відновленню функції печінки та сприяють підвищенню стійкості до різноманітних факторів пошкодження, підвищують або нормалізують активність ферментних систем клітин печінки [6, 36].

Механізми дії гепатопротекторів складаються з багатьох факторів впливу безпосередньо на печінку і на метаболізм в загалом. Це полягає у підвищенні знешкоджуючої функції клітин печінки шляхом збільшення запасів таурину, глутатіону, сульфатів і підвищення активності ферментів, які беруть участь в окислювальних реакціях; гальмуванні реакцій перекисного окислення ліпідів і зв'язуванні їх продуктів; відновленні клітинної стінки; зменшенні процесів запалення та фіброзування шляхом стимуляції колагеназ і блокування ферментів, які беруть участь у синтезі сполучної тканини [78, 177, 137].

Одна з поширених класифікацій гепатопротекторів за основу бере поділ препаратів залежно від їх хімічного складу:

1. Рослинні препарати або біофлавоноїди.

- 1.1 Препарати розторопші плямистої:

- багатокomпонентні – карсил, дарсил, силібінін, силімарин, плоди розторопші та ін.
 - комбіновані – левасил, гепабене та ін.
- 1.2 Препарати артишоку – хофітол, гепабель, екстракт артишоку.
- 1.3 Інші комплексні засоби – лівомін.
2. Есенціальні фосфоліпіди.
- 2.1. Рослинні фосфоліпіди – есенціале, ліволін, еслівер, фосфоглів та ін.
- 2.2. Фосфоліпіди тваринного походження – ліпін.
3. Гепатопротектори на основі амінокислот:
- 3.1 Донатори тіолових груп – метіонін, адеметіонін.
- 3.2 Препарати інших амінокислот – аргінін, орнітин, комплексні препарати.
4. Препарати жовчних кислот – урсодезоксихолева кислота.
5. Синтетичні препарати – антраль, тіотриазолін.
6. Засоби різних груп – альфа-ліпоева кислота, вітамінні препарати та ін.
7. Засоби з опосередкованою гепатопротекторною дією – лактулоза [6].

Важливою групою є препарати рослинного походження, оскільки на їх частку припадає близько 54 % випадків застосування гепатопротекторних засобів. Більшість з них виготовлена на основі розторопші плямистої, з якої отримують екстракт флавоноїдної фракції – силімарин. Силімарин є досить ефективним засобом, що має гепатопротекторну, імуномодулюючу, а також антиоксидантну дію [175, 222].

При патологічних станах, що супроводжуються ураженням печінки утворюється значна кількість вільних радикалів у вигляді АФК, які ушкоджують мембрани клітин, білки, ДНК, і як наслідок відбувається порушення функції клітин та білків, зокрема альбуміну. Силімарин як засіб комплексної дії має здатність відновлювати клітини печінки як за рахунок протизапальної та антифіброзної дії, так і шляхом зв'язування вільних радикалів і запобігання перекисного окислення ліпідів. Окрім того, він має

здатність підвищувати концентрацію інших антиоксидантів, таких як глутатіон і супероксидмутаза [152, 224].

Протизапальна дія силімарину здійснюється шляхом гальмування переміщення нейтрофілів до місця запалення, а також завдяки зниженню синтезу і вивільнення медіаторів запалення [105].

Препарати артишоку часто застосовуються при печінкових захворюваннях. Екстракт артишоку має жовчогінну, гіполіпідемічну та діуретичну дію. Існують дослідження в експериментах на тваринах, що підтверджують виражену антиоксидантну дію екстракту артишоку при оксидативному стресі [105, 178].

Широкого застосування в клінічній практиці набули препарати есенціальних фосфоліпідів. Фосфоліпіди є основним компонентом ліпідного шару мембран усіх клітин, серед яких і гепатоцити. Окрім того, вони беруть участь у клітинному транспорті, впливають на активність різноманітних ферментних систем. Існує багато патологічних середників, які пошкоджують мембрани клітин і мітохондрії, що може призвести до загибелі клітини [6, 137, 180].

Основний механізм дії фосфоліпідних препаратів полягає у поповненні нестачі фосфоліпідів у клітинній мембрані гепатоцитів, а також захисті мітохондріальних і ферментних систем від пошкодження. Окрім того фосфоліпіди беруть участь у перекисному окисленні ліпідів, завдяки чому проявляється їх антиоксидантна дія [56, 177].

Донатори тіолових груп мають важливе клінічне значення, оскільки володіють досить вираженою гепатопротекторною здатністю. Метіонін та його похідні є донатором метильної групи в реакціях трансметилування, завдяки їм відбувається синтез фосфоліпідів, зокрема фосфатидилхоліну [56, 182].

Адеметіонін – природна речовина, яка синтезується з метіоніну та аденозину і є коферментом, що бере участь у переносі метильних груп. Має виражену регенеруючу, детоксикаційну, антиоксидантну, антифіброзуючу дію, а також холеретичну та холекінетичну. Бере участь у важливих біохімічних

реакціях, виконуючи функцію донатора метильної групи. В реакціях трансметилування стимулює утворення фосфоліпідів клітинних мембран, нейротрансмітерів, нуклеїнових кислот і білків. У реакціях транссульфатування є попередником таурину, глутатіону, цистеїну чим, забезпечує окислювально-відновні процеси [56].

Останнім часом важливого значення набули синтетичні гепатопротекторні препарати. Одним із представників цієї групи є Антраль, що є речовиною синтезованою на основі сполучення алюмінію з амінокарбоною кислотою. Він проявляє протизапальну дію за рахунок здатності стабілізувати лізосомальні мембрани, зменшення міграції клітин у вогнище запалення, зниження синтезу простагландинів та інших медіаторів запалення. Крім того, він знижує утворення брадикініну та нейроактивних речовин, за рахунок чого знижується чутливість больових рецепторів [56, 182].

Завдяки наявності в своїй молекулі оксиметильної групи в N положенні бензольного кільця Антраль сприяє зниженню процесів перекисного окислення ліпідів, активізує і підтримує активність антиоксидантних систем організму, за рахунок цього, а також шляхом збільшення синтезу фосфоліпідів сприяє стабілізації мембран гепатоцитів. Важливою є здатність антралю стимулювати білковосинтезуючу функцію печінки, завдяки чому відбувається нормалізація білкового складу крові, зокрема ЛСА. Також він чинить імуномодулюючу дію за рахунок антранілової кислоти, яка стимулює утворення ендogenous інтерферону, підвищує активність нейтрофілів і макрофагів, збільшує кількість Т-хелперів й нормалізує імунорегуляторний індекс. Окрім того, клінічно доведена здатність антралю послаблювати дію гепатотоксинів [36].

Антраль також чинить позитивний вплив на енергетичний метаболізм шляхом підвищення вмісту АТФ в еритроцитах і плазмі крові, збільшення енергетичного заряду клітин, а також зниження рівнів лактату і пірувату за їх підвищення. А також він має здатність активувати процеси відновлення тканинного дихання та окислювального фосфорилування за рахунок активації

цитохромів, тим самим стимулюючи монооксигеназну систему гепатоцитів [36, 180].

Резюме. Альбумін – важливий білок людського організму, що виконує велику кількість функцій. Як найбільш поширений у кров'яному руслі, він відіграє значну роль у транспорті речовин різного генезу. Порушення функції альбуміну може впливати на перебіг багатьох захворювань і патологічних станів.

В останні роки з'явилися дослідження, які свідчать про позитивний вплив гепатопротекторів на функцію сироваткового альбуміну в умовах гострого пошкодження печінки. Виявлено здатність глутаргіну відновлювати ЗФСА у досліджуваних тварин з гострим токсичним гепатитом різного генезу. Окрім того, було встановлено, що застосування гепатопротектора знижує рівень EI [56].

Необхідно здійснити подальше дослідження впливу порушення функції альбуміну у пацієнтів при різних коморбідних патологічних станах, а також розглянути методи корекції цих змін шляхом застосування сучасних гепатопротекторів.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в науковій праці автора [22].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Було обстежено 126 хворих на ГХ, які проходили лікування в амбулаторії загальної практики – сімейної медицини № 11 Тернопільського центру первинної медико-санітарної допомоги (директор центру – Медвідь М. М., зав. амбулаторією № 11 Матвієнко Т. В.). Усі пацієнти брали участь у дослідженнях добровільно. В дослідження включались особи старші 18 років. При виконанні дослідження дотримувалися правил безпеки хворих, збережені права та канони людської гідності, морально-етичні норми відповідно до основних положень GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects» (2001 р.), кодексу ученого України (2009 р.), що підтверджено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол №70 від 01.08.2022).

Пацієнти, яких обстежували, були розділені на три групи (рис. 2.1). До I групи увійшли 28 (22,2 %) хворих з ГХ без супутньої патології (12 чоловіків і 16 жінок), віком від 45 до 76 років, середній вік ($60,7 \pm 1,9$) років.

II групу склали 50 пацієнтів (39,7 %), у яких було діагностовано ГХ із супутнім НАСГ (22 чоловік і 28 жінок), від 46 до 78 років, середній вік ($64,7 \pm 1,1$) років. Вона, своєю чергою, була розділена на дві підгрупи: II-A (29 осіб) – отримували базову терапію ГХ та додатково препарат Антраль по 200 мг 3 рази на добу протягом 60 днів, II-B (21 особа) – отримували лише базову терапію ГХ.

До III групи залучили 48 хворих (38,1 %), у яких ГХ поєднувалась із супутнім НАСГ і ЦД 2-го типу в стадії субкомпенсації (21 чоловік і 27 жінок), віком від 58 до 82 років, середній вік склав ($68,7 \pm 0,9$) років. Ця група також була розділена на дві підгрупи: III-A (28 осіб) – отримували, окрім базового лікування ГХ та ЦД 2-го типу, препарат Антраль по 200 мг 3 рази на добу протягом 60 днів, III-B (20 осіб) – лише базову терапію ГХ та ЦД 2-го типу.

Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб, з них 11 чоловіків і 14 жінок аналогічного віку.

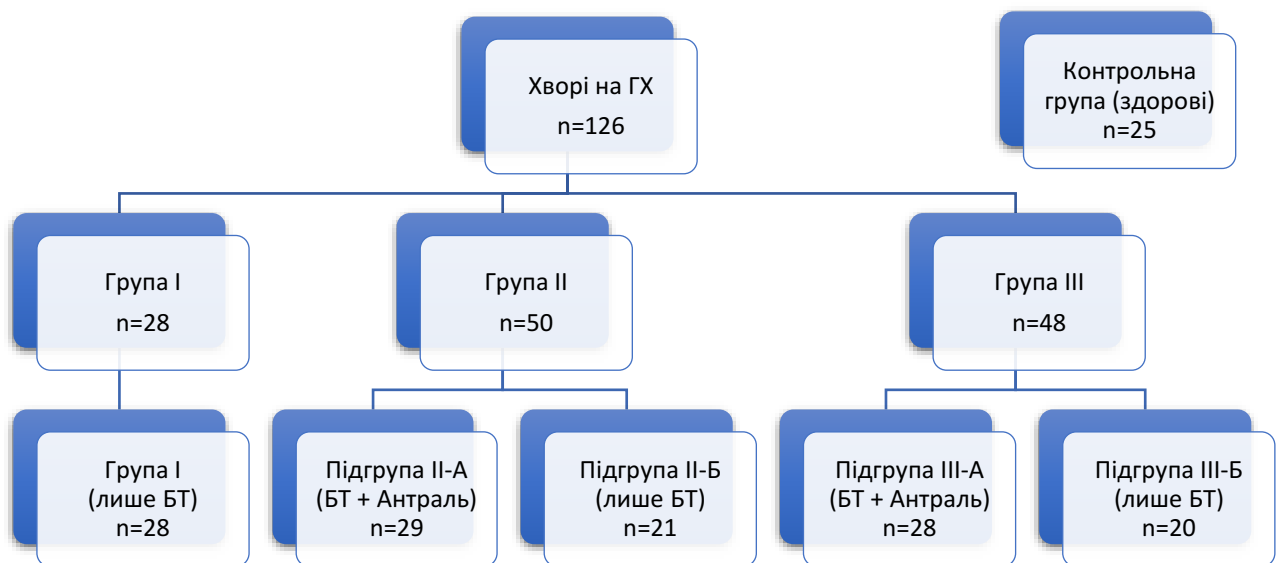


Рисунок 2.1 – Розподіл хворих на ГХ за групами та підгрупами відповідно до проведеного лікування

Примітка. БТ – базова терапія.

Тривалість ГХ у хворих становила від 6 до 25 років. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною гіпертензією, хворих які мали на момент огляду або в анамнезі дані про гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу, онкологічні захворювання, вірусні, медикаментозні та аутоімунні гепатити, психічні розлади, а також осіб, що вживають алкоголь. Для виявлення зловживання алкоголем і виключення впливу алкогольного фактора на розвиток стеатогепатиту використовували

опитувальник CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener Questionnaire). Дві та більше позитивних відповідей на тест свідчать про зловживання алкоголем.

У дослідження включались пацієнти, які мали ГХ II стадії зі ступенем артеріальної гіпертензії (АГ) 2-3 у поєднанні з діастолічною серцевою недостатністю I-III функціонального класу (ФК) за NYHA (Нью-Йоркська Асоціація серця). Усі пацієнти мали встановлений діагноз та отримували лікування згідно з критеріями уніфікованого протоколу надання медичної допомоги хворим з артеріальною гіпертензією (наказ МОЗ України від 24.05.2012 року № 384) і рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів (ESC).

Діагноз НАСГ було встановлено згідно з рекомендаціями уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.), а також рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).

Усі пацієнти з ЦД 2-го типу мали встановлений діагноз і отримували лікування згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет, 2 тип» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.).

Усі пацієнти, відповідно з класифікації ВООЗ, були розподілені на три вікових групи: середній вік (45-59 років), похилий вік (60-74 роки) та старечий вік (старші 75 років). Детальніше розподіл хворих за віком по групах представлено в таблиці 2.1 та на рисунку 2.2.

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих за віком у різних групах

Вік	Група I n=28		Група II n=50		Група III n=48		Всього n=126	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Середній	14	50,0	14	28,0	3	6,3	31	24,6
Похилий	11	39,3	32	64,0	35	72,9	78	61,9
Старечий	3	10,7	4	8,0	10	20,8	17	13,5

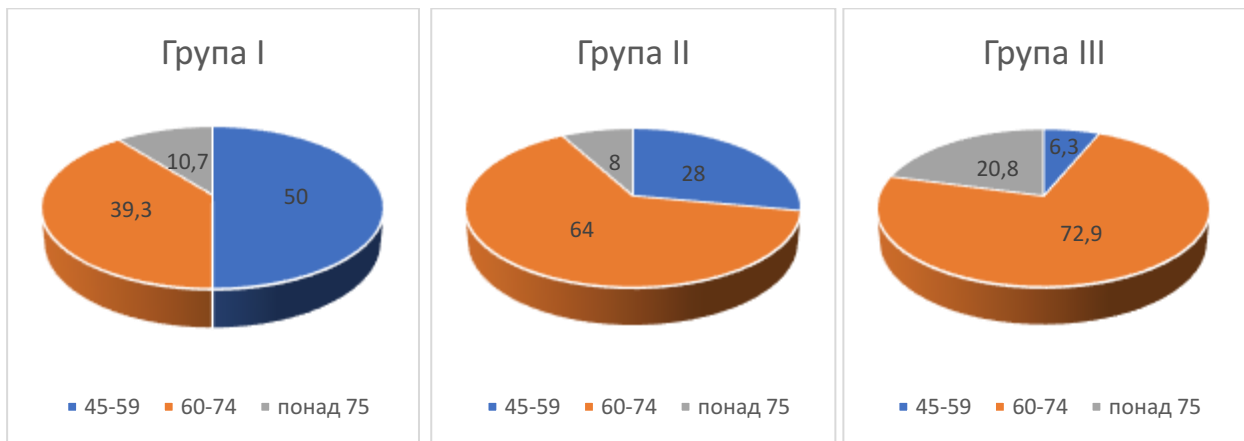


Рисунок 2.2 – Графічне зображення розподілу хворих за віком, %

Як бачимо, ГХ без супутньої патології переважала у пацієнтів вікової групи 45-59 років, тоді як у групі ГХ із супутнім НАСГ і групі ГХ із супутніми ЦД 2-го типу та НАСГ переважали пацієнти 60-74 років.

Серед усіх обстежених 55 (43,7 %) осіб склали чоловіки і 71 (56,3 %) – жінки (табл. 2.2, рис. 2.3).

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих за статтю у різних групах

Стать	Група I n=28		Група II n=50		Група III n=48		Всього n=126	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	12	42,9	22	44,0	21	43,8	55	43,7
Жінки	16	57,1	28	56,0	27	56,2	71	56,3



Рисунок 2.3 – Графічне зображення розподілу хворих за статтю, %

У всіх групах серед обстежених переважали жінки, найбільше у групі ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу і НАСГ (43,8 % чоловіки і 65,2 % жінки).

Більшість пацієнтів, що обстежувались, мали 2-ий ступінь АГ (69,8 %), 3-ій ступінь АГ мали 30,2 % пацієнтів. Найбільше пацієнтів з 3-ім ступенем АГ було в групі ГХ із супутніми НАСГ та ЦД 2-го типу. Детальніше розподіл обстежуваних пацієнтів за ступенем АГ можна розглянути в таблиці 2.3 і на рисунку 2.4.

Таблиця 2.3 – Розподіл хворих за ступенем АГ в різних групах

Ступінь АГ	Група I n=28		Група II n=50		Група III n=48		Всього n=126	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2	23	82,1	36	72,0	29	60,4	88	69,8
3	5	17,9	14	38,0	19	39,6	38	30,2

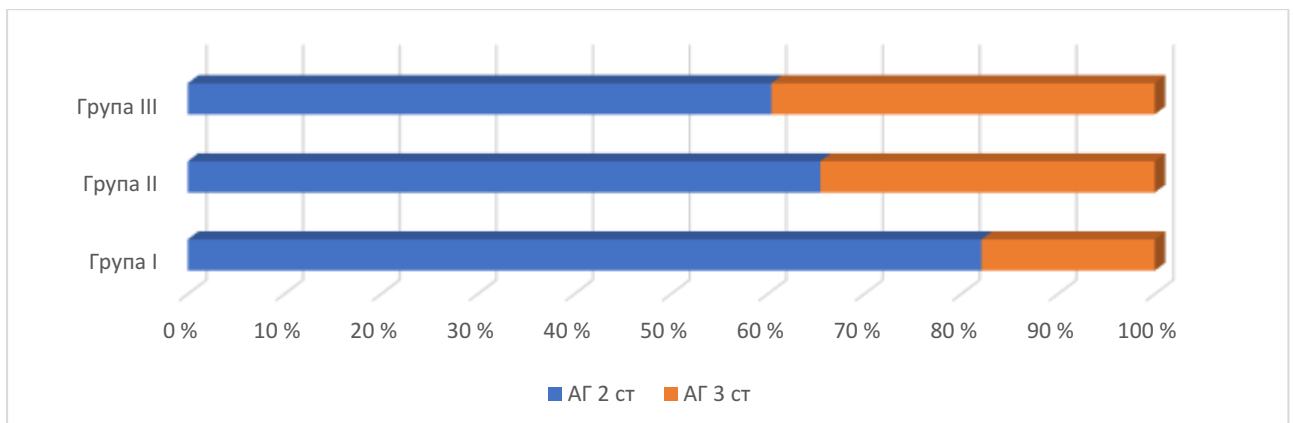


Рисунок 2.4 – Частота ступенів АГ в обстежених хворих

Аналіз вікового розподілу пацієнтів за ступенем АГ показав, що серед пацієнтів середнього та похилого віку найбільше було хворих з 2-им ступенем (90,3 % і 67,9 %), тоді як серед пацієнтів старечого віку найбільше було хворих з 3-ім ступенем АГ (58,8 %) (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Розподіл хворих на ГХ за віком і ступенем АГ

Ступінь АГ	Середній вік n=31		Похилий вік n=78		Старечий вік n=17	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2	28	90,3	53	67,9	7	41,2
3	3	9,7	25	32,1	10	58,8

Тривалість ГХ у більшості пацієнтів всіх груп становила 11-20 років (53,2 %). Найбільше обстежених з тривалістю до 10 років було у групі I (ГХ без супутньої патології), з тривалістю понад 21 рік – у групі III (ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу і НАСГ). Розподіл хворих за тривалістю ГХ представлено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 – Розподіл пацієнтів за тривалістю ГХ

Група пацієнтів		Тривалість ГХ, роки			Всього
		до 10	11-20	21 і більше	
ГХ	абс.	11	13	4	28
	%	39,3	46,4	14,3	100
ГХ+НАСГ	абс.	12	28	10	50
	%	24,0	56,0	20,0	100
ГХ+НАСГ+ЦД 2-го типу	абс.	-	26	22	48
	%	-	54,2	47,8	100
Всього	абс.	23	67	36	126
	%	18,3	53,2	28,6	100

У ході дослідження використовували клінічні методи обстеження хворих, що включали збір скарг, анамнестичних даних, результатів фізикальних методів дослідження, вимірювання артеріального тиску (АТ),

електрокардіографію (ЕКГ), ультразвукове дослідження (ехокардіографія та соноеластографія печінки).

Клінічна картина ГХ характеризувалася стійким тривалим підвищенням систолічного та діастолічного АТ до 140/90 мм рт. ст. і більше, що перебігало безсимптомно або з наявністю головного болю, дискомфорту в ділянці серця, нудоти, загальної слабкості чи інших суб'єктивних змін.

Стадію ГХ визначали за такими критеріями:

- Стадія I – відсутні об'єктивні ознаки органічних ушкоджень органів-мішеней.

- Стадія II – наявні об'єктивні ознаки ушкоджень органів-мішеней без симптомів з їх боку та/або порушення функції: гіпертрофія лівого шлуночка (за даними ЕКГ, ехокардіографії), та/або звуження артерій сітківки, та/або мікроальбумінурія, та/або невелике збільшення концентрації креатиніну в плазмі крові (чоловіки: 115-133 ммоль/л, жінки: 107-124 ммоль/л); наявні дані за ураження сонних артерій – потовщення інтими-медії $> 0,9$ мм та/або виявлено атеросклеротичну бляшку.

- Стадія III – є об'єктивні дані за ушкодження органів-мішеней із симптомами з їх боку та/або порушенням функції.

Критерії ступеня АГ:

1-го ступеня (сistolічний артеріальний тиск (САТ) 140-159 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) 90-99 мм рт. ст.);

2-го ступеня (САТ 160-179 мм рт. ст., ДАТ 100-109 мм рт. ст.);

3-го ступеня (САТ 180 мм рт. ст. і більше, ДАТ 110 мм рт. ст. і більше).

Діагностичними критеріями ступеня серцевої недостатності були (згідно з критеріями NYHA):

- I ФК – пацієнти, в яких звичне фізичне навантаження не викликає задишки, втоми чи серцебиття.

- II ФК – пацієнти з помірним обмеженням фізичної активності. Задишка, втома, серцебиття спостерігаються під час звичайних фізичних навантажень.

- III ФК – пацієнти з вираженим обмеженням фізичної активності. Скарги виникають навіть під час незначних фізичних навантажень. З'являються задишка, втома, серцебиття.

- IV ФК – пацієнти, в яких будь-який рівень фізичної активності супроводжується зазначеними вище суб'єктивними симптомами. Останні виникають і в стані спокою.

Клінічні прояви НАСГ полягали у наявності важкості або дискомфорту в правому підбер'ї, явищ астено-вегетативного синдрому, збільшення печінки, здуття живота, або перебігали безсимптомно.

Клінічна картина ЦД 2-го типу характеризувалась наявністю спраги, сухості в роті, почастішанням сечопуску, сухістю шкірних покривів, загальною слабості, зниженням тургору тканин.

Діагноз ЦД 2-го типу виставляли згідно із загальноприйнятими критеріями: глікемія натще цільної крові – 6,1 ммоль/л і більше, гліколізований гемоглобін – 6,5 ммоль/л і більше, початок захворювання у віці старше 30 років, поступовий початок хвороби, пероральна цукрознижуюча терапія або у поєднанні з інсулінотерапією.

Критеріями важкості ЦД були:

- Легкий ступінь: ЦД 2-го типу без мікро- і макросудинних ускладнень, компенсація досягається дієтотерапією.

- Середній ступінь: ЦД 2-го типу на цукрознижувальній терапії без наявності ускладнень або на початковій стадії мікро- і/або макросудинних ускладнень в анамнезі епізодично, кетоацидоз.

- Важкий ступінь: в анамнезі гіпоглікемічна або кетоацидотична кома, наявні тяжкі судинні ускладнення.

2.2 Біохімічні та інструментальні методи дослідження

Лабораторні та інструментальні методи дослідження склалися з біохімічного аналізу крові (загальний білок, альбумін, глобуліни, альбуміно-

глобуліновий коефіцієнт, АлАТ, АсАТ, ГГТ, ТП, ЛФ, загальний білірубін, глікований гемоглобін, глюкоза натще, загальний холестерол, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, загальні ліпіди, триацилгліцероли), що визначався за загальноприйнятими методиками затверджених МОЗ України, ЕКГ, ехокардіографія, соноеластографія печінки.

Для дослідження ступеня ЕІ визначали вміст у сироватці крові МСМ при довжині хвилі 280 та 254 нм (МСМ₂₈₀, МСМ₂₅₄) методом Н. І. Габріеляна і співавторів (1984 р.) та ЕІ за методикою А. А. Тогайбаєва (1988). Хід визначення МСМ: шляхом додавання до 0,2 мл сироватки крові 1,8 мл 10 % трихлороцтової кислоти виділяли кислоторозчинну фракцію сироватки крові. Після центрифугування при 3000 об./хв протягом 30 хв виділену фракцію забирали в об'ємі 0,5 мл і розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:10. Далі визначали оптичну щільність розчину при довжині хвилі 254 нм (визначення ланцюгових амінокислот) та 280 нм (визначення ароматичних амінокислот), показники порівнювали з оптичною щільністю дистильованої води на спектрофотометрі СФ-46. Одиниці визначення МСМ дорівнювали коефіцієнту екстинції [57].

Для визначення ЕІ в пробірку з 1 мл 3,8 % розчину цитрату натрію поміщали 4 мл цільної крові, після перемішування центрифугували 10 хв при 3000 об./хв. Після видалення сироватки 1 мл еритроцитарної маси вносили в пробірку з 3 мл 0,025 % розчину метиленового синього, приготованого на NaCl. Перемішували та інкубували 10 хв при кімнатній температурі, далі центрифугували при 3000 об./хв 10 хв. Після цього надосадову рідину фотоколориметрували при 630 нм проти фізіологічного розчину. Далі визначали кількість поглинутого барвника за формулою:

$$A=100-\frac{C \cdot 100}{B},$$

де А – кількість поглинутого барвника, %;

В – оптична щільність вихідного розчину метиленового синього, в од. екстинції;

C – оптична щільність досліджуваного розчину, од. екстинції;

100 – щільність мембрани в нормі, %.

Визначення ЗФСА здійснювали у сироватці крові досліджуваних осіб. Забір венозної крові проводили натще у пробірку, яку поміщали у термостат з температурою 37°C на 3 год. Далі утворену сироватку відділяли в іншу суху пробірку, після чого готову сироватку заморожували до проведення визначення. Визначення проводили методом Чагера С. І. [57].

Необхідні реактиви для визначення: насичений розчин хлориду натрію, 1 % розчин конго червоного, який фільтрується через 24 год після приготування (маточний розчин), дистильована вода для приготування 0,1 % розчину конго червоного.

У пробірку послідовно вносили 5 мл 0,1 % розчину конго червоного і 0,1 мл досліджуваної, попередньо розмороженої сироватки, після чого готовий розчин збовтували і поміщали в термостат при температурі 37°C на добу. Після 24-ох годинної інкубації пробірку виймали з термостату, знову збовтували і пропускали через два шари фільтрувального паперу Filtrox AF – 100. Після цього 1 мл прозорого фільтрату розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:5. Готовий розчин використовували для визначення оптичної щільності на спектрофотометрі СФ-46 (довжина хвилі 350 нм), товщина оптичного шару 10 мм.

Для формування калібрувальної кривої (рис. 2.5) як еталонний використовували 10 % розчин альбуміну Біофарма, який попередньо розводили у різних концентраціях.

ЗФСА визначали по калібрувальній кривій шляхом співставлення оптичної щільності досліджуваного розчину сироватки крові з оптичною щільністю еталонного розчину по осі ординат.

Об'єктивно функціональний стан печінки досліджували шляхом визначення загального білка, білірубіну, АлАТ, АсАТ, ГГТ, ТП, ліпідного спектру крові (загальний холестерол, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, загальні ліпіди, триацилгліцероли).

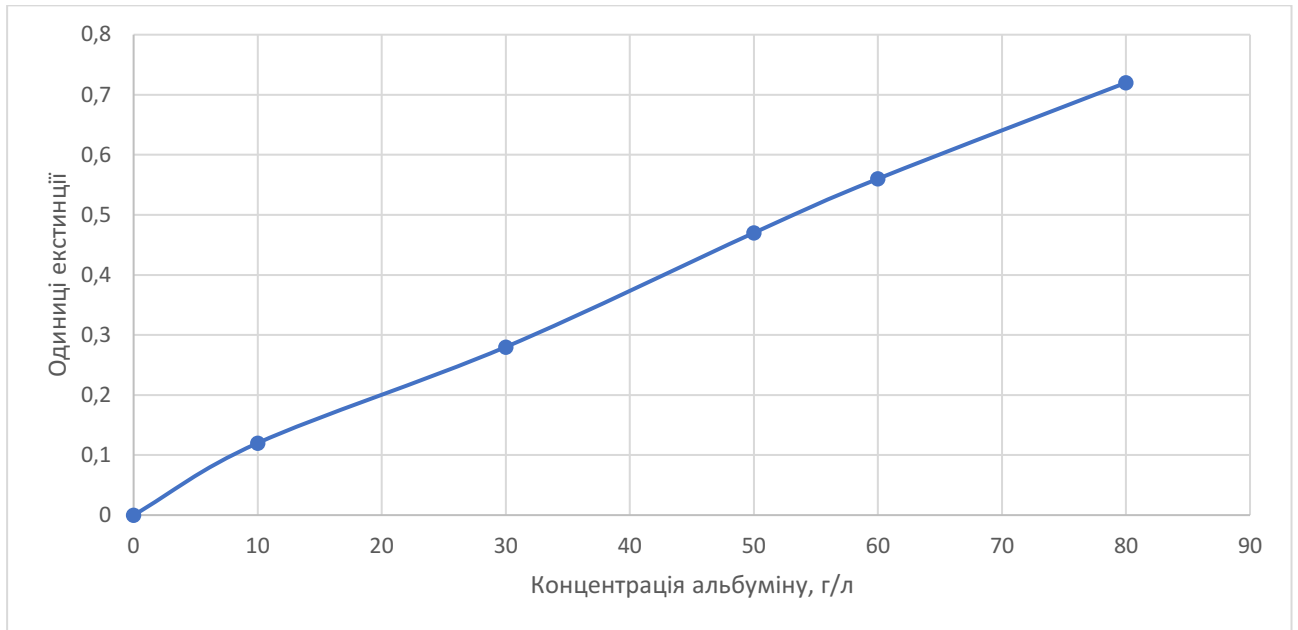


Рисунок 2.5 – Калібрувальна крива ЗФСА

Структуру печінки визначали шляхом соноеластографії на апараті Ultima SM-30 методом SWEI із з'ясуванням жорсткості паренхіми печінки (ЖПП) у В-режимі з використанням конвексного датчика (3-5 МГц) з подальшою цифровою обробкою ультразвукових зображень. Обстеження проводили за загальноприйнятою методикою. Визначали розміри печінки, діаметр портальної вени, щільність паренхіми та ступінь фіброзу і жирової інфільтрації

Критерієм стеатогепатиту печінки вважали гіперехогенність паренхіми печінки внаслідок дифузної жирової інфільтрації, ефект дистального затінювання – портальні судини гіпоехогенні (реверс контрасту), початкові явища портальної гіпертензії, ЖПП понад 8 кПа (нормальні показники 1,5-3,5 кПа). Соноеластографію проводили методом зсувної хвилі конвексним датчиком на глибині 10-50 мм від капсули печінки на частоті 3-5 МГц.

2.3 Статистичні методи аналізу результатів дослідження

Статистичний аналіз результатів проводився за допомогою пакету програми Statistica 10 ("Statsoft", США) та пакету статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Вчисляли середнє арифметичне значення (M) та його похибку (m). Достовірність змін середніх величин результатів дослідження між групами визначали за критерієм Манна-Уїтні при умові непараметричних результатів та за t-критерієм Стюдента при нормальному розподілі незалежних вибірок. Статистично значущими вважались відмінності при достовірності $p < 0,05$.

При проведенні статистичної обробки використовували метод параметричної кореляції Пірсона (коефіцієнт кореляції Пірсона) з наступним визначенням результату за допомогою критерію Стюдента. Значення коефіцієнта вказує на наявність зв'язку між явищами, що досліджуються (нульовий вказує на відсутність зв'язку, негативний свідчить про зворотний зв'язок, позитивний показує прямо пропорційний зв'язок). Сильною кореляційна залежність вважалась при значенні $|r| = 0,7-0,99$, середньою – при $|r| = 0,3-0,69$, слабкою при $|r| = 0,01-0,29$.

РОЗДІЛ 3

ПОКАЗНИКИ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ В РІЗНИХ ПОЄДНАННЯХ

3.1 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну та біохімічні показники функціонального стану печінки при гіпертонічній хворобі

Рівень ЗФСА у хворих на ГХ без супутньої патології (І група) був незначно знижений щодо контрольної групи (здорові) – на 5,4 % ($p>0,05$).

Також відмічали деякі зміни в білковому обміні, які, проте, були статистично недостовірні: зниження концентрації загального білка на 3,2 % ($p>0,05$). Спостерігали незначне зниження фракцій альбумінів і глобулінів, які несуттєво різнилися від контрольної групи: менші на 4,0 % ($p>0,05$) і 2,5 % ($p>0,05$) відповідно. Що стосується альбуміно-глобулінового коефіцієнта, то він практично не відрізнявся від контрольної групи ($p>0,05$).

