**АНОТАЦІЯ**

*Александрова Т.М.* Удосконалення діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням ролі пентраксину-3. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). – Харківський національний медичний університет, Харків, 2021.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університету.

Хвороби органів травлення є однією із загроз розвитку людства в сучасному світі та створюють загрозу для соціально-економічного прогресу в усьому світі (Peery A. F. et al., 2019). Числене місце серед них посідають захворювання печінки, зокрема неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка за показниками захворюваності, поширеності, спричиненої нею інвалідизації та смертності, особливо в осіб молодого віку, на теперішній день впевнено займає лідерську позицію в більшості країн світу (Бабак О. Я. та ін., 2019, Asrani S. K. et al., 2019). НАЖХП в даний час розглядається як одне із захворювань, асоційованих з метаболічними порушеннями, які поєднується з ожирінням та інсулінорезистентністю (ІР) (Canfora E. E. et al., 2019). Наявність НАЖХП, як вважають, пов'язане з підвищенням ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) (Tirapani L. D. S. et al., 2019, Livzan M. A. et al., 2019). Вченими була висунута гіпотеза, що НАЖХП є не тільки маркером ССЗ, але і може бути залучена в їх патогенез. Також були досліджені механізми, які пов'язують НАЖХП і ССЗ, включаючи розвиток окислювального стресу, ендотеліальної дисфункції (ЕД) хронічного системного запалення, та ІР (Babak О. та ін., 2018).

Гіпертонічна хвороба (ГХ) залишається одним з найпоширеніших захворювань системи кровообігу в світі, яка призводить до розвитку численних кардіоваскулярних катастроф (Katerenchuk I. et al., 2018). В останні роки значна увага науковців приділяється вивченню коморбідності ГХ, в тому числі з ішемічною хворобою серця (Катеренчук І. П. та ін., 2019), ендокринопатіями (Златкіна В. В., Шалімова А. С., 2018), гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (Опарін О. А. та ін., 2019), ожирінням (Златкіна В. В., Дунаєвська М. М. та ін., 2018), ІР (Железнякова Н. М., 2018), тощо. Особливу увагу привертає коморбідний перебіг НАЖХП та ГХ (Pasieshvili L. M., 2018, Біловол О. М., 2017, Князькова І. І., 2018). Коморбідність НАЖХП та ГХ значно підвищує ризик прогресування печінкової недостатності, виникнення кардіоваскулярних катастроф та підвищення передчасної смертності пацієнтів (Livzan M. A. et al., 2019, Oganov R. G. et al., 2017).

У зв’язку з цим, метою дослідження було удосконалення та підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби на підставі визначення маркерів ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення та діагностичного значення пентраксину-3.

Обстежений контингент пацієнтів був розподілений на наступні групи: основна група – 40 пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, група порівняння – 42 пацієнти з ізольованим перебігом НАЖХП, та група контролю – 20 відносно здорових осіб. Середній вік обстежених пацієнтів склав (46,2±9,3) років.

Усім пацієнтам було виконано збір анамнезу захворювання та життя, скарг, опитування щодо вживання алкоголю за допомогою опитувальника настанови керівної групи лікарів Великої Британії щодо безпечного вживання алкоголю (UK Chief Medical Officers’ Low Risk Drinking Guidelines). Всім пацієнтам було проведено визначення антропометричних даних (вага, зріст, ІМТ, ОТ, ОС, відношення ОТ/ОС), вимірювання САТ, ДАТ, дослідження біохімічних показників функціонального стану печінки (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ), дослідження показників ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА), дослідження показників інсулінорезистентності (глюкоза натще, інсулін, індекс HOMA-IR), визначення показників ЕД (ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS), сечова кислота (СК), фібриноген, ендотелій-залежна вазодилятація плечової артерії (ЕЗВД ПА)), дослідження показників системної запальної відповіді (С-реактивний білок (СРБ), ІЛ-6, ІЛ-4, гаптоглобін), визначення рівня пентраксину-3 в плазмі крові за допомогою імуноферментного методу.

Діагноз ГХ був встановлений за наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та критеріями європейських (ESH/ESC) клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії, 2013 року. Ступінь та стадія ГХ були визначені на підставі настанови Європейського товариства кардіологів з клінічної практики ведення пацієнтів з ГХ 2018 р. (ESC/ESH Clinical Practice Guidelines, 2018).

Діагноз НАЖХП в стадії стеатозу був встановлений на підставі ультразвукового методу дослідження печінки, критеріїв Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL, 2016 р.), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2018 р.). Також для верифікації стеатозу печінки були використані такі біомаркери, як розрахунок індексу ожиріння печінки (fatty liver index), шкала вмісту жиру при НАЖХП (NAFLD liver fat score), та індекс стеатозу печінки (hepatic steatosis index).

Діагноз НАЖХП в стадії НАСГ визначали на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 06 листопада 2014 року № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит», Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL, 2016 р.), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2018 р.), визначення активності ферментів печінки (АСТ, АЛТ, співвідношення AСТ/AЛТ<1, ГГТ, ЛФ), а також визначення рівнів ІЛ-6, ІЛ-4, СРБ. Також для верифікації НАСГ була використана GULAB-шкала, що базується на результатах УЗД печінки, показниках ліпідного спектра, рівня АЛТ, визначення ІМТ, а також врахування статі пацієнта.

Оцінка вираженості фіброзу печінки була проведена за результатами транзиторної еластографії (ТЕ) та відповідала значенням міжнародної шкали METAVIR.