Активність амінотрансфераз дещо була підвищена порівняно з контрольною групою: рівень АлАТ на 3,7 % ($p>0,05$), а рівень АсАТ – на 6,4 % ($p>0,05$).

Більшою виявилася зміна активності ГГТ та рівня ТП, що були збільшені на 54,3 % ($p<0,01$) та 34,6 % ($p<0,001$) відповідно. Отже, їх зміна порівняно з контрольною групою виявилася суттєвою, водночас показники знаходилися в межах фізіологічних норм. Також суттєвою була відмінність активності ЛФ сироватки крові, що на 17,0 % ($p<0,05$) була вище рівня контролю. Збільшення зазнав і показник вмісту загального білірубіну – на 36,5 % ($p<0,001$). Зміни обох останніх показників виявилися статистично достовірними, однак також у межах фізіологічної норми.

Детальніше зміни показників у групі можна розглянути у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Зміни ЗФСА та біохімічних показників крові у хворих на ГХ ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група n=25	I група n=28
ЗФСА, г/л	48,44 ± 1,33	45,85 ± 1,053 p>0,05
Загальний білок, г/л	74,4 ± 1,441	72,03 ± 1,24 p>0,05
Концентрація альбуміну, %	59,14 ± 1,997	56,78 ± 2,09 p>0,05
Концентрація глобулінів, %	39,68 ± 1,997	38,7 ± 2,13 p>0,05
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	1,49 ± 0,175	1,47 ± 0,176 p>0,05
АлАТ, Од/л	25,26 ± 1,948	24,32 ± 0,781 p>0,05
АсАТ, Од/л	22,86 ± 1,285	24,32 ± 0,448 p>0,05
ГГТ, Од/л	12,23 ± 1,686	18,88 ± 0,729 p<0,01
ТП, Од	2,79 ± 0,126	3,76 ± 0,194 p<0,001
ЛФ, Од/л	54,3 ± 1,702	63,54 ± 3,409 p<0,05
Загальний білірубін, ммоль/л	12,36 ± 0,929	16,87 ± 0,597 p<0,05
Примітка. p – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи.		

Отже, при ГХ без супутньої патології спостерігається статистично достовірне збільшення активностей ГГТ, ЛФ та рівнів ТП і загального білірубіну порівняно з контрольною групою, однак дані показники не виходять за межі фізіологічних норм. Водночас спостерігається несуттєве зменшення рівня ЗФСА, загального білка, альбуміну і глобулінів, а також збільшення активності АсАТ сироватки крові.

Аналіз кореляцій ЗФСА та інших досліджуваних біохімічних показників встановив, що у контрольній групі спостерігався статистично достовірний позитивний зв'язок середньої сили між ЗФСА й рівнем альбуміну ($r = 0,68$, $p < 0,001$), загального білка ($r = 0,52$, $p < 0,01$) та альбуміно-глобуліновим

коефіцієнтом ($r = 0,69$, $p < 0,001$), а також негативний кореляційний зв'язок середньої сили із вмістом глобулінів ($r = -0,68$, $p < 0,001$). Окрім того, спостерігався достовірний негативний зв'язок середньої сили з активністю АлАТ ($r = -0,40$, $p < 0,05$), а також позитивний з рівнем ТП ($r = 0,31$, $p > 0,05$) і слабкий позитивний з рівнем активностей АсАТ ($r = 0,15$, $p > 0,05$) і ГГТ ($r = 0,28$, $p > 0,05$), однак статистично недостовірний (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Коефіцієнти кореляції між ЗФСА і біохімічними показниками крові при ГХ

Показник	Контрольна група n = 25	Група І n = 28
Загальний білок	0,52 $p < 0,01$	0,38 $p < 0,05$
Концентрація альбуміну	0,68 $p < 0,001$	0,45 $p < 0,05$
Концентрація глобулінів	-0,68 $p < 0,001$	-0,44 $p < 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	0,69 $p < 0,001$	0,49 $p < 0,01$
АлАТ	-0,40 $p < 0,05$	-0,26 $p > 0,05$
АсАТ	0,15 $p > 0,05$	-0,13 $p > 0,05$
ГГТ	0,28 $p > 0,05$	0,01 $p > 0,05$
ТП	0,31 $p > 0,05$	-0,03 $p > 0,05$
ЛФ	-0,08 $p > 0,05$	-0,32 $p > 0,05$
Загальний білірубін	0,17 $p > 0,05$	0,39 $p < 0,05$
Примітка. p – достовірність кореляційного зв'язку.		

У групі хворих на ГХ без супутньої патології аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА показав статистично достовірний позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем альбуміну ($r = 0,45$, $p < 0,05$), загального білка ($r = 0,38$, $p < 0,05$) та альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом ($r = 0,49$, $p < 0,01$) і негативний

кореляційний зв'язок середньої сили з вмістом глобулінів ($r = -0,45$, $p < 0,05$). Відмічали зниження сили кореляційних зв'язків аналогічних показників порівняно з контрольною групою. Також спостерігали позитивний зв'язок середньої сили з рівнем загального білірубіну ($r = 0,39$, $p < 0,05$) та слабкий негативний кореляційний зв'язок між ЗФСА і активністю АлАТ ($r = -0,26$, $p > 0,05$), АсАТ ($r = -0,13$, $p > 0,05$) та ЛФ ($r = 0,32$, $p > 0,05$), однак ці зв'язки виявилися статистично недостовірними.

Можна припустити, що визначальним фактором впливу на зміни ЗФСА є вміст у сироватці крові альбуміну та загального білка. В пацієнтів з ГХ мала місце тенденція до зниження сили кореляційних зв'язків між ЗФСА і білковими фракціями, а також показниками функції печінки, зокрема активністю АлАТ, АсАТ, ГГТ та показником ТП. Проте кореляційний зв'язок з загальним білірубіном, навпаки, посилювався.

3.2 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну та біохімічні показники функціонального стану печінки у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом

Для виконання цього підрозділу досліджень хворих групи II, які мали ГХ із супутнім НАСГ, розділено на дві підгрупи – II-A (отримували базову терапію ГХ та додатково Антраль по 200 мг 3 рази на день протягом 60 днів після обстеження), II-B отримували лише базову терапію ГХ. Контрольну групу склали 25 здорових осіб.

Рівень ЗФСА у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ до запланованої корекції Антралем (підгрупа II-A) істотно був знижений щодо контрольної групи (здорові) на 14,6 % ($p < 0,001$).

Також відмічали суттєві зміни в білковому обміні: зниження концентрації загального білка на 13,7 % ($p < 0,01$). Спостерігали зміни фракцій альбумінів і глобулінів, які досить істотно різнились порівняно з контрольною групою: зменшення вмісту альбуміну на 9,4 % ($p < 0,01$) і тенденцією до збільшення

вмісту глобулінів на 11,1 % ($p > 0,05$). Альбуміно-глобулінове співвідношення також відрізнялося від контрольної групи, було на 22,3 % ($p > 0,05$) менше, однак результат також виявився статистично недостовірним (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Зміни ЗФСА та біохімічних показників крові при ГХ у поєднанні з НАСГ ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група n=25	Група II	
		Підгрупа II-А (заплановано корекцію Антралем) n=29	Підгрупа II-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=21
ЗФСА, г/л	48,44 ± 1,33	41,35 ± 0,649 $p_1 < 0,001$	41,02 ± 0,702 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
Загальний білок, г/л	74,4 ± 1,441	67,43 ± 1,466 $p_1 < 0,01$	67,69 ± 1,569 $p_1 < 0,01, p_2 > 0,05$
Концентрація альбуміну, %	59,14 ± 1,997	51,07 ± 1,003 $p_1 < 0,01$	51,2 ± 1,237 $p_1 < 0,01, p_2 > 0,05$
Концентрація глобулінів, %	39,68 ± 1,997	44,1 ± 0,969 $p_1 > 0,05$	44,02 ± 1,226 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	1,49 ± 0,175	1,16 ± 0,05 $p_1 > 0,05$	1,17 ± 0,064 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
АлАТ, Од/л	25,26 ± 1,948	44,22 ± 0,537 $p_1 < 0,001$	44,38 ± 0,613 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
АсАТ, Од/л	22,86 ± 1,285	46,51 ± 2,16 $p_1 < 0,001$	46,31 ± 2,166 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
ГГТ, Од/л	12,23 ± 1,686	39,31 ± 0,316 $p_1 < 0,001$	39,5 ± 0,363 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
ТП, Од	2,79 ± 0,126	3,91 ± 0,068 $p_1 < 0,001$	3,87 ± 0,059 $p_1 < 0,00, p_2 > 0,05$
ЛФ, Од/л	54,3 ± 1,702	98,59 ± 2,007 $p_1 < 0,001$	100,91 ± 2,554 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
Загальний білірубін, ммоль/л	12,36 ± 0,929	18,43 ± 0,418 $p_1 < 0,001$	18,89 ± 0,5 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи, p_2 – достовірність відмінностей між підгрупами.

Одночасно мали місце виражені зміни показників функції печінки. Зокрема, активність амінотрансфераз перевищувала показники контрольної

групи: АсАТ у 2 рази ($p < 0,001$), АлАТ у 1,75 рази ($p < 0,001$). Найбільш істотною виявилася зміна показника активності ГГТ, яка порівняно з контрольною групою була збільшена у 3,21 рази ($p < 0,001$). Окрім того, відмічали суттєве збільшення показників ТП, ЛФ та загального білірубину на 40,0 % ($p < 0,001$), 81,6 % ($p < 0,001$) та 49,0 % ($p < 0,001$) відповідно.

У хворих без запланованої корекції Антралем (підгрупа II-Б) відбувалися аналогічні до підгрупи II-А зміни практично по всіх показниках щодо контрольної групи. Статистично достовірної відмінності між обома підгрупами не спостерігалось.

Аналіз показників ЗФСА та інших досліджуваних біохімічних показників у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ у підгрупі II-А до запланованої корекції Антралем встановив позитивний кореляційний зв'язок середньої сили вмісту загального білка в сироватці крові ($r = 0,69$, $p < 0,001$), альбуміну ($r = 0,63$, $p < 0,001$) та з альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом ($r = 0,62$, $p < 0,001$), а також негативний зв'язок середньої сили з рівнем глобулінів ($r = -0,6$, $p < 0,01$).

Порівняно з контрольною групою сила кореляційних зв'язків альбуміну, глобулінів і альбуміно-глобулінового співвідношення була зменшена, однак не суттєво ($p > 0,05$). Що стосується рівня загального білка, то сила кореляції із ЗФСА, навпаки, спостерігалась вищою, ніж у здорових осіб.

При аналізі кореляцій між ЗФСА і показниками функції печінки встановлено наявність статистично достовірних негативних зв'язків середньої сили з активністю АсАТ ($r = -0,36$, $p < 0,05$) та ЛФ ($r = -0,44$, $p < 0,01$), а також слабких негативних зв'язків з АлАТ ($r = -0,21$, $p > 0,05$), ГГТ ($r = -0,12$, $p > 0,05$), що однак, виявилися недостовірними. Водночас, спостерігався слабкий позитивний кореляційний зв'язок з рівнем ТП ($r = -0,12$, $p > 0,05$) та загального білірубину ($r = -0,11$, $p > 0,05$), проте статистично недостовірний.

Порівняно з контрольною групою спостерігалася суттєва відмінність кореляцій з активністю АсАТ, ЛФ, які змінилися на негативні і стали суттєво сильніші. Інші показники змінилися незначно.

У хворих, де корекція Антралем не планувалася (підгрупа II-Б) спостерігалися аналогічні зміни до підгрупи II-А, однак сила кореляційного зв'язку між ЗФСА і альбуміном, глобулінами та альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом була дещо більшою. Щодо рівня загального білка, то вона практично не відрізнялась. Аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА і показників функції печінки також не показав суттєвої відмінності від підгрупи II-А (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Коефіцієнти кореляції між ЗФСА і біохімічними показниками крові при ГХ у поєднанні з НАСГ

Показник	Контрольна група n=25	Група II	
		Підгрупа II-А (заплановано корекцію Антралем) n=29	Підгрупа II-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=21
Загальний білок	0,52 p<0,01	0,69 p<0,001	0,72 p<0,001
Концентрація альбуміну	0,68 p<0,001	0,63 p<0,001	0,73 p<0,001
Концентрація глобулінів	-0,68 p<0,001	-0,60 p<0,01	-0,73 p<0,001
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	0,69 p<0,001	0,62 p<0,001	0,71 p<0,001
АлАТ	-0,40 p<0,05	-0,21 p>0,05	-0,36 p>0,05
АсАТ	0,15 p>0,05	-0,36 p<0,05	-0,25 p>0,05
ГГТ	0,28 p>0,05	-0,12 p>0,05	0,15 p>0,05
ТП	0,31 p>0,05	0,12 p>0,05	-0,05 p>0,05
ЛФ	-0,08 p>0,05	-0,44 p<0,01	-0,37 p>0,05
Загальний білірубін	0,17 p>0,05	0,11 p>0,05	0,06 p>0,05

Примітка. p – достовірність кореляційного зв'язку.

Можна припустити, що визначальним фактором впливу на зміни ЗФСА є вміст у сироватці крові альбуміну та загального білка. В умовах ГХ у поєднанні з НАСГ прослідковується тенденція до зниження сили кореляційних зв'язків між ЗФСА і білковими фракціями, зокрема альбуміном, глобулінами і альбуміно-глобуліновим співвідношенням. Спостерігається посилення зв'язків з активністю АсАТ, ЛФ. Ці зміни можуть свідчити про наявність ознак ураження гепатоцитів печінки в умовах даного коморбідного патологічного процесу.

3.3 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну та біохімічні показники функціонального стану печінки при гіпертонічній хворобі в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу

Для виконання цього підрозділу досліджень хворих групи III, які мали ГХ із супутнім НАСГ і ЦД 2-го типу, розділено на дві підгрупи – III-A (отримували базову терапію ГХ і ЦД 2-го типу і додатково Антраль по 200 мг 3 рази на добу протягом 60 днів після обстеження), III-B отримували лише базову терапію ГХ. Контрольну групу склали 25 здорових осіб.

В умовах ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу до корекції Антралем (підгрупа III-A) рівень ЗФСА був знижений щодо контрольної групи (здорові) на 20,9 % ($p < 0,001$).

Спостерігалися також достатньо суттєві кількісні зміни білкових фракцій. Концентрація загального білка була знижена на 9,6 % ($p < 0,01$), а частка альбумінової фракції на 15,0 % ($p < 0,01$). Що стосується фракцій глобулінів, то їх рівень також зазнав змін, проте на відміну від альбуміну він зріс лише на 12,2 % ($p > 0,05$), однак цей результат виявився статистично недостовірним. Відповідно відрізнявся і альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, який порівняно з контрольною групою був знижений суттєво – на 24,2 % ($p < 0,05$) (табл. 3.5).

Ще істотніше змінилися показники функції печінки. Статистично достовірно збільшилась активність обох амінотрансфераз: АЛАТ на 80,1 %

($p < 0,001$), а АсАТ на 107,0 % ($p < 0,001$). Найбільш суттєво зросла активність ГГТ, у 3,4 раза ($p < 0,001$). Також відбулось збільшення маркера холестазу ЛФ, активність якої зросла на 99,2 % ($p < 0,001$). Аналогічно збільшились і рівні ТП та загального білірубину, відповідно на 65,1 % ($p < 0,001$) та 74,0 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.5 – Зміни ЗФСА та біохімічних показників крові при ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група n=25	Група III	
		Підгрупа III-A (заплановано корекцію Антралем) n=28	Підгрупа III-B (не заплановано корекцію Антралем) n=20
ЗФСА, г/л	48,44 ± 1,33	38,3 ± 0,915 $p_1 < 0,001$	38,72 ± 0,945 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
Загальний білок, г/л	74,4 ± 1,441	67,29 ± 1,673 $p_1 < 0,01$	67,64 ± 2,044 $p_1 < 0,05, p_2 > 0,05$
Концентрація альбуміну, %	59,14 ± 1,997	50,3 ± 1,979 $p_1 < 0,01$	50,77 ± 2,525 $p_1 < 0,05, p_2 > 0,05$
Концентрація глобулінів, %	39,68 ± 1,997	44,51 ± 1,941 $p_1 > 0,05$	44,39 ± 2,491 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	1,49 ± 0,175	1,14 ± 0,124 $p_1 < 0,01$	1,15 ± 0,153 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
АлАТ, Од/л	25,26 ± 1,948	45,5 ± 1,049 $p_1 < 0,001$	45,03 ± 1,107 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
АсАТ, Од/л	22,86 ± 1,285	47,31 ± 0,914 $p_1 < 0,001$	46,97 ± 1,125 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
ГГТ, Од/л	12,23 ± 1,686	42,2 ± 0,883 $p_1 < 0,001$	42,54 ± 0,898 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
ТП, Од	2,79 ± 0,126	4,61 ± 0,15 $p_1 < 0,001$	4,5 ± 0,171 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
ЛФ, Од/л	54,3 ± 1,702	108,18 ± 1,52 $p_1 < 0,001$	108,55 ± 1,748 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
Загальний білірубін, ммоль/л	12,36 ± 0,929	21,51 ± 0,727 $p_1 < 0,001$	21,93 ± 0,958 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи, p_2 – достовірність відмінностей між підгрупами.

У підгрупі, де корекція Антралем не планувалася (III-Б) відбувалися аналогічні до підгрупи III-А зміни практично по всіх показниках відносно до контрольної групи. Однак порівняно з контрольною групою на відміну від попередньої підгрупи зміна альбуміно-глобулінового співвідношення виявилась статистично недостовірною. Суттєвих змін між обома підгрупами також не спостерігалось ($p > 0,05$).

Аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА та інших досліджуваних біохімічних показників у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу в підгрупі до корекції показав наявність позитивного зв'язку середньої сили з рівнем загального білка ($r = 0,63$, $p > 0,001$), альбуміну ($r = 0,54$, $p < 0,001$) та альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом ($r = 0,56$, $p < 0,01$), а також негативний зв'язок середньої сили з рівнем глобулінів ($r = -0,56$, $p < 0,01$).

Порівняно з контрольною групою сила кореляційних зв'язків альбуміну, глобулінів і альбуміно-глобулінового співвідношення була нижчою, однак несуттєво. Що стосується рівня загального білка, то сила кореляційного зв'язку по відношенню до ЗФСА, навпаки, виявилася вищою, ніж у здорових осіб.

При аналізі кореляцій між ЗФСА і показниками функції печінки встановлено наявність статистично достовірних негативних кореляційних зв'язків середньої сили з активністю АлАТ ($r = -0,43$, $p < 0,05$) та рівнем ТП ($r = -0,52$, $p < 0,01$), окрім того, спостерігався негативний зв'язок високої сили з показником ЛФ ($r = -0,79$, $p < 0,001$). Також було виявлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок з рівнем загального білірубіну ($r = 0,19$, $p > 0,05$), проте статистично недостовірний.

Порівняно з контрольною групою спостерігалася суттєва відмінність кореляційного зв'язку з ТП, який змінився на негативний і став значно сильніший, а також з показником активності ЛФ, сила негативного зв'язку якого також зросла. Інші показники змінились незначно.

У хворих, де корекція не планувалася (підгрупа III-Б) спостерігалися схожі до підгрупи III-А зміни, сила кореляційного зв'язку між ЗФСА і альбуміном, глобулінами та альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом суттєво не

відрізнялася порівняно з попередньою підгрупою. Дещо сильнішим кореляційний зв'язок спостерігався лише щодо рівня загального білка ($r = 0,69$, $p < 0,01$), однак незначно. При аналізі кореляційних зв'язків ЗФСА і показників функції печінки було виявлено відмінність від підгрупи III-A лише по величині активності АлАТ і рівню ТП, сила зв'язку яких була нижчою. Детальніше аналіз кореляційних зв'язків можна розглянути у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Коефіцієнти кореляції між ЗФСА і біохімічними показниками крові при ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу

Показник	Контрольна група n=25	Група III	
		Підгрупа III-A (запланована корекцію Антралем) n=28	Підгрупа III-B (не заплановано корекцію Антралем) n=20
Загальний білок	0,52 $p < 0,01$	0,63 $p < 0,001$	0,69 $p < 0,01$
Концентрація альбуміну	0,68 $p < 0,001$	0,54 $p < 0,01$	0,50 $p < 0,05$
Концентрація глобулінів	-0,68 $p < 0,001$	-0,56 $p < 0,01$	-0,51 $p < 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	0,69 $p < 0,001$	0,56 $p < 0,01$	0,53 $p < 0,05$
АлАТ	-0,40 $p < 0,05$	-0,43 $p < 0,05$	-0,08 $p > 0,05$
АсАТ	0,15 $p > 0,05$	-0,06 $p > 0,05$	-0,12 $p > 0,05$
ГГТ	0,28 $p > 0,05$	0,08 $p > 0,05$	-0,18 $p > 0,05$
ТП	0,31 $p > 0,05$	-0,52 $p < 0,01$	-0,36 $p > 0,05$
ЛФ	-0,08 $p > 0,05$	-0,79 $p < 0,001$	-0,69 $p < 0,01$
Загальний білірубін	0,17 $p > 0,05$	0,19 $p > 0,05$	0,08 $p > 0,05$

Примітка. p – достовірність кореляційного зв'язку.

Аналізуючи виявлені зміни, можна припустити, що визначальним фактором впливу на ЗФСА є вміст у сироватці крові альбуміну. В умовах ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу прослідковується тенденція до зниження сили кореляційних зв'язків між ЗФСА і білковими фракціями, зокрема альбуміном, глобулінами і альбуміно-глобуліновим співвідношенням. Спостерігається посилення кореляцій з АлАТ, ТП та ЛФ. Такі зміни можуть свідчити про наявність ознак ураження гепатоцитів печінки в умовах вказаного поєднання захворювань.

3.4 Порівняльний аналіз зв'язувальної функції сироваткового альбуміну і біохімічних показників крові при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2-го типу в різних поєднаннях

При порівнянні досліджуваних показників між групою ГХ без супутньої патології (I) і підгрупами запланованої корекції Антралем (II-A і III-A) в групах ГХ з НАСГ і ГХ з НАСГ та ЦД 2-го типу встановлено, що рівень ЗФСА статистично достовірно відрізнявся між усіма патологічними станами. Найбільш суттєвою різниця була між групою хворих на ГХ без супутньої патології і підгрупою «А» пацієнтів з ГХ в поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу – на 16,5 % ($p < 0,001$) менше в останній. Різниця між групою ГХ без супутньої патології та підгрупою «А» при ГХ у поєднанні з НАСГ – 9,8 % ($p < 0,01$). Найменшою різниця спостерігалася між підгрупами «А» при ГХ у поєднанні з НАСГ і ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу, відповідно на 7,4 % ($p < 0,05$) менше в останній.

Концентрація загального білка сироватки крові виявилася найвищою у групі ГХ без супутньої патології, а найменшою у підгрупі «А» хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу, різниця між ними становила 6,6 % ($p < 0,05$). Між підгрупами «А» ГХ у поєднанні з НАСГ та ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу статистично достовірної різниці не було виявлено.

Найвищий вміст альбуміну спостерігався у групі ГХ без супутньої патології, а найменший – з ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу, ця різниця становила 11,4 % ($p < 0,05$). Щодо різниці між підгрупами «А» при ГХ у поєднанні з НАСГ та ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу статистично достовірної різниці не було виявлено.

На відміну від показників загального білка та альбуміну вміст глобулінів, навпаки, був нижчий у групі ГХ без супутньої патології порівняно з підгрупами «А» у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ та ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу відповідно на 13,9 % ($p < 0,05$) та 15,0 % ($p > 0,05$), однак в останній підгрупі різниця виявилась не достовірною. Щодо різниці між останніми двома підгрупами, то достовірності різниці між ними також не було.

Вказані зміни відповідно призводили до змін альбуміно-глобулінового коефіцієнта. Так, аналогічно альбуміну, найвищим він був у групі ГХ без супутньої патології, а найменшим у пацієнтів з ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу, дещо меншим він був у підгрупі «А» хворих з ГХ у поєднанні з НАСГ. Відповідно, різниця стосовно першої групи в обох підгруп II-A та III-A склала 23,0 % ($p < 0,05$) та 21,1 % ($p < 0,05$). Між останніми двома підгрупами ймовірної різниці не було.

Показники активності АлАТ та АсАТ у групі хворих з ГХ без супутньої патології виявилися істотно нижчі, ніж у підгрупах «А» з ГХ у поєднанні з НАСГ та ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу. Ця різниця була суттєва і становила відповідно для АлАТ 81,8 % ($p < 0,001$) та 87,1 % ($p < 0,001$), а для АсАТ 91,3 % ($p < 0,001$) та 94,6 % ($p < 0,001$). Щодо різниці між двома останніми підгрупами, то вона виявилась статистично недостовірною.

Рівень активності ГГТ, аналогічно, був значно нижчий у хворих на ГХ без супутньої патології, ніж у хворих з ГХ у поєднанні з НАСГ та ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу. Ця відмінність була відповідно у 2,1 раза ($p < 0,001$) та у 2,2 раза ($p < 0,001$). Також виявлено відмінність між двома підгрупами «А», однак вона була менш суттєвою, так у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу активність ГГТ була вища на 7,4 % ($p < 0,01$).

Показник ТП найнижчим був у групі ГХ без супутньої патології дещо вищим при ГХ з НАСГ і суттєво більшим у пацієнтів з ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу. Ймовірної різниці між групою I і підгрупою II-A виявлено не було. Водночас між I групою і III-A підгрупою та між обома підгрупами «А» відмічали різницю відповідно на 22,7 % ($p < 0,01$) та 17,9 % ($p < 0,01$). Показник активності ЛФ, аналогічно, був найнижчим у хворих на ГХ без супутньої патології, суттєво вищий у пацієнтів з ГХ у поєднанні з НАСГ та найвищий у хворих на ГХ з НАСГ та ЦД 2-го типу. Статистична різниця спостерігалася між усіма перерахованими патологічними станами і становила відповідно між I групою та II-A підгрупою 55,2 % ($p < 0,001$), між підгрупами II-A та III-A – 9,7 % ($p < 0,001$) та між I групою та III-A підгрупою – 70,3 % ($p < 0,001$) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Порівняння змін ЗФСА та біохімічних показників крові у групі хворих на ГХ без супутньої патології та підгрупах запланованої корекції за наявності ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу ($M \pm m$)

Показник	Група I n=28	Підгрупа II-A (заплановано корекцію Антралем) n=29	Підгрупа III-A (заплановано корекцію Антралем) n=28
1	2	3	4
ЗФСА, г/л	45,85 ± 1,053	41,35 ± 0,649 $p_1 < 0,01$	38,3 ± 0,915 $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$
Загальний білок, г/л	72,03 ± 1,24	67,43 ± 1,466 $p_1 < 0,05$	67,29 ± 1,673 $p_1 < 0,05, p_2 > 0,05$
Концентрація альбуміну, %	56,78 ± 2,09	51,07 ± 1,003 $p_1 < 0,05$	50,3 ± 1,979 $p_1 < 0,05, p_2 > 0,05$
Концентрація глобулінів, %	38,7 ± 2,13	44,1 ± 0,969 $p_1 < 0,05$	44,51 ± 1,941 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	1,47 ± 0,176	1,16 ± 0,05 $p_1 < 0,05$	1,14 ± 0,124 $p_1 < 0,05, p_2 > 0,05$
АлАТ, Од/л	24,32 ± 0,781	44,22 ± 0,537 $p_1 < 0,001$	45,5 ± 1,049 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
АсАТ, Од/л	24,32 ± 0,448	46,51 ± 2,16 $p_1 < 0,001$	47,31 ± 0,914 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4
ГГТ, Од/л	18,88 ± 0,729	39,31 ± 0,316 p ₁ <0,001	42,2 ± 0,883 p ₁ <0,001, p ₂ <0,01
ТП, Од	3,76 ± 0,194	3,91 ± 0,068 p ₁ >0,05	4,61 ± 0,15 p ₁ <0,01, p ₂ <0,01
ЛФ, Од/л	63,54 ± 3,409	98,59 ± 2,007 p ₁ <0,001	108,18 ± 1,52 p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
Загальний білірубін, ммоль/л	16,87 ± 0,597	18,43 ± 0,418 p ₁ <0,05	21,51 ± 0,727 p ₁ <0,001, p ₂ <0,01
Примітки: p ₁ – достовірність відмінностей щодо групи I; p ₂ – достовірність відмінностей щодо підгрупи II-A.			

Рівень загального білірубину, подібно до попереднього показника, найнижчим був у групі ГХ без супутньої патології, дещо вищим при ГХ у поєднанні з НАСГ і найвищим у ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу, однак різниця між I групою і II-A підгрупою хоч і була значущою, проте не настільки великою і становила 9,2 % (p<0,05), водночас між обома підгрупами «А» – 16,7 % (p<0,01) та між I та III-A – 27,5 % (p<0,001).

У підгрупах без запланованої корекції (II-B і III-B) спостерігалась схожа картина. Суттєвої різниці відмінностей біохімічних показників крові між порівняно з підгрупами «А» не виявлено. Різниця показників загального білка, вмісту альбуміну та альбуміно-глобулінового коефіцієнта виявилася статистично недостовірною між групою хворих ГХ без супутньої патології та підгрупою «Б» ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу. Також достовірності відмінностей на відміну від підгруп «А», не було за рівнем ЗФСА між хворими на ГХ у поєднанні з НАСГ та ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу.

Детально біохімічні показники крові у групах в даній підгрупі вказано у таблиці 3.8.

Отже, суттєвих змін як ЗФСА, так і білкового обміну та біохімічних показників функції печінки зазнали групи ГХ з поєднаною патологією, найбільш вираженими ці зміни були у групі ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу.

Таблиця 3.8 – Порівняння змін ЗФСА та біохімічних показників крові у групі хворих на ГХ без супутньої патології та підгрупах без запланованої корекції за наявності ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го (M ± m)

Показник	Група I n=28	Підгрупа II-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=21	Підгрупа III-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=20
ЗФСА, г/л	45,85 ± 1,053	41,02 ± 0,702 p ₁ <0,01	38,72 ± 0,945 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
Загальний білок, г/л	72,03 ± 1,24	67,69 ± 1,569 p ₁ <0,05	67,64 ± 2,044 p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
Концентрація альбуміну, %	56,78 ± 2,09	51,2 ± 1,237 p ₁ <0,05	50,77 ± 2,525 p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
Концентрація глобулінів, %	38,7 ± 2,13	44,02 ± 1,226 p ₁ <0,05	44,39 ± 2,491 p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	1,47 ± 0,176	1,17 ± 0,064 p ₁ <0,05	1,15 ± 0,153 p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
АлАТ, Од/л	24,32 ± 0,781	44,38 ± 0,613 p ₁ <0,001	45,03 ± 1,107 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
АсАТ, Од/л	24,32 ± 0,448	46,31 ± 2,166 p ₁ <0,001	46,97 ± 1,125 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
ГГТ, Од/л	18,88 ± 0,729	39,5 ± 0,363 p ₁ <0,001	42,54 ± 0,898 p ₁ <0,001, p ₂ <0,05
ТП, Од	3,76 ± 0,194	3,87 ± 0,059 p ₁ >0,05	4,5 ± 0,171 p ₁ <0,05, p ₂ <0,05
ЛФ, Од/л	63,54 ± 3,409	100,91 ± 2,554 p ₁ <0,001	108,55 ± 1,748 p ₁ <0,001, p ₂ <0,05
Загальний білірубін, ммоль/л	16,87 ± 0,597	18,89 ± 0,5 p ₁ <0,05	21,93 ± 0,958 p ₁ <0,001, p ₂ <0,05
Примітки: p ₁ – достовірність відмінностей щодо групи I; p ₂ – достовірність відмінностей щодо підгрупи II-Б.			

При аналізі кореляційних зв'язків ЗФСА з біохімічними показниками у групі ГХ без супутньої патології і підгрупах запланованої корекції (II-A та III-A) груп ГХ з НАСГ і ГХ з НАСГ та ЦД 2-го типу встановлено, що у при всіх патологічних станах спостерігався позитивний кореляційний зв'язок з рівнем загального білка сироватки крові, рівнем альбуміну і альбуміно-глобуліновим співвідношенням та негативний з глобулінами. Варто підмітити, що у групі

хворих з ГХ без супутньої патології сила цих зв'язків була суттєво нижчою, ніж в інших двох підгрупах і становила – ($r = 0,38, p < 0,05$), ($r = 0,45, p < 0,05$), ($r = 0,49, p < 0,05$) та ($r = -0,44, p < 0,01$) відповідно.

За рівнем загального білка сила зв'язку з ЗФСА суттєво не відрізнялась між підгрупами «А» при ГХ у поєднанні з НАСГ ($r = 0,69, p < 0,001$) та ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу ($r = 0,63, p < 0,001$), однак за рівнем альбуміну цей зв'язок був дещо сильніший у хворих на ГХ з НАСГ ($r = 0,63, p < 0,001$), ніж у пацієнтів з ГХ та НАСГ і ЦД 2-го типу ($r = 0,54, p < 0,01$). Схожа картина спостерігалась і з альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом ($r = 0,61, p < 0,001$) і ($r = 0,56, p < 0,01$) відповідно. Водночас, аналогічною у цих двох підгрупах була і сила кореляційного зв'язку з глобулінами, проте він був негативний – ($r = -0,60, p < 0,01$) і ($r = -0,56, p < 0,01$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Порівняння коефіцієнтів кореляцій ЗФСА та біохімічних показників у групі ГХ без супутньої патології та у підгрупах запланованої корекції при ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу

Показник	Група I n=28	Підгрупа II-А (заплановано корекцію Антралем) n=29	Підгрупа III-А (заплановано корекцію Антралем) n=28
1	2	3	4
Загальний білок	0,38 $p < 0,05$	0,69 $p < 0,001$	0,63 $p < 0,001$
Концентрація альбуміну	0,45 $p < 0,05$	0,63 $p < 0,001$	0,54 $p < 0,01$
Концентрація глобулінів	-0,44 $p < 0,05$	-0,60 $p < 0,01$	-0,56 $p < 0,01$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	0,49 $p < 0,01$	0,62 $p < 0,001$	0,56 $p < 0,01$
АлАТ	-0,26 $p > 0,05$	-0,21 $p > 0,05$	-0,43 $p < 0,05$
АсАТ	-0,13 $p > 0,05$	-0,36 $p < 0,05$	-0,06 $p > 0,05$
ГГТ	0,01 $p > 0,05$	-0,12 $p > 0,05$	0,08 $p > 0,05$

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4
ТП	-0,03 p>0,05	0,12 p>0,05	-0,52 p<0,01
ЛФ	-0,32 p>0,05	-0,44 p<0,01	-0,79 p<0,001
Загальний білірубін	0,39 p<0,05	0,11 p>0,05	0,19 p>0,05
Примітка. p – достовірність кореляційного зв'язку.			