Всім пацієнтам були надані рекомендації щодо корекції режиму харчування, калорійності раціону, систематичних фізичних навантажень та відпочинку. З метою оцінки впливу запропонованого лікування, пацієнтам з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ I стадії був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та периндоприл в дозі 10 мг/добу. Пацієнтам з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ II стадії був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та комбінація антигіпертензивних препаратів: периндоприл (у вигляді периндоприлу тозилату) в дозі 10 мг/добу та індапамід в дозі 2,5 мг/добу. Пацієнти з ізольованим перебігом НАЖХП отримували адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день. Тривалість лікування адеметіоніном складала 2 місяці.

Дослідження було виконане з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

В дослідженні були отримані дані, на підставі яких розроблено науково-теоретичні положення щодо формування нового напрямку вирішення питань патогенезу, діагностики, та лікування НАЖХП, ускладненої ГХ.

Встановлено, що в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП були достовірно вищими показники АСТ, АЛТ, ГГТ та ЛФ у порівнянні з групою контролю (р1=0,01, р2=0,01) та у порівнянні груп між собою (p=0,01). Було виявлене достовірне зростання рівнів АСТ (р<0,01), АЛТ (р<0,01) та ГГТ (р<0,05) у пацієнтів з НАЖХП в стадії НАСГ в порівнянні з пацієнтами з НАЖХП в стадії стеатозу печінки, в той час, коли рівень ЛФ у пацієнтів з НАСГ в порівнянні з пацієнтами із стеатозом печінки мав лише тенденцію до зростання (р>0,05).

Серед пацієнтів з коморбідною патологією, порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом НАЖХП, спостерігалося підвищення показників ІР. Так, рівні глюкози натще (р=0,01), інсуліну (р<0,05) та індексу HOMA-IR (р=0,05) були достовірно вищими у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в порівнянні з ізольованим перебігом НАЖХП та в порівнянні пацієнтів з групою контролю (р1<0,05, р2<0,05). При порівнянні показників ІР у пацієнтів з НАЖХП в залежності від її стадії, рівні глюкози натще, інсуліну та індексу HOMA-IR мали лише тенденцію до зростання у пацієнтів з НАСГ в порівнянні з пацієнтами в стадії стеатозу печінки (р<0,05).

Встановлені достовірно вищі рівні ЗХ (p=0,01), ТГ (p=0,01), КА (р<0,05) та ЛПНЩ (р<0,05) у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та з групою контролю (р1<0,01, р2=0,01). Однак, достовірне зниження рівня ЛПВЩ та підвищення рівня ЛПДНЩ було виявлене лише при порівнянні груп пацієнтів з групою контролю (р1<0,05, р2<0,05).

Виявлено достовірне зниження eNOS (р=0,001), ЕЗВД ПА (р=0,001), СК (р<0,05) та фібриногену (р<0,05) при порівнянні груп пацієнтів з коморбідною патологією в порівнянні з групою пацієнтів з НАЖХП без ГХ, а також в порівнянні зазначених груп із групою контролю (р1<0,01, р2<0,01). Окрім того, було виявлене достовірне зниження рівня eNOS (р=0,01), ЕЗВД ПА (р=0,01) та підвищення рівня СК (р<0,01) і фібриногену (р<0,05) у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ II стадії у порівнянні з пацієнтами з НАЖХП на тлі ГХ I стадії. Виявлені дані можуть вказувати на самостійний вклад ГХ та її стадій в розвиток ЕД у пацієнтів з коморбідною патологією.

Доповнено наукові дані щодо участі показників ЕД в прогресуванні стадій НАЖХП. Так, у пацієнтів з НАЖХП було виявлено достовірне зниження рівня eNOS (р=0,01), ЕЗВД ПА (р=0,01) та підвищення рівня СК (р<0,05) і фібриногену (р<0,05) при порівнянні груп пацієнтів з НАСГ та стеатозом печінки. Також було виявлено погіршення стану ендотелію у пацієнтів з НАЖХП по мірі прогресування фіброзу печінки. Так, були виявлені достовірно нижчі рівні eNOS, ЕЗВД ПА та вищі рівні СК і фібриногену у групі пацієнтів з фіброзом печінки F1-2 в порівнянні з групою пацієнтів з фіброзом печінки F0-1 (р<0,05), групою пацієнтів з НАСГ (р<0,01), групою зі стеатозом печінки (р<0,01) та групою контролю (р<0,001).

Серед досліджуваних груп пацієнтів спостерігалося достовірне підвищення маркерів системної запальної відповіді. Так, були встановлені достовірно вищі рівні СРБ (p=0,001), ІЛ-6 (p=0,01), гаптоглобіну (р<0,05) та зниження рівня ІЛ-4 (р<0,05) у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та з групою контролю (р1<0,01, р2=0,01). Наряду з цим, було виявлене достовірне підвищення рівня СРБ (р=0,01), ІЛ-6 (р=0,01), гаптоглобіну (р<0,05) та зниження рівня ІЛ-4 (р<0,05) у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ II стадії у порівнянні з пацієнтами з НАЖХП на тлі ГХ I стадії. Отримані дані вказують на взаємозв’язок ГХ та її стадій з розвитком хронічної системної запальної відповіді у даної когорти пацієнтів.

Уточнені наукові дані про те, що підвищення рівнів маркерів системного запалення асоціюється з прогресуванням стадій НАЖХП та є предикторами розвитку та прогресування НАСГ та фібротичних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП. Так, було виявлене достовірне підвищення рівнів СРБ, ІЛ-6, гаптоглобіну та зниження рівня ІЛ-4 при порівнянні груп пацієнтів із стеатозом печінки з групою пацієнтів з НАСГ, фіброзом печінки F0-1, F1-2 та групи контролю (р1<0,001, р2<0,01, р3<0,05, р4<0,01). Також було виявлене достовірне зростання рівня СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіну між групами пацієнтів з фіброзом печінки F0-1 та F1-2 між собою (р<0,01), проте достовірного зниження рівня ІЛ-4 при порівнянні груп пацієнтів з різним ступенем фіброзу, виявлено не було (р<0,05).

Встановлено, що наявність супутньої ГХ у пацієнтів з НАЖХП асоціюється з достовірним підвищенням рівня пентраксину-3 на 67,4% (р<0,001) у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та у порівнянні з групою контролю (р=0,01). Так, середній рівень пентраксину-3 у групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ склав (437,3±26,15) пг/мл, та в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – (285,35±32,73) пг/мл (р<0,001). Було також виявлене достовірне підвищення рівня пентраксину-3 по мірі прогресування ступеню ГХ у пацієнтів з коморбідним перебігм НАЖХП та ГХ. Так, середній рівень пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії склав (421,9±31,45) пг/мл, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – (453,9±33,72) пг/мл (р<0,001). Враховуючи те, що пентраксин-3 є специфічним маркером запальної відповіді, отримані дані дозволяють зробити припущення щодо наявності патогенетичного взаємозв’язку між розвитком хронічного системного запального процесу та прогресуванням ГХ та її стадій у пацієнтів з коморбідною патологією.

Доповнено наукові дані щодо участі пентраксину-3 в прогресуванні стадій НАЖХП. Так, середній рівень пентраксину-3 достовірно підвищувався в залежності від стадій прогресування запальних та фібротичних змін в тканині печінки. При цьому, середній рівень досліджуваного показника склав (254,35±21,19) пг/мл у пацієнтів зі стеатозом печінки, (421,9±26,37) пг/мл у пацієнтів з НАСГ, (430,9±31,17) пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F0-1 та відповідно (452,5±39,43) пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F1-2 (р<0,001). Отримані дані можуть свідчити про безпосередню або опосередковану роль пентраксину-3 в патогенетичних ланках формування запальної відповіді в тканині печінки з подальшим переходом в НАСГ та фіброз печінки. Окрім того, результати вмісту пентраксину-3 в плазмі крові пацієнтів з НАЖХП можуть позиціонувати даний цитокін в якості неінвазивного діагностичного маркеру НАЖХП та прогресування її стадій.

У ході дослідження доведено наявність кореляційних зв’язків між пентраксином-3 та досліджуваними показниками. Було встановлено, що порушення ферментативної активності печінки при поєднанні НАЖХП та ГХ асоціюється з достовірним підвищенням пентраксину-3. Так, у пацієнтів з коморбідною патологією коефіцієнт кореляції між рівнем пентраксину-3 та АСТ склав r=+0,85, АЛТ – r=+0,78, ГГТ – r=+0,72 та ЛФ – r=+0,65 (р=0,01). У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП коефіцієнти кореляції розподілилися наступним чином: Δпентраксин-3 і ΔАСТ: r=+0,64, Δпентраксин-3 і ΔАЛТ: r=+0,72, Δпентраксин-3 і ΔГГТ: r=+0,61, Δпентраксин-3 і ΔЛФ: r=+0,56 (р<0,05). Отримані дані можуть вказувати на наявність патогенетичного зв’язку між розвитком запалення жирової тканини з подальшим порушенням клітинної цілісності гепатоцитів та індукцією локальної і системної імунної відповіді, а також на додатковий негативний вплив ГХ на функціональний стан печінки.

Коефіцієнти кореляції між пентраксином-3 та показниками ІР у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ були розподілені наступним чином: Δ пентраксин-3 і Δ глюкоза натще: r=+0,75, Δ пентраксин-3 і Δ інсулін: r=+0,54, Δ пентраксин-3 і Δ НОМА-IR: r=+0,65 (р=<0,01). У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП коефіцієнти кореляції були наступними: Δпентраксин-3 і Δ глюкоза натще: r=+0,67, Δ пентраксин-3 і Δ інсулін: r=+0,52, Δпентраксин-3 і Δ НОМА-IR: r=+0,61 (р=<0,05). Отримані дані вказують на наявність взаємозв’язку між розвитком системної запальної відповіді та зниженням реактивності організму до метаболічної дії інсуліну, а також на опосередкований вплив ГХ на погіршення стану вуглеводного обміну у разі поєднаного перебігу НАЖХП та ГХ.

Кореляційні зв’язки між пентраксином-3 та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією були наступними: Δ пентраксин-3 і Δ ЗХ: r=+0,64, Δ пентраксин-3 і Δ ТГ: r=+0,65, Δпентраксин-3 і Δ ЛПНЩ: r=+0,75, Δпентраксин-3 і Δ КА: r=+0,62, Δ пентраксин-3 і Δ ЛПДНЩ: r=+0,44, Δ пентраксин-3 і Δ ЛПВЩ: r=-0,45 (р<0,05). У разі ізольованого перебігу НАЖХП кореляції були: Δпентраксин-3 і ΔЗХ: r=+0,61, Δпентраксин-3 і ΔТГ: r=+0,57, Δпентраксин-3 і ΔЛПНЩ: r=+0,68, Δпентраксин-3 і ΔКА: r=+0,56, Δпентраксин-3 і Δ ЛПДНЩ: r=+0,41, Δ пентраксин-3 і Δ ЛПВЩ: r=-0,38 (р<0,05). Виявлені сильні прямі кореляційні зв’язки між пентраксином-3 та ЗХ, ТГ та ЛПНЩ можуть вказувати на додатковий вплив системного запалення та ГХ на метаболізм ліпідів та їх фракцій.