При порівнянні кореляційних зв'язків ЗФСА з АлАТ звертає на себе увагу той факт, що у хворих з ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу було виявлено статистично значущий негативний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,43$, $p < 0,05$), тоді як в I групі та II-A підгрупі сила зв'язку була істотно нижчою і статистично недостовірною. Водночас, активність АсАТ, на відміну від попередньої статистично значущою була у підгрупі «А» ГХ у поєднанні з НАСГ, тоді як в інших ні.

Щодо показника ГГТ, то в усіх пацієнтів не було виявлено суттєвих кореляцій з рівнем ЗФСА. У підгрупі «А» хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу спостерігався середньої сили негативний кореляційний зв'язок з рівнем ТП ($r = -0,52$, $p < 0,01$). Сильний негативний зв'язок спостерігався у цій підгрупі також за рівнем активності ЛФ ($r = -0,79$, $p < 0,001$), тоді як в підгрупі II-A він був середньої сили, а у групі ГХ без супутньої патології статистично недостовірний.

Вартим уваги є той факт, що на відміну від попередніх показників функції печінки статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ЗФСА з рівнем загального білірубину спостерігався лише у групі ГХ без супутньої патології.

Аналіз кореляційних зв'язків у підгрупах без запланованої корекції (II-Б та III-Б) показав схожі з попередніми підгрупами результати. Однак сила зв'язків з рівнем альбуміну, глобулінів і альбуміно-глобулінового

співвідношення у підгрупі «Б» при ГХ у поєднанні з НАСГ виявилася дещо вищою.

Відмінність спостерігалась також за показниками АлАТ і ТП. Так, сила кореляційного зв'язку з АлАТ на відміну від підгруп з корекцією була вища у підгрупі «Б» при ГХ у поєднанні з НАСГ, а кореляційний зв'язок з ТП був істотно слабший при ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Порівняння коефіцієнтів кореляції ЗФСА та біохімічних показників у групі ГХ без супутньої патології та у підгрупах без запланованої корекції при ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу

Показник	Група I n=28	Підгрупа II-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=29	Підгрупа III-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=28
Загальний білок	0,38 p<0,05	0,72 p<0,001	0,69 p<0,01
Концентрація альбуміну	0,45 p<0,05	0,73 p<0,001	0,50 p<0,05
Концентрація глобулінів	-0,44 p<0,05	-0,73 p<0,001	-0,51 p<0,05
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	0,49 p<0,01	0,71 p<0,001	0,53 p<0,05
АлАТ	-0,26 p>0,05	-0,36 p>0,05	-0,08 p>0,05
АсАТ	-0,13 p>0,05	-0,25 p>0,05	-0,12 p>0,05
ГГТ	0,01 p>0,05	0,15 p>0,05	-0,18 p>0,05
ТП	-0,03 p>0,05	-0,05 p>0,05	-0,36 p>0,05
ЛФ	-0,32 p>0,05	-0,37 p>0,05	-0,69 p<0,01
Загальний білірубін	0,39 p<0,05	0,06 p>0,05	0,08 p>0,05
Примітка. p – достовірність кореляційного зв'язку.			

Отже, найменшу кількість статистично значущих кореляційних зв'язків виявлено у групі пацієнтів з ГХ без супутньої патології, найбільше – у групі пацієнтів з ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу. Сила зв'язків, як позитивних так і негативних, виявилася суттєво нижчою як за показниками білкового обміну так і за показниками функції печінки у першій групі. За умов ГХ у поєднанні з НАСГ та ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу ЗФСА корелював практично зі всіма показниками білкового обміну, а також з багатьма показниками функції печінки. У всіх групах ЗФСА позитивно корелював з рівнями загального білка та альбуміну і негативно з рівнем глобулінів.

Найвищою сила зв'язків білкового обміну спостерігалась у групі ГХ у поєднанні з НАСГ, а показників функції печінки у групі ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу. У всіх групах переважали негативні кореляційні зв'язки з печінковими маркерами. Порівнявши кореляційні зв'язки у групах ГХ у поєднанні з НАСГ та ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу можна зазначити, що характер зв'язків між двома групами був схожий.

На підставі аналізу даних дослідження можна зробити такі висновки:

1. В умовах гіпертонічної хвороби без супутньої патології спостерігалось суттєве збільшення активностей гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази та рівнів тимолової проби і загального білірубину порівняно з контрольною групою (здорові), однак ці показники залишалися в межах фізіологічних норм. Водночас спостерігалось несуттєве зменшення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, загального білка, альбуміну і глобулінів, а також збільшення активності аланінамінотрансферази сироватки крові. Сила кореляційних зв'язків зв'язувальної функції сироваткового альбуміну з вмістом загального білка, альбуміну, глобулінів і альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом знижувалася. Також відбувалося зниження сили кореляцій її з показниками функції печінки, зокрема активністю аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-

глутамілтранспептидази та показником тимолової проби. Однак кореляційний зв'язок із загальним білірубінном, навпаки, посилювався.

2. При поєднанні гіпертонічної хвороби з неалкогольним стеатогепатитом виникали суттєві відхилення в білковому обміні, зокрема зниження концентрації загального білка сироватки крові, альбуміну і альбуміно-глобулінового коефіцієнта та одночасне збільшення вмісту глобулінів. Також виникали типові зміни, що характерні для ураження печінки, а саме: збільшення рівня активності аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази та показників тимолової проби і загального білірубіну. В умовах цього коморбідного стану зростала сила кореляційного зв'язку показника зв'язувальної функції сироваткового альбуміну з рівнем загального білка, водночас відбувалося зниження кореляцій з вмістом альбуміну і глобулінів. Також зростала сила кореляційних зв'язків з рівнем активностей аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази.

3. Під впливом гіпертонічної хвороби у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу виникали істотні зміни в білковому обміні, а саме, суттєве зменшення вмісту загального білка, альбуміну та альбуміно-глобулінового співвідношення, водночас рівень глобулінів зростав. Також відбувалися типові для ушкодження печінки виражені зміни – збільшення рівнів активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази та показника тимолової проби. Вміст загального білірубіну також був збільшений. Прослідковується тенденція до зниження сили кореляційних зв'язків між показниками зв'язувальної функції сироваткового альбуміну і білковими фракціями, зокрема альбуміном, глобулінами і альбуміно-глобуліновим співвідношенням. Водночас сила кореляційних зв'язків з аланінамінотрансферазою, тимоловою пробою та лужною фосфатазою зростала.

4. При порівнянні змін біохімічних показників при гіпертонічній хворобі встановлено, що найбільш суттєве зниження зв'язувальної функції сироваткового альбуміну спостерігалось у групі, де гіпертонічна хвороба поєднувалася з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу, дещо меншим воно було при поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом, тоді як у групі гіпертонічної хвороби без супутньої патології зниження було несуттєвим. Щодо інших біохімічних показників, то характер змін був аналогічним – показники білкового обміну і функції печінки найбільше зазнали змін у групах, де гіпертонічна хвороба поєднувалась із супутнім неалкогольним стеатогепатитом та неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу, тоді як у групі без них ці зміни були невиражені.

5. Найменше статистично значущих кореляційних зв'язків виявлено у групі пацієнтів без супутньої патології, найбільше у групі за поєднання з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу. Сила позитивних і негативних зв'язків виявилася суттєво нижчою щодо показників білкового обміну, та показників функції печінки у групі хворих з гіпертонічною хворобою без супутніх захворювань.

У групах із супутньою патологією статистично значущі кореляційні зв'язки спостерігалися практично між всіма показниками білкового обміну, а також з багатьма показниками функції печінки. У всіх групах позитивна кореляція зв'язувальної функції сироваткового альбуміну була з вмістом загального білка та альбуміну і негативна з рівнем глобулінів. Найвищою вона була з показниками білкового обміну у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом, а біохімічними показниками функції печінки – у групі з супутнім неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу.

У хворих на гіпертонічну хворобу без супутньої патології та в обох групах з гіпертонічною хворобою в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і неалкогольним стеатогепатитом з цукровим діабетом 2-го типу переважали негативні кореляційні зв'язки зв'язувальної функції

сироваткового альбуміну з більшістю досліджених біохімічних маркерів функції печінки (аланінамінотрансферазою, аспартатамінотрансферазою, лужною фосфатазою, тимоловою пробою).

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [1, 21, 23, 24, 25, 28].

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ В РІЗНИХ ПОЄДНАННЯХ

4.1 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну і показники ендогенної інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обмінів при гіпертонічній хворобі

У хворих на ГХ без супутньої патології (І група) спостерігалися статистично достовірні зміни показників ЕІ. Так, показник ЕІ був збільшений відносно контрольної групи осіб на 19,9 % ($p < 0,05$). Вміст фракції M_{254} збільшився на 21,9% ($p < 0,01$), а M_{280} на 17,9 % ($p < 0,001$).

Показник глікованого гемоглобіну та рівень глюкози крові натще суттєво були збільшеними порівняно з контрольною групою на 8,6 % ($p < 0,001$) та на 14,0 % ($p < 0,001$), однак не виходили за межі фізіологічних норм.

Спостерігали суттєві зміни з боку ліпідного обміну. Найістотніше відрізнявся від рівня контрольної групи показник ХС ЛПНЩ, який був збільшений на 71,3 % ($p < 0,001$). Також були збільшені показники рівня холестеролу, триацилгліцеролів та загальних ліпідів на 35,2 % ($p < 0,001$), 41,2 % ($p < 0,001$) та 44,1 % ($p < 0,001$) відповідно. Щодо вмісту ХС ЛПВЩ, то його рівень навпаки був зменшений порівняно з контрольною групою на 6,3 % ($p < 0,05$).

Детально зміни показників можна розглянути у таблиці 4.1.

Отже, ГХ без супутньої патології порівняно з контрольною групою супроводжується вираженими змінами в ліпідному обміні – статистично достовірним збільшенням рівня ХС ЛПНЩ, загального холестеролу, загальних ліпідів, триацилгліцеролів та зменшенням рівня ХС ЛПВЩ, а також менш вираженими змінами ЕІ та вуглеводного обміну – збільшенням показників ЕІ, M_{256} , M_{280} , глікованого гемоглобіну та глюкози натще.

Таблиця 4.1 – Зміни показників ЗФСА, ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ (М±m)

Показник	Контрольна група n=25	Група І n=28
ЗФСА, г/л	48,44 ± 1,33	45,85 ± 1,053 p>0,05
ЕІ, %	27,6 ± 1,198	33,1 ± 2,25 p<0,05
МСМ ₂₅₄ , ум. од.	0,14 ± 0,006	0,18 ± 0,009 p<0,01
МСМ ₂₈₀ , ум. од.	0,28 ± 0,012	0,37 ± 0,013 p<0,001
Глікований гемоглобін, %	5,01 ± 0,08	5,44 ± 0,088 p<0,001
Глюкоза натще, ммоль/л	4,6 ± 0,102	5,25 ± 0,1 p<0,001
Загальний холестерол, ммоль/л	4,61 ± 0,116	6,24 ± 0,109 p<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 ± 0,04	1,27 ± 0,017 p<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,52 ± 0,067	4,32 ± 0,098 p<0,001
Загальні ліпіди, ммоль/л	5,11 ± 0,098	7,22 ± 0,144 p<0,001
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,55 ± 0,046	2,24 ± 0,045 p<0,001
Примітка. p – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи.		

Аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА з показниками ЕІ у групі хворих на ГХ без супутньої патології показав наявність негативного зв'язку середньої сили з ЕІ ($r = -0,33$, $p > 0,05$) і його помірне посилення порівняно з контрольною групою, однак результат виявився статистично недостовірним. Щодо показників МСМ₂₅₄ та МСМ₂₈₀, то статистично значущого кореляційного зв'язку, аналогічно контрольній групі, не спостерігалось.

Порівняно з контрольною групою аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА і показників вуглеводного обміну не показав суттєвих відмінностей, однак

зв'язок з глікованим гемоглобіном на відміну від групи здорових людей показав негативний результат слабкої сили, проте статистично незначущий ($r = -0,28$, $p > 0,05$).

При аналізі кореляцій ЗФСА з показниками ліпідного обміну встановлено відсутність суттєвих зв'язків у контрольній групі. Аналогічний результат був і у групі хворих на ГХ, проте кореляційний зв'язок з рівнем загального холестеролу на відміну від здорових осіб показав негативний результат середньої сили ($r = -0,38$, $p > 0,05$), також спостерігався негативний слабкий зв'язок з рівнем ХС ЛПВЩ ($r = -0,19$, $p > 0,05$). Однак обидва результати виявилися статистично недостовірними (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Коефіцієнти кореляції між показниками ЗФСА, ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ без супутньої патології.

Показник	Контрольна група n=25	Група I n=28
ЕІ	-0,07	-0,33 $p > 0,05$
МСМ ₂₅₄	-0,14	0,01 $p > 0,05$
МСМ ₂₈₀	-0,29	-0,07 $p > 0,05$
Глікований гемоглобін	0,18	-0,28 $p > 0,05$
Глюкоза натще	-0,04	0,17 $p > 0,05$
Загальний холестерол	0,03	-0,38 $p > 0,05$
ХС ЛПВЩ	0,04	-0,19 $p > 0,05$
ХС ЛПНЩ	-0,03	0,01 $p > 0,05$
Загальні ліпіди	-0,01	0,05 $p > 0,05$
Триацилгліцероли	-0,17	0,07 $p > 0,05$
Примітка. p – достовірність кореляційного зв'язку.		

Можна припустити, що у хворих на ГХ без супутньої патології, аналогічно здоровим особам, ЗФСА не має суттєвого впливу на більшість зазначених показників. Однак мав місце незначний зв'язок з рівнем ЕП та глікованим гемоглобіном, який, проте, є недостовірним.

4.2 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну і показники ендогенної інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом

У хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ до запланованої корекції Антралем (підгрупа II-A) відмічалися суттєві зміни показників ЕІ. Так, найбільше зазнав змін показник ЕП, який був збільшений порівняно з контрольною групою на 53,6 % ($p < 0,001$). Також істотно були збільшені показники MCM_{254} та MCM_{280} на 41,9 % ($p < 0,001$) та 31,5 % ($p < 0,001$) відповідно.

Дещо менш значних змін, однак також статистично достовірних, зазнали показники глікованого гемоглобіну та глюкози сироватки крові натще. Рівень глікованого гемоглобіну зріс порівняно з групою здорових осіб на 12,1 % ($p < 0,001$), глюкози натще на 12,9 % ($p < 0,001$), проте їх значення залишались у межах фізіологічних норм.

Істотних змін зазнали показники ліпідного обміну. Порівняно з контрольною групою, значно були збільшені показники рівня загального холестеролу, загальних ліпідів і триацилгліцеролів на 50,8 % ($p < 0,001$), 45,8 % ($p < 0,001$) та 50,8 % ($p < 0,001$). Найбільше зріс показник ХС ЛПНЩ, що був збільшений на 99,0 % ($p < 0,001$), а рівень ХС ЛПВЩ навпаки, зменшився на 23,8 % ($p < 0,001$).

У підгрупі, де корекція Антралем не планувалась (II-B) істотних відмінностей порівняно з попередньою підгрупою не спостерігалось, однак за показником рівня глюкози натще, на відміну від попередньої підгрупи, була статистично незначущою відмінність з контрольною групою.

Детально опис всіх змін показників подано в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Зміни показників ЗФСА, ЕП, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ (M±m)

Показник	Контрольна група n=25	Група II	
		Підгрупа II-А (заплановано корекцію Антралем) n=29	Підгрупа II-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=21
ЗФСА, г/л	48,44 ± 1,33	41,35 ± 0,649 p ₁ <0,001	41,02 ± 0,702 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
ЕП, %	27,6 ± 1,198	42,39 ± 1,112 p ₁ <0,001	43,03 ± 1,233 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
МСМ ₂₅₄ , ум. од.	0,14 ± 0,006	0,2 ± 0,014 p ₁ <0,001	0,21 ± 0,017 p ₁ <0,01, p ₂ >0,05
МСМ ₂₈₀ , ум. од.	0,28 ± 0,012	0,37 ± 0,011 p ₁ <0,001	0,39 ± 0,014 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
Глікований гемоглобін, %	5,01 ± 0,08	5,62 ± 0,081 p ₁ <0,001	5,8 ± 0,096 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	4,6 ± 0,102	5,2 ± 0,109 p ₁ <0,001	4,95 ± 0,134 p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
Загальний холестеролу, ммоль/л	4,61 ± 0,116	6,96 ± 0,098 p ₁ <0,001	7,03 ± 0,11 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 ± 0,04	1,03 ± 0,016 p ₁ <0,001	1,07 ± 0,018 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,52 ± 0,067	5,02 ± 0,109 p ₁ <0,001	4,95 ± 0,139 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
Загальні ліпіди, ммоль/л	5,11 ± 0,098	7,45 ± 0,138 p ₁ <0,001	7,2 ± 0,164 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,55 ± 0,046	2,34 ± 0,048 p ₁ <0,001	2,37 ± 0,053 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05

Примітка. p₁ – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи, p₂ – достовірність відмінностей між підгрупами.

Отже, ГХ у поєднанні з НАСГ порівняно з контрольною групою супроводжується вираженими змінами в ліпідному обміні – статистично достовірним збільшенням вмісту ХС ЛПНЩ, загального холестеролу, загальних ліпідів, триацилгліцеролів та зменшенням рівня ХС ЛПВЩ, а також суттєвим збільшенням показників ЕП, МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀ та дещо менш

вираженими змінами вуглеводного обміну – збільшенням глікованого гемоглобіну та глюкози натще.

Аналіз кореляційних зв'язків між ЗФСА і показниками ЕІ у групі хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ, підгрупі запланованої корекції (II-A) показав наявність статистично достовірних негативних зв'язків середньої сили з показниками ЕІ ($r = -0,46, p < 0,05$), МСМ₂₅₄ ($r = -0,48, p < 0,01$) та МСМ₂₈₀ ($r = -0,41, p < 0,05$), а також посилення цих зв'язків порівняно з контрольною групою.

При аналізі кореляційних зв'язків ЗФСА з показниками вуглеводного обміну встановлено наявність слабого негативного зв'язку з рівнем глікованого гемоглобіну ($r = -0,14, p > 0,05$) та глюкози натще ($r = -0,18, p > 0,05$), однак результат виявився статистично незначущим. Водночас спостерігалось деяке посилення зв'язку глюкози натще порівняно з групою здорових осіб, а результат глікованого гемоглобіну змінився з слабого позитивного на слабкий негативний.

Кореляційний аналіз показників ЗФСА і ліпідного обміну показав наявність слабого позитивного зв'язку з рівнем загального холестеролу ($r = 0,20, p > 0,05$) та слабого негативного з показником триацилгліцеролів ($r = 0,18, p > 0,05$). Кореляції ЗФСА з показниками ліпідного обміну не мали суттєвих відмінностей порівняно з контрольною групою, крім рівня загального холестеролу, сила зв'язку якого була дещо вищою порівняно з контрольною групою, де цей зв'язок практично не виявлявся.

У підгрупі, де корекція не планувалася (II-B) суттєвих відмінностей кореляцій порівняно з попередньою підгрупою стосовно більшості показників не спостерігалось. Однак зв'язок ЗФСА з ЕІ ($r = -0,31, p > 0,05$) виявився дещо слабшим, проте, статистично недостовірним. Водночас кореляційний зв'язок з рівнем МСМ₂₅₄ ($r = -0,62, p < 0,01$) показав, навпаки, дещо сильніший і значущий результат. Деяке послаблення зв'язку спостерігалось також з показниками глікованого гемоглобіну і глюкози натще, а показників зв'язків загальних ліпідів і триацилгліцеролів, навпаки, незначне посилення, однак їх результат виявився статистично недостовірним. Щодо показника загального холестеролу,

то кореляцій з ЗФСА на відміну від попередньої підгрупи не спостерігалось (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Коефіцієнти кореляції між показниками ЗФСА, ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів при ГХ у поєднанні з НАСГ

Показник	Контрольна група n=25	Група II	
		Підгрупа II-А (заплановано корекцію Антралем) n=29	Підгрупа II-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=21
ЕІ	-0,07	-0,46 p<0,05	-0,31 p>0,05
МСМ ₂₅₄	-0,14	-0,48 p<0,01	-0,62 p<0,01
МСМ ₂₈₀	-0,29	-0,41 p<0,05	-0,38 p>0,05
Глікований гемоглобін	0,18	-0,14 p>0,05	-0,09 p>0,05
Глюкоза натще	-0,04	-0,18 p>0,05	-0,09 p>0,05
Загальний холестерол	0,03	0,20 p>0,05	-0,04 p>0,05
ХС ЛПВЦ	0,04	0,02 p>0,05	-0,05 p>0,05
ХС ЛПНЦ	-0,03	-0,06 p>0,05	-0,02 p>0,05
Загальні ліпіди	-0,01	0,03 p>0,05	-0,22 p>0,05
Триацилгліцероли	-0,17	-0,18 p>0,05	-0,27 p>0,05

Примітка. p – достовірність кореляційного зв'язку.

Як випливає з вищевказаних даних, у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ ЗФСА проявляє статистично достовірний зв'язок з показниками ЕІ, а саме з ЕІ, МСМ₂₅₄ та МСМ₂₈₀, а також незначний зв'язок з рівнем глікованого гемоглобіну глюкози натще, та триацилгліцеролами.

4.3 Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну та показники ендогенної інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу

У хворих на ГХ в поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу до корекції Антралем (підгрупа III-A) відмічалися істотні зміни показників ЕІ відносно контрольної групи. Показники ЕІ та МСМ₂₅₄ були збільшені на 71,7 % ($p < 0,001$) та 73,0 % ($p < 0,001$) відповідно. Також змін зазнав показник МСМ₂₈₀, який зріс порівняно з контрольною групою на 68,4 % ($p < 0,001$).

Суттєві зміни відбулись у вуглеводному обміні. Так, концентрація глюкози у сироватці крові натще порівняно з контрольною групою була збільшена на 58,7 % ($p < 0,001$). Істотно вищим був і показник глікованого гемоглобіну, який зріс на 36,3 % ($p < 0,001$).

Виражені зміни спостерігалися і в показниках обміну ліпідів. Усі досліджувані показники показали статистично достовірну відмінність з контрольною групою. Рівень загального холестеролу сироватки крові був збільшений на 56,4 % ($p < 0,001$), загальних ліпідів на 67,7 % ($p < 0,001$), триацилгліцеролів на 63,6 % ($p < 0,001$). Найбільше зріс показник ХС ЛПНЩ, який був вищим у 2,3 раза ($p < 0,001$). Водночас, показник ХС ЛПВЩ був нижче рівня контрольної групи на 30,5 % ($p < 0,001$).

У підгрупі, де корекція Антралем не планувалася (III-B) також спостерігалися виражені відмінності порівняно з контрольною групою, що за всіма показниками показали статистично достовірний результат. Характер змін був аналогічний попередній підгрупі і більшість показників не показали статистично достовірної відмінності між підгрупами. Однак рівень МСМ₂₈₀ у підгрупі без запланованої корекції був суттєво вищим порівняно з іншою підгрупою, його рівень відрізнявся на 19,1 % ($p < 0,05$). Водночас, рівень МСМ₂₅₄, навпаки, був дещо нижчим порівняно з попередньою підгрупою, а рівень триацилгліцеролів вищим, однак відмінність за обома показниками

виявилась статистично незначущою. Детальний опис змін досліджуваних показників представлено у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 Зміни показників ЗФСА, ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу (M±m)

Показник	Контрольна група n=25	Група III	
		Підгрупа III-A (заплановано корекцію Антралем) n=28	Підгрупа III-B (не заплановано корекцію Антралем) n=21
ЗФСА, г/л	48,44 ± 1,33	38,3 ± 0,915 p ₁ <0,001	38,72 ± 0,945 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
ЕІ, %	27,6 ± 1,198	47,4 ± 1,373 p ₁ <0,001	47,08 ± 1,677 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
МСМ ₂₅₄ , ум. од.	0,14 ± 0,006	0,25 ± 0,013 p ₁ <0,001	0,23 ± 0,017 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
МСМ ₂₈₀ , ум. од.	0,28 ± 0,012	0,48 ± 0,015 p ₁ <0,001	0,56 ± 0,018 p ₁ <0,001, p ₂ <0,05
Глікований гемоглобін, %	5,01 ± 0,08	6,84 ± 0,171 p ₁ <0,001	6,91 ± 0,207 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	4,6 ± 0,102	7,3 ± 0,093 p ₁ <0,001	7,1 ± 0,108 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
Загальний холестерол, ммоль/л	4,61 ± 0,116	7,21 ± 0,096 p ₁ <0,001	7,17 ± 0,089 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 ± 0,04	0,94 ± 0,039 p ₁ <0,001	0,97 ± 0,052 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,52 ± 0,067	5,92 ± 0,106 p ₁ <0,001	5,99 ± 0,12 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
Загальні ліпіди, ммоль/л	5,11 ± 0,098	8,57 ± 0,11 p ₁ <0,001	8,72 ± 0,121 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,55 ± 0,046	2,54 ± 0,061 p ₁ <0,001	2,74 ± 0,079 p ₁ <0,001, p ₂ >0,05

Примітка. p₁ – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи, p₂ – достовірність відмінностей між підгрупами.

Отже, ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою супроводжується істотними змінами в ліпідному обміні – статистично достовірним збільшенням рівня ХС ЛПНЩ, загального холестеролу, загальних

ліпідів, триацилгліцеролів і зменшенням рівня ХС ЛПВЩ, а також вираженими змінами показників ЕІ – збільшенням показників ЕІ, МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀, а також суттєвими змінами вуглеводного обміну – збільшенням глікованого гемоглобіну та глюкози натще.

Аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА з показниками ЕІ у групі хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу в підгрупі запланованої корекції встановив наявність суттєвих негативних кореляційних зв'язків середньої сили ЗФСА з показниками ЕІ ($r = -0,63$, $p < 0,001$) і МСМ₂₅₄ ($r = -0,60$, $p < 0,01$) та сильний з МСМ₂₈₀ ($r = -0,70$, $p < 0,001$). Варто звернути увагу, що сила показників була суттєво вищою порівняно з групою контролю.

Кореляційний аналіз ЗФСА і показників вуглеводного обміну показав наявність слабого негативного кореляційного зв'язку між ЗФСА і рівнем глікованого гемоглобіну сироватки крові ($r = -0,29$, $p > 0,05$), однак він виявився статистично недостовірним. Привертає увагу той факт, що зв'язок порівняно з контрольною групою змінився на негативний і став дещо сильнішим. Щодо кореляцій глюкози натще ($r = 0,23$, $p > 0,05$), то сила зв'язку також була слабка, позитивна і також статистично недостовірна. Відбулося деяке посилення зв'язку порівняно з групою контролю, де він практично не проявлявся.

При аналізі кореляційних зв'язків ЗФСА і показників обміну ліпідів було виявлено наявність негативного зв'язку середньої сили з рівнем ЛПНЩ сироватки крові ($r = -0,52$, $p < 0,01$). Також проявлявся негативний зв'язок середньої сили з рівнем загальних ліпідів ($r = -0,30$, $p > 0,05$). Окрім того, спостерігався слабкий негативний кореляційний зв'язок з показниками ХС ЛПВЩ ($r = -0,20$, $p > 0,05$) та триацилгліцеролів ($r = -0,17$, $p > 0,05$), а також слабкий позитивний з рівнем загального холестеролу сироватки крові ($r = 0,25$, $p > 0,05$), однак усі вони виявилися статистично недостовірними. Варто зазначити, що всі кореляційні зв'язки ЗФСА з показниками ліпідного обміну, крім триацилгліцеролів, показали деяке посилення порівняно з контрольною групою, де кореляцій майже не спостерігалось. Найбільше посилювався зв'язок з рівнем ХС ЛПНЩ.

У підгрупі, де корекція Антралем не планувалася (ІІІ-Б) характер змін був схожий з попередньою підгрупою. Однак було відмічено деяке посилення зв'язку ЗФСА з показником МСМ₂₅₄ ($r = -0,68, p < 0,01$) і послаблення з рівнем глікованого гемоглобіну ($r = -0,16, p > 0,05$). Водночас, кореляції ЗФСА з показниками загальних ліпідів і триацилгліцеролів практично не спостерігалися. Достовірність усіх показників кореляційних зв'язків була аналогічною попередній підгрупі (див. табл. 4.6).

Таблиця 4.6 Коефіцієнти кореляції між показниками ЗФСА, ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів при ГХ в поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу

Показник	Контрольна група n=25	Група ІІІ	
		Підгрупа ІІІ-А (заплановано корекцію Антралем) n=28	Підгрупа ІІІ-Б (заплановано корекцію Антралем) n=20
ЕІІ	-0,07	-0,63 p<0,001	-0,65 p<0,01
МСМ ₂₅₄	-0,14	-0,60 p<0,01	-0,68 p<0,01
МСМ ₂₈₀	-0,29	-0,70 p<0,001	-0,64 p<0,01
Глікований гемоглобін	0,18	-0,29 p>0,05	-0,16 p>0,05
Глюкоза натще	-0,04	0,23 p>0,05	0,24 p>0,05
Загальний холестерол	0,03	0,26 p>0,05	0,22 p>0,05
ХС ЛПВЩ	0,04	-0,20 p>0,05	-0,19 p>0,05
ХС ЛПНЩ	-0,03	-0,52 p<0,01	-0,53 p<0,05
Загальні ліпіди	-0,01	-0,30 p>0,05	-0,06 p>0,05
Триацилгліцероли	-0,17	-0,17 p>0,05	0,07 p>0,05

Примітка. p – достовірність кореляційного зв'язку.

ЗФСА у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу проявляє негативний кореляційний зв'язок середньої сили з показниками фракцій МСМ та рівнем ЕП. Також ЗФСА має середньої сили негативний зв'язок з ХС ЛПНЩ, окрім того проявляє слабкий негативний зв'язок з ХС ЛПВЩ і слабкий позитивний з показником загального холестеролу.

4.4 Порівняльний аналіз показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, ендогенної інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обмінів при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті і цукровому діабеті 2-го типу в різних поєднаннях

У хворих на ГХ без супутньої патології (група I) та всіх підгрупах запланованої корекції Антралем в обстежених на ГХ в поєднанні з НАСГ і ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу (підгрупи «А») показник ЕП відрізнявся статистично достовірно. Найбільш суттєвою була різниця між групою ГХ без супутньої патології та підгрупою «А» при ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу. Так в останній підгрупі ЕП був вищим на 43,2 % ($p < 0,001$). Дещо меншою була різниця між групою з ГХ без супутньої патології та підгрупою «А» з ГХ у поєднанні з НАСГ, відповідно на 28,0 % ($p < 0,01$) більше в останній. Найменшою спостерігалася відмінність між підгрупами «А» хворих на ГХ з супутніми НАСГ та з ГХ в поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу, де показник ЕП в останній підгрупі був більший на 11,8 % ($p < 0,01$).

Показники $МСМ_{254}$ та $МСМ_{280}$ також виявилися найбільшими в підгрупі «А» з ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу і значно відрізнялися від I групи та підгрупи II-A, відповідно на 41,8 % ($p < 0,001$) і 42,9 % ($p < 0,001$) вище порівняно з групою хворих на ГХ без супутньої патології та на 21,9 % ($p < 0,05$) і 28,0 % ($p < 0,001$) вище порівняно з підгрупою «А» пацієнтів з ГХ у поєднанні з НАСГ. Водночас, різниця між групою ГХ без супутніх захворювань і підгрупою «А» хворих на ГХ з супутнім НАСГ була менш суттєвою і становила 16,3 % ($p > 0,05$) та 11,6 % ($p > 0,05$) відповідно.

Рівень глікованого гемоглобіну був істотно вищий в підгрупі «А» в хворих з ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу і суттєво відрізнявся від групи ГХ без супутньої патології – на 25,6 % ($p < 0,001$) та на 21,6 % ($p < 0,001$) від пацієнтів на ГХ в поєднанні з НАСГ. Відмінність між I групою і II-A підгрупою становила лише 3,3 % ($p > 0,05$).

Аналогічною була відмінність і по рівню глюкози натще. Так, показник практично не відрізнявся між групою ГХ без супутньої патології та підгрупою «А» при ГХ у поєднанні з НАСГ ($p > 0,05$). Водночас, у підгрупі «А» з ГХ в поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу цей показник перевищував I групу на 39,2 % ($p < 0,001$), а підгрупу II-A на 40,5 % ($p < 0,001$).

У групі хворих на ГХ без супутньої патології рівень загального холестеролу був найнижчий, а ХС ЛПВЩ – найвищий. Різниця між підгрупою «А» хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ становила відповідно 11,5 % ($p < 0,001$) та 18,7 % ($p < 0,001$), а між підгрупою «А» з ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу – 15,7 % ($p < 0,001$) і 25,8 % ($p < 0,001$). Різниця між двома останніми підгрупами була суттєво меншою порівняно з першою групою. Так, показник загального холестеролу був вищим в підгрупі III-A на 3,7 % ($p > 0,05$), а рівень ХС ЛПВЩ нижчим на 8,8 % ($p > 0,05$).