Виявлені наступні кореляційні зв’язки між пентраксином-3 та показниками системної запальної відповіді у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ: Δ пентраксин-3 і Δ СРБ: r=+0,94, Δ пентраксин-3 і Δ ІЛ-6: r=+0,78, Δ пентраксин-3 і Δ ІЛ-4: r=-0,45, Δ пентраксин-3 і Δ гаптоглобін: r=+0,78 (р<0,05). У пацієнтів з НАЖХП без ГХ коефіцієнти кореляції розподілилися наступним чином: Δ пентраксин-3 і Δ СРБ: r=+0,92, Δпентраксин-3 і Δ ІЛ-6: r=+0,72, Δ пентраксин-3 і Δ ІЛ-4: r=-0,41, Δ пентраксин-3 і Δ гаптоглобін: r=+0,64 (р<0,01). Таким чином, кореляційні зв’язки між пентраксином-3 та показниками ендотеліальної реактивності були дещо сильнішими у разі коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ, що може свідчити про самостійний вклад метаболічних порушень при ГХ в розвиток посилення системної запальної відповіді.

Було виявлено ряд кореляційних зв’язків між пентраксином-3 та показниками ЕД: Δ пентраксин-3 і Δ eNOS: r=-0,85, Δ пентраксин-3 і Δ фібриноген: r=+0,78, Δ пентраксин-3 і Δ СК: r=+0,73 та Δ пентраксин-3 і Δ ЕЗВД ПА: r=-0,66 у разі поєднаного перебігу НАЖХП та ГХ (р<0,05) та Δ пентраксин-3 і Δ eNOS: r=-0,81, Δ пентраксин-3 і Δ фібриноген: r=+0,67, Δ пентраксин-3 і Δ СК: r=+0,66 та Δ пентраксин-3 і Δ ЕЗВД ПА: r= -0,61 у разі ізольованого перебігу НАЖХП (р<0,01). Встановлені сильні кореляційні зв’язки між пентраксином-3 та показниками ендотеліальної реактивності у досліджуваних пацієнтів вказують на достовірну залежність між підвищенням досліджуваного цитокіну, а також самостійним впливом ГХ, на розвиток дисфункції ендотелію.

Уточнені наукові дані щодо доцільності призначення цитопротекторного лікарського препарату з метою корекції мітохондріальної дисфункції, реакцій трансметилювання (адеметіонін) та комбінації антигіпертензивних препаратів (периндоприлу тозилат та індапамід) в комплексній патогенетичній терапії пацієнтів з НАЖХП як із супутньою ГХ, так і без неї. Так, під впливом запропонованої терапії у пацієнтів з коморбідною патологією було виявлене достовірне зниження АСТ (на 38%), АЛТ (на 42%), нормалізацію рівнів ГГТ та ЛФ у порівнянні з зазначеними показниками до лікування (р<0,01).

Показники ІР та ліпідного обміну продемонстрували зменшення рівня глюкози натще на 12,6%, інсуліну на 9,5%, індексу НОМА-IR на 27,9% (р<0,01). Також у пацієнтів з коморбідною патологією під впливом лікування було встановлено достовірне зниження рівня ЗХ, ТГ, КА та ЛПНЩ в порівнянні з даними показниками до лікування (р<0,01).

Доведено, що після медикаментозної корекції відбулося відновлення функції ендотелію та зниження показників системної запальної відповіді. Так, під впливом терапії рівень eNOS підвищився з (295,6±26,7) пг/мл до (356,7±18,2) пг/мл (р<0,01), рівень ЕЗВД ПА підвищився з (1,98±3,3) % до (2,35±1,0) % (р<0,01), а рівні СК та фібриногену були знижені з (428,4±4,11) мкмоль/л до (411±2,21) мкмоль/л, та з (4,2±0,19) г/л до (3,8±0,21) г/л відповідно (р<0,05).

Також було визначено зниження маркерів системної запальної відповіді, таких як: СРБ – зниження рівня до (3,8±1,12) мг/л та зменшення рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 до (3,69±1,57) пг/мл (р˂0,05). Слід зазначити, що достовірного підвищення рівня ІЛ-4 та зниження рівня гаптоглобіну, під впливом запропонованого лікування, відмічено не було (р>0,05).

У пацієнтів з коморбідною патологією в процесі комплексного лікування відзначена статистично значуща позитивна динаміка концентрації пентраксину-3. На 61-й день терапії було виявлене зниження прозапального маркеру пентраксину-3 до (156,7±44,4) пг/мл у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ та до (99,6±25,13) пг/мл у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП (р<0,001). Також було визначено зниження рівня пентраксину-3 в залежності від ступеню ГХ. Так, рівень досліджуваного цитокіну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії знизився з (421,9±31,45) пг/мл до (147±24,86) пг/мл, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – з (453,9±33,72) пг/мл до (167±35,19) пг/мл (р<0,001).

У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП в залежності від стадій прогресування запальних та фібротичних змін в тканині печінки під впливом запропонованого лікування рівень пентраксину-3 достовірно знизився з (254,35±21,19) пг/мл до (97,4±37,65) пг/мл у пацієнтів зі стеатозом печінки, з (421,9±26,37) пг/мл до (115,6±22,17) пг/мл у пацієнтів з НАСГ, з (430,9±31,17) пг/мл до (138,5±28,12) пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F0-1 та відповідно з (452,5± 39,43) пг/мл до (158,3±35,12) пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F1-2 (р<0,001).

Таким чином, у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ результати застосування комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну демонструють достовірне зниження рівня пентраксину-3 та покращення функціонального стану печінки, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, нормалізацію показників ендотеліальної функції та зниження маркерів системної запальної відповіді. Отже, включення адеметіоніну до стандартної антигіпертензивної терапії є доцільним методом лікування пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ в якості патогенетичного лікарського засобу з вираженим цитопротекторним, гіполіпідемічним, та протизапальним ефектом, а також з виразним впливом на покращення функціонального стану судинної стінки.

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (Патент України на корисну модель №139018) який спрямований на неінвазивну діагностику ранніх фібротичних змін в печінці у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки, що дозволяє скоротити терміни стаціонарного лікування та покращити якість життя хворих.

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою I-II стадії (Патент України на корисну модель №143506), в якому досягається значне покращення метаболічних показників та зменшення запалення гепатоцитів, обумовлений синергізмом заходів, що дозволяє покращити якість життя хворих та зменшити терміни перебування пацієнта в стаціонарі.

Результати дослідження впроваджено в клінічну роботу КНП ХОР "Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення", КНП ХОР "Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25», КНП "Куп'янська центральна міська лікарня", ПП «Лікарня Св. Луки», КНП «Тернопільська університетська лікарня», КНП «Лозівське ТМО», що підтверджено 10 актами впровадження.

Розроблено та впроваджено в практику інформаційний лист МОЗ України про нововведення в сфері охорони здоров’я № 02-2021 «Спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою I-II стадії», напрям впровадження – терапія.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, фіброз печінки, гіпертонічна хвороба, ендотеліальна дисфункція, пентраксин-3, ендотеліальна синтаза оксиду азоту.

**SUMMARY**

*Aleksandrova T.M.* Improving the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension, taking into account the role of pentraxin-3. - Qualifying scientific paper on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine", specialization "Internal diseases" (222 - Medicine). - Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2021.

The defense of the thesis will take place in the specialized educational council of the Kharkiv National Medical University.

Digestive diseases are one of the threats to human development in the modern world and pose a threat to socio-economic progress around the world (Peery A. F. et al., 2019). Numerous among them are liver diseases, in particular non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which in terms of morbidity, prevalence, disability and mortality, especially in young people, now confidently occupies a leading position in most countries (Babak O. et al., 2019, Asrani S. K. et al., 2019). NAFLD is considered as one of the diseases associated with metabolic disorders that are associated with obesity and insulin resistance (IR) (Canfora E. E. et al., 2019). The presence of NAFLD is associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) (Tirapani L. D. S. et al., 2019, Livzan M. A. et al., 2019). Scientists have hypothesized that NAFLD is not only a marker of CVD, but may be involved in their pathogenesis. The mechanisms linking NAFLD and CVD, includ the development of oxidative stress, endothelial dysfunction (ED), chronic systemic inflammation and IR (Babak O. et al., 2019).

Arterial hypertension (AH) remains one of the most common diseases of the circulatory system in the world, leading to the development of numerous cardiovascular catastrophes (Katerenchuk, I. et al., 2018). In recent years, much attention has been paid to the study of comorbidity of AH, including coronary heart disease (Katerenchuk I. P. et al., 2019), endocrinopathies (Zlatkina V. V., Shalimova A. S., 2018), gastroesophageal reflux disease (Oparin O. A. et al., 2019), obesity (Zlatkina V. V., Dunaevskaya M. M. et al., 2018), IR (Zheleznyakova N. M., 2018) etc. Particular attention is drawn to the comorbid course of NAFLD and AH (Pasieshvili L. M., 2018, Bilovol O. M., 2017, Knyazkova I. I., 2018). The comorbidity of NAFLD and AH significantly increases the risk of progression of liver failure, cardiovascular catastrophes and increased premature mortality (Livzan M. A. et al., 2019, Oganov R. G. et al., 2017).

Therefore, the study aimed to improve and enhance the diagnosis and treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease with arterial hypertension based on endothelial dysfunction, chronic systemic inflammation, and the diagnostic value of pentraxin-3.

The examined patients were divided into the following groups: the main group – 40 patients with comorbid NAFLD and AH, the comparison group – 42 patients with isolated NAFLD, and the control group – 20 relatively healthy individuals. The mean age of the examined patients was (46,2 ± 9,3) years.

Аll patients were examined for a medical history, complaints, and alcohol use survey using the UK Chief Medical Officers ’Low Risk Drinking Guidelines. All patients were examined for anthropometric data (weight, height, BMI, WC, HV, WC/HV ratio), measurement of SBP, DBP, study of biochemical parameters of functional of the state of the liver (AST, ALT, GGT, AP), study of lipid metabolism (total cholesterol (TH), triglycerides (TG), HDL, LDL, VLDL, atherogenic coefficient (AC)), study of insulin resistance (fasting glucose, insulin, HOMA-IR), determination of ED (endothelial nitric oxide synthase (eNOS), uric acid (UA), fibrinogen, endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery (EDVD BA)), study of systemic inflammatory response (C-reactive protein (CRP), IL-6, IL-4, haptoglobin), and the level of pentraxin-3.

The diagnosis of AH was established by the order of the Ministry of Health of Ukraine № 384 from 24.05.2012 "Unified clinical protocol for medical care for hypertension" and the criteria of European (ESH/ESC) clinical guidelines for hypertension, 2013. The degree and stage of AH were determined based on the guidelines of the European Society of Cardiology for Clinical Practice of AH Patients 2018 (ESC/ESH Clinical Practice Guidelines, 2018).

The diagnosis of NAFLD in the stage of nonalcoholic steatosis was established on the basis of ultrasound examination of the liver, the criteria of the European Association for the Study of Liver Diseases (EASL, 2016), the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, 2018). Biomarkers such as the calculation of the fatty liver index, the NAFLD liver fat score, and the hepatic steatosis index were also used to verify hepatic steatosis.

The diagnosis of NAFLD at the stage of NASH was determined on the basis of the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated November 6, 2014 № 826 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care: non-alcoholic steatohepatitis", European Association for Liver Diseases (EASL, 2016), The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, 2018), determining the activity of liver enzymes (AST, ALT, AST/ALT ratio <1, GGT, AP), as well as determining the levels of IL-6, IL-4, CRP. A GULAB scale based on liver ultrasound, lipid spectrum, ALT, BMI, and gender was also used to verify NASH.