Показник рівня ХС ЛПНЩ виявився найвищим у підгрупі хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу, а найнижчим у пацієнтів з ГХ без супутньої патології. Різниця між I групою та III-A підгрупою становила 37,1 % ($p < 0,001$). Водночас, результат у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ (підгрупа «А») показав середній результат. Відмінність між I групою становила 16,2 % ($p < 0,001$), а III-A підгрупою – 17,9 % ($p < 0,001$). Усі відмінності за даним показником виявилися статистично достовірними.

Рівень загальних ліпідів і триацилгліцеролів був найвищим у підгрупі «А» хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу та суттєво відрізнявся від I групи на 18,7 % ($p < 0,001$) і 13,5 % ($p < 0,001$), а від підгрупи II-A на 15,0 % ($p < 0,001$) та 8,8 % ($p < 0,05$) відповідно. Варто зазначити, що між I групою і II-A підгрупою статистично вірогідної відмінності не виявлено, однак у хворих з ГХ

у поєднанні з НАСГ результат за обома показниками був вищим лише на 3,2 % ($p>0,05$) і 4,6 % ($p>0,05$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Порівняння змін показників ЗФСА, ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів у групі хворих на ГХ без супутньої патології та підгрупах запланованої корекції у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу ($M\pm m$)

Показник	Група I n=28	Підгрупа II-A (заплановано корекцію Антралем) n=29	Підгрупа III-A (заплановано корекцію Антралем) n=28
ЗФСА, г/л	45,85 ± 1,053	41,35 ± 0,649 $p_1<0,01$	38,3 ± 0,915 $p_1<0,001, p_2<0,05$
ЕІ, %	33,1 ± 2,25	42,39 ± 1,112 $p_1<0,01$	47,4 ± 1,373 $p_1<0,001, p_2<0,01$
МСМ ₂₅₄ , ум. од.	0,17 ± 0,008	0,2 ± 0,014 $p_1>0,05$	0,25 ± 0,013 $p_1<0,001, p_2<0,05$
МСМ ₂₈₀ , ум. од.	0,33 ± 0,014	0,37 ± 0,011 $p_1>0,05$	0,48 ± 0,015 $p_1<0,001, p_2<0,01$
Глікований гемоглобін, %	5,44 ± 0,088	5,62 ± 0,081 $p_1>0,05$	6,84 ± 0,171 $p_1<0,001, p_2<0,001$
Глюкоза натще, ммоль/л	5,25 ± 0,1	5,2 ± 0,109 $p_1>0,05$	7,3 ± 0,093 $p_1<0,001, p_2<0,001$
Загальний холестерол, ммоль/л	6,24 ± 0,109	6,96 ± 0,098 $p_1<0,001$	7,21 ± 0,096 $p_1<0,001, p_2>0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 ± 0,017	1,03 ± 0,016 $p_1<0,001$	0,94 ± 0,039 $p_1<0,001, p_2>0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,32 ± 0,098	5,02 ± 0,109 $p_1<0,001$	5,92 ± 0,106 $p_1<0,001, p_2<0,001$
Загальні ліпіди, ммоль/л	7,22 ± 0,144	7,45 ± 0,138 $p_1>0,05$	8,57 ± 0,11 $p_1<0,001, p_2<0,001$
Триацилгліцероли, ммоль/л	2,24 ± 0,045	2,34 ± 0,048 $p_1>0,05$	2,54 ± 0,061 $p_1<0,001, p_2<0,05$
Примітка. p_1 – достовірність відмінностей щодо групи I; p_2 – достовірність відмінностей щодо підгрупи II-A.			

У підгрупах без запланованої корекції (II-B та III-B) спостерігалася схожа картина. Істотної різниці відмінностей розглянутих показників порівняно з

підгрупами «А» не виявлено. Однак, на відміну від попередньої підгрупи спостерігалася відмінність показників глікованого гемоглобіну на 9,5 % ($p < 0,05$) між групою ГХ без супутньої патології та підгрупою «Б» при ГХ у поєднанні з НАСГ (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Порівняння змін показників ЗФСА, ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів у групі хворих на ГХ без супутньої патології та підгрупах без запланованої корекції у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу ($M \pm m$)

Показники	Група І n=28	Підгрупа II-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=21	Підгрупа III-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=20
ЗФСА, г/л	45,85 ± 1,053	41,02 ± 0,702 $p_1 < 0,01$	38,72 ± 0,945 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
ЕІ, %	33,1 ± 2,25	43,03 ± 1,233 $p_1 < 0,01$	47,08 ± 1,677 $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$
МСМ ₂₅₄ , ум. од.	0,17 ± 0,008	0,21 ± 0,017 $p_1 > 0,05$	0,23 ± 0,017 $p_1 < 0,05, p_2 > 0,05$
МСМ ₂₈₀ , ум. од.	0,33 ± 0,014	0,39 ± 0,014 $p_1 > 0,05$	0,56 ± 0,018 $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
Глікований гемоглобін, %	5,44 ± 0,088	5,8 ± 0,096 $p_1 < 0,01$	6,91 ± 0,207 $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
Глюкоза натще, ммоль/л	5,25 ± 0,1	4,95 ± 0,134 $p_1 > 0,05$	7,1 ± 0,108 $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
Загальний холестерол, ммоль/л	6,24 ± 0,109	7,03 ± 0,11 $p_1 < 0,001$	7,17 ± 0,089 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 ± 0,017	1,07 ± 0,018 $p_1 < 0,001$	0,97 ± 0,052 $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,32 ± 0,098	4,95 ± 0,139 $p_1 < 0,001$	5,99 ± 0,12 $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
Загальні ліпіди, ммоль/л	7,22 ± 0,144	7,2 ± 0,164 $p_1 > 0,05$	8,72 ± 0,121 $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
Триацилгліцероли, ммоль/л	2,24 ± 0,045	2,37 ± 0,053 $p_1 > 0,05$	2,74 ± 0,079 $p_1 < 0,001, p_2 < 0,01$
Примітка. p_1 – достовірність відмінностей щодо групи І; p_2 – достовірність відмінностей щодо підгрупи II-Б.			

Водночас, суттєвої відмінності за показником MCM_{254} між підгрупами «Б» ГХ у поєднанні з НАСГ та ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу виявлено не було, тоді як у підгрупі запланованої корекції вона мала місце.

При аналізі кореляційних зв'язків ЗФСА з показниками ЕІ у групі I та підгрупах із запланованою корекцією Антралем груп II та III (підгрупи II-A та III-A) до лікування встановлено, що при всіх патологічних станах спостерігався негативний кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем ЕІ та MCM_{280} , які у підгрупах «А» з ГХ у поєднанні з НАСГ та ГХ з НАСГ і ЦД 2-го типу показали статистично значущий результат і відповідно ЕІ становив – ($r = -0,46, p < 0,05$) та ($r = -0,63, p < 0,001$) і MCM_{280} – ($r = -0,41, p < 0,05$) та ($r = -0,60, p < 0,001$). Варто підмітити, що у групі хворих з ГХ без супутньої патології сила зв'язку з ЕІ була статистично недостовірною і суттєво нижчою, ніж в інших двох підгрупах, а у показника MCM_{280} майже не спостерігалась. Аналогічна картина була і з показником MCM_{254} у двох підгрупах – ($r = -0,48, p < 0,01$), ($r = -0,60, p < 0,01$), тоді як у групі ГХ без супутньої патології кореляційний зв'язок з рівнем ЗФСА цього показника практично був відсутній. Найвища сила зв'язків за трьома показниками виявилась у підгрупі «А» з ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу.

При порівнянні кореляційних зв'язків ЗФСА і показників вуглеводного обміну статистично значущих кореляцій не спостерігалось при жодному з досліджуваних патологічних станів. У обстежених групі I та обох підгруп «А» виявився слабкий негативний зв'язок з рівнем глікованого гемоглобіну. У підгрупі II-A пацієнтів з ГХ у поєднанні з НАСГ сила зв'язку була дещо меншою порівняно з групою I та підгрупою III-A. Що стосується кореляцій показника глюкози натще, то статистично достовірних зв'язків, аналогічно попередньому показнику не було виявлено, спостерігалися слабкі позитивні зв'язки у групі I та підгрупі III-A, окрім підгрупи II-A, де проявився незначний негативний зв'язок.

Порівняльний аналіз показників ліпідного обміну, показав наявність статистично достовірного негативного кореляційного зв'язку середньої сили

ЗФСА з рівнем ХС ЛПНЩ ($r = -0,52, p < 0,01$) у підгрупі III-A хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу. В I групі та підгрупі II-A значущих кореляцій за цим показником не спостерігалось.

Показник рівня загального холестеролу проявив негативний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,38, p > 0,05$) у групі ГХ без супутньої патології, однак він виявився статистично недостовірним. У підгрупах II-A та III-A цей зв'язок був слабким і на відміну від попередньої групи позитивним, проте також недостовірним (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 Порівняння коефіцієнтів кореляцій між показниками ЗФСА, ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів у групі ГХ без супутньої патології та у підгрупах запланованої корекції при ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу

Показники	Група I n=28	Підгрупа II-A (заплановано корекцію Антралем) n=29	Підгрупа III-A (заплановано корекцію Антралем) n=28
ЕІ	-0,33 p>0,05	-0,46 p<0,05	-0,63 p<0,001
МСМ ₂₅₄	0,01 p>0,05	-0,48 p<0,01	-0,60 p<0,01
МСМ ₂₈₀	-0,07 p>0,05	-0,41 p<0,05	-0,70 p<0,001
Глікований гемоглобін	-0,28 p>0,05	-0,14 p>0,05	-0,29 p>0,05
Глюкоза натще	0,17 p>0,05	-0,18 p>0,05	0,23 p>0,05
Загальний холестерол	-0,38 p>0,05	0,20 p>0,05	0,26 p>0,05
ХС ЛПВЩ	-0,19 p>0,05	0,02 p>0,05	-0,20 p>0,05
ХС ЛПНЩ	0,01 p>0,05	-0,06 p>0,05	-0,52 p<0,01
Загальні ліпіди	0,05 p>0,05	0,03 p>0,05	-0,30 p>0,05
Триацилгліцероли	0,07 p>0,05	-0,18 p>0,05	-0,17 p>0,05
Примітка. p – достовірність кореляційного зв'язку.			

Аналіз кореляцій за показником ХС ЛПВЩ виявив негативний зв'язок слабкої сили при всіх патологічних станах, окрім ГХ у поєднанні з НАСГ, де кореляцій не спостерігалось. Водночас, усі зв'язки виявилися статистично незначущими.

Рівень загальних ліпідів не показав суттєвих кореляцій з рівнем ЗФСА у всіх пацієнтів, окрім підгрупи «А» хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу, де спостерігався негативний зв'язок середньої сили, однак він також виявився статистично недостовірним.

Щодо кореляцій показника триацилгліцеролів, то у двох підгрупах «А» спостерігалися слабкі негативні зв'язки, які водночас не були статистично вірогідними. У групі ГХ без супутньої патології суттєвий кореляційний зв'язок з рівнем ЗФСА не спостерігався.

У підгрупах без запланованої корекції (II-Б та III-Б) аналіз кореляцій показників ЗФСА, ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів показав схожі результати з попередніми підгрупами. Однак за певними показниками спостерігалися деякі відмінності. Так, у підгрупі «Б» хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ спостерігалось деяке посилення кореляції за показником МСМ₂₅₄, а за показниками МСМ₂₈₀ та ЕІІ, навпаки, послаблення, в той же час за останніми двома показниками результат виявився статистично недостовірним. А також на відміну від іншої підгрупи проявився слабкий позитивний зв'язок із загальним холестеролом і слабкий негативний з загальними ліпідами. У підгрупі «Б» пацієнтів з ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу порівняно з попередньою підгрупою за показниками загальних ліпідів і триацилгліцеролів кореляцій не спостерігалось, водночас інші показники кореляцій суттєво не відрізнялись (табл. 4.10)

Отже, статистично значущих кореляцій ЗФСА у групі пацієнтів з ГХ без супутньої патології не було виявлено, водночас, найбільше їх було у групі з ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу (оскільки зміни в підгрупах «А» та «Б» були аналогічними, далі буде йти мова про групи загалом). Сила зв'язків за показниками ЕІ виявилася суттєво нижчою у I групі. За умов ГХ у поєднанні з

НАСГ і ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу ЗФСА корелювала практично зі всіма показниками ЕІ. У всіх групах із цими показниками ЗФСА корелювала негативно, а також з рівнем глікованого гемоглобіну. Найвищою сила зв'язків спостерігалась у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу.

Таблиця 4.10 Порівняння коефіцієнтів кореляції між показниками ЗФСА, ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів у групі ГХ без супутньої патології та у підгрупах без запланованої корекції при ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу

Показник	Група I n=28	Підгрупа II-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=21	Підгрупа III-Б (не заплановано корекцію Антралем) n=20
ЕІ	-0,33 p>0,05	-0,31 p>0,05	-0,65 p<0,01
МСМ ₂₅₄	0,01 p>0,05	-0,62 p<0,01	-0,68 p<0,01
МСМ ₂₈₀	-0,07 p>0,05	-0,38 p>0,05	-0,64 p<0,01
Глікований гемоглобін	-0,28 p>0,05	-0,09 p>0,05	-0,16 p>0,05
Глюкоза натще	0,17 p>0,05	-0,09 p>0,05	0,24 p>0,05
Загальний холестерол	-0,38 p>0,05	-0,04 p>0,05	0,22 p>0,05
ХС ЛПВЩ	-0,19 p>0,05	-0,05 p>0,05	-0,19 p>0,05
ХС ЛПНЩ	0,01 p>0,05	-0,02 p>0,05	-0,53 p<0,05
Загальні ліпіди	0,05 p>0,05	-0,22 p>0,05	-0,06 p>0,05
Триацилгліцероли	0,07 p>0,05	-0,27 p>0,05	0,07 p>0,05

Примітка. p – достовірність кореляційного зв'язку.

Інші показники у всіх групах мали слабкі зв'язки або взагалі їх не було, окрім ХС ЛПНЩ у групі ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу, де він показав суттєвий негативний кореляційний зв'язок середньої сили. Порівнявши

кореляційні зв'язки у групах ГХ у поєднанні з НАСГ та ГХ у поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу можна зазначити, що характер зв'язків між двома групами був схожий.

Аналіз результатів проведених досліджень дає підстави зробити такі висновки:

1. В умовах гіпертонічної хвороби без супутніх захворювань у сироватці крові виявлено статистично достовірне збільшення еритроцитарного індексу інтоксикації, вмісту молекул середньої маси 254 нм та 280 нм, глікованого гемоглобіну, глюкози натще, які, проте, залишались у межах фізіологічних норм. Відмічено суттєві зміни показників ліпідного обміну – збільшення вмісту холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, загального холестеролу, загальних ліпідів, триацилгліцеролів і зменшення – холестеролу ліпопротеїнів високої щільності. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну не проявляла значних кореляційних зв'язків із зазначеними показниками.

2. При поєднанні гіпертонічної хвороби з неалкогольним стеатогепатитом виникали суттєві зміни в ліпідному обміні – статистично достовірне збільшення в сироватці крові вмісту холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, загального холестеролу, загальних ліпідів, триацилгліцеролів і зменшення рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, також істотні зміни рівня ендогенної інтоксикації – збільшення еритроцитарного індексу інтоксикації, концентрації молекул середньої маси з довжиною хвилі 254 нм і 280 нм та дещо менші зміни вуглеводного обміну – збільшення вмісту глікованого гемоглобіну та глюкози натще. При цьому виникали зворотні кореляційні зв'язки середньої сили зв'язувальної функції сироваткового альбуміну з еритроцитарним індексом інтоксикації, вмістом молекул середньої маси з довжиною хвилі 254 нм та 280 нм. Окрім того, проявлялися слабкі зв'язки зв'язувальної функції сироваткового альбуміну і рівнів глікованого гемоглобіну, глюкози натще та триацилгліцеролів.

3. Під впливом гіпертонічної хвороби у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу порівняно з групою здорових осіб (контроль) виникали статистично достовірні зміни у всіх досліджуваних показниках, зокрема збільшення рівня холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, загального холестеролу, загальних ліпідів, триацилгліцеролів і зменшення рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності. Водночас, мало місце підвищення еритроцитарного індексу інтоксикації, вмісту молекул середньої маси з довжиною хвилі 254 нм і 280 нм, а також суттєві зміни вуглеводного обміну – підвищення вмісту глікованого гемоглобіну та глюкози натще. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу проявляла зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з показниками фракцій молекул середньої маси та еритроцитарним індексом інтоксикації. Також виявлено зворотну кореляцію середньої сили з концентрацією ліпопротеїнів низької щільності, окрім того, мав місце зворотний слабкий зв'язок з вмістом ліпопротеїнів високої щільності та слабкий прямий з показником загального холестеролу.

4. При порівнянні вказаних показників ендогенної інтоксикації встановлено, що незначні зміни відбулися в групі хворих з гіпертонічною хворобою без супутніх захворювань, більш вираженими вони були в групі, де гіпертонічна хвороба поєднувалась із неалкогольним стеатогепатитом і найбільші в групі, в якій гіпертонічна хвороба перебігала з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу. Показники вуглеводного обміну також найбільш істотно відрізнялись у групі хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу.

5. При аналізі кореляційних зв'язків зв'язувальної функції сироваткового альбуміну з показниками ендогенної інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обміну між вказаними трьома групами хворих встановлено, що статистично значущих зв'язків при гіпертонічній хворобі без супутньої

патології не було, водночас найбільше достовірних зв'язків спостерігалось за поєднання з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу. За умов поєднання гіпертонічної хвороби з неалкогольним стеатогепатитом або з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу показник зв'язувальної функції сироваткового альбуміну корелював зі всіма показниками ендогенної інтоксикації. В обох групах поєднаної патології з даними показниками він корелював негативно. Найвищою сила зв'язків спостерігалась в останній групі. У жодній з досліджуваних груп з показниками вуглеводного і ліпідного обмінів істотних кореляцій виявлено не було, окрім групи хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу, де рівень ліпопротеїдів низької щільності показав статистично достовірний непрямий кореляційний зв'язок середньої сили.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [1, 26, 29].

РОЗДІЛ 5
КОРЕКЦІЯ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СИРОВАТКОВОГО
АЛЬБУМІНУ АНТРАЛЕМ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ В
ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ І
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

5.1 Корекція зв'язувальної функції сироваткового альбуміну препаратом Антраль в умовах гіпертонічної хвороби в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом

Для виконання цього підрозділу досліджень хворих групи II, які мали ГХ із супутнім НАСГ, розділено на дві підгрупи – II-A (отримували базову терапію ГХ та додатково Антраль по 200 мг 3 рази на добу протягом 60 діб), II-B отримували лише базову терапію ГХ. Контрольну групу склали 25 здорових осіб.

У групі пацієнтів з ГХ у поєднанні з НАСГ після корекції Антралем спостерігали збільшення ЗФСА порівняно з підгрупою без корекції на 13,0 % ($p < 0,001$). Також суттєвих змін зазнали показники білкового обміну. Так, рівень загального білка збільшився на 7,6 % ($p < 0,05$), а вміст альбуміну на 8,9 % ($p < 0,05$), водночас, рівень глобулінів, навпаки, зменшився на 9,3 % ($p > 0,05$), відповідно, істотно зріс і альбуміно-глобуліновий коефіцієнт – на 20,1 % ($p < 0,05$). За показниками загального білка і глобулінів результати практично сягнули рівня контролю ($p > 0,05$).

Істотні відмінності порівняно з підгрупою без корекції мали також показники функції печінки. Найсуттєвіші зміни відбулись із показниками активності амінотрансфераз, відповідно активність АлАТ знизилась на 35,4 % ($p < 0,001$), а АсАТ – на 34,3 % ($p < 0,001$). У меншій мірі, проте також статистично достовірно, зменшилася активність ЛФ – на 11,0 % ($p < 0,001$). Порівняно з показниками до корекції значення ТП на фоні прийому Антралю зменшилося на 8,9 % ($p < 0,05$). Аналогічної зміни зазнав і рівень загального

білірубину, який був менший на 7,8 % ($p > 0,05$) від підгрупи без лікування, хоча відмінність від рівня до лікування була значущою – 7,1 % ($p < 0,05$). Активність ГГТ також зменшилася на 9,2 %, проте статистично недостовірно. У підгрупі без корекції не відбулося суттєвих змін за жодним показником, окрім ТП, який був достовірно нижчим на 7% ($p < 0,05$) від початкового показника (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Динаміка змін ЗФСА та біохімічних показників крові у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ при корекції Антралем ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група n=25	Група II	
		підгрупа II-А (проведено корекцію Антралем) n=27	підгрупа II-Б (не проведено корекцію Антралем) n=21
ЗФСА, г/л	48,44 ± 1,33	46,05 ± 0,849 $p_1 < 0,001$	40,77 ± 0,715 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,001$
Загальний білок, г/л	74,4 ± 1,441	73,47 ± 1,028 $p_1 < 0,01$	68,25 ± 1,563 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,05$
Концентрація альбуміну, %	59,14 ± 1,997	56,12 ± 1,044 $p_1 < 0,05$	51,54 ± 1,187 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,05$
Концентрація глобулінів, %	39,68 ± 1,997	39,66 ± 1,062 $p_1 < 0,05$	43,75 ± 1,224 $p_2 > 0,05, p_3 > 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	1,49 ± 0,175	1,42 ± 0,069 $p_1 < 0,01$	1,18 ± 0,064 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,05$
АлАТ, Од/л	25,26 ± 1,948	28,9 ± 1,663 $p_1 < 0,001$	44,73 ± 0,692 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,001$
АсАТ, Од/л	22,86 ± 1,285	30,11 ± 1,42 * $p_1 < 0,001$	45,83 ± 2,214 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,001$
ГГТ, Од/л	12,23 ± 1,686	35,71 ± 1,765 * $p_1 > 0,05$	39,32 ± 0,406 * $p_2 > 0,05, p_3 > 0,05$
ТП, Од/л	2,79 ± 0,126	3,56 ± 0,167 * $p_1 < 0,05$	3,59 ± 0,077 * $p_2 < 0,05, p_3 > 0,05$
ЛФ, Од/л	54,3 ± 1,702	87,86 ± 1,41 * $p_1 < 0,001$	98,67 ± 2,632 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,001$
Загальний білірубін, ммоль/л	12,36 ± 0,929	17,12 ± 0,498 * $p_1 < 0,05$	18,55 ± 0,596 * $p_2 > 0,05, p_3 > 0,05$

Примітка 1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні ($p < 0,05$).
Примітка 2. p_1 – достовірність відмінностей між показниками до корекції і після 60 днів корекції у підгрупі з корекцією; p_2 – достовірність відмінностей між показниками через 60 днів у підгрупі без проведеної корекції; p_3 – достовірність відмінностей між підгрупами.

Аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА з іншими біохімічними показниками виявив, що на тлі прийому Антралю виникав суттєвий позитивний кореляційний зв'язок з рівнем загального білка ($r = 0,84$, $p < 0,001$), а також статистично значущий позитивний зв'язок середньої сили з рівнем альбуміну ($r = 0,70$, $p < 0,001$) та негативний з рівнем глобулінів ($r = -0,66$, $p < 0,001$), однак жоден з показників достовірно не відрізнявся від підгрупи без корекції (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Коефіцієнти кореляції ЗФСА з біохімічними показниками у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ при корекції Антралем

Показник	Контрольна група n=25	Група II	
		підгрупа II-А (проведено корекцію Антралем) n=27	підгрупа II-Б (не проведено корекцію Антралем) n=21
Загальний білок	0,52 $p_1 < 0,01$	0,84 $p_1 < 0,001$	0,68 $p_1 < 0,01$, $p_2 > 0,05$
Концентрація альбуміну	0,68 $p_1 < 0,001$	0,70 $p_1 < 0,001$	0,70 $p_1 < 0,01$, $p_2 > 0,05$
Концентрація глобулінів	-0,68 $p_1 < 0,001$	-0,66 $p_1 < 0,001$	-0,74 $p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	0,69 $p_1 < 0,001$	0,67 $p_1 < 0,001$	0,72 $p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$
АлАТ	-0,40 $p_1 < 0,05$	-0,42 $p_1 < 0,05$	-0,28 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$
АсАТ	0,15 $p_1 > 0,05$	-0,55 $p_1 < 0,01$	-0,09 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$
ГГТ	0,28 $p_1 > 0,05$	-0,58 $p_1 < 0,01$	0,40 $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$
ТП	0,31 $p_1 > 0,05$	-0,38 $p_1 > 0,05$	-0,20 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$
ЛФ	-0,08 $p_1 > 0,05$	-0,47 $p_1 < 0,05$	-0,27 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$
Загальний білірубін	0,17 $p_1 > 0,05$	-0,20 $p_1 > 0,05$	-0,02 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність коефіцієнта кореляції; p_2 – достовірність відмінностей між коефіцієнтами кореляції обох підгруп.

Показник кореляції ЗФСА з ГГТ виявив значущий негативний зв'язок середньої сили ($r = -0,58, p < 0,01$), який достовірно був відмінний від осіб без корекції, де цей зв'язок був позитивним. Також, спостерігалися негативні зв'язки середньої сили з показниками АлАТ ($r = -0,42, p < 0,05$), АсАТ ($r = -0,55, p < 0,01$) та ЛФ ($r = -0,47, p < 0,05$), які на відміну від підгрупи без лікування виявились статистично достовірними, проте, ймовірної відмінності між підгрупами не спостерігали.

Отже, застосування препарату Антраль у хворих на ГХ в поєднанні з НАСГ супроводжувалося суттєвим покращенням ЗФСА, а також нормалізацією вмісту загального білка, альбуміну та глобулінів у сироватці крові, вміст яких практично досягав рівня контролю. Окрім цього, на тлі застосування препарату спостерігалися зміни показників АлАТ, АсАТ, ТП, ЛФ та рівня загального білірубіну, які хоч і не сягнули рівня здорових осіб, проте суттєво наблизились до них.

5.2 Особливості змін зв'язувальної функції сироваткового альбуміну за умов корекції препаратом Антраль при гіпертонічній хворобі в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу

Для виконання цього підрозділу досліджень хворих групи III, які мали ГХ із супутнім НАСГ та ЦД 2-го типу, розділено на дві підгрупи – III-A (отримували базову терапію ГХ та додатково Антраль по 200 мг 3 рази на добу протягом 60 діб), III-B отримували лише базову терапію ГХ. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб.

На тлі прийому Антралю у групі хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу в підгрупі, де проводилася корекція, спостерігалось збільшення ЗФСА на 11,6 % ($p < 0,05$) порівняно з підгрупою без корекції (табл 5.3).

Також відмічались істотні зміни в білковому обміні, а саме, збільшення рівня загального білка сироватки крові та вмісту альбуміну на 9,4 % ($p < 0,05$) та

11,8 % ($p < 0,05$) відповідно, обидві відмінності порівняно з особами, яким не проводилась корекція виявилися статистично вірогідними.

Таблиця 5.3 – Динаміка змін ЗФСА та біохімічних показників крові у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу при корекції Антралем ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група n=25	Група III	
		підгрупа III-A (проведено корекцію Антралем) n=27	підгрупа III-B (не проведено корекцію Антралем) n=20
ЗФСА, г/л	48,44 ± 1,33	42,97 ± 1,224 * $p_1 < 0,05$	38,5 ± 0,939 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,05$
Загальний білок, г/л	74,4 ± 1,441	73,07 ± 1,422 $p_1 < 0,05$	66,79 ± 2,021 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,05$
Концентрація альбуміну, %	59,14 ± 1,997	55,71 ± 1,415 $p_1 < 0,05$	49,82 ± 2,545 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,05$
Концентрація глобулінів, %	39,68 ± 1,997	39,81 ± 1,436 $p_1 < 0,05$	45,25 ± 2,525 $p_2 > 0,05, p_3 > 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	1,49 ± 0,175	1,4 ± 0,099 $p_1 > 0,05$	1,10 ± 0,149 $p_2 > 0,05, p_3 > 0,05$
АлАТ, Од/л	25,26 ± 1,948	32,41 ± 1,363 * $p_1 < 0,001$	44,48 ± 1,07 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,001$
АсАТ, Од/л	22,86 ± 1,285	32,83 ± 2,279 * $p_1 < 0,001$	47,13 ± 1,14 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,001$
ГГТ, Од/л	12,23 ± 1,686	39,61 ± 1,479 * $p_1 > 0,05$	42,16 ± 0,916 * $p_2 > 0,05, p_3 > 0,05$
ТП, Од/л	2,79 ± 0,126	3,81 ± 0,2 * $p_1 < 0,01$	4,86 ± 0,296 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,05$
ЛФ, Од/л	54,3 ± 1,702	92,41 ± 1,905 * $p_1 < 0,001$	110 ± 1,742 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,001$
Загальний білірубін, ммоль/л	12,36 ± 0,929	18,2 ± 0,732 * $p_1 < 0,01$	21,76 ± 0,943 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,01$

Примітка 1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні ($p < 0,05$).
Примітка 2. p_1 – достовірність відмінностей між показниками до корекції і після 60 днів корекції у підгрупі з корекцією; p_2 – достовірність відмінностей між показниками через 60 днів у підгрупі без проведеної корекції; p_3 – достовірність відмінностей між підгрупами.

Водночас, зменшився вміст глобулінів сироватки крові – на 12,0 % ($p > 0,05$), однак результат був статистично недостовірний. Варто зазначити, що

порівняно з показниками в цій підгрупі перед корекцією відмінність виявилась достовірною і становила 10,6 % ($p < 0,05$). Відповідно відрізнявся й альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, який був більший на 27,1 % ($p > 0,05$), проте, також статистично недостовірно. Усі білкові фракції не показали статистичної відмінності порівняно з групою контролю і практично сягнули рівня здорових осіб.

Майже усі показники функції печінки показали статистично достовірну відмінність порівняно з пацієнтами, яким не проводилася корекція Антралем. Найсуттєвіша відмінність спостерігалась із показниками активності амінотрансфераз. Активність АлАТ та АсАТ була менша на 27,1 % ($p < 0,001$) та 30,3 % ($p < 0,001$) відповідно. Також зменшилися показники ТП, ЛФ та загального білірубіну, відповідно на 21,7 % ($p < 0,05$), 16,0 % ($p < 0,001$) та 16,4 % ($p < 0,01$). Дещо меншою була активність ГГТ – на 6,0 % ($p > 0,05$).

У підгрупі без корекції Антралем не відбулось істотних змін жодного показника.

При аналізі кореляційних зв'язків ЗФСА з біохімічними показниками було виявлено, що на тлі лікування препаратом Антраль виникали статистично достовірні сильні кореляційні зв'язки практично зі всіма показниками фракцій білка (табл. 5.4). Так, спостерігався позитивний зв'язок з рівнем загального білка ($r = 0,76$, $p < 0,001$), вмістом альбуміну ($r = 0,81$, $p < 0,001$) та альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом ($r = 0,78$, $p < 0,001$), а також негативний з вмістом глобулінів ($r = -0,81$, $p < 0,001$). Варто зазначити, що порівняно з підгрупою без корекції, де спостерігалися кореляції середньої сили зв'язки були сильніші, однак, ця відмінність була недостовірною.

Аналіз кореляцій ЗФСА з показниками печінкових проб встановив наявність у хворих, яким проводилась корекція препаратом Антраль сильних негативних зв'язків з показниками ГГТ ($r = -0,74$, $p < 0,001$) та ЛФ ($r = -0,71$, $p < 0,001$), а також негативних кореляцій середньої сили з показниками АлАТ ($r = -0,61$, $p < 0,01$), АсАТ ($r = -0,60$, $p < 0,01$), ТП ($r = -0,68$, $p < 0,01$) та загальним білірубіном ($r = -0,37$, $p > 0,05$), однак остання виявилась статистично

недостовірною. Порівняно з підгрупою без корекції кореляційні зв'язки з АсАТ та ГГТ були суттєво сильніші, відмінність виявилась статистично значущою (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Коефіцієнти кореляції ЗФСА з біохімічними показниками у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу при корекції Антралем

Показник	Контрольна група n=25	Група III	
		підгрупа III-А (проведено корекцію Антралем) n=27	підгрупа III-Б (не проведено корекцію Антралем) n=20
Загальний білок	0,52 $p_1 < 0,01$	0,76 $p_1 < 0,001$	0,62 $p_1 < 0,01, p_2 > 0,05$
Концентрація альбуміну	0,68 $p_1 < 0,001$	0,81 $p_1 < 0,001$	0,55 $p_1 < 0,05, p_2 > 0,05$
Концентрація глобулінів	-0,68 $p_1 < 0,001$	-0,81 $p_1 < 0,001$	-0,54 $p_1 < 0,05, p_2 > 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	0,69 $p_1 < 0,001$	0,78 $p_1 < 0,001$	0,58 $p_1 < 0,01, p_2 > 0,05$
АлАТ	-0,40 $p_1 < 0,05$	-0,61 $p_1 < 0,01$	-0,12 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
АсАТ	0,15 $p_1 > 0,05$	-0,60 $p_1 < 0,01$	-0,09 $p_1 > 0,05, p_2 < 0,05$
ГГТ	0,28 $p_1 > 0,05$	-0,74 $p_1 < 0,001$	-0,13 $p_1 > 0,05, p_2 < 0,05$
ТП	0,31 $p_1 > 0,05$	-0,68 $p_1 < 0,001$	-0,24 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
ЛФ	-0,08 $p_1 > 0,05$	-0,71 $p_1 < 0,001$	-0,66 $p_1 < 0,01, p_2 > 0,05$
Загальний білірубін	0,17 $p_1 > 0,05$	-0,37 $p_1 > 0,05$	0,07 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
Примітка. p_1 – достовірність коефіцієнта кореляції; p_2 – достовірність відмінностей між коефіцієнтами кореляцій обох підгруп.			

Посилення спостерігалось також і за показниками АлАТ, ТП та загальним білірубіном, однак результат виявився недостовірним. Кореляція за показником ЛФ між обома підгрупами відрізнялась не суттєво, також варто зазначити, що в підгрупі без корекції достовірним виявився лише цей зв'язок.