Assessment of hepatic fibrosis was performed by transient elastography (TE) and corresponded to the values of the international METAVIR scale.

All patients were given recommendations for dietary adjustment, caloric intake, regular physical exercise and rest. In order to assess the impact of the proposed treatment, patients with comorbid NAFLD and AH stage I were prescribed ademethionine at a dose of 800 mg per day intravenously for the first 10 days, followed by taking in tablet form - 500 mg twice a day and perindopril (as perindopril tosylate) at a dose of 10 mg per day. Patients with comorbid NAFLD and AH stage II were prescribed ademethionine at a dose of 800 mg per day intravenously for the first 10 days, followed by taking in tablet form - 500 mg twice a day and a combination of antihypertensive drugs: perindopril (as perindopril tosylate) – 10 mg per day and indapamide at a dose of 2.5 mg per day. Patients with isolated NAFLD received ademethionine at a dose of 800 mg per day intravenously for the first 10 days, followed by taking in tablet form – 500 mg 2 times per day. The duration of treatment for all patients was 2 months.

The study was carried out in compliance with the basic provisions of the "Rules of ethical principles of scientific medical research with human participation", approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH AHP (1996), EEC Directive № 609 (dated 24.11.1986), orders of the Ministry of Health of Ukraine № 690 from 23.09.2009, № 944 from 14.12.2009, № 616 from 03.08.2012. All participants were informed about the goals, organization, research methods and signed an informed consent to participate in it, all measures were taken to ensure the anonymity of patients.

The study obtained data on the basis of which developed scientific and theoretical provisions for the formation of a new direction for addressing the pathogenesis, diagnosis and treatment of NAFLD complicated by AH.

It was found that in the group of patients with comorbid course of NAFLD and AH in comparison with the group of patients with isolated course of NAFLD there were significantly higher indicators of AST, ALT, GGT and AP in comparison with the control group (p1=0.01, p2=0.01) and comparing groups with each other (p=0.01). There was a significant increase in the levels of AST (p<0.01), ALT (p<0.01) and GGT (p<0.05) in patients with NAFLD with NASH stage compared with patients with NAFLD in the stage of hepatic steatosis, but the level of AP in patients with NASH compared with patients with hepatic steatosis had only a tendency to increase (p>0.05).

Among patients with comorbid pathology compared with patients with isolated NAFLD, there was an IR indicators increase. Thus, the levels of fasting glucose (p=0.01), insulin (p<0.05) and HOMA-IR (p=0.05) were significantly higher in patients with comorbid course of NAFLD and AH compared with isolated NAFLD and in comparison of patients with the control group (p1<0.05, p2<0.05). When comparing IR indicators in patients with NAFLD depending on its stage, fasting glucose, insulin, and HOMA-IR levels tended to increase in patients with NASH compared with patients with hepatic steatosis (p<0.05).

Significantly higher levels of TH (p=0.01), TG (p=0.01), AC (p<0.05) and LDL (p<0.05) were found in patients with a combined course of NAFLD and AH compared with group of patients with isolated NAFLD and control group (p1<0.01, p2=0.01). However, a significant decrease of HDL and LDL levels were found only when comparing groups of patients with the control group (p1<0.05, p2<0.05).

There was a significant eNOS-level decrease (p=0.001), EDVD BA (p=0.001), UA (p<0.05) and fibrinogen (p<0.05) when comparing groups of patients with comorbid pathology compared with the group of patients with NAFLD without AH, as well as in comparison of these groups with the control group (p1<0,01, p2<0,01). In addition, a significant decrease in the level of eNOS (p =0.01), EDVD BA (p=0.01) and an increase in the level of UA (p<0.01) and fibrinogen (p<0.05) in patients with NAFLD on the background of AH stage II in comparison with patients with NAFLD on the background of AH stage I. The identified data may indicate an independent contribution of AH and its stages in the development of ED in patients with comorbid pathology.

Scientific data on the participation of ED indicators in the progression of NAFLD stages have been supplemented. Thus, in patients with NAFLD, a significant decrease in the level of eNOS (p=0.01), EDVD BA (p=0.01) and an increase in the level of UA (p<0.05) and fibrinogen (p<0.05) were found in comparing groups of patients with NASH and hepatic steatosis. ED was also found in patients with NAFLD depending on the progression of liver fibrosis. Thus, significantly lower levels of eNOS, EDVD BA and higher levels of UA and fibrinogen were found in the group of patients with liver fibrosis F1-2 compared with the group of patients with liver fibrosis F0-1 (p<0.05), the group of patients with NASH (p<0.01), the group with hepatic steatosis (p<0.01) and the control group (p<0.001).

Among the studied groups of patients there was a significant increase of systemic inflammation markers. Thus, significantly higher levels of CRP (p=0.001), IL-6 (p=0.01), haptoglobin (p<0.05) and decreased levels of IL-4 (p<0.05) were found in patients with combined course of NAFLD and AH in comparison with the group of patients with isolated course of NAFLD and with the control group (p1<0.01, p2= 0.01). In addition, there was a significant increase of CRP - levels (p=0.01), IL-6 (p=0.01), haptoglobin (p<0.05) and a decrease in IL-4 (p<0.05) in patients with NAFLD on the background of AH stage II compared with patients with NAFLD on the background of AH stage I. The data obtained indicate the relationship of AH and its stages with the development of chronic systemic inflammatory response in this cohort of patients.

Refined scientific data suggest that increased levels of systemic inflammation markers are associated with the progression of NAFLD-stages and they may be an predictors of the development and progression of NASH and fibrotic liver changes in patients with NAFLD. Thus, a significant increase in the levels of CRP, IL-6, haptoglobin and decreased levels of IL-4 was found when comparing groups of patients with hepatic steatosis with the group of patients with NASH, liver fibrosis F0-1, F1-2 and control groups (p1<0,001, p2<0.01, p3<0.05, p4<0.01). There was also a significant increase the CRP-levels, IL-6 and haptoglobin between groups of patients with liver fibrosis F0-1 and F1-2 among themselves (p<0,01), but a significant decrease in the level of IL-4 when comparing groups of patients with varying degrees fibrosis, was not detected (p<0.05).

It was found that the presence of concomitant AH in patients with NAFLD is associated with a significant increase of pentraxin-3 by 67.4% (p<0.001) compared with the group of patients with isolated NAFLD and compared with the control group (p=0.01). A significant increase of pentraxin-3 levels was found depending on the progression of the AH stage in patients with comorbid course of NAFLD and AH. Thus, the average level of pentraxin-3 in patients with NAFLD and AH stage I was (421.9±31.45) pg/ml, in patients with NAFLD and AH stage II – (453.9±33.72) pg/ml , and (285.35±32.73) pg/ml in patients with isolated NAFLD (p<0.001). Given that pentraxin-3 is a specific marker of the inflammatory response, the data suggest a pathogenetic relationship between the development of chronic systemic inflammation and the progression of AH and its stages in patients with comorbid pathology.

Scientific data on the participation of pentraxin-3 in the progression of NAFLD stages have been supplemented. Thus, the average level of pentraxin-3 was significantly increased depending on the stages of progression of inflammatory and fibrotic changes in liver tissue. The average level of the studied indicator was (254.35±44.41) pg/ml in patients with hepatic steatosis, (387.21±26.82) pg/ml in patients with NASH, (404.7±32,76) pg/ml in patients with stage of liver fibrosis F0-1 and, accordingly, (430.9±35.86) pg/ml in patients with stage of liver fibrosis F1-2 (p<0.001). The data obtained may indicate a indirect role of pentraxin-3 in the pathogenetic links of the inflammatory response in the liver tissue with subsequent transition to NASH and liver fibrosis. In addition, the results of the content of pentraxin-3 in the plasma of patients with NAFLD can position this cytokine as a non-invasive diagnostic marker of NAFLD and the progression of its stages.

The study demonstrated correlations between pentraxin-3 and test parameters. It was found that the disturbance of the enzymatic activity of the liver in the combination of NAFLD and AH is associated with a significant increase in pentraxin-3. Thus, in patients with comorbid pathology, the correlation coefficient between the level of pentraxin-3 and AST was r=+0.85, ALT – r=+0.78, GGT – r=+0.72 and AP – r=+0.65 (p=0.01). In patients with isolated NAFLD, the correlation coefficients were distributed as follows: Δpentraxin-3 and ΔAST: r=+0.64, Δpentraxin-3 and ΔALT: r=+0.72, Δpentraxin-3 and ΔGGT: r=+0.61 , Δpentraxin-3 and ΔAP: r=+0.56 (p<0.05). The data obtained may indicate a pathogenetic link between the development of adipose tissue inflammation with subsequent disruption of hepatocyte cell integrity and induction of local and systemic immune responses, as well as an additional negative effect of AH on liver function.

The correlation coefficients between pentraxin-3 and IR – parameters in patients with comorbid NAFLD and AH were distributed as follows: Δpentraxin-3 and Δfasting glucose: r=+0.75, Δpentraxin-3 and Δinsulin: r=+0.54 , Δpentraxin-3 and ΔHOMA-IR: r=+0.65 (p=<0.01). Patients with an isolated course of NAFLD had correlation coefficients as follows: Δpentraxin-3 and Δfasting glucose: r=+0.67, Δpentraxin-3 and Δinsulin: r=+0.52, Δpentraxin-3 and ΔHOMA-IR: r=+0.61 (p=<0.05). The data indicate a relationship between the development of a systemic inflammatory response and a decrease in the body's reactivity to the metabolic action of insulin, as well as the indirect effect of AH on the deterioration of carbohydrate metabolism in the combined course of NAFLD and AH.

Correlations between pentraxin-3 and lipid metabolism parameters in patients with comorbid pathology were as follows: Δpentraxin-3 and ΔTH: r=+0.64, Δpentraxin-3 and ΔTG: r =+0.65, Δpentraxin-3 and ΔLDL: r=+0.75, Δpentraxin-3 and ΔAC: r=+0.62, Δpentraxin-3 and ΔVLDL: r =+0.44, Δpentraxin-3 and Δ HDL: r= - 0.45 (p<0.05). In the case of an isolated course of NAFLD, the correlations were: Δpentraxin-3 and ΔTH: r=+0.61, Δpentraxin-3 and ΔTG: r=+0.57, Δpentraxin-3 and ΔLDL: r=+0.68, Δpentraxin-3 and ΔAC: r=+0.56, Δpentraxin-3 and ΔVLDL: r=+0.41, Δpentraxin-3 and HDL: r= - 0.38 (p<0.05). Strong direct correlations between pentraxin-3 and TH, TG, and LDL may indicate an additional effect of systemic inflammation and AH on lipid metabolism and fractions.

The following correlations were found between pentraxin-3 and systemic inflammatory response in patients with NAFLD on the background of AH: Δpentraxin-3 and ΔCRP: r=+0.94, Δpentraxin-3 and ΔIL-6: r=+0.78 , Δpentraxin-3 and ΔIL-4: r= - 0.45, Δpentraxin-3 and Δhaptoglobin: r=+0.78 (p<0.05). In patients with NAFLD without AH, the correlation coefficients were distributed as follows: Δpentraxin-3 and ΔCRP: r=+0.92, Δpentraxin-3 and IL-6: r=+0.72, Δpentraxin-3 and ΔIL-4: r= - 0.41, Δpentraxin-3 and Δhaptoglobin: r=+0.64 (p<0.01). Thus, the correlations between pentraxin-3 and endothelial reactivity were somewhat stronger in the case of the comorbid course of NAFLD and AH, which may indicate an independent contribution of metabolic disorders arising in the case of AH to the development of enhanced systemic inflammatory response.