Кореляційні зв'язки у підгрупі без корекції протягом 60 днів не зазнали суттєвих змін.

Отже, при застосуванні препарату Антраль у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу відбувається суттєве покращення ЗФСА, а також нормалізація вмісту загального білка, альбуміну та глобулінів у сироватці крові, вміст яких практично сягав рівня контролю. Окрім цього, на тлі застосування препарату відбувались істотні зміни показників АЛАТ, АсАТ, ТП, ЛФ та рівня загального білірубіну, які хоч і не сягнули рівня здорових осіб, проте суттєво наблизились до них. Це може свідчити про позитивний вплив препарату Антраль на функцію печінки та її білково-синтезуючу здатність.

5.3 Динаміка показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації, вуглеводного і ліпідного обмінів при корекції препаратом Антраль в умовах гіпертонічної хвороби у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом

У групі пацієнтів з ГХ у поєднанні з НАСГ після корекції Антралем спостерігалось зниження інтенсивності ЕІ. Так, на тлі застосування препарату порівняно з пацієнтами без корекції статистично вірогідно знижувався показник ЕІ на 23,0 % ($p < 0,001$) та MCM_{280} на 19,9 % ($p < 0,001$). Найсуттєвіших змін зазнав показник вмісту фракцій MCM_{254} , який став меншим на 27,2 % ($p < 0,01$) і досягнув рівня контрольної групи. Не відрізнявся від групи здорових осіб і показник MCM_{280} , а рівень ЕІ суттєво наблизився до них.

На відміну від рівня ЕІ показники вуглеводного обміну не зазнали істотних змін. Вміст глікованого гемоглобіну і глюкози натще у сироватці крові практично не відрізнявся від пацієнтів, яким не проводилося лікування. Детально опис змін показників можна розглянути в таблиці 5.5.

При лікуванні препаратом порівняно з пацієнтами без корекції рівень ХС ЛПВЩ був вищий на 21,8 % ($p < 0,001$), а вміст ХС ЛПНЩ, навпаки, нижчий на 11,2 % ($p < 0,01$). Також незначно нижчими були рівні загального холестеролу

та триацилгліцеролів, відповідно на 4,5 % ($p > 0,05$) та 4,4 % ($p > 0,05$). Варто зазначити, що порівняно з рівнем до застосування препарату за останніми двома показниками відмінність була статистично вірогідною і становила 6,6 % ($p < 0,05$) і 10,3% ($p < 0,05$).

Таблиця 5.5 – Динаміка змін ЗФСА та показників ендогенної інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обмінів при корекції препаратом Антраль у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група n=25	Група II	
		підгрупа II-А (проведено корекцію Антралем) n=27	підгрупа II-Б (не проведено корекцію Антралем) n=21
ЗФСА, г/л	48,44 ± 1,33	46,05 ± 0,849 $p_1 < 0,001$	40,77 ± 0,715 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,001$
ЕП, %	27,6 ± 1,198	33,52 ± 1,78 * $p_1 < 0,001$	43,52 ± 1,142 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,001$
МСМ ₂₅₄ , ум. од.	0,14 ± 0,006	0,15 ± 0,014 $p_1 < 0,01$	0,21 ± 0,018 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,01$
МСМ ₂₈₀ , ум. од.	0,28 ± 0,012	0,31 ± 0,013 $p_1 < 0,001$	0,38 ± 0,013 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,001$
Глікований гемоглобін, %	5,01 ± 0,08	5,57 ± 0,089 * $p_1 > 0,05$	5,5 ± 0,099 * $p_2 < 0,05, p_3 > 0,05$
Глюкоза натще, ммоль/л	4,6 ± 0,102	5,05 ± 0,153 $p_1 > 0,05$	5,14 ± 0,118 * $p_2 > 0,05, p_3 > 0,05$
Загальний холестерол, ммоль/л	4,61 ± 0,116	6,5 ± 0,144 * $p_1 < 0,05$	6,8 ± 0,117 * $p_2 > 0,05, p_3 > 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 ± 0,04	1,22 ± 0,04 * $p_1 < 0,001$	1,0 ± 0,029 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,001$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,52 ± 0,067	4,49 ± 0,144 * $p_1 < 0,01$	5,06 ± 0,138 * $p_2 > 0,05, p_3 < 0,01$
Загальні ліпіди, ммоль/л	5,11 ± 0,098	7,21 ± 0,154 * $p_1 > 0,05$	7,31 ± 0,181 * $p_2 > 0,05, p_3 > 0,05$
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,55 ± 0,046	2,1 ± 0,056 * $p_1 < 0,01$	2,2 ± 0,06 * $p_2 < 0,05, p_3 > 0,05$

Примітка 1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні ($p < 0,05$).
Примітка 2. p_1 – достовірність відмінностей між показниками до корекції і після 60 днів корекції у підгрупі з корекцією; p_2 – достовірність відмінностей між показниками через 60 днів у підгрупі без проведеної корекції; p_3 – достовірність відмінностей між підгрупами.

При аналізі кореляційних зв'язків між ЗФСА і показниками ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ в поєднанні з НАСГ, яким проводилась корекція Антралем, було встановлено наявність статистично достовірних негативних кореляційних зв'язків з ЕІ ($r = -0,62$, $p < 0,01$) та МСМ₂₈₀ ($r = -0,64$, $p < 0,001$), які порівняно з пацієнтами без лікування змінилися з негативного слабкого на середньої сили, а також наявність негативного кореляційного зв'язку з показником фракцій МСМ₂₅₄ ($r = -0,76$, $p < 0,001$), який також посилювався з середньої сили на сильний. Однак відмінності між підгрупами виявилися недостовірними.

Істотних змін кореляцій за показниками обміну глюкози не відбулося. Після корекції виник слабкий кореляційний зв'язок ЗФСА з глікованим гемоглобіном, який був статистично недостовірним. У хворих, яким лікування не проводилось за цим показником, кореляцій не виявлено. З показником глюкози натще спостерігалася слабка і негативна кореляція за вектором, приблизно на тому ж рівні, що і в підгрупі без корекції.

Із показниками ліпідного обміну середньої сили достовірною кореляцією спостерігалась лише за показником ХС ЛПВЩ, яка змінила вектор з позитивного на негативний ($p < 0,05$). Змінили вектор також і зв'язки ЗФСА з загальними ліпідами та триацилгліцеридами з негативного на позитивний, однак ці кореляції виявилися слабкими і статистично недостовірними. Було відмічено появу зв'язку середньої сили з показником ХС ЛПНЩ, тоді як з загальним холестеролом кореляція зникла.

Детально опис усіх кореляційних зв'язків ЗФСА з досліджуваними показниками наведено в таблиці 5.6.

Таким чином, на тлі застосування Антралю у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ відбувалася нормалізація показників ЕІ, МСМ₂₅₄ та МСМ₂₈₀, які суттєво наблизилися до рівня здорових осіб, а у випадку з МСМ₂₅₄ практично досягнули його. При цьому посилювалися кореляційні зв'язки ЗФСА з цими показниками.

Таблиця 5.6 – Коефіцієнти кореляції ЗФСА з показниками ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ при корекції Антралем

Показник	Контрольна група n=25	Група II	
		підгрупа II-А (проведено корекцію Антралем) n=27	підгрупа II-Б (не проведено корекцію Антралем) n=20
ЕІ	-0,07 $p_1 > 0,05$	-0,62 $p_1 < 0,001$	-0,19 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
MCM ₂₅₄	-0,14 $p_1 > 0,05$	-0,76 $p_1 < 0,001$	-0,65 $p_1 < 0,01, p_2 > 0,05$
MCM ₂₈₀	-0,29 $p_1 > 0,05$	-0,64 $p_1 < 0,001$	-0,25 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
Глікований гемоглобін	0,18 $p_1 > 0,05$	0,14 $p_1 > 0,05$	0,03 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
Глюкоза натще	-0,04 $p_1 > 0,05$	-0,25 $p_1 > 0,05$	-0,33 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
Загальний холестерол	0,03 $p_1 > 0,05$	0,03 $p_1 > 0,05$	0,23 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
ХС ЛПВЩ	0,04 $p_1 > 0,05$	-0,35 $p_1 < 0,05$	0,38 $p_1 > 0,05, p_2 < 0,05$
ХС ЛПНЩ	-0,03 $p_1 > 0,05$	-0,31 $p_1 > 0,05$	-0,01 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
Загальні ліпіди	-0,01 $p_1 > 0,05$	0,10 $p_1 > 0,05$	-0,19 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
Триацилгліцероли	-0,17 $p_1 > 0,05$	0,13 $p_2 > 0,05$	-0,36 $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$
Примітка. p_1 – достовірність коефіцієнта кореляції; p_2 – достовірність відмінностей між коефіцієнтами кореляцій обох підгруп.			

Покращилася більшість показників ліпідного спектру, а саме вміст загального холестеролу, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та загальних ліпідів, однак їх рівні не досягли рівня контролю. У той же час, відбулася зміна вектора

кореляцій з ХС ЛПВЩ з позитивного на негативний та загальними ліпідами і триацилгліцеридами з негативного на позитивний, а також поява негативного зв'язку з ХС ЛПНЩ.

5.4 Особливості змін зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та показників ендогенної інтоксикації, вуглеводного і ліпідного обмінів при корекції препаратом Антраль в умовах гіпертонічної хвороби в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу

Після лікування препаратом Антраль у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу відзначено істотне зниження рівня ЕП, який порівняно з пацієнтами без лікування виявився меншим на 26,1 % ($p < 0,001$), а також ще більш суттєве зниження рівня MCM_{280} – на 42,4 % ($p < 0,001$). Водночас, незначно зниженим був і показник MCM_{254} – на 6,3 % ($p > 0,05$). Але порівняно з показником у цій підгрупі до проведеного лікування він знизився на 22,0 % ($p < 0,001$).

Застосування препарату супроводжувалося тенденцією до незначного зниження рівня глікованого гемоглобіну та глюкози натще, відповідно на 2,6 % ($p > 0,05$) та 2,3 % ($p > 0,05$).

Внаслідок прийому Антралю істотних змін зазнали ліпідні фракції. Так, порівняно з пацієнтами без лікування вміст ХС ЛПНЩ був меншим на 25,4 % ($p < 0,001$), рівень загальних ліпідів на 13,9 % ($p < 0,001$), триацилгліцеролів на 17,5 %, а загального холестеролу на 9,0 % ($p < 0,001$), усі відмінності показників виявилися достовірними. Разом з тим, зазнав змін і показник рівня ХС ЛПВЩ, який навпаки, зріс на 10,5 % ($p > 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що ця зміна порівняно з показником до корекції виявилася значно суттєвішою і становила 27,5 % ($p < 0,001$).

У підгрупі без лікування усі показники через 60 днів не зазнали істотних змін. Детальний опис змін наведено в табл. 5.7.

Таблиця 5.7 – Динаміка змін показників ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів при корекції препаратом Антраль у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу (M±m)

Показник	Контрольна група n=25	Група III	
		підгрупа III-А (проведено корекцію Антралем) n=27	Підгрупа III-Б (не проведено корекцію Антралем) n=20
ЕІ, %	27,6 ± 1,198	34,82 ± 1,795 * p ₁ <0,001	46,85 ± 1,697 * p ₂ >0,05, p ₃ <0,001
МСМ ₂₅₄ , ум.од.	0,14 ± 0,006	0,19 ± 0,018 * p ₁ <0,05	0,21 ± 0,018 * p ₂ >0,05, p ₃ >0,05
МСМ ₂₈₀ , ум.од.	0,28 ± 0,012	0,34 ± 0,018 p ₁ <0,001	0,59 ± 0,019 * p ₂ >0,05, p ₃ <0,001
Глікований гемоглобін, %	5,01 ± 0,08	6,63 ± 0,169 * p ₁ >0,05	6,81 ± 0,208 * p ₂ >0,05, p ₃ >0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	4,6 ± 0,102	7,02 ± 0,112 * p ₁ >0,05	7,19 ± 0,127 * p ₂ >0,05, p ₃ >0,05
Загальний холестерол, ммоль/л	4,61 ± 0,116	6,42 ± 0,082 * p ₁ <0,001	7,05 ± 0,132 * p ₂ >0,05, p ₃ <0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 ± 0,04	1,2 ± 0,045 * p ₁ <0,001	1,09 ± 0,064 * p ₂ >0,05, p ₃ >0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,52 ± 0,067	4,62 ± 0,214 * p ₁ <0,001	6,19 ± 0,132 * p ₂ >0,05, p ₃ <0,001
Загальні ліпіди, ммоль/л	5,11 ± 0,098	7,31 ± 0,196 * p ₁ <0,001	8,49 ± 0,119 * p ₂ >0,05, p ₃ <0,001
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,55 ± 0,046	2,22 ± 0,06 * p ₁ <0,001	2,69 ± 0,094 * p ₂ >0,05, p ₃ <0,001
Примітка 1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні (p<0,05). Примітка 2. p ₁ – достовірність відмінностей між показниками до корекції і після 60 днів корекції у підгрупі з корекцією; p ₂ – достовірність відмінностей між показниками через 60 днів у підгрупі без проведеної корекції; p ₃ – достовірність відмінностей між підгрупами.			

Аналіз кореляційних зв'язків між ЗФСА і показниками ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ в поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу, які приймали препарат Антраль, виявив сильний достовірний негативний кореляційний зв'язок з показником ЕІ ($r = -0,74$, $p < 0,001$), який виявився сильнішим, ніж у підгрупі без корекції. Окрім того, спостерігалися середньої сили негативні зв'язки з вмістом МСМ₂₅₄ ($r = -0,69$, $p < 0,001$) та

MCM₂₈₀ ($r = -0,69$, $p < 0,001$), які також виявилися дещо сильнішими, ніж у пацієнтів без лікування. Однак всі відмінності кореляцій ЗФСА з показниками ЕІ між підгрупами не були статистично достовірними (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Коефіцієнти кореляції ЗФСА з показниками ЕІ, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу при корекції Антралем

Показник	Контрольна група n=25	Група III	
		підгрупа III-A (проведено корекцію Антралем) n=27	Підгрупа III-B (не проведено корекцію Антралем) n=20
ЕІ	-0,07 $p_1 > 0,05$	-0,74 $p_1 < 0,001$	-0,65 $p_1 < 0,01$, $p_2 > 0,05$
MCM ₂₅₄	-0,14 $p_1 > 0,05$	-0,69 $p_1 < 0,001$	-0,63 $p_1 < 0,01$, $p_2 > 0,05$
MCM ₂₈₀	-0,29 $p_1 > 0,05$	-0,69 $p_1 < 0,001$	-0,60 $p_1 < 0,01$, $p_2 > 0,05$
Глікований гемоглобін	0,18 $p_1 > 0,05$	-0,39 $p_1 < 0,05$	-0,12 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$
Глюкоза натще	-0,04 $p_1 > 0,05$	0,26 $p_1 > 0,05$	0,37 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$
Загальний холестерол	0,03 $p_1 > 0,05$	0,05 $p_1 > 0,05$	0,24 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$
ХС ЛПВЩ	0,04 $p_1 > 0,05$	-0,27 $p_1 > 0,05$	-0,14 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$
ХС ЛПНЩ	-0,03 $p_1 > 0,05$	-0,06 $p_1 > 0,05$	-0,43 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$
Загальні ліпіди	-0,01 $p_1 > 0,05$	-0,33 $p_1 > 0,05$	-0,02 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$
Триацилгліцероли	-0,17 $p_1 > 0,05$	-0,07 $p_1 > 0,05$	0,20 $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність коефіцієнта кореляції; p_2 – достовірність відмінностей між коефіцієнтами кореляцій обох підгруп.

На тлі корекції Антралем з'явився достовірний негативний кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем глікованого гемоглобіну, який виявся сильнішим, ніж у некорегованих осіб, де цей зв'язок був слабким. Також

відбулося деяке послаблення позитивної кореляції з показником вмісту глюкози натще, однак статистично недостовірне.

Усі кореляції ЗФСА з ліпідними фракціями виявилися статистично незначущими. Однак варто звернути увагу, що при лікуванні препаратом спостерігалась поява негативного кореляційного зв'язку середньої сили з показником загальних ліпідів, у некорегованих пацієнтів цей зв'язок був відсутній. Також на тлі лікування зникли кореляції із загальним холестеролом, ХС ЛПНЩ та триацилгліцеридами, окрім того, відбулося незначне посилення негативного зв'язку з ХС ЛПВЩ. Проте всі відмінності між підгрупами не були достовірними.

Отже, при застосуванні Антралю у хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу відбувається нормалізація показників ЕП, МСМ₂₅₄ та МСМ₂₈₀, які суттєво наблизилися до рівня контрольної групи, а у випадку з МСМ₂₈₀, не відрізнялися від здорових осіб. При цьому спостерігалось деяке посилення кореляційних зв'язків ЗФСА з цими показниками. Відбулось також покращення більшості показників фракцій ліпідів зокрема, вмісту загального холестеролу, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ і загальних ліпідів, однак їх рівні не досягли рівня контролю. Водночас, появляється негативний зв'язок ЗФСА із загальними ліпідами, посилення його з ХС ЛПВЩ, а також зникла кореляція із загальним холестеролом, ХС ЛПНЩ і триацилгліцеридами.

5.5 Порівняльна характеристика ефективності застосування Антралю для корекції змін зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та біохімічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу в різних поєднаннях

Порівняння ефективності корекції Антралем ЗФСА та інших біохімічних показників у хворих на ГХ при супутніх НАСГ і ЦД 2-го типу проводили шляхом графічного співставлення відсоткової зміни показників після корекції у співставленні з підгрупами без корекції. У випадку наближення показника до

контрольної групи число відсотка зазначалось з позитивним знаком, а у випадку віддалення показника від результату здорових осіб зазначалось із негативним знаком. Таким чином, при нормалізації стовпчик, що ілюструє досліджуваний показник, розміщується над основою діаграми, а у випадку погіршення – під основою.

Кожен стовпчик в діаграмі означає окрему досліджувану групу і зафарбований різним кольором: група ГХ у поєднанні з НАСГ синім, а ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу – оранжевим.

Ефективність впливу для зручності аналізу, залежно від відсотка зміни показника внаслідок корекції, умовно розподілено на три групи:

- слабкий вплив – до 10 %;
- вплив середньої сили – від 10 до 20 %;
- сильний вплив – понад 20 %.

Таким чином, можна констатувати, що у групах ГХ у поєднанні з НАСГ і ГХ у поєднанні з НАСГ й ЦД 2-го типу корекція Антралем чинить вплив середньої сили на ЗФСА (рис. 5.1).

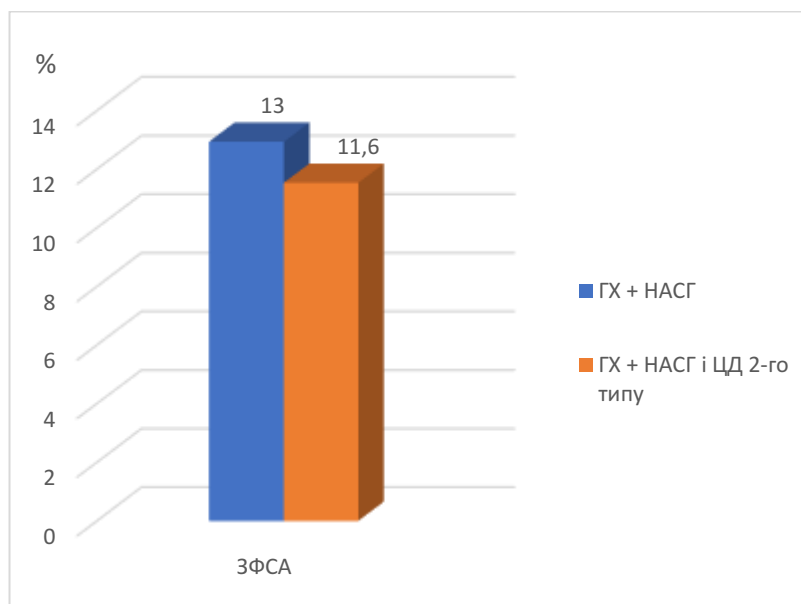


Рисунок 5.1 – Аналіз ефективності Антралю при корекції ЗФСА в умовах ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу

На показники білкового обміну у групі ГХ у поєднанні з НАСГ слабкий вплив відмічено за показниками загального білка, альбуміну та глобулінів, тоді як на альбуміно-глобуліновий коефіцієнт він був сильний. У пацієнтів з ГХ поєднаною з НАСГ і ЦД 2-го типу альбумін і глобуліни зазнали вплив середньої сили, загальний білок – слабкий, а альбуміно-глобуліновий коефіцієнт – сильний (рис. 5.2).

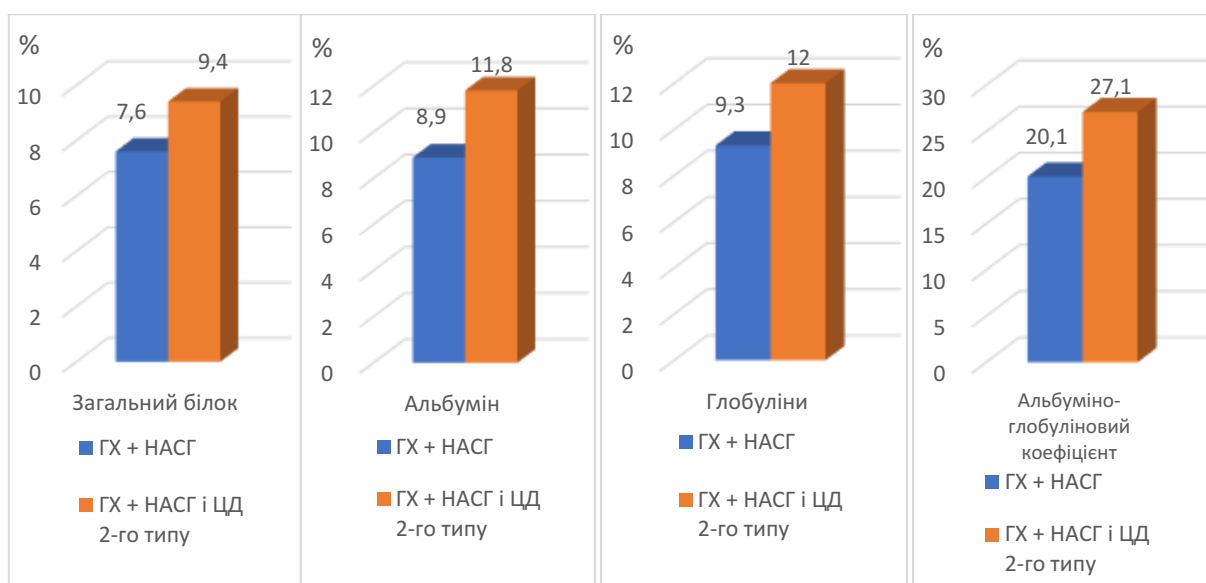


Рисунок 5.2 – Аналіз ефективності Антралю при корекції показників білкового обміну в умовах ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу

Показники функції печінки зазнали більш суттєвого впливу Антралю в обох групах, ніж білкові фракції. Так, у групі пацієнтів, де ГХ поєднувалась з НАСГ, слабкий вплив спостерігався на показник ТП, загальний білірубін і ГГТ, середній вплив – на показник ЛФ та сильний на АЛАТ і АсАТ. У групі поєднання ГХ з НАСГ і ЦД 2-го типу слабкий вплив спостерігався лише щодо ГГТ, середньої сили – ЛФ та загального білірубіну і сильний – АЛАТ, АсАТ та ТП (рис. 5.3).

На тлі ГХ у поєднанні з НАСГ середньої сили вплив апробованого препарату спостерігався відносно показника MCM_{280} і сильний – ЕП та MCM_{254} .

В умовах ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу слабка ефективність корекції була відмічена щодо MCM_{254} , сильна – ЕП та MCM_{280} (рис. 5.4).

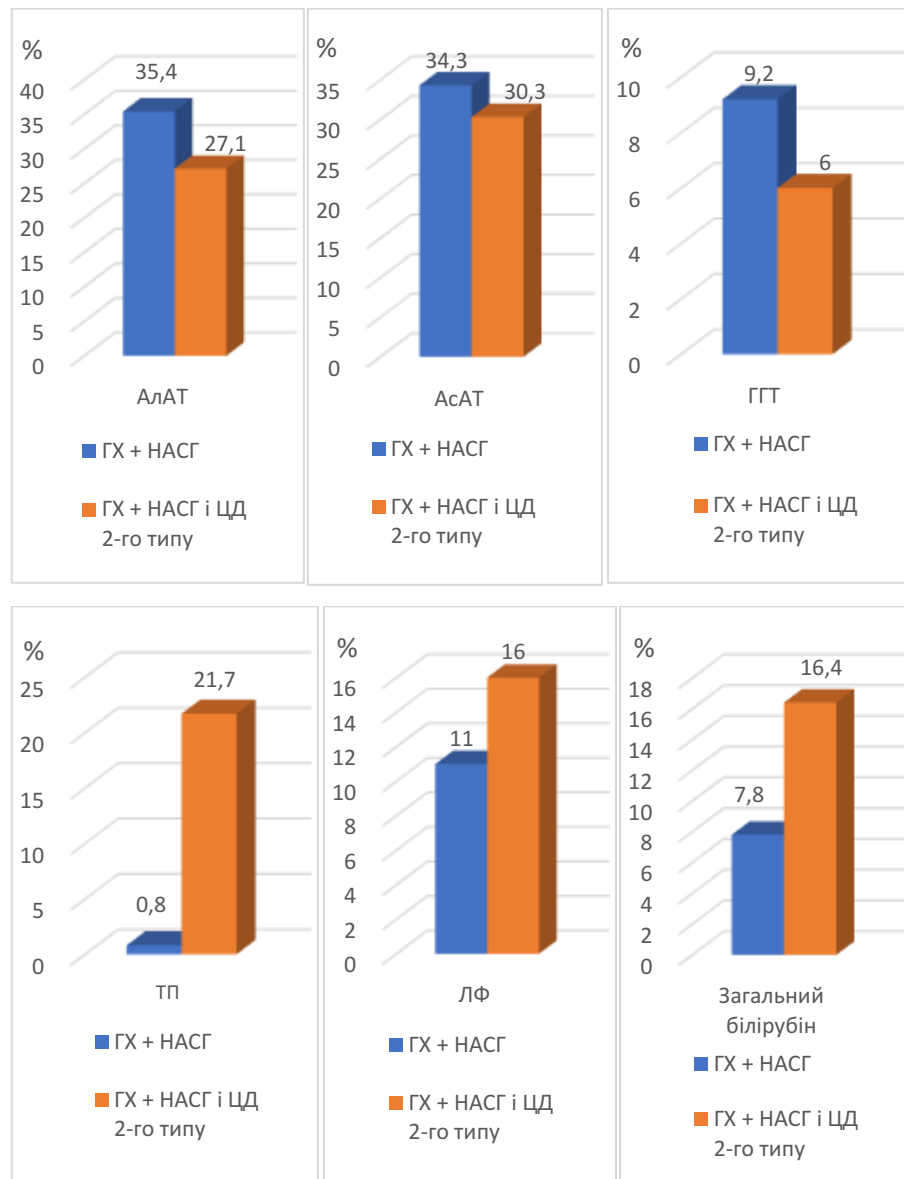


Рисунок 5.3 – Аналіз ефективності Антралю при корекції показників функції печінки в умовах ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу

Обидва показники обміну глюкози зазнали слабого впливу дією Антралю в обох групах. У групі ГХ в поєднанні з НАСГ показник глікованого гемоглобіну, навпаки, погіршився, однак ця зміна була несуттєва (рис. 5.5).

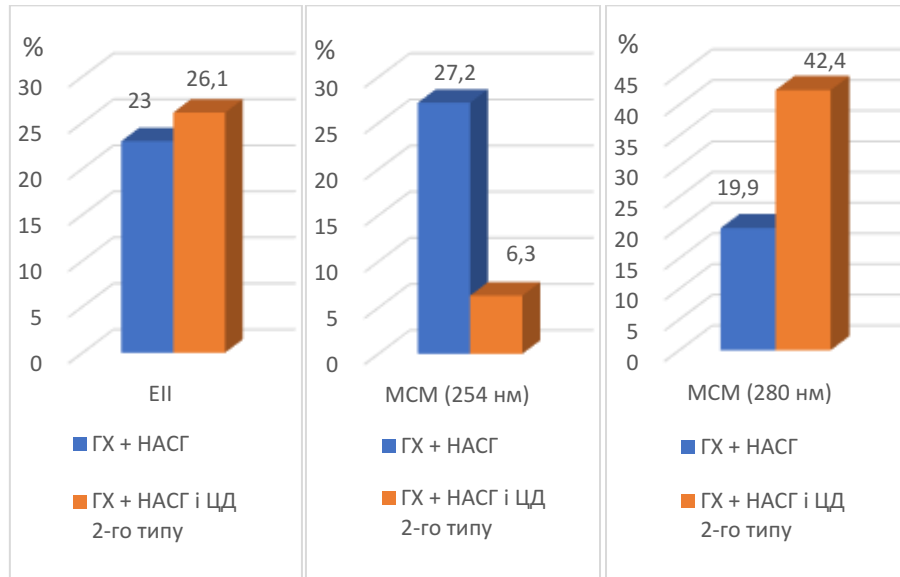


Рисунок 5.4 – Аналіз ефективності Антралю при корекції показників ЕІ в умовах ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу

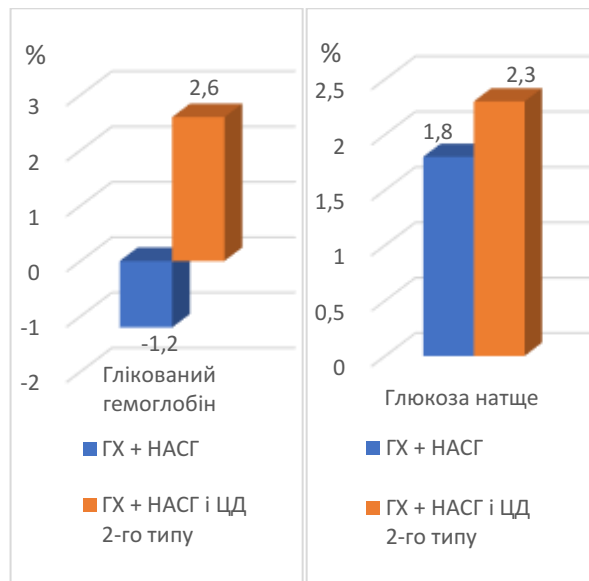


Рисунок 5.5 – Аналіз ефективності Антралю при корекції показників обміну глюкози в умовах ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу

Щодо показників обміну ліпідів, то у групі хворих з ГХ у поєднанні з НАСГ слабкий вплив було відмічено на загальний холестерол, загальні ліпіди та триацилгліцероли, середній вплив – на ХС ЛПНЩ і сильний – на ХС ЛПВЩ. У групі хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу ефект від прийому препарату був більший. Слабкий вплив спостерігався лише на загальний

холестерол, середній – на триацилгліцероли, ХС ЛПВЩ і загальні ліпіди та сильний – на ХС ЛПНЩ (рис. 5.6).

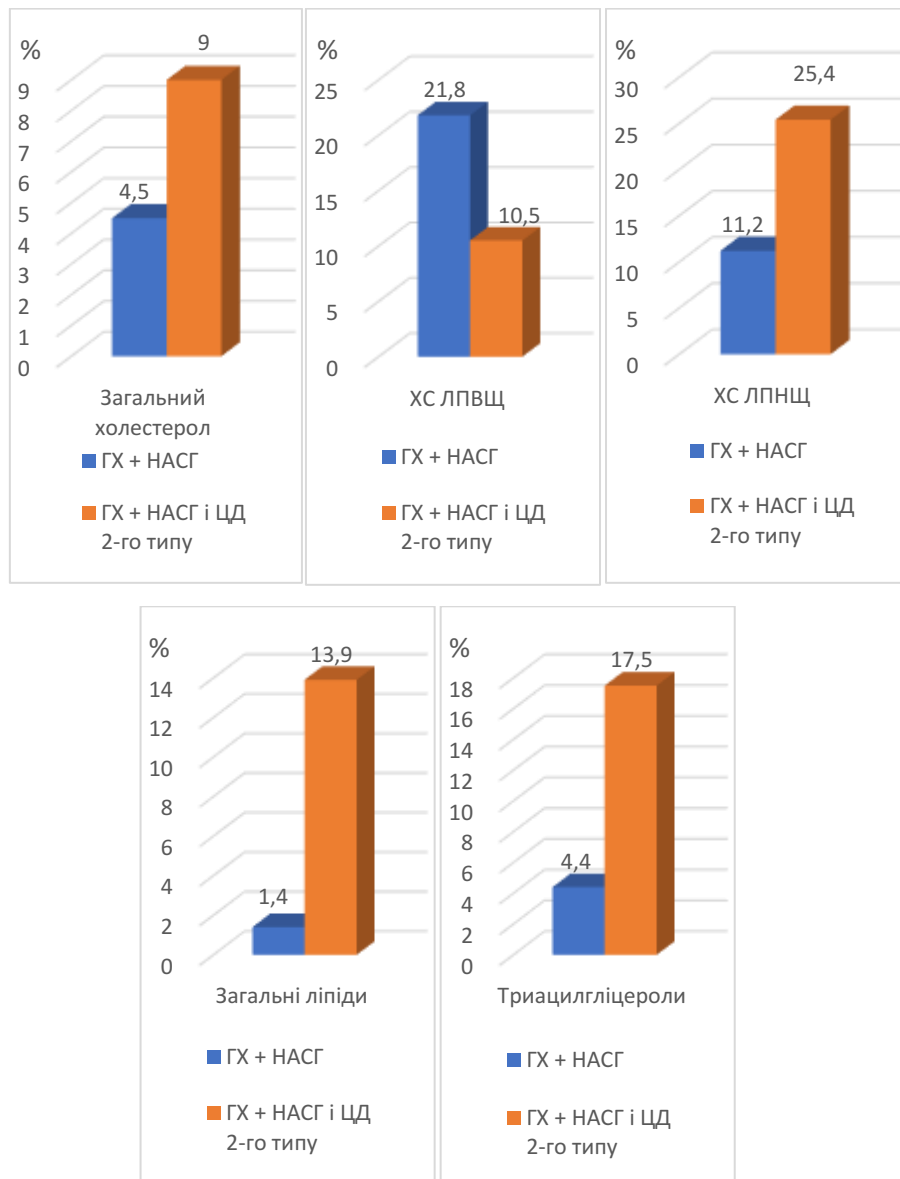


Рисунок 5.6 – Аналіз ефективності Антралю при корекції показників ліпідного обміну в умовах ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу

Як бачимо, найслабший вплив виявлено на показники глікованого гемоглобіну та глюкози натще. Оскільки дія Антралю направлена в першу чергу на функцію печінки і його вплив на обмін вуглеводів не є безпосереднім, то ця ситуація не викликає здивування. Значно більш цікавою є картина змін білкового обміну. Хоч і фракції білка в більшості зазнали слабого впливу, таку

ситуацію слід розглядати крізь призму гомеостазу білків в організмі, який рідко зазнає суттєвих змін. Тому навіть незначні зміни варто розуміти як доказ ефективності препарату.

В обох групах хворих на ГХ з поєднаною патологією більшість показників зазнали середнього та сильного впливу. Найсуттєвіший вплив спостерігався в групі ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу. В цій групі сильний вплив було відмічено за 7 показниками і середньої сили за 8 показниками, тоді як у групі ГХ з НАСГ 6 показників зазнали сильного впливу і лише 4 середнього впливу. Отримані результати дозволяють припустити, що ефективність корекції Антралем найвища при поєднанні ГХ з НАСГ і ЦД 2-го типу.

На користь цієї думки свідчить також порівняння загалом усіх змін у кожній з підгруп, де проводилася корекція. Для оцінки загальної ефективності корекції було використано величину суми усіх відсоткових змін кожного досліджуваного показника (умовні одиниці) (рис. 5.6).

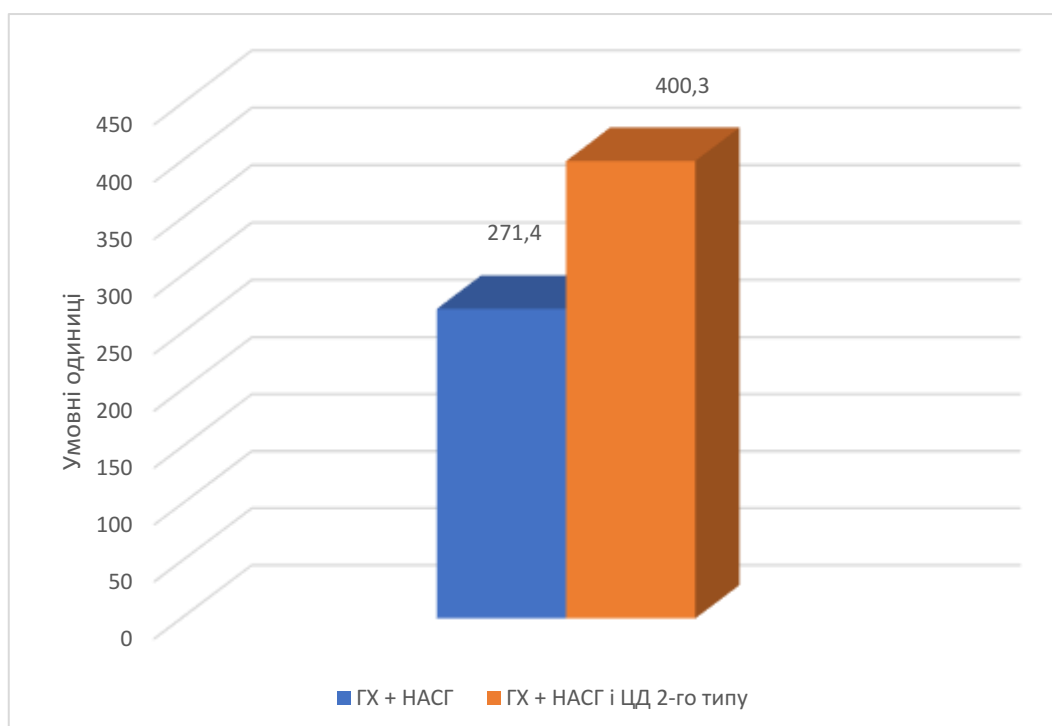


Рисунок 5.6 – Графічний аналіз загальної ефективності Антралю у підгрупах з корекцією при ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу

Таким чином, порівняння ефективності корекції Антралем ЗФСА та біохімічних показників вказує на найвищу його ефективність при поєднанні ГХ з НАСГ та ЦД 2-го типу.

Враховуючи викладені у розділі результати досліджень, можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. Під дією Антралю в умовах гіпертонічної хвороби у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом спостерігалось суттєве покращення більшості досліджуваних показників. Зокрема, нормалізація зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, вмісту загального білка та альбуміну, альбуміно-глобулінового коефіцієнта, які практично сягали рівня контролю, а також маркерів функції печінки: активностей аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази, які суттєво наблизилися до рівня здорових осіб, при чому рівень аланінамінотрансферази не відрізнявся від контролю. На тлі лікування Антралем збільшувалась кількість достовірних кореляційних зв'язків з рівнем зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, зокрема з'явилися достовірні зв'язки з рівнями аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази, кореляція з якою змінила вектор на негативний і стала істотно сильнішою.

2. При застосуванні препарату Антраль у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу відбувається суттєве покращення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, а також нормалізація вмісту загального білка, альбуміну та глобулінів в сироватці крові, вміст яких досягав рівня у здорових. Окрім цього, на тлі застосування препарату відбувались істотні зміни показників аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, тимолової проби, лужної фосфатази та рівня загального білірубіну, які хоч і не досягнули рівня у здорових осіб, проте суттєво наблизились до них. Під дією лікування Антралем збільшувалась сила кореляційних зв'язків із вмістом загального білка,

альбуміну, глобулінів та альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом. З'явилися статистично достовірні негативні кореляції середньої сили з рівнями аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтранс-пептидази та показниками тимолової проби, тоді як у пацієнтів без корекції вони не спостерігалися.

3. Застосування Антралю у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом супроводжується позитивним ефектом на показники ендогенної інтоксикації. А саме, нормалізувалися вміст молекул середньої маси при довжині хвилі 254 та 280 нм, які практично досягли рівня у здорових осіб, а також еритроцитарного індексу інтоксикації, який суттєво наблизився до норми. Вміст холестеролу ліпопротеїнів високої щільності та низької щільності також істотно наблизився до рівня здорових осіб. На тлі прийому препарату спостерігалось збільшення кількості достовірних кореляційних зв'язків із зв'язувальною функцією сироваткового альбуміну. Зокрема, з'явилися статистично достовірні кореляції з показниками еритроцитарного індексу інтоксикації, молекул середньої маси при довжині хвилі 280 нм, а також з рівнем холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, кореляційний зв'язок з яким змінився з позитивного на негативний.

4. Під дією Антралю у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу спостерігалася нормалізація вмісту молекул середньої маси при довжині хвилі 280 нм, а також еритроцитарного індексу інтоксикації, який істотно наблизився до здорових осіб. Окрім того, нормалізувався вміст загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, загальних ліпідів і триацилгліцеролів. На тлі прийому препарату посилилися кореляційні зв'язки зв'язувальної функції сироваткового альбуміну з еритроцитарним індексом інтоксикації та молекулами середньої маси при довжині хвилі 280 нм, а також появився зв'язок з глікованим гемоглобіном.

5. Порівняння ефективності корекції зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та інших досліджуваних показників препаратом Антраль в умовах гіпертонічної хвороби у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу свідчить про найвищу ефективність при гіпертонічній хворобі у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [26, 27, 29, 113, 114, 115].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ГХ залишається одним з найпоширеніших патологічних станів. За деякими оцінками, нею хворіє близько одного мільярда осіб у світі. В Україні її поширення охоплює приблизно 30 % дорослого населення. Без сумніву, така захворюваність спонукає до відповідних досліджень. ГХ може спричинити розвиток багатьох ускладнень, які значно погіршують якість життя, та нерідко втрату працездатності й навіть інвалідність. Останнім часом досягнуто значних успіхів у розумінні механізмів розвитку цієї хвороби, а також у лікуванні та її попередженні. Однак, попри значні досягнення науки, й досі залишається багато невивчених аспектів цього захворювання [10, 43, 70].

Особлива роль у перебігу ГХ належить коморбідним станам. Значний інтерес викликає розуміння впливу на неї різних захворювань печінки. Одним з таким є НАСГ, який є важливим компонентом поширеного клініко-патологічного синдромукомплексу – неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яку виявляють у близько 15 % дорослого населення та у 30 % хворих на АГ. НАЖХП та зокрема НАСГ у зв'язку із сучасним способом життя набуває все більшої поширеності й спричиняє суттєві розлади функції печінки, що може чинити суттєвий вплив на патогенез ГХ. Поряд з багатьма порушеннями функціонального стану печінки може знижуватися її білково-синтезуюча функція, зокрема – здатність утворювати альбумін [40, 45, 52, 64].

Складний білок альбумін, який є найбільш поширеним в людському організмі виконує значну кількість функцій як в кровоносному руслі, так і тканинах організму, що спонукає до вивчення його ролі в організмі при різних патологічних станах [11, 32, 173].

Серед захворювань, що часто поєднуються з ГХ, є також і ЦД 2-го типу, патологія, який за останні роки утримує тенденцію до зростання поширеності у популяції і охоплює за різними оцінками 2-3 % населення. ЦД 2-го типу

призводить до значних порушень метаболізму, чим впливає практично на всі органи і системи, зокрема і серцево-судинну [9, 13, 75, 233].

Попри значний прогрес останніх років у лікуванні від ГХ, ефективність медикаментозної терапії часто залишається низькою, не в останню чергу через недостатнє вивчення впливу коморбідності на перебіг цього захворювання. Аналіз наукової літератури показав, що багато аспектів патогенезу ГХ при поєднанні із супутніми патологічними процесами залишаються нез'ясованими [65, 208].

Останнім часом все більший інтерес у дослідженнях викликає вивчення ЗФСА при різних захворюваннях. Порушення ЗФСА може спричинити зниження ефективності медикаментозних методів лікування, через здатність альбуміну зв'язуватися з великою кількістю ендогенних речовин, а також з багатьма лікарськими середниками [2, 56].

У патогенезі порушень ЗФСА основну роль відіграють процеси, що впливають на синтез білка і безпосередньо залежать від окиснюваного стресу через дію АФК, а саме підвищення деструкції клітинних мембран гепатоцитів й інших тканин, процесів вільнорадикального окиснення та зниження мітросомального окиснення. Такі зміни мають вплив на утворення альбуміну, що є головним фактором порушення ЗФСА [74, 98, 108].

Вивчення впливу поєднаних з ГХ хвороб на ЗФСА дозволить зрозуміти як коригувати ці процеси і мінімізувати згубний вплив на організм порушення функції альбуміну.

Метою дослідження було дати клініко-патогенетичну оцінку порушень ЗФСА при ГХ в поєднанні з НАСГ та ЦД 2-го типу та запропонувати медикаментозну корекцію виявлених змін.

Для досягнення поставленого завдання було обстежено 126 хворих на ГХ, які знаходилися на лікуванні в амбулаторії загальної практики – сімейної медицини № 11 Тернопільського центру первинної медико-санітарної допомоги.

Діагноз ГХ було встановлено згідно з рекомендаціями уніфікованого протоколу надання медичної допомоги хворим з артеріальною гіпертензією (наказ МОЗ України від 24.05.2012 року № 384), а також Європейської асоціації кардіологів (ESC). НАСГ було діагностовано згідно з клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.), а також рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL). ЦД 2-го типу – відповідно до протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет, 2 тип» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.).

Пацієнти включались у дослідження за наступними критеріями: вік понад 18 років, наявність діагностованої ГХ. Не включались в дослідження пацієнти з симптоматичною гіпертензією, хворі, що мали на момент огляду або в анамнезі дані про гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу, онкологічні захворювання, вірусні, медикаментозні та аутоімунні гепатити, психічні розлади, а також особи, що вживають алкоголь.

Вік обстежених хворих становив від 45 до 82 років, в середньому склав $(65,1 \pm 0,9)$ років. Серед усіх пацієнтів середній вік (45-59 років) був у 31 (24,6 %) особи, похилий (60-74 роки) – у 78 (61 %) хворих та старечий (старші 75) – у 17 (13,5 %). Переважали жінки – 71 (56,3 %) особа. Чоловіків було 55 (43,7 %).

Середня тривалість ГХ в обстежених хворих становила $(16,6 \pm 0,5)$ років. Більшість пацієнтів мали 2-ий ступінь АГ – 88 (69,8 %) хворих. 3-ій ступінь було діагностовано у 38 (30,2 %) осіб.

Для проведення дослідження усі пацієнти були розділені на три групи: I – 28 хворих на ГХ без супутньої патології, II – 50 пацієнтів з ГХ із супутнім НАСГ та III – 48 хворих на ГХ у поєднанні з супутнім НАСГ і ЦД 2-го типу. Групи II та III своєю чергою були розділені на підгрупи II-A (29 осіб) та III-A (28 осіб) – пацієнти, яким було призначено, крім базової терапії, додатково

лікування Антралем, та підгрупи II-B (21 особа) і III-B (20 осіб), яким призначали лише базове лікування.

Пацієнтам трьох груп для з'ясування впливу на метаболізм ГХ окремо та в умовах пов'язаних коморбідних станів визначали ЗФСА, змін білкового обміну (загального білка, альбуміну, глобулінів та альбуміно-глобулінового коефіцієнта), маркерів функціонального стану печінки (білірубину, активності АлАТ, АсАТ, ГГТ, ТП) та показників ЕІ (МСМ₂₈₀, МСМ₂₅₄, ЕІІ). Відповідно даних літератури, вказані показники є репрезентативними маркерами ураження печінки при різних патологічних станах. Окрім того, хворим досліджували зміни ліпідного (загальний холестерол, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, загальні ліпіди, триацилгліцероли) і вуглеводного (глюкоза натще, глікований гемоглобін) обмінів, які є важливими показниками для комплексної оцінки змін метаболізму.

Аналіз порушення ЗФСА та білкового обміну не виявив змін у I групі пацієнтів ($p > 0,05$), водночас у підгрупі II-A, де захворювання поєднувалось з НАСГ, було виявлено суттєве зниження ЗФСА порівняно з контрольною групою – у 1,15 раза, виражене при поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу – у 1,2 раза (підгрупа III-A) ($p < 0,05$). Схожу картину спостерігали і зі змінами вмісту загального білка та альбуміну – в підгрупі II-A менше в 1,14 і 1,1 раза, а підгрупі III-A в 1,1 і 1,15 раза відповідно. Така картина змін ЗФСА та білкових фракцій співпадає з результатами дослідження Скірака З.С. [57]. У своїй роботі автор показує вплив гострого ураження печінки у досліджуваних тварин на зміни ЗФСА та білкового обміну, а саме суттєве зниження ЗФСА, загального білка та фракції альбуміну при гострих токсичних гепатитах. Порушення виявлені, у підгрупах II-A та III-A, вказують на схожість змін при хронічному ураженні печінки. Також встановлено середньої сили позитивні кореляційні зв'язки ЗФСА з вмістом загального білка, альбуміну та альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом у підгрупі II-A відповідно, ($r = 0,69$, $p < 0,001$), ($r = 0,63$, $p < 0,001$), ($r = 0,62$, $p < 0,001$) та III-A, ($r = 0,63$, $p < 0,001$), ($r = 0,54$, $p < 0,01$), ($r = 0,56$, $p < 0,01$), а також негативний кореляційний зв'язок середньої сили з вмістом

глобулінів у підгрупі II-A ($r = -0,60$, $p < 0,01$) та III-A ($r = -0,56$, $p < 0,01$). Ці показники свідчать про те, що визначальним фактором впливу на ЗФСА є вміст альбуміну та загального білка. В підгрупах II-B та III-B усі зміни були схожі до попередніх двох підгруп. Таким чином, білковий склад сироватки крові при хронічній патології печінки може характеризуватися як кількісними, так і якісними змінами.

Порушення ЗФСА в цих умовах можна пояснити тим, що при зниженні рівня альбумінемії відбувається збільшення кількості конформаційно зміненого альбуміну, який має слабшу зв'язувальну здатність. Існують дані, що така форма білка виникає при зв'язуванні його з різними метаболітами, зокрема білірубіном, а також при ендокринних захворюваннях, серед яких ЦД. Наявність зміненого альбуміну в сироватці крові є захисною реакцією при захворюваннях, що супроводжуються запальним процесом печінки, оскільки він має значно більшу реакційну здатність порівняно з нативним за рахунок додаткових реактивних груп, що виникають в процесі деспіралізації. Окрім того, виникнення конформаційних форм альбуміну може бути пов'язане з порушенням його біосинтезу в гепатоцитах. Варто відмітити, що кон'югаційна здатність альбуміну залежить не тільки від його концентрації і порушення структури, але й від інших недостатньо вивчених факторів. Однак зниження рівня альбумінемії є головним чинником, що впливає на ослаблення його зв'язувальної функції [60].

Аналіз показників функціонального стану печінки виявив у I групі статистично достовірне збільшення концентрації загального білірубіну, показника ТП та активностей ЛФ і ГГТ, хоча зазначені зміни і не виходили за межі фізіологічних норм. Можна припустити, що така картина пов'язана з тривалим вживанням хворими на ГХ антигіпертензивних препаратів. Водночас у підгрупах «А» груп II та III спостерігалися більш істотні зміни. Так, показник активності ГГТ у підгрупах II-A та III-A був вищий порівняно з контрольною групою у 3,21 раза і 3,4 раза відповідно, АлАТ у 1,75 і 1,8 раза, АсАТ у 2 і 2,1 раза, ЛФ у 1,8 і 2 рази, також спостерігали суттєве збільшення у хворих обох

підгруп вмісту загального білірубіну – в 1,49 і 1,74 раза та показника ТП – в 1,4 і 1,65 раза. Усі перелічені показники у підгрупах II-A та III-A були вищими від групи здорових осіб ($p < 0,05$). Також було встановлено наявність негативних кореляційних зв'язків середньої сили у підгрупі II-A ЗФСА із активністю ЛФ ($r = -0,44$, $p < 0,01$) та АсАТ ($r = -0,36$, $p < 0,05$) та в підгрупі III-A з ЛФ ($r = -0,79$, $p < 0,001$), АлАТ ($r = -0,43$, $p < 0,05$) і ТП ($r = -0,52$, $p < 0,01$). Схожі зміни мали місце і в підгрупах «Б».

Як впливає з наведеного, у пацієнтів з супутнім НАСГ спостерігалися суттєві зміни функції печінки, а у хворих із супутнім НАСГ і ЦД 2-го типу вони ще більш виражені, показник ТП, окрім істотного збільшення при НАСГ і ЦД 2-го типу, показав також суттєву зворотну залежність від показника ЗФСА. Це можна пояснити тим, що ТП є маркером білковосинтезуючої здатності печінки, яка, як видно з попереднього аналізу, найбільше знижена у хворих групи III, що дає підставу віднести ЦД 2-го типу до факторів ризику розвитку уражень печінки. Підсумовуючи отримані результати, можна констатувати, що існує чіткий взаємозв'язок між порушенням функції цього органа і зниженням ЗФСА.

ЕІ є поширеним синдромом при багатьох патологічних станах, який може виступати маркером декомпенсації захисних механізмів організму при різних коморбідних станах. Порушення ЕІ слід розглядати разом із ЗФСА, оскільки вони разом є наслідком окиснювального стресу. Серед багатьох метаболітів, які чинять ендотоксичний вплив, зокрема при ГХ з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу, особливе значення мають МСМ. Накопичення МСМ є предиктором поглиблення патологічного процесу. Важливим компонентом ЕІ при даних коморбідних станах є також показник ЕП, який виступає маркером проникності клітинних мембран і ознакою токсичного впливу на організм загалом [55, 65, 139, 225].

Було проведено оцінку змін показників ЕІ при ГХ окремо та у поєднанні з супутніми НАСГ та ЦД 2-го типу. У пацієнтів трьох груп виявлено зростання показників ЕІ, найменш суттєвими явища ендотоксикозу були у I групі, де показник ЕП був збільшений відносно контрольної групи осіб в 1,2 раза. Вміст

фракції MCM_{254} збільшився в 1,21 раза, а MCM_{280} в 1,17 раза. Значнішими були ці зміни в групах хворих на ГХ із супутньою патологією. Так у підгрупі II-A показники були збільшені в 1,53, 1,41 та 1,31 раза, а в підгрупі III-A в 1,71, 1,73 та в 1,68 раза відповідно ($p < 0,05-0,001$). У підгрупах «Б» зміни були подібними. Отримані дані свідчать про запуск механізмів ендотоксिनного накопичення в організмі хворих на ГХ, яке значно більше при супутньому НАСГ та НАСГ і ЦД 2-го типу, що можна пояснити зниженням детоксикаційної здатності печінки при НАСГ та посиленням цих явищ при супутньому ЦД 2-го типу.

Надмірний вміст МСМ та підвищення ЕП у хворих на ГХ без супутньої патології, можливо, пов'язані з тривалим прийомом медикаментозних препаратів, що можуть частково впливати на ступінь ендотоксикозу, однак такий вплив тут є обмеженим і не надто суттєвим. Водночас, при супутніх НАСГ і ЦД 2-го типу ЕІ різко зростає, що можна пояснити зниженням здатності печінки нейтралізувати ендотоксини при таких коморбідних станах. Накопичення продуктів ендотоксикозу при ураженні печінки було показано у дослідженні Денефіль О. В. та співавт. [20].

Нами було встановлено наявність середньої сили негативних кореляційних зв'язків у підгрупі II-A ЗФСА з показниками ЕП ($r = -0,46$, $p < 0,05$), MCM_{254} ($r = -0,48$, $p < 0,01$) і MCM_{280} ($r = -0,41$, $p < 0,05$), а також в підгрупі III-A з ЕП ($r = -0,63$, $p < 0,001$), MCM_{254} ($r = -0,60$, $p < 0,01$) і MCM_{280} ($r = -0,7$, $p < 0,001$). Схожі зміни спостерігались і в підгрупах «Б» груп II та III. Наявність достовірних взаємозв'язків з показниками ЕІ вказує на те, що ЗФСА відіграє важливу роль в патогенезі ендотоксикозу організму.

Дані літератури свідчать про вплив коморбідності ГХ, зокрема поєднання ГХ з НАЖХП, на розвиток порушень вуглеводного обміну [45, 55, 84, 144]. Аналіз показників метаболізму глюкози показав, що у групі I та підгрупі II-A вміст глікованого гемоглобіну і глюкози натще достовірно відрізнявся від таких показників у здорових людей. У I групі показник глікованого гемоглобіну був збільшений в 1,08 раза, а глюкози натще в 1,14 раза. В підгрупі II-A їх вміст зріс у 1,12 і 1,13 раза. Однак варто звернути увагу, що ці показники залишались

у межах фізіологічної норми. Водночас, істотнішими ці зміни були в підгрупі III-A, де ГХ поєднувалась із НАСГ і ЦД 2-го типу, вміст глікованого гемоглобіну був збільшений в 1,36 раза, а глюкози натще в 1,58 раза ($p < 0,05$). У підгрупах II-B і III-B спостерігалися подібні зміни. Аналіз кореляцій ЗФСА з показниками вуглеводного обміну не виявив достовірних зв'язків у жодній групі.

В патогенезі НАЖХП лежить процес розвитку жирової дистрофії печінки з подальшим формуванням НАСГ. Внаслідок багатьох провокуючих факторів відбувається порушення обміну вільних жирних кислот із надлишковим їх надходженням в печінку, при цьому розвивається стеатогепатоз, що відбувається за умов наявності інсулінорезистентності та, як наслідок, посилення процесу ліполізу жирової тканини. Це призводить до різкого накопичення жирних кислот у цитоплазмі гепатоцитів, що призводить до жирової дистрофії клітин печінки. Одночасно виникають явища окиснюваного стресу з розвитком запальної реакції і формуванням стеатогепатиту. Отже, патологічні зміни ліпідного обміну відіграють основну роль в патогенезі цього процесу [63, 66, 125, 231].

Дисліпідемія є серйозним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Оскільки зміни ліпідного обміну мають безпосередній вплив на судинну стінку і розвиток атеросклерозу, то визначення показників ліпідів крові має важливе значення для розуміння змін метаболізму у хворих на ГХ. З даних літератури відомо, що НАСГ чинить негативний вплив на процеси обміну ліпідів, також відомо, що цей вплив посилюється при поєднанні з ЦД 2-го типу. При тривалій гіперглікемії запускаються процеси ушкодження клітин ендотелію, що з часом призводить до посилення ризику розвитку атеросклерозу і ці зміни мають пряму залежність від порушення ліпідів крові, про що свідчать відповідні дослідження [51, 234].

Хворим трьох груп визначено ліпідні показники крові. Аналіз результатів показав, що у всіх групах спостерігались істотні зміни ліпідного обміну порівняно з контрольною групою. Так, у I групі мало місце збільшення рівня

загального холестеролу в 1,35 раза, ХС ЛПНЩ в 1,71 раза, загальних ліпідів в 1,41 раза, триацилгліцеролів в 1,44 раза та зниження рівня ХС ЛПВЩ в 1,06 раза. Ще суттєвішими зміни ліпідів були у підгрупі II-A: рівень загального холестеролу збільшився в 1,5 раза, ХС ЛПНЩ в 2 рази, загальних ліпідів в 1,45 раза, триацилгліцеролів в 1,5 раза і зниження рівня ХС ЛПВЩ в 1,24 раза. Як відомо, причиною розвитку НАСГ є тривале накопичення жиру в тканинах печінки, тому більш суттєві зміни обміну ліпідів у хворих на ГХ з НАСГ є закономірним явищем. Визначення ліпідного спектру сироватки крові в підгрупі III-A показало найбільш істотні зміни серед усіх обстежених. У підгрупі III-A рівень загального холестеролу збільшився в 1,56 раза, ХС ЛПНЩ в 2,34 раза, загальних ліпідів в 1,45 раза, триацилгліцеролів в 1,67 раза і зниження рівня ХС ЛПВЩ в 1,31 раза ($p < 0,05$ - $p < 0,001$). Ці зміни підтверджують той факт, що ЦД 2-го типу є важливим фактором ризику дисліпідемії. Розвиток гіперінсулінемії, яка неминуче виникає при ЦД 2-го типу через підвищення резистентності тканин до інсуліну, викликає зміни ліпідного обміну, які сприяють розвитку атеросклерозу [17, 41, 179]. Аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА з показниками ліпідного спектру не виявив достовірних зв'язків у жодній групі, окрім підгрупи III-A, де відмічали наявність середньої сили негативного зв'язку з вмістом ХС ЛПНЩ ($r = -0,52$, $p < 0,05$). У підгрупах «Б» усі зміни суттєво не відрізнялись від підгруп «А».

При виникненні явищ інсулінорезистентності в кровоносне русло, зокрема в порталну вену, надходить велика кількість неестерифікованих жирних кислот. У подальшому в печінці вони метаболізуються двома шляхами – через глюконеогенез перетворення в глюкозу та шляхом утилізації через синтез триацилгліцеролів [39, 126, 181, 212].

Дисбаланс між синтезом і захопленням жирних кислот гепатоцитами, а також їх окисленням та виведенням відображається у формуванні стеатозу. У хворих на ЦД 2-го типу має місце дисліпідемія, що підтверджується виявленими змінами, а саме зростанням рівня триацилгліцеролів і ХС ЛПНЩ та зниженням ХС ЛПВЩ. Основною ланкою патогенезу стеатогепатозу є

інсулінорезистентність, наслідком якого є явища ліполізу з подальшим підвищенням вмісту циркулюючих жирних кислот та використанням їх гепатоцитами як джерела енергії. Це призводить до перенавантаження мітохондріальної системи гепатоцита й накопичення жирних кислот в печінці [51, 54, 105, 234].

Посилення порушень процесів ліпідного обміну у хворих на ЦД 2-го типу при НАЖХП стимулює пошкодження печінки внаслідок жирового ураження гепатоцитів, з часом цей процес спричиняє розвиток НАСГ [211, 232]. Тому ЦД 2-го типу є серйозним фактором ризику цього ускладнення. Схожі дані були отримані під час дослідження патогенезу поєднання цих захворювань [66].

Наступним етапом роботи було визначення клінічної ефективності корекції ЗФСА та змін метаболізму гепатопротектором Антраль й обґрунтування доцільності його призначення при ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу.

Існує багато наукових публікацій, які свідчать про високу ефективність гепатопротекторів у лікуванні не тільки різних захворювань печінки, зокрема НАСГ, а й позитивний їх вплив на широкий спектр метаболічних змін при багатьох патологічних станах [61, 181]. Окрім того, є свідчення про ефективність застосування цих препаратів у комплексній терапії ЦД 2-го типу у поєднанні з НАСГ [204, 208].

Гепатопротектори як препарати широкого спектру дії є ефективним доповненням до стандартної терапії. Позитивний вплив на печінку, а також системний протизапальний ефект деяких представників цього ряду сприяють нормалізації не тільки білокутворюючої функції, але й покращенню процесів обміну ліпідів і детоксикаційному ефекту [6, 228].

Серед цих препаратів заслуговує уваги Антраль, який є синтетичним гепатопротектором нового покоління. Засіб чинить позитивний вплив на гепатоцити і їх здатність синтезувати білок. Окрім того, препарат має системну протизапальну дію, внаслідок здатності стабілізувати мембрани лізосом, зменшувати міграцію клітин у вогнище запалення, знижувати синтез медіаторів

запалення, а також здатності знижувати проникність клітинних мембран, що, як наслідок, стимулює процеси відновлення тканини печінки. Позитивний вплив Антралю пояснюється також активацією детоксикаційного ферменту глутатіон-S трансферази [6, 36].

Антраль також чинить позитивний вплив на енергетичний метаболізм шляхом підвищення вмісту АТФ в еритроцитах і плазмі крові, збільшення енергетичного заряду клітин, а також зниження рівнів лактату і пірувату за їх підвищення [61]. Окрім того, має здатність активувати процеси відновлення тканинного дихання та окислювального фосфорилування за рахунок активації цитохромів, тим самим стимулюючи монооксигеназну систему гепатоцитів [36].

Лікування Антралем протягом 60 діб отримали 27 осіб у підгрупі II-A і 27 пацієнтів у підгрупі III-A, після чого було проведено повторне визначення всіх досліджуваних показників. Через 60 діб повторне визначення також було проведено 21 пацієнту у підгрупі II-B та 20 хворим у підгрупі III-B, які отримували лише базову терапію.

Одержані дані досліджень свідчать про позитивний ефект від призначення Антралю у пацієнтів обох підгруп. Застосування препарату сприяло суттєвому зростанню ЗФСА та покращенню показників білкового обміну порівняно з пацієнтами без корекції. У підгрупі II-A рівень ЗФСА був більшим порівняно з підгрупою II-B в 1,13 раза, вміст загального білка в 1,08 раза, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт в 1,2 раза. Після лікування показники достовірно не відрізнялись від рівня контролю. В підгрупі III-A відмічали схожу картину – показник ЗФСА збільшився порівняно з підгрупою III-B в 1,12 раза, загального білка в 1,1 раза, а вміст альбуміну в 1,12 раза ($p < 0,05-0,001$). У підгрупах II-B та III-B істотних змін не відбулося.

На тлі прийому препарату у підгрупі II-A більшість кореляційних зв'язків ЗФСА з показниками обміну білків істотно не відрізнялись від підгрупи II-B, однак зв'язок із загальним білком став сильним ($r = 0,84$, $p < 0,001$) порівняно з підгрупою без корекції, де він залишився середньої сили ($r = 0,68$, $p < 0,01$).

Ефект від препарату можна пояснити перш за все його позитивним впливом на функцію лізосом. Нормалізація їх роботи сприяє перетравленню накопичених у клітинному просторі макрочасток як ендogenous, так і екзогенного походження, а також забезпеченню клітини печінки поживними речовинами і, як наслідок, поліпшенню здатності гепатоцита синтезувати білки, що відобразилося в нормалізації білкового складу сироватки крові і покращенні ЗФСА [157, 208].

Застосування Антралю сприяло істотному покращенню маркерів функціонального стану печінки. За рахунок відновлення мембран гепатоцитів і зменшення системного запалення печінки і організму відбулося зниження активностей печінкових ферментів й загального білірубину [36]. Найбільш суттєві зміни відбулися з показниками активності амінотрансфераз. У підгрупі II-A активність АлАТ була менша порівняно з підгрупою II-B в 1,35 раза, АсАТ – в 1,34 раза, ЛФ – в 1,11 раза, показника ТП – в 1,09 раза, хоча зниження загального білірубину і не було суттєвим порівняно з особами без корекції, однак у порівнянні з показниками до корекції ця зміна виявилась значущою. Дуже схожою була картина змін і в підгрупі III-A – активність АлАТ зменшилася в 1,27 раза, АсАТ в 1,3 раза, ТП в 1,22 раза, ЛФ і загального білірубину в 1,16 раза ($p < 0,05-0,001$). У підгрупах «Б» суттєвих змін не відбулося.

Аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА і маркерів функції печінки у пацієнтів з ГХ у поєднанні з НАСГ та з НАСГ і ЦД 2-го типу після корекції Антралем виявив за більшістю показників появу достовірних негативних зв'язків. Водночас у підгрупах без корекції практично всі кореляції залишалися незначущими. У підгрупі II-A мали місце достовірні негативні зв'язки середньої сили з вмістом АлАТ ($r = -0,42, p < 0,05$), АсАТ ($r = -0,55, p < 0,01$), ГГТ ($r = -0,58, p < 0,01$) та ЛФ ($r = -0,47, p < 0,05$). У підгрупі III-A картина була подібною – спостерігались негативні кореляції середньої сили з активністю АлАТ ($r = -0,61, p < 0,01$), АсАТ ($r = -0,60, p < 0,01$), показником ТП – ($r = -0,68, p < 0,001$) і сильні з ГГТ ($r = -0,74, p < 0,001$) та ЛФ ($r = -0,71, p < 0,001$).