The correlations were found between pentraxin-3 and ED – parameters: Δpentraxin-3 and ΔeNOS: r= - 0.85, Δpentraxin-3 and Δfibrinogen: r=+0.78, Δpentraxin-3 and ΔUA: r=+0.73 and Δpentraxin-3 and ΔEDVD BA: r= - 0.66 in the case of a combined course of NAFLD and AH (p<0.05); Δpentraxin-3 and ΔeNOS: r= - 0.81, Δpentraxin-3 and Δfibrinogen: r=+0.67, Δpentraxin-3 and ΔUA: r=+0.66 and Δpentraxin-3 and EDVD BA: r= - 0.61 in the case of isolated course of NAFLD (p<0.01). The strong correlations between pentraxin-3 and endothelial reactivity parameters in the studied patients indicate a significant relationship between the increase in the studied cytokine, as well as the independent effect of AH on the development of ED.

The scientific data on the expediency of prescribing a cytoprotective drug to correct mitochondrial dysfunction, transmethylation reactions (ademethionine) and a combination of antihypertensive drugs (perindopril tosylate and indapamide) in the complex pathogenetic therapy of patients with NAFLD and AH. Thus, under the influence of the proposed therapy in patients with comorbid pathology was found a significant decrease in AST (by 38%), ALT (by 42%), normalization of GGT and AC levels compared with these indicators before treatment (p<0,01).

Indicators of IR and lipid metabolism parameters showed a decrease in fasting glucose by 12.6%, insulin by 9.5%, HOMA-IR index by 27.9% (p<0.01). Also in patients with comorbid pathology under the influence of treatment was found a significant decrease in the level of TH, TG, AC and LDL compared with these indicators before treatment (p<0,01).

It is proved that after drugs correction there was a restoration of endothelial function and a decrease in the systemic inflammatory response. Thus, under the influence of therapy, the level of eNOS was increased from (295.6±26.7) pg/ml to (356.7±18.2) pg/ml (p<0.01), the level of EDVD BA was increased from (1,94±3.3) % to (2.35±1.0) % (p<0.01), and the levels of UA and fibrinogen were reduced from (428.4±4.11) μmol/l to (411±2.21) μmol/l, and from (4.2±0.19) g/l to (3.8±0.21) g/l, respectively (p<0.05).

In patients with comorbid pathology in the course of complex treatment there was a statistically significant positive dynamics of pentraxin-3 concentration. On the 61st day of therapy in patients with NAFLD and AH stage I, the level of the studied cytokine was decreased from (421.9±31.45) pg/ml to (147±24.86) pg/ml, in patients with NAFLD and AH II stage – from (453.9±33.72) pg/ml to (167±35.19) pg/ml, and in patients with isolated NAFLD – from (285.35±32.73) pg/ml to (99.6±25.13) pg/ml (p<0.001).

In patients with an isolated course of NAFLD, depending on the stages of progression of inflammatory and fibrotic changes in liver tissue under the influence of the proposed treatment, the level of pentraxin-3 was significantly decreased from (254.35±44.41) pg/ml to (97.4±37.65) pg/ml in patients with hepatic steatosis, from (387.21±26.82) pg/ml to (115.6±22.17) pg/ml in patients with NASH, from (404.7±32.76) pg/ml to (138.5±28.12) pg/ml in patients with stage of liver fibrosis F0-1 and, accordingly, from (430.9±35.86) pg/ml to (158.3±35.12) pg/ml in patients with stage of liver fibrosis F1-2 (p<0,001).

Thus, in patients with comorbid course of NAFLD and AH, the results of combination antihypertensive therapy and ademethionine shows a significant decrease pentraxin-3 levels, improves of liver function, carbohydrate and lipid metabolism, normalization of endothelial function and decreases of endothelial function parameters. Therefore, the inclusion of ademethionine in standard antihypertensive therapy is an appropriate method of treatment of patients with comorbid course of NAFLD and AH as a pathogenetic drug with a pronounced cytoprotective, hypolipidemic and anti-inflammatory effect, as well as with a pronounced effect on improving vascular function.

A new method of non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with NAFLD (Patent of Ukraine for utility model на139018) has been developed and implemented, which aims to non-invasive diagnosis of early fibrotic changes in the liver in patients with nonalcoholic fatty liver disease. treatment and improve the quality of life of patients.

A new method of treatment of patients with NAFLD in combination with AH stage I-II (Ukrainian patent for utility model №143506) has been developed and implemented, which significantly improves the metabolic parameters and reduces inflammation of hepatocytes due to synergistic measures. allows to improve the quality of life of patients and reduce the length of stay of the patient in the hospital.

The results of the study were introduced into the clinical work of KNE KHOR "Regional Clinical Specialized Dispensary for Radiation Protection", KNE KHOR "City Clinical Multidisciplinary Hospital № 25", KNE "Kupyansk Central City Hospital", PE "St. Luke's Hospital", KNE "Ternopil University Hospital ", KNE " Lozova TMA ", which is confirmed by 10 acts of implementation.

An information letter of the Ministry of Health of Ukraine on innovations in the field of health care № 02-2021 "Method of treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with arterial hypertension stage I-II", direction of implementation – therapy was developed and implemented.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, arterial hypertension, endothelial dysfunction, pentraxin-3, endothelial nitric oxide synthase.