Призначання Антралю посилює зворотні взаємозв'язки між ЗФСА і показниками функціонального стану печінки, що пов'язано з паралельним впливом препарату як на покращення ЗФСА, так і на зниження процесів запалення тканин печінки. Протизапальний ефект Антралю розвивається за рахунок здатності знижувати дегрануляцію базофілів та гальмування утворення простагландинів й інших запальних медіаторів, а також зниження активації брадикініну та інших нейроактивних середників [36].

На тлі застосування Антралю відбулось істотне зменшення явищ ендотоксикозу. Усі показники ЕІ у пацієнтів, яким була призначена корекція проявили тенденцію до зниження. У підгрупі II-A порівняно з хворими без корекції препаратом спостерігалось зниження ЕІ в 1,23 раза, МСМ₂₅₄ в 1,27 раза, а МСМ₂₈₀ в 1,2 раза ($p < 0,01-0,001$). У підгрупі пацієнтів з ГХ із НАСГ і ЦД 2-го типу після лікування Антралем відмічали ще більш виражені позитивні зміни – ЕІ знизився в 1,26 раза, а МСМ₂₈₀ в 1,42 раза ($p < 0,001$), варто зазначити, що показник МСМ₂₅₄ не мав істотної відмінності порівняно з пацієнтами без корекції, однак порівняно з показниками до корекції відмінність була суттєва ($p < 0,001$). У підгрупах «Б» показники ЕІ істотних змін не зазнали.

При аналізі кореляційних зв'язків ЗФСА і маркерів ЕІ у підгрупі II-A після застосування препарату порівняно з підгрупою II-B було встановлено появу негативних кореляцій середньої сили з ЕІ ($r = -0,62, p < 0,001$) та МСМ₂₈₀ ($r = -0,64, p < 0,001$) і сильної з МСМ₂₅₄ ($r = -0,76, p < 0,001$). В підгрупі II-B замітних кореляцій не відмічали окрім показника МСМ₂₅₄ ($r = -0,65, p < 0,01$). У підгрупі пацієнтів хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу після лікування Антралем мала місце схожа картина до підгрупи II-A – спостерігали середньої сили негативні кореляції з показником МСМ₂₅₄ ($r = -0,69, p < 0,001$) та МСМ₂₈₀ ($r = -0,69, p < 0,001$), а також сильний зв'язок з ЕІ ($r = -0,74, p < 0,001$). У підгрупі III-B суттєвої відмінності не було.

Як випливає з наведених даних, проявилось певне посилення зворотного взаємозв'язку ЗФСА і рівня ендотоксикозу, що свідчить про важливе значення

нормалізації ЗФСА для протидії розвитку явищ ЕІ. Репаративні процеси в печінці і тканинах організму, а також відновлення транспортної здатності білків і зокрема альбуміну на фоні лікування препаратом, сприяють зв'язуванню ендогенних токсичних продуктів з подальшим їх знешкодженням у печінці [56, 78].

Зниження явищ ендотоксикозу досягається також за рахунок імуномодулюючої здатності Антралю через присутність в його структурі мефенамінової кислоти, яка сприяє посиленню утворення ендогенного інтерферону, зростанню активності фагоцитів (макрофагів і нейтрофілів), нормалізації імунного статусу, завдяки чому зростає число Т-хелперів та зижується вміст циркулюючих імунних комплексів [6].

Оскільки Антраль не має прямого впливу на рівень глюкози сироватки крові, корекція препаратом ніяк не вплинула на показники вуглеводного обміну. Значущих відмінностей між підгрупами без корекції і з корекцією не спостерігалось ($p > 0,05$).

У підгрупі II-A після лікування цим препаратом порівняно з підгрупою II-B спостерігалось зменшення концентрації ХС ЛПНЩ у 1,11 раза та зростання ХС ЛПВЩ у 1,21 раза ($p < 0,01-0,001$). Варто звернути увагу на те, що порівняно з показниками до корекції мало місце також зниження вмісту триацилгліцеролів у 1,1 раза та рівня загального холестеролу в 1,07 раза ($p < 0,05$). В підгрупі III-A подібних змін відносно підгрупи III-B зазнали ХС ЛПНЩ (зниження вмісту в 1,25 раза), триацилгліцероли (в 1,17 раза), загальний холестерол (в 1,09 раза) та загальні ліпіди (в 1,13 раза) ($p < 0,001$). Рівень ХС ЛПВЩ достовірно зріс в 1,27 раза порівняно з показником до корекції ($p < 0,001$). У підгрупах «Б» рівні ліпідних фракцій практично не змінились. Кореляції внаслідок лікування не зазнали істотних змін.

Як відомо, обмін холестеролу і його фракцій значною мірою залежить від функціональної здатності ферментних систем печінки. При порушенні роботи цих систем створюється надлишок загального холестеролу та дисбаланс його обміну [125, 137]. Важливе значення в діагностиці та прогнозі ризику

атеросклерозу належить ХС ЛПНЩ. У хворих на ГХ при супутніх НАСГ та НАСГ і ЦД 2-го типу зниження цієї фракції корелює з покращенням прогнозу розвитку ішемічної хвороби серця і серцево-судинних розладів загалом. Застосування Антралю в комплексній терапії супроводжувалось істотним зниженням концентрації ХС ЛПНЩ у сироватці крові, що може мати важливе клінічне значення.

Порівняння результатів застосування Антралю при ГХ із супутнім НАСГ або з НАСГ і ЦД 2-го типу для корекції ЗФСА та змін інших показників свідчить про високу ефективність препарату при обох коморбідних станах. Як видно з проведеного дослідження, покращення ЗФСА відбулося майже однаково ефективно, однак, враховуючи ступінь нормалізації решти показників, можна дійти висновку, що найвищого лікувального успіху досягнуто в хворих на ГХ у поєднанні з НАСГ і ЦД 2-го типу. Очевидно, це пов'язано з більшим числом ланок патогенезу, на які позитивно впливає цей препарат.

Застосування методу визначення ЗФСА в обстеженні хворих з коморбідними станами ГХ, пов'язаними з ураженням печінки, дає можливість суттєво покращити комплексну діагностику цих станів, а також поліпшити контроль за перебігом таких захворювань. Варто розглянути доцільність використання методу визначення порушень ЗФСА як маркера важкості перебігу захворювань, поєднаних з патологіями печінки.

Призначення Антралю в комплексному лікуванні ГХ з НАСГ та із НАСГ і ЦД 2-го типу істотно покращує ЗФСА і функцію печінки загалом. Окрім того, застосування препарату суттєво знижує явища ЕІ, а також нормалізує процеси обміну холестеролу. Такі позитивні зміни можуть сприяти не тільки покращенню загального стану організму, але й сприяти посиленню ефективності специфічного медикаментозного лікування ГХ, що потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні значення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в патогенезі гіпертонічної хвороби та за її поєднання з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу, а також її взаємозв'язків з вмістом білкових фракцій, активністю печінкових ферментів, показниками ендогенної інтоксикації, ліпідного і вуглеводного обмінів та дано клініко-патогенетичне обґрунтування ефективності препарату Антраль.

1. У хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу виявлено ознаки ушкодження печінки, зокрема зниження показника зв'язувальної функції сироваткового альбуміну порівняно з групою здорових осіб на 14,6 % та 20,9 % відповідно ($p < 0,05$). При цьому в сироватці крові вірогідно знижується вміст загального білка та альбуміну і зростає активність амінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази та показника загального білірубіну і тимолової проби ($p < 0,05$). За наявності одночасно супутніх неалкогольного стеатогепатиту і цукрового діабету 2-го типу виявлено найбільший ступінь цих порушень. У групі хворих лише з гіпертонічною хворобою відбувалися індивідувальні коливання вказаних показників у межах норми.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім неалкогольним стеатогепатитом та з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу виявлено ознаки розвитку ендотоксикозу, що проявлялися істотним зростанням показників ендогенної інтоксикації – вмісту молекул середньої маси 254 і 280 та еритроцитарного індексу інтоксикації, а також дисліпідемією і порушенням вуглеводного обміну – зростання у крові концентрації загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, загальних ліпідів, триацилгліцеролів, глюкози натще, глікованого гемоглобіну і водночас

зниження рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності ($p < 0,05$). Вираженість порушень виявилась істотною у хворих на супутній неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом зв'язувальна функція сироваткового альбуміну прямо корелює з вмістом загального білка ($r = 0,69$, $p < 0,001$), альбуміну ($r = 0,63$, $p < 0,001$), альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом ($r = 0,62$, $p < 0,001$) та обернено з вмістом глобулінів ($r = -0,6$, $p < 0,01$). Водночас, мають місце обернені кореляційні зв'язки з активністю аспартатамінотрансферази ($r = -0,36$, $p < 0,05$), лужної фосфатази ($r = -0,44$, $p < 0,01$), вмістом молекул середньої маси 254 ($r = -0,48$, $p < 0,01$), 280 ($r = -0,41$, $p < 0,05$), еритроцитарним індексом інтоксикації ($r = -0,46$, $p < 0,05$). При гіпертонічній хворобі із неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу мають місце прямі кореляційні зв'язки зв'язувальної функції сироваткового альбуміну з вмістом загального білка ($r = 0,63$, $p < 0,001$), альбуміну ($r = 0,54$, $p < 0,001$) та альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом ($r = 0,56$, $p < 0,01$) і обернені із вмістом глобулінів ($r = -0,56$, $p < 0,01$). Також проявляються обернені кореляції з активністю аланінамінотрансферази ($r = -0,43$, $p < 0,05$), лужної фосфатази ($r = -0,79$, $p < 0,001$) та рівнем тимолової проби ($r = -0,52$, $p < 0,01$) і водночас із вмістом молекул середньої маси 254 ($r = -0,60$, $p < 0,01$), 280 ($r = -0,70$, $p < 0,001$), еритроцитарним індексом інтоксикації ($r = -0,63$, $p < 0,001$) і вмістом ліпідів низької щільності ($r = -0,52$, $p < 0,01$).

4. При застосуванні в комплексному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім неалкогольним стеатогепатитом препарату Антраль зростає зв'язувальна функція сироваткового альбуміну на 13 %, а при гіпертонічній хворобі з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу – на 11,6 % ($p < 0,05$). Також при обох коморбідних станах спостерігається істотне зростання вмісту загального білка, альбуміну і водночас зменшення активностей аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази та показників загального білірубіну і тимолової проби ($p < 0,05$). Водночас, зменшуються явища ендотоксикозу, що проявляється у зниженні

вмісту молекул середньої маси 254 та 280 і еритроцитарного індексу інтоксикації, а також ознаками покращення ліпідів – зниженням вмісту загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності та триацилгліцеролів і зростанням – холестеролу ліпопротеїнів високої щільності. На тлі прийому Антралю порівняно з пацієнтами, які не отримували таку корекцію, з'являються обернені кореляційні зв'язки з активністю аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та гамма-глутамілтранспептидази, а також з еритроцитарним індексом інтоксикації, молекулами середньої маси 254 та 280 і посилення цих зв'язків при супутньому цукровому діабеті 2-го типу.

5. Порівняльний аналіз ефективності Антралю при корекції зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та порушень функції печінки і метаболізму у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу виявив вищу ефективність корекції при гіпертонічній хворобі з супутнім неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращення об'єктивної оцінки важкості перебігу патологічного процесу у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім неалкогольним стеатогепатитом, а також при супутньому неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2-го типу, окрім загальноприйнятих досліджень, доцільно визначати величину зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та показники ендогенної інтоксикації – молекули середньої маси 254 і 280 крові та еритроцитарний індекс інтоксикації.

2. При комплексному лікуванні пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу пропонується додатково застосовувати препарат Антраль 200 мг по 1 таблетці 3 рази на добу після прийому їжі протягом 60 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрейчин СМ, Дзьордзьо ЮР. Порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, білкового та ліпідного обміну і їх корекція у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;1:34–39.
2. Андрейчин СМ, Скірак ЗС. Вплив глутаргіну на зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну та інші показники функціонального стану печінки при гострому токсичному гідразиновому гепатиті. Медична хімія. 2014;16(4):66–69.
3. Андрейчин СМ, Скірак ЗС. Особливості біохімічних змін в організмі експериментальних тварин при гострому алкогольному отруєнні. Вісник наукових досліджень. 2008;3:67–69.
4. Андрейчин СМ, Голомша ТО. Сучасні уявлення про метаболічну ендогенну інтоксикацію. Інфекційні хвороби. 2012;1(67):84–87.
5. Беловол АН, Князькова ІІ. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Ліки України. 2019;5(6):18–25.
6. Бельтюкова СВ, Теслюк ОІ, Лівенцова ОО. Вплив бичачого сироваткового альбуміну на люмінесцентні властивості флавоноїдів. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Хімія». 2021;46(2):35–40.
7. Бродяк ІВ, Сибірна НО. Вплив аміногуанідину на окисну модифікацію білків при експериментальному цукровому діабеті у щурів. Український біохімічний журнал. 2006;78(5):114–119.
8. Біловол ОМ, Шалімова АН, Кочуєва ММ. Коморбідність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – актуальна проблема сучасної медицини. Український терапевтичний журнал. 2014;1:11–17.
9. Бойчук ТМ, Тащук ВК. Артеріальна гіпертензія – проблема сьогодення. Буковинський медичний вісник. 2013;17.2(66):3–8.

10. Бордун ІМ, Пташник ВВ, Сардига МВ, Дмитруха НМ, Короленко ТК. Флуоресценція розчинів альбуміну з наночастинками сполук металів. Екологічні науки. 2016;12-13:153–158.
11. Вдовиченко ВІ, Кульчицький ВВ. Гіпертонічна хвороба в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу: суперечливість поглядів на тактику ведення. Український терапевтичний журнал. 2015; 1:63–68.
12. Вдовиченко ВІ, Кульчицький ВВ. Ефективність лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;2:145–146.
13. Видиборець СВ. Альбумин: спектр возможностей применения. Family medicine. 2018;2:109–117.
14. Видиборець СВ. Альбумін: історичні аспекти. Історія медичної науки, практики та освіти. Матеріали наук.-практ. конф. Історія медичної науки, практики та освіти; 2018 Квітень 26-27; Київ. Київ: Національна академія медичних наук України; 2018. с. 245–254.
15. Власенко МВ, Семенюк ІВ, Слободянюк ГГ. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія ХХІ століття: сучасний підхід до проблеми. Український терапевтичний журнал. 2011;2:50–5.
16. Власенко МВ. Цукровий діабет: діагностика і моніторинг. Ліки України. 2013;9:17–18.
17. Георгиянц МА, Корсунов ВА. Альбумин в инфузионной терапии критических состояний: немного «старой» теории и новых метаанализов. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2007;1:59–64.
18. Горчакова НО, Чекман ІС, Власова НМ, Головкова ЛП, Геращенко П, Максимчук ОО. Комплексоутворення доксорубіцину з бичачим сироватковим альбуміном. Доповіді Національної академії наук України. 2011;4:177–181.
19. Грызунов ЮА, Добрецов ГЕ, Закс ИО, Камарова МН. Альбумин крови: свойства, функции и их оценка при неотложных состояниях. Анестезиология и реаниматология. 2004;6:68–74.

20. Денефіль ОВ, Костюк ОА. Значення молекул середньої маси в прогностичній оцінці етанолового ушкодження печінки в щурів із різною емоційністю. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;4:42–48.
21. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ, Мартинюк ЛП. Корекція порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2020 лютий 27-28; Тернопіль. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет; 2020. с. 32–34.
22. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ, Мудра УО. Порушення синтезу і функції сироваткового альбуміну при різних патологічних станах організму. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;3:16–20.
23. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2021;23(4):39–44.
24. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну та функціональний стан печінки у хворих на гіпертонічну хворобу і неалкогольний стеатогепатит. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень; 2021 жовтень 15-16; Одеса. Одеса: Південна фундація медицини; 2021. с. 24–26.
25. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Порівняння змін зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та інших показників функціонального стану печінки у хворих на гіпертонічну хворобу і неалкогольний стеатогепатит. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Наука, освіта, технології та суспільство: проблеми та перспективи; 2021 жовтень 6; Полтава. Полтава: ЦФЕНД; 2021. с. 27–29.
26. Дзьордзьо ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із

- гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;4(10):35–40.
27. Дзьордзь ЮР. Антраль як засіб поліпшення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та вмісту білків у крові при гіпертонічній хворобі, обтяженій ураженням печінки. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки; 2022 лютий 25–26; Львів. Львів: Львівська медична спільнота; 2022. с. 17–19.
28. Дзьордзь ЮР. Вплив гіпертонічної хвороби і супутніх захворювань на зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну та білковий склад крові. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини; 2021 грудень 17–18; Одеса. Одеса: Південна фундація медицини; 2021. с. 24–26.
29. Дзьордзь ЮР. Покращення показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу при коморбідних станах. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики; 2022 березень 4–5; Київ. Київ: Київський медичний науковий центр; 2022. с. 32–35.
30. Дудар ІО, Дріянська ВС, Григор'єва ЄМ, Гончар ЮІ, Красюк ЕК. Інтерлейкін 10, індекс маси тіла та сироватковий альбумін у пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5Д стадії. Український журнал нефрології та діалізу. 2013;4:30–33.
31. Єсилевський СО, Гуца ТО. Визначення конформаційних релаксацій сироваткового альбуміну людини методом молекулярної динаміки зі стрибками тиску. *Biopolymers and Cell*. 2012;28(6):486–492.
32. Жильцов ІВ, Веремей ІС, Семенов ВМ, Генералов ІІ, Егоров СК, Полещук ЕН, и др. Особенности взаимодействия антибиотиков бета-

- лактамного ряду с человеческим сывороточным альбумином. Сучасні аспекти військової медицини. 2010;16:133–139.
33. Зинченко АВ, Горобченко ОА, Нардид ОА, Николов ОТ. Исследование методом ДСК влияния γ -облучения и замораживания на термоденатурацию плацентарного сывороточного альбумина человека. Біофізичний вісник. 2013;29:77–83.
34. Зозуля ОО. Людський сироватковий альбумін (минуле та майбутнє). Emergency medicine. 2017;5(84):26–30.
35. Козовий РВ, Ерстенюк ГМ. Показники окиснювальної модифікації білків сироватки крові у довгожителів Прикарпаття. Буковинський медичний вісник. 2013;17(4):76–78.
36. Кірієнко ВТ, Потій ВВ. Ефективність антралю у хворих на хронічний гепатит С. Вісник наукових досліджень. 2015;3:28–30.
37. Клименко Н, Новікова Є, Галаган Н, Туров В. Адсорбція альбуміну на поверхні кремнезему в присутності сахаридів. Поверхня. 2014;6(21):285–291.
38. Ковалкіна ЛО, Мороз ГІ. Альбумін – препарат поліфункціональної дії. Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва. 2010;11(3):18–22.
39. Коваль СМ, Снігурська ІО, Пенькова МЮ, Літвінова ОМ, Божко ВВ, Юшко КО. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: питання оптимізації контролю артеріального тиску. Hypertension. 2018;2(58):9–18.
40. Коренєв ММ, Богмат ЛФ, Носова ОМ. Артеріальна гіпертензія та ожиріння в підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2014;2:79–80.
41. Кравчун ПГ, Ольховський ДВ, Кадикова ОІ. Генетичні аспекти патогенезу артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет. Медицина сьогодні і завтра. 2012;56(3-4):67–74.

42. Крисюк ІП, Кнауб АЯ, Шандренко СГ. Порівняння модифікуючої дії біоактивних альдегідів на альбумін людини. *Ukrainian biochemical journal*. 2014;86(2):68–78.
43. Лашкул ЗВ. Особливості епідеміології артеріальної гіпертензії та її ускладнень на регіональному рівні з 1999 по 2013 роки. *Сучасні медичні технології*. 2014;2:134–141.
44. Леус ІВ, Кленіна ІА, Заблоцька КА, Голіченко ОА, Штеменко ОВ, Штеменко НІ. Взаємодія сироваткових альбумінів з кластерними сполуками ренію цис-І транс-конфігурації. *Biopolymers and Cell*. 2011;27(6):465–471.
45. Мандрик ОЄ, Дрозд ВЮ, Шумко ГІ, Воевідка ОС. Морфологічні особливості стану печінки у хворих з неалкогольною хворобою печінки на тлі ожиріння та гіпертонічної хвороби ІІ стадії. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2014;13(2):48–52.
46. Мельникова НМ, Лазаренко ІА. Електрофоретичне дослідження білків крові щурів за дії макродисперсної та наноформи свинцю. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2012;3(29):90–94.
47. Мотрич АВ, Ушенко ОГ, Гумінецький СГ, Гринчук ФВ, Григоришин ПМ. Визначення альбумін-глобулінового коефіцієнту плазми крові здорових і хворих пацієнтів спектрофотометричним методом. *Науковий вісник Чернівецького університету. Фізика, електроніка*. 2007;344:65–69.
48. Малоштан ЛМ, Єрьоменко РФ, Шаталова ОМ. Вплив екстракту сої на концентрацію білків плазми крові на фоні доксорубіцинової кардіоміопатії. *Український біофармацевтичний журнал*. 2009;1(3):29–33.
49. Мошковська ЮО, Соболев ВО, Луценко АО. Роль обміну білків, вільних жирних кислот, цитокінів, магнію у розвитку артеріальної гіпертензії та ожиріння. *Науковий журнал*. 2018;20(20):46–50.
50. Павлов СВ, Шолота ВВ. Ультрафіолетова спектрофотометрія плазми крові для визначення альбумін-глобулінового коефіцієнту у

- діагностуванні патологій молочних залоз. Інформаційні технології та комп'ютерна інженерія. 2017,38.1:4–9.
51. Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ, Паньків ІВ. Особливості артеріального тиску та дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет 2 типу і первинний гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018;2(62):28–33.
52. Питецька НІ. Артеріальна гіпертензія та ожиріння у хворих літнього віку. Проблемы старения и долголетия. 2016;25(1):98–104.
53. Руденко СВ, Хани РМ, Бондаренко ВА. Морфологическая реакция эритроцитов на изменение электролитного состава среды. Влияние альбумина. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. 2007;5:150–156.
54. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО. Цукровий діабет і артеріальна гіпертензія. International journal of endocrinology (Ukraine). 2021;17(2):175–188.
55. Сіренко ЮМ, Рековець ОЛ, Савицький СЮ, Павлюк ЄА. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів. Hypertension. 2010.[цитовано 2022 Січ. 20];4(12). Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13618>
56. Скірак ЗС. Особливості зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в організмі експериментальних тварин при гострому токсичному тетрахлорметановому гепатиті. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2014;1(49):44–47.
57. Скірак ЗС. Порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну при токсичних гепатитах [дисертація]. Тернопіль: Терноп. держ. мед. Ун-т; 2016.161 с.
58. Скірак ЗС. Показники ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації в динаміці гострого токсичного тетрахлорметанового гепатиту. Інфекційні хвороби. 2014;3:89–92.
59. Смолина НВ, Грызунов ЮА, Максимова НМ, Добрецов ГЕ, Узбеков МГ, Мисионжник ЭЮ, и др. Свойства связывающих центров молекулы

- альбумина у больных тревожной депрессией: исследование методом тушения флюоресценции. Бюлл эксперим биол мед. 2007;144(11):514–516.
60. Толкачев ВС. Связывающая функция сывороточного альбумина в патогенезе, клинике и лечении вирусных гепатитов А и В [диссертация]. Тернополь: Терноп. гос. мед. ин-т; 1987.178 с.
61. Урбанович АМ, Маньковський БМ. Вміст резистину та цитокінів у крові хворих на цукровий діабет 2-го типу та артеріальну гіпертензію залежно від стану компенсації діабету. Ендокринологія. 2016;21(1):16–20.
62. Хорольський ОВ. Ефективні радіуси макромолекул альбуміну людини із даних по зсувній в'язкості його водних розчинів. Український фізичний журнал. 2019;64(4):285–290.
63. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Каньовська ЛВ, Ляхович ОД. Особливості функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності коморбідних гіпертонічної хвороби другої стадії та ожиріння першого ступеня. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;17(2):124–128.
64. Хухліна ОС, Мандрик ОЄ, Антонів АА, Кузьмінська ОБ, Коцюбійчук ЗЯ. Особливості корекції ліпідного спектру крові при неалкогольному стеатогепатиті за коморбідності з гіпертонічною хворобою II стадії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(3):119–124.
65. Хухліна ОС, Мандрик ОЄ, Гайдичук ВС, Антонів АА. Особливості патоморфологічних змін та інтенсивності фіброзоутворення у печінці хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідного перебігу з гіпертонічною хворобою II стадії. Буковинський медичний вісник. 2013;17(3),191–195.
66. Хухліна ОС. Дисліпідемія та ендотеліальна дисфункція в патогенезі неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу, нові можливості їх корекції глутаргіном. Укр терапевт ж. 2005;2:39–43.

67. Черненко МЕ. Альбумин как показатель проницаемости гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом. Міжнародний медичний журнал. 2013;19(2):17–20.
68. Шаповал ГС, Кругляк ОС, Миронюк ІЕ. Исследование механизма антиоксидантной активности альбумина. Полімерний журнал. 2014;36(3):316–321.
69. Шматова О, Назар П. Вплив методів фізичної реабілітації на токсинзв'язуючу здатність альбуміну крові у хворих із токсичним гепатитом. Теорія і методика фізичного виховання і спорту. 2013;1:105–108.
70. Шерстюк ЛЛ. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Медицина неотложных состояний. 2018;7:65–69.
71. Aguayo-Becerra OA, Torres-Garibay C, MaciasAmezcuca MD, Fuentes-Orozco C, Chavez-Tostado MG, Andalon-Duenas E, et al. Serum albumin level as a risk factor for mortality in burn patients. Clinics (Sao Paulo). 2013;68(7):940–945.
72. Ahlfors CE, Wennberg RP. Bilirubin-albumin binding and neonatal jaundice. Semin Perinatol. 2004;28(5):334–339
73. Ahmed N, Dobler D, Dean M, Thornalley PJ. Peptide mapping identifies hotspot site of modification in human serum albumin by methylglyoxal involved in ligand binding and esterase activity. J Biol Chem. 2005;280(7):5724–5732.
74. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. European journal of internal medicine. 2018;52:8–12.
75. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2018;12(4):577–584.
76. Alves de Mattos A. Current indications for the use of albumin in the treatment of cirrhosis. Ann Hepatol. 2011;10:15–20.

77. Amsellem S, Gburek J, Hamard G, Nielsen R, Willnow T, Devuyst O, et al. Cubilin is essential for albumin reabsorption in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(11):1859–1867.
78. Andeychyn SM, Skirak ZS. Effect glutargin in blinding function of serum albumin and other indicators of functional state of liver in acute toxic alcoholic hepatitis. *Georgian medical news*. 2015;238:97–101.
79. Anguizola J, Basiaga S, Hage D. Effects of fatty acids and glycation on drug interactions with human serum albumin. *Curr Metabolomics*. 2013;1(3):239–250.
80. Anguizola J, Matsuda R, Barnaby O, Hoy K, Wa C, DeBolt E, et al. Review: glycation of human serum albumin. *Clin Chim Acta*. 2013;425:64–76.
81. Anraku M, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Redox properties of serum albumin. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830:5465–5472.
82. Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2014;61(2):396–407.
83. Ascoli GA, Domenici E, Bertucci C. Drug binding to human serum albumin: Abridged review of results obtained with high-performance liquid chromatography and circular dichroism. *Chirality*. 2006:667–679.
84. Baldassarre M, Domenicali M, Naldi M, Laggetta M, Giannone FA, Biselli M, et al. Albumin Homodimers in Patients with Cirrhosis: Clinical and Prognostic Relevance of a Novel Identified Structural Alteration of the Molecule. *Sci Rep*. 2016;6:1–9.
85. Bakaeen B, Kabiri M, Iranfar H, Saberi MR, Chamani J. Binding effect of common ions to human serum albumin in the presence of norfloxacin: investigation with spectroscopic and zeta potential approaches. *Journal of Solution Chemistry*. 2012;41(10):1777–1801.
86. Bolli A, Marino M, Rimbach G, Fanali G, Fasano M, Ascenzi P. Flavonoid binding to human serum albumin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;398(3):444–449.

87. Bozoglan BK, Tunc S, Duman O. Investigation of neohesperidin dihydrochalcone binding to human serum albumin by spectroscopic methods. *Journal of Luminescence*. 2014;155:198–204.
88. Barle H, Hammarqvist F, Westman B, Klaude M, Rooyackers O, Garlick P, et al. Synthesis rates of total liver protein and albumin are both increased in patients with an acute inflammatory response. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(1):93–99.
89. Bhattacharya A, Das S, Mukherjee T. Insights into the thermodynamics of polymer nanodot–human serum albumin association: a Spectroscopic and calorimetric approach. *Langmuir*. 2016;32(46):12067–12077.
90. Bar-Or R, Rael LT, Bar-Or D. Dehydroalanine derived from cysteine is a common posttranslational modification in human serum albumin. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2008;22:711–716.
91. Bernardi M, Ricci CS, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4:302–313.
92. Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, Sticca A, Bova S, Morando F, et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms. *Hepatology*. 2013; 57:266–276.
93. Brookes MJ, Cooper BT. Hypertension and fatty liver: guilty by association. *Journal of human hypertension*. 2007;21(4):264–270.
94. Buttar D, Colclough N, Gerhardt S, MacFaul PA, Phillips SD, Plowright A, et al. A combined spectroscopic and crystallographic approach to probing drug–human serum albumin interactions. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2010;18(21):7486–7496.
95. Candiano G, Petretto A, Bruschi M, Santucci L, Dimuccio V, Prunotto M, et al. The oxido-redox potential of albumin methodological approach and relevance to human diseases. *J Proteomics*. 2009; 73: 188–195.

96. Cao H, Chen T, Shi Y. Glycation of human serum albumin in diabetes: impacts on the structure and function. *Current Medicinal Chemistry*. 2015;22(1):4–13.
97. Caso G, Feiner J, Mileva I, Bryan L, Kelly P, Autio K, et al. Response of albumin synthesis to oral nutrients in young and elderly subjects. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):446–451.
98. Castrop H. Reply to “Letter to the editor: ‘Quantifying albumin permeability with multiphoton microscopy: why the difference?’” *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(9):F1101–F1103.
99. Chubarov A, Spitsyna A, Krumkacheva O, Mitin D, Suvorov D, Tormyshev V, et al. Reversible dimerization of human serum albumin. *Molecules*. 2020;26(1):1-12.
100. Chaudhury C, Mehnaz S, Robinson J, Hayton W, Pearl D, Roopenian D, et al. The major histocompatibility complex-related Fc receptor for IgG (FcRn) binds albumin and prolongs its lifespan. *J Exp Med*. 2003;197(3):315–322.
101. Cho HM, Kim HC, Lee JM, Oh SM, Choi DP, Suh I. The association between serum albumin levels and metabolic syndrome in a rural population of Korea. *J Prev Med Public Health*. 2012; 45:98–104.
102. Chen Y, Zhou Y, Chen M, Xie B, Yang J, Chen J, et al. Isorenieratene interaction with human serum albumin: Multi-spectroscopic analyses and docking simulation. *Food chemistry*. 2018;258:393–399.
103. Choudhury R, Patel SR, Ghosh A. Selective detection of human serum albumin by near infrared emissive fluorophores: Insights into structure-property relationship. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2019;376:100–107.
104. Colombo G, Clerici M, Giustarini D, Rossi R, Milzani A, Dalle-Donne I. Redox albuminomics: oxidized albumin in human diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17:515–527.
105. Correia J, Lachat S, Lager G, Chappuis F, Golay A, Beran D. Interventions targeting hypertension and diabetes mellitus at community and primary

- healthcare level in low-and middle-income countries: a scoping review. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1–20.
106. Das S, Maras JS, Hussain MS, Sharma S, David P, Sukriti S, et al. Hyperoxidized albumin modulates neutrophils to induce oxidative stress and inflammation in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2017;65:631–646.
107. Dantas DS, Oliveira JI, Neto JX, da Costa RF, Bezerra EM, Freire VN, et al. Quantum molecular modelling of ibuprofen bound to human serum albumin. *RSC Advances*. 2015;5(61):1–12.
108. Di Masi A, Leboffe L, Polticelli F, Tonon F, Zennaro C, Caterino M, et al. Human serum albumin is an essential component of the host defense mechanism against *Clostridium difficile* intoxication. *The Journal of infectious diseases*. 2018;218(9):1424–1435.
109. Doguet F, Tamion F, Le Guillou V, Bubenheim M, Thuillez C, Richard V, et al. Albumin limits mesenteric endothelial dysfunction and inflammatory response in cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2012;36:962–971.
110. Domenicali M, Baldassarre M, Giannone FA, Naldi M, Mastroberto M, Biselli M, et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2014;60:1851–1860.
111. Domotor O, Enyedy EA. Binding mechanisms of half-sandwich Rh (III) and Ru (II) arene complexes on human serum albumin: A comparative study. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2019;24(5):703–719.
112. Ding X, Suo Z, Sun Q, Gan R, Tang P, Hou Q, et al. Study of the interaction of broad-spectrum antimicrobial drug sitafloxacin with human serum albumin using spectroscopic methods, molecular docking, and molecular dynamics simulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018;160:397–403.
113. Dzordzo Yu. Changes in serum albumin binding function and protein metabolism and their correction in patients with hypertension and nonalcoholic steatohepatitis. *The 27-th International scientific and practical*

- conference. *Innovation and Science*; 2021 December 13–14; Liverpool, Great Britain. Liverpool: Nika Publishin; 2022. p. 17–19.
114. Dzordzo YuR, Andreychyn SM. Drug therapy for protein composition changes of blood in hypertension and in cases of comorbidity. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2021;7(2):30–36.
115. Dzordzo YuR, Andreychyn SM. Search for a way to improve the serum albumin binding function and the functional state of the liver when hypertension combined with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Education Health and Sport*. 2022;12(1):55–64.
116. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012;33(3):209–290.
117. Farrugia A. Albumin usage in clinical medicine: tradition or therapeutic. *Transfus Med Rev*. 2010;24(1):53–63.
118. Fasano M, Curry S, Terreno E, Galliano M, Fanali G, Narciso P, et al. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. *IUBMB Life*. 2005;57(12):787–796.
119. Fan Y, Li X, Xu Q, Zhang Y, Yang X, Han X, et al. Serum albumin mediates the effect of multiple per-and polyfluoroalkyl substances on serum lipid levels. *Environmental Pollution*. 2020;266:115-138.
120. Faure P, Wiernsperger N, Polge C, Favier A, Halimi S. Impairment of the antioxidant properties of serum albumin in diabetic patients: protective effects of metformin. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(3):251–256.
121. Ferraro G, Massai L, Messori L, Merlino A. Cisplatin binding to human serum albumin: a structural study. *Chemical communications*, 2015;51(46):436–439.
122. Fujii T, Tokuda S, Nakazawa Y, Kurozumi S, Obayashi S, Yajima R, et al. Implications of low serum albumin as a prognostic factor of long-term outcomes in patients with breast cancer. *In vivo*. 2020;34(4):2033–2036.

123. Fukami K, Shibata R, Nakayama H, Yamada K, Okuda S, Koga M. Serum albumin-adjusted glycated albumin is a better indicator of glycaemic control in diabetic patients with end-stage renal disease not on haemodialysis. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2015;52(4):488–496.
124. Freitas PA, Ehlert LR, Camargo JL. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2017;61:296–304.
125. Francque S, Verrijken A, Mertens I, Hubens G, Van Marck E, Pelckmans P, et al. Noncirrhotic human nonalcoholic fatty liver disease induces portal hypertension in relation to the histological degree of steatosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(12):1449–1457.
126. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension*. 2013;61(5):964–971.
127. Felenji H, Johari B, Moradi M, Gharbavi M, Danafar H. Folic acid-conjugated iron oxide magnetic nanoparticles based on bovine serum albumin for targeted delivery of curcumin to suppress liver cancer cells. *Chemistry Africa*. 2022;1:1–13.
128. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(2):223–230.
129. Fujii R, Ueyama J, Aoi A, Ichino N, Osakabe K, Sugimoto K, et al. Oxidized human serum albumin as a possible correlation factor for atherosclerosis in a rural Japanese population: The results of the Yakumo Study. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2018;23(1):1–7.
130. Fujii R, Ueyama J, Kanno T, Suzuki K, Hamajima N, Wakai K, et al. Human serum albumin redox state is associated with decreased renal function in a community-dwelling population. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019;316(1):F214–F218.
131. Fulks M, Stout RL, Dolan VF. Albumin and all-cause mortality risk in insurance applicants. *J Insur Med*. 2010;42(1):11–17.

132. Grabowska O, Kogut MM, Zamojc K, Samsonov SA, Makowska J, Tesmar A, et al. Effect of tetraphenylborate on physicochemical properties of bovine serum albumin. *Molecules*. 2021;26(21):1–17.
133. Giannone FA, Domenicali M, Baldassarre M, Bartoletti M, Naldi M, Laggetta M, et al. Ischaemia-modified albumin: a marker of bacterial infection in hospitalized patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2015;35:2425–2432.
134. Guizado TR. Analysis of the structure and dynamics of human serum albumin. *Journal of molecular modeling*. 2014;20(10):1–13.
135. Grimm G, Haslacher H, Kampitsch T, Endler G, Marsik C, Schickbauer T, et al. Sex differences in the association between albumin and all-cause and vascular mortality. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:860–865.
136. Guevara M, Terra C, Nazar A, Sola E, Fernandez J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol*. 2012;57:759–65.
137. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdik M, Mohan VG, Prasad Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;63(9):105–117.
138. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010;9:69.
139. He Y, Yang Q, Yang X, Zhao X, Xu H, Qian Y. Serum albumin concentrations, effect modifiers and first incident acute myocardial infarction: a cross-sectional study of 1552 cases and 6680 controls. *Clinica Chimica Acta*. 2016;454:49–56.
140. Hu F, Lou Y, Shi J, Cao L, Wang C, Ma J, et al. Baseline serum albumin and its dynamic change is associated with type 2 diabetes risk: a large cohort study in China. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020;36(5):1–14.

141. Hong W, Lin S, Zippi M, Geng W, Stock S, Basharat Z, et al. Serum albumin is independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;1:1–10.
142. Hu J, Liu Y, Heidari AA, Bano Y, Ibrohimov A, Liang et al. An effective model for predicting serum albumin level in hemodialysis patients. *Computers in Biology and Medicine*, 2022;140:1-38.
143. Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, Kamoi D, Tanaka M, Yoshikawa D, et al. Serum albumin and C-reactive protein levels predict clinical outcome in hemodialysis patients undergoing endovascular therapy for peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;227(1):130–134.
144. Ishima Y, Akaike T, Kragh-Hansen U, Hiroyama S, Sawa T, Maruyama T, et al. Effects of endogenous ligands on the biological role of human serum albumin in S-nitrosylation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;364(4):790–795.
145. Ishima Y, Hoshino H, Shinagawa T, Watanabe K, Akaike T, Sawa T, et al. S-guanlylation of human serum albumin is a unique posttranslational modification and results in a novel class of antibacterial agents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012; 101(9):3222–3229.
146. Inoue Y, Inoue M, Saito M, Yoshikawa H, Tamiya E. Sensitive detection of glycated albumin in human serum albumin using electrochemiluminescence. *Analytical chemistry*. 2017;89(11):5909–5915.
147. Ishizaka N, Ishizaka Y, Nagai R, Toda E, Hashimoto H, Yamakado M. Association between serum albumin, carotid atherosclerosis, and metabolic syndrome in Japanese individuals. *Atherosclerosis*. 2007; 193:373–379.
148. Jalan R, Bernardi M. Effective albumin concentration and cirrhosis mortality: from concept to reality. *J Hepatol*. 2013; 59: 918–920.
149. Jun JE, Lee SE, Lee YB, Jee JH, Bae JC, Jin SM, et al. Increase in serum albumin concentration is associated with prediabetes development and progression to overt diabetes independently of metabolic syndrome. *PloS One*, 2017;12(4):1–13.

150. Jin SM, Hong YJ, Jee JH, Bae JC, Hur KY, Lee MK, et al. Change in serum albumin concentration is inversely and independently associated with risk of incident metabolic syndrome. *Metabolism*. 2016;65:1629–1635.
151. Koga M, Murai J, Saito H, Matsumoto S, Kasayama S. Effects of thyroid hormone on serum glycated albumin levels: study on nondiabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(2):163–167.
152. Korwar AM, Vannuruswamy G, Jagadeeshaprasad MG, Jayaramaiah RH, Bhat S, Regin BS, et al. Development of diagnostic fragment ion library for glycated peptides of human serum albumin: targeted quantification in prediabetic, diabetic, and microalbuminuria plasma by parallel reaction monitoring, SWATH, and MSE. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2015;14(8):2150–2159.
153. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Tanaka J. Changes in background liver function in patients with hepatocellular carcinoma over 30 years: Comparison of Child-Pugh classification and albumin bilirubin grade. *Liver cancer*. 2020;9(5):518–528.
154. Kuntip N, Japrun D, Pongprayoon P. How human serum albumin-selective DNA aptamer binds to bovine and canine serum albumins. *Biopolymers*. 2021;112(3):1–15.
155. Ki H, Jang H, Oh J, Han GR, Lee H, Kim S, et al. Simultaneous detection of serum glucose and glycated albumin on a paper-based sensor for acute hyperglycemia and diabetes mellitus. *Analytical Chemistry*. 2020;92(17):11530–11534.
156. Kragh-Hansen U, Minchiotti L, Galliano M, Peters JrT. Human serum albumin isoforms: genetic and molecular aspects and functional consequences. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(12):5405–5432.
157. Kumar PA, Subramanian K. The Role of Ischemia Modified Albumin as a Biomarker in Patients with Chronic Liver Disease. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:09–12.

158. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Serum albumin concentration and incident type 2 diabetes risk: new findings from a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2015;58: 961–967.
159. Kutting F, Schubert J, Franklin J, Bowe A, Hoffmann V, Demir M, et al. Insufficient evidence of benefit regarding mortality due to albumin substitution in HCC-free cirrhotic patients undergoing large volume paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32: 327–38.
160. Kuzminova NV, Gribenyuk OV, Osovska NY, Knyazkova II. Arterial hypertension, obesity and non-alcoholic fatty liver disease: is there any connection? *Arterial Hypertension*. 2016;20(4):216–227.
161. Lee P, Wu X. Modifications of human serum albumin and their binding effect. *Current pharmaceutical design*. 2015;21(14):1862–1865.
162. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016;9:229–255.
163. Llewellyn DJ, Langa KM, Friedland RP, Lang IA. Serum albumin concentration and cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2010;7(1):91–96.
164. Luna C, Alique M, Naval Moral E, Noci MV, Bohorquez-Magro L, Carracedo J, et al. Aging-associated oxidized albumin promotes cellular senescence and endothelial damage. *Clin Interv Aging*. 2016;11:225–236.
165. Lyons O, Whelan B, Bennett K, O’Riordan D, Silke B. Serum albumin as an outcome predictor in hospital emergency medical admissions. *Eur J Intern Med*. 2010;21(1):17–20.
166. Margaron MP, Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anaesth*. 2004;92:821–826.
167. Maciazek-Jurczyk M, Szkudlarek A, Chudzik M, Pozycka J, Sulkowska A. Alteration of human serum albumin binding properties induced by

- modifications: A review. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2018;188:675–683.
168. Mundel P, Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int*. 2010;77(7):571–580.
169. Nagumo K, Tanaka M, Chuang V, Setoyama H, Watanabe H, Yamada N, et al. Cys34-cysteinylated human serum albumin is a sensitive plasma marker in oxidative stress-related chronic diseases. *PLoS One*. 2014 9(1):1–9.
170. Naldi M, Baldassarre M, Nati M, Laggetta M, Giannone F, Domenicali M, et al. Mass spectrometric characterization of human serum albumin dimer: A new potential biomarker in chronic liver diseases. *J Pharm Biomed Anal*. 2015;112:169–75.
171. Naldi M, Giannone FA, Baldassarre M, Domenicali M, Caraceni P, Bernardi M, et al. A fast and validated mass spectrometry method for the evaluation of human serum albumin structural modifications in the clinical field. *Eur J Mass Spectrom (Chichester)*. 2013;19:491–496.
172. Naftaly A, Izgilov R, Omari E, Benayahu D. Revealing Advanced Glycation End Products Associated Structural Changes In Serum Albumin. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2021;7(7):3179–3189.
173. Neelofar KM, Ahmad J, Arif Z, Alam K. Elucidating the impact of glucosylation on human serum albumin: A multi-technique approach. *International journal of biological macromolecules*. 2016;92:881–891.
174. Oca MJ, Nelson M, Donn SM. Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J Perinatol*. 2003;23(6):473–476.
175. Oettl K, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W, Stueger HP, Dorn L, Stadlbauer V, et al. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol*. 2013;59:978–983.
176. Oettl K, Marsche G. Redox state of human serum albumin in terms of cysteine-34 in health and disease. *Methods Enzymol*. 2010;474:181–195.

177. Otagiri M, Chuang V. Albumin in medicine: pathological and clinical applications. Singapore: Springer Science;2016.277p.
178. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertension research*. 2018;41(6):389–393.
179. Ohn JH, Kwak SH, Cho YM, Lim S, Jang HC, Park KS, et al. 10-year trajectory of beta-cell function and insulin sensitivity in the development of type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:27–34.
180. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(9):979–985.
181. Oktay AA, Akturk HK, Jahangir E. Diabetes mellitus and hypertension: a dual threat. *Current opinion in cardiology*. 2016;31(4):402–409.
182. Olson JC. Acute-on-chronic and decompensated chronic liver failure: definitions, epidemiology and prognostication. *Crit Care Clin*. 2016;32(3):301–309.
183. Pares A, Cisneros L, Salmeron JM, Caballeria L, Mas A, Torras A, et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1105–1110.
184. Prakash S. Role of human serum albumin and oxidative stress in diabetes. *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering*. 2017;3(1):1–5.
185. Pieters BJ, Fibuch EE, Eklund JD, Seidler NW. Inhaled Anesthetics Promote Albumin Dimerization through Reciprocal Exchange of Subdomains. *Biochem Res Int*. 2010;1:1–7.
186. Poca M, Concepcion M, Casas M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Hernández-Gea V, et al. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:309–315.

187. Prenner SB, Pillutla R, Yenigalla S, Gaddam S, Lee J, Obeid MJ, et al. Serum albumin is a marker of myocardial fibrosis, adverse pulsatile aortic hemodynamics, and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(3):1–11.
188. Rabbani G, Ahn SN. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *International journal of biological macromolecules*. 2019;123:979–990.
189. Regazzoni L, Del Vecchio L, Altomare A, Yeum K, Cusi D, Locatelli F, et al. Human serum albumin cysteinylolation is increased in end stage renal disease patients and reduced by hemodialysis: mass spectrometry studies. *Free Radic Res*. 2013;47(3):172–180.
190. Rogers B, Dong D, Li Z. Recombinant human serum albumin fusion proteins and novel applications in drug delivery and therapy. *Current pharmaceutical design*. 2015;21(14):1899–1907.
191. Raoufinia R, Mota A, Keyhanvar N, Safari F, Shamekhi S, Abdolalizadeh J. Overview of albumin and its purification methods. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2016;6(4):495–507.
192. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *ScienceDirect*. 2008;11:1783–1787.
193. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie*. 2011;93(4):645–658.
194. Roopenian DC, Low BE, Christianson GJ, Proetzel G, Sproule TJ, Wiles MV. Albumin-deficient mouse models for studying metabolism of human albumin and pharmacokinetics of albumin-based drugs. *MAbs*. 2015;7(2):344–351.
195. Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, Cho YK, Choi JM, Park SK. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(11):1926–1931.

196. Sakaida I, Nakajima K, Okita K, Hori M, Izumi T, Sakurai M, et al. Can serum albumin level affect the pharmacological action of tolvaptan in patients with liver cirrhosis? A post hoc analysis of previous clinical trials in Japan. *Journal of Gastroenterology*. 2015;50(10):1047–1053.
197. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi Z. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis*. 2016; 20(2):205–214.
198. Schiessl IM, Castrop H. Angiotensin II AT2 receptor activation attenuates AT1 receptor-induced increases in the glomerular filtration of albumin: a multiphoton microscopy study. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(8):F1189–F1200.
199. Spinella R, Sawhney R, Jalan R. Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications. *Hepatology international*. 2016;10(1):124–132.
200. Sudjarwo WA, Dobler MT, Lieberzeit PA. QCM-based assay designs for human serum albumin. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2022;414(1):731–741.
201. Sharma BC, Singh J, Srivastava S, Sangam A, Mantri AK, Trehanpati N, et al. Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:1234–1239.
202. Simon-Talero M, Garcia-Martinez R, Torrens M, Augustin S, Gómez S, Pereira G, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol*. 2013;59:1184–1192.
203. Sitar ME, Aydin S, Cakatay U. Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clin Lab*. 2013;9:1–8.
204. Sleep D, Cameron J, Evans LR. Albumin as a versatile platform for drug half-life extension. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(12):5526–5534.

205. Shaghghi M, Dehghan G, Rashtbari S, Sheibani N, Aghamohammadi A. Multispectral and computational probing of the interactions between sitagliptin and serum albumin. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2019;223:1–12.
206. Stolzing A, Widmer R, Jung T, Voss P, Grune T. Degradation of glycated bovine serum albumin in microglial cells. *Free Radic Biol Med*. 2006;40:1017–1027.
207. Sun JK, Sun F, Wang X, Yuan ST, Zheng SY, Mu XW. Risk factors and prognosis of hypoalbuminemia in surgical septic patients. *Peer J*. 2015;3:1–14.
208. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *Journal of hepatology*. 2014;60(5):1040–1045.
209. Taguchi K, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Pharmaceutical aspects of the recombinant human serum albumin dimer: structural characteristics, biological properties, and medical applications. *J Pharm Sci*. 2012;101:3033–3046.
210. Tamada D, Otsuki M, Kitamura T, Oshino S, Saitoh Y, Shimomura I, et al. Effects of growth hormone excess on glycated albumin concentrations: analysis in acromegalic patients. *Clin Chim Acta*. 2015;440:93–96.
211. Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens* 2016;34:506–512.
212. Tatsumi, Y, Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertension Research*. 2017;40(9):795–806.
213. Taverna M, Marie AL, Mira JP, Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):1–7.

214. Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin dialysis for liver failure: a systematic review. *Advances in chronic kidney disease*. 2015;22(5):382–390.
215. Thevenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol*. 2015;62:822–830.
216. Umeki Y, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Nakamura S, Nohara Y, et al. Serum Albumin and Cerebro-cardiovascular Mortality During a 15-year Study in a Community-based Cohort in Tanushimaru, a Cohort of the Seven Countries Study. *Intern Med*. 2016;55:2917–2925.
217. Valerio C, Theocharidou E, Davenport A, Agarwal B. Human albumin solution for patients with cirrhosis and acute on chronic liver failure: Beyond simple volume expansion. *World J Hepatol*. 2016;8:345–354.
218. Varshney A, Sen P, Ahmad E, Rehan M, Subbarao N, Khan RH. Ligand binding strategies of human serum albumin: how can the cargo be utilized? *Chirality*. 2010;22(1):77–87.
219. Vlassopoulos A, Lean ME, Combet E. Role of oxidative stress in physiological albumin glycation: a neglected interaction. *Free Radic Biol Med*. 2013;60:318–324.
220. Wang Y, Li S, Hu X, Wang Y, Wu Y, Li P, et al. The prognostic value of serum albumin–globulin ratio in early-stage non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Cancer Management and Research*. 2019;11:3545–3554.
221. Wang Y, Zeng Y, Lin C, Chen Z. Hypertension and non-alcoholic fatty liver disease proven by transient elastography. *Hepatology Research*. 2016;46(13):1304–1310.
222. Wang C, Deng L, Qiu S, Bian H, Wang L, Li Y, et al. Serum albumin is negatively associated with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. *Cerebrovascular Diseases*. 2019;47(1-2):88–94.
223. Watanabe A, Matsuzaki S, Moriwaki H, Suzuki K, Nishiguchi S. Problems in serum albumin measurement and clinical significance of albumin microheterogeneity in cirrhotics. *Nutrition*. 2004;20:351–358.

224. Watanabe H, Imafuku T, Otagiri M, Maruyama T. Clinical Implications Associated With the Posttranslational Modification-Induced Functional Impairment of Albumin in Oxidative Stress-Related Diseases. *J Pharm Sci.* 2017;106:2195–2203.
225. White J, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Group A, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(5):730–738.
226. Wong LR, Ho PC. Role of serum albumin as a nanoparticulate carrier for nose-to-brain delivery of R-flurbiprofen: implications for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2018;70(1):59–69.
227. Wu CY, Hu HY, Huang N, Chou YC, Li CP, et al. Albumin levels and cause-specific mortality in community-dwelling older adults. *Preventive Medicine.* 2018;112:145–151.
228. Xiang Z, Chen Y, Ma K, Ye Y, Zheng L, Yang Y, et al. The role of Ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:1–8.
229. Yamazaki D, Hitomi H, Nishiyama A. Hypertension with diabetes mellitus complications. *Hypertension Research.* 2018;41(3):147–156.
230. Yang F, Lee P, Ma Z, Ma LI, Yang G, Wu X, et al. Regulation of amantadine hydrochloride binding with IIA subdomain of human serum albumin by fatty acid chains. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2013;102(1):84–92.
231. Yavuz F, Biyik M, Asil M, Dertli R, Demir A, Polat H, et al. Serum ischemic modified albumin (IMA) concentration and IMA/albumin ratio in patients with hepatitis B related chronic liver diseases. *Turk J Med Sci.* 2017;47:947–53.
232. Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014;147(4):754–764.

233. Yildiz M, Esenboga K, Oktay AA. Hypertension and diabetes mellitus: highlights of a complex relationship. *Current Opinion in Cardiology*. 2020;35(4):397–404.
234. Yanagita I, Fujihara Y, Iwaya C, Kitajima Y, Tajima M, Honda M. Low serum albumin, aspartate aminotransferase, and body mass are risk factors for frailty in elderly people with diabetes-a cross-sectional study. *BMC geriatrics*. 2020;20(1):1–8.
235. Zheng Z, Liu C, Shen Y, Xia L, Xiao L, Sun Y, et al. Serum albumin levels as a potential marker for the predictive and prognostic factor in sudden sensorineural hearing loss: a prospective cohort study. *Frontiers in neurology*. 2021;12:1–10.
236. Zhang J, Wang T, Fang Y, Wang M, Liu W, Zhao J, et al. Clinical significance of serum albumin/globulin ratio in patients with pyogenic liver abscess. *Frontiers in surgery*. 2021;8:1–10.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Андрейчин СМ, Дзьордзьо ЮР. Порухення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, білкового та ліпідного обміну і їх корекція у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;1:34–39.
2. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ, Мудра УО. Порухення синтезу і функції сироваткового альбуміну при різних патологічних станах організму. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;3:16–20.
3. Дзьордзьо ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;4(10):35–40.
4. Dzordzo YuR, Andreychyn SM. Drug therapy for protein composition changes of blood in hypertension and in cases of comorbidity. International Journal of Medicine and Medical Research. 2021;7(2):30–36.
5. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2021;23(4):39–44.
6. Dzordzo YuR, Andreychyn SM. Search for a way to improve the serum albumin binding function and the functional state of the liver when hypertension combined with non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Education Health and Sport. 2022;12(1):55–64.
7. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ, Мартинюк ЛП. Корекція порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2020 лютий

27-28; Тернопіль. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет; 2020. с. 32–34.

8. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Порівняння змін зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та інших показників функціонального стану печінки у хворих на гіпертонічну хворобу і неалкогольний стеатогепатит. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Наука, освіта, технології та суспільство: проблеми та перспективи; 2021 жовтень 6; Полтава. Полтава: ЦФЕНД; 2021. с. 27–29.

9. Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну та функціональний стан печінки у хворих на гіпертонічну хворобу і неалкогольний стеатогепатит. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень; 2021 жовтень 15–16; Одеса. Одеса: Південна фундація медицини; 2021. с. 24–26.

10. Dzordzo Yu. Changes in serum albumin binding function and protein metabolism and their correction in patients with hypertension and nonalcoholic steatohepatitis. The 27th International scientific and practical conference. Innovation and Science; 2021 December 13–14; Liverpool, Great Britain. Liverpool: Nika Publishin; 2022. p. 17–19.

11. Дзьордзьо ЮР. Вплив гіпертонічної хвороби і супутніх захворювань на зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну та білковий склад крові. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини; 2021 грудень 17–18; Одеса. Одеса: Південна фундація медицини; 2021. с. 24–26.

12. Дзьордзьо ЮР. Антраль як засіб поліпшення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та вмісту білків у крові при гіпертонічній хворобі, обтяженій ураженням печінки. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників

медичної науки; 2022 лютий 25–26; Львів. Львів: Львівська медична спільнота; 2022. с. 17–19.

13. Дзьордзьо ЮР. Покращення показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу при коморбідних станах. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики; 2022 березень 4–5; Київ. Київ: Київський медичний науковий центр; 2022. с. 32–35.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м. Тернопіль, 27-28 лютого 2020 р.) (стендова доповідь і публікація);
- Міжнародна науково-практична конференція «Наука, освіта, технології та суспільство: проблеми та перспективи» (м. Полтава, 6 жовтня 2021 р.) (стендова доповідь і публікація);
- Міжнародна науково-практична конференція «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (м. Одеса, 15-16 жовтня 2021 р.) (публікація);
- The 27th International scientific and practical conference «Innovation and Science» (Liverpool, December 13-14, 2021);
- Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (м. Одеса, 17-18 грудня 2021 р.) (усна доповідь і публікація);
- Міжнародна науково-практична конференція «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» (м. Львів, 25-26 лютого 2022 р.) (стендова доповідь і публікація);
- Міжнародна науково-практична конференція «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (м. Київ, 4-5 березня 2022 р.) (публікація).

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 проф. А.Г. Шульгай
 2022 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Дзьордзь Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:**
 Дзьордзь ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2021; 23(4):39-44.
4. **Впроваджено** на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи Дзьордзя Ю.Р. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри пропедевтики
 внутрішньої медицини та фтизіатрії
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор

С.М. Андрейчин

« 8 » 07 2022р.

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

проф. А.Е. Шульгаї
2022 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіатрії Дзьордзьо Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:**
Дзьордзьо ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021; 4(10):35-40.
4. **Впроваджено** на пропедевтики внутрішньої медицини та фізіатрії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо способів діагностики та корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини та фізіатрії
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д. мед. н., професор

С.М. Андрейчин

« 8 » 07 2022р.

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 проф. А.Г. Шульгай
 07 2022 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіатрії Дзьордзь Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:**
 Дзьордзь ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2021; 23(4):39-44.
4. **Впроваджено** на кафедрі терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи Дзьордзя Ю.Р. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри терапії та сімейної медицини
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор



Л.С. Бабінець

«12» 07 2022р.

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України



проф. А.Г. Шульгай
«12» 07 2022 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізизіатрії Дзьордзьо Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:**
Дзьордзьо ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021; 4(10):35-40.
4. **Впроваджено** на кафедрі терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо способів діагностики та корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д. мед. н., професор

Л.С. Бабінець

«12» 07 2022 р.

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

проф. А.Г. Шульгай
 «29» 07 2022р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотрії Дзьордзьо Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:** Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2021; 23(4):39-44.
4. **Впроваджено** на кафедрі клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи Дзьордзя Ю.Р. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри клінічної фармації
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор



О.Е. Самогальська

«29» 07 2022р.

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України



проф. А.Г. Шульгай
« 29 » 07 2022 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Дзьордзьо Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:** Дзьордзьо ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021; 4(10):35-40.
4. **Впроваджено** на кафедрі клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо способів діагностики та корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри клінічної фармації
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д. мед. н., професор

« 29 » 07 2022 р.

О.С. Самогальська

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

проф. А.Г. Шульгай
«15» 07 2022 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотрії Дзьордзьо Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:** Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2021; 23(4):39-44.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини № 3 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи Дзьордзя Ю.Р. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д. мед. н., професор

Л.П. Мартинюк

«15» 07 2022р.

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 проф. А.Г. Шульгай
 «15» 07 2022 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Дзьордзьо Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:**
 Дзьордзьо ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021; 4(10):35-40.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини № 3 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо способів діагностики та корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор

«15» 07 2022 р.

 Л.П. Мартинюк

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

проф. _____ А.Г. Шульгай
 « 27 » _____ 2022 р.



Акт впровадження


1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Воли, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізизіатрії Дзьордзьо Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:** Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2021; 23(4):39-44.
4. **Впроваджено** на кафедрі терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи Дзьордзя Ю.Р. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри терапії і сімейної медицини
 факультету післядипломної освіти
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор

М.В. Гребеник

« 27 » 07 2022 р.

ДОДАТОК В.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 проф.  А.Г. Шульгаї
 «27» 07 2022 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Дзьордзьо Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:** Дзьордзьо ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021; 4(10):35-40.
4. **Впроваджено** на кафедрі терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо способів діагностики та корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри терапії і сімейної медицини
 факультету післядипломної освіти
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор



М.В. Гребеник

«27» 07 2022р.

ДОДАТОК В.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету МОЗ України



доц. І.В. Геруш
2022 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Дзьордзьо Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:** Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2021; 23(4):39-44.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи Дзьордзя Ю.Р. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
Буковинського державного
медичного університету МОЗ України
д. мед. н., професор

О.С. Хухліна

« 26 » 07 2022 р.

ДОДАТОК В.12

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету МОЗ України

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
І.В. Геруш
2022 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіатрії Дзьордзьо Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:**
Дзьордзьо ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021; 4(10):35-40.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо способів діагностики та корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
Буковинського державного
медичного університету МОЗ України
д. мед. н., професор

О.С. Хухліна

«26» 07 2022 р.

ДОДАТОК В.13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету МОЗ України
 доц. І.В. Геруш

« 2 » 08 2022 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіатрії Дзьордзь Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:** Дзьордзь Ю.Р., Андрейчин С.М. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2021; 23(4):39-44.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи Дзьордзя Ю.Р. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
 Буковинського державного
 медичного університету МОЗ України
 д. мед. н., професор



О.І. Федів

« 2 » 08 2022 р.

ДОДАТОК В.14

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету МОЗ України
 д. мед. н., професор І.В. Геруш

« 2 » 08 2022 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Дзьордзьо Юрій Романович.
3. **Джерело інформації:**
 Дзьордзьо ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021; 4(10):35-40.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2021 – 2022 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо способів діагностики та корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
 Буковинського державного
 медичного університету МОЗ України
 д. мед. н., професор



О.І. Федів

« 2 » 08 2022р.

ДОДАТОК В.15

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП
 «Центр первинної медико-санітарної допомоги»
 М.М. Медвідь

« 17 » 08 2022 р.



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіпертонічної хвороби у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.
- 3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Дзьордзьо Юрій Романович; Андрейчин Сергій Михайлович.
- 3. Джерело інформації:** Dzordzo YuR, Andreychyn SM. Drug therapy for protein composition changes of blood in hypertension and in cases of comorbidity. International Journal of Medicine and Medical Research. 2021;7(2):30-36.
- 4. Назва лікувального закладу:** КНП «ЦПМСД», амбулаторія №11.
- 5. Термін впровадження:** 2021 – 2022 роки.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 37.
- 7. Ефективність впровадження:** для покращення діагностики метаболічних змін у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу доцільним є визначення порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну.
- 8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає.
- 9. Відповідальний за впровадження:**

Зав. амбулаторії  Т. В. Матвієнко

« 17 » 08 2022 р.

ДОДАТОК В.17

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
/ Директор КНП
«Центр первинної медико-санітарної допомоги»
М.М. Медвідь

« 17 » 08 2022 р.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.

3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів: Дзьордзьо Юрій Романович; Левчук Ростислав Дмитрович.

4. Джерело інформації:

Дзьордзьо ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021; 4(10):35-40.

5. Назва лікувального закладу: КНП «ЦПМСД», амбулаторія №11.

6. Термін впровадження: 2021 – 2022 роки.

7. Загальна кількість спостережень: 37.

8. Ефективність впровадження: призначення гепатопротектора Антраль по 200 мг 3 рази на добу протягом 60 діб хворим на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу до стандартної терапії зумовлювало покращення загального стану пацієнтів, зменшення порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації, поліпшення ефективності антигіпертензивної терапії.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає.

10. Відповідальний за впровадження:

Зав. амбулаторії Т.В. Матвієнко

« 17 » 08 2022 р.

ДОДАТОК В.18


 "ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Директор КНП
 «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»
 Р.Д. Левчук _____
 « 11 » 08 2022 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики гіпертонічної хвороби у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.

3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів: Дзьордзьо Юрій Романович; Андрейчин Сергій Михайлович.

3. Джерело інформації: Dzordzo YuR, Andreychyn SM. Drug therapy for protein composition changes of blood in hypertension and in cases of comorbidity. International Journal of Medicine and Medical Research. 2021;7(2):30-36.

4. Назва лікувального закладу: КНП «ТКМЛІН№2», терапевтичне відділення №1.

5. Термін впровадження: 2021 – 2022 роки.

6. Загальна кількість спостережень: 38.

7. Ефективність впровадження: для покращення діагностики метаболічних змін у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу доцільним є визначення порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну.

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає.

9. Відповідальний за впровадження:

Зав. терапевтичним відділенням №1



A. M. Пастернак


« 11 » 08 2022р.

ДОДАТОК В.19

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП
 «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»
 Р.Д. Левчук
 « 11 » 08 2022 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб корекції порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.
- 3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Дзьордзьо Юрій Романович; Андрейчин Сергій Михайлович.
- 4. Джерело інформації:**
Дзьордзьо ЮР, Андрейчин СМ. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гіпертонічній хворобі, неалкогольному стеатогепатиті та цукровому діабеті 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2021; 23(4):39-44.
- 5. Назва лікувального закладу:** КНП «ТКМЛІ№2», терапевтичне відділення №1.
- 6. Термін впровадження:** 2021 – 2022 роки.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 38.
- 8. Ефективність впровадження:** призначення гепатопротектора Антраль по 200 мг 3 рази на добу протягом 60 днів хворим на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу до стандартної терапії зумовлювало зменшення порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, збільшення ефективності антигіпертензивної терапії, покращення загального стану пацієнтів.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає.
- 10. Відповідальний за впровадження:**

Зав. терапевтичним відділенням №1  А. М. Пастернак
 « 11 » 08 2022 р.

ДОДАТОК В.20

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП
 «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»
 Р.Д. Левчук
 « 11 » 08 / 20 22 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб корекції порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та цукровим діабетом 2-го типу.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.
- 3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Дзьордзьо Юрій Романович; Левчук Ростислав Дмитрович.
- 4. Джерело інформації:** Дзьордзьо ЮР, Левчук РД. Динаміка змін показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну та ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гіпертонічною хворобою й коморбідними станами при застосуванні гепатопротектора. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021; 4(10):35-40.
- 5. Назва лікувального закладу:** КНП «ТКМЛ№2», терапевтичне відділення №1.
- 6. Термін впровадження:** 2021 – 2022 роки.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 38.
- 8. Ефективність впровадження:** призначення гепатопротектора Антраль по 200 мг 3 рази на добу протягом 60 днів хворим на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу до стандартної терапії зумовлювало покращення загального стану пацієнтів, зменшення порушень білкового обміну та ендогенної інтоксикації, поліпшення ефективності антигіпертензивної терапії.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає.
- 10. Відповідальний за впровадження:**

Зав. терапевтичним відділенням №1



А. М. Пастернак

« 11 » 08 / 20 22 р.