

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Національна академія медичних наук України
Державна установа «Інститут гастроентерології
Національної академії медичних наук України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДІДЕНКО ВОЛОДИМИР ІЗOTOBИЧ

УДК 616.36-006.327-036.1-031.81-07-02-091.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ: ЕТІОЛОГІЧНІ,
СТРУКТУРНІ ТА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ
ФІБРОЗНИХ ЗМІН (КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

14.01.02 – внутрішні хвороби

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

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

_____ В.І. Діденко

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Діденко В.І. Хронічні дифузні захворювання печінки: етіологічні, структурні та клініко-біохімічні аспекти формування фіброзних змін (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «внутрішні хвороби» (22 Охорона здоров'я). – Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», Дніпро, 2023.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д.17.600.02 Запорізького державного медичного університету, Запоріжжя, 2023.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) шляхом обґрунтування нових диференційованих інформативних інвазивного, малоінвазивного та неінвазивного підходів із урахуванням етіологічних факторів та на підставі розроблених експериментальних моделей щодо упровадження нових способів лікування, спрямованих на регрес фіброзу печінки.

Робота складалася з двох напрямків – клінічного та експериментального. Перший напрямок (клінічний) передбачав покращення результативності інвазивних, малоінвазивних та неінвазивних підходів до визначення фіброзних змін у печінці у хворих на ХДЗП залежно від етіології захворювання. Другий напрямок (експериментальний) передбачав розробку експериментальних моделей та обґрунтування на їх підставі нових способів лікування, спрямованих на регрес фіброзу печінки.

Для виконання першого напрямку дослідження обстежено 364 хворих на ХДЗП у віці 23-70 років (середній показник склав $(48,0 \pm 1,84)$ років), з яких було 159 (43,7 %) чоловіків та 205 (56,3 %) жінок. Всі хворі були розподілені на групи залежно від етіологічних факторів: 108 пацієнтів із неалкогольною

жировою хворобою печінки (НАЖХП), 143 пацієнти з хронічним гепатитом С (ХГС), 56 хворих на алкогольну хворобу печінки (АХП), 57 пацієнтів з токсичним гепатитом медикаментозного генезу (ТГ). Дані лабораторних та інструментальних досліджень порівнювали з показниками групи 20 здорових осіб.

Встановлено, що клінічна характеристика хворих на ХДЗП, біохімічні показники функціонального стану та фіброзоутворення в печінці залежать від етіологічного фактору. При оцінці малоінвазивних сироваткових маркерів фіброзу печінки за результатами розрахунку коефіцієнта ГПб/зв/ГПв було виявлено вірогідне підвищення цього значення у пацієнтів всіх груп порівняно з групою здорових осіб: НАЖХП – в 1,5 раза ($p<0,01$); АХП – в 1,4 раза ($p<0,01$); ТГ – в 1,7 раза ($p<0,01$), проте найбільш суттєве підвищення – в 2,6 раза ($p<0,01$) – було виявлено для 100 % пацієнтів на ХГС. Про активацію процесів фіброзу в печінці свідчив підвищений вміст ГАГ в сироватці крові при ХГС та АХП до 4,80 (3,52; 4,78) ммоль/л та 4,35 (4,12; 5,12) ммоль/л, що вірогідно відрізнявся від показників групи здорових осіб ($p<0,05$).

Проаналізовано показники клітинної імунної відповіді у хворих на ХДЗП різного генезу. Вірогідне зниження медіани відносних показників СД4+ лімфоцитів в 1,5 рази ($p<0,05$) встановлено у хворих на НАЖХП, в 1,4 раза ($p<0,05$) – у пацієнтів з АХП. У хворих на АХП та ХГС виявлено вірогідне зниження відносної кількості СД16+ лімфоцитів в 1,5 раза ($p<0,05$) та в 1,4 раза ($p<0,05$) відносно групи здорових осіб, відповідно. Тоді як у хворих на НАЖХП та ТГ визначена тенденція до зниження його рівня.

Вивчено параметри цитокінової регуляції у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного фактору. Рівень цитокінів при ХДЗП має значні відмінності, так TNF- α вірогідно перевищує значення групи здорових осіб при ХГС (в 11,0 раза, $p<0,05$), НАЖХП (в 3,0 раза, $p<0,05$), АХП (в 4,2 раза, $p<0,05$) та ТГ (в 2,6 раза, $p<0,05$). Концентрація ІЛ-6 у хворих на АХП була вірогідно вищою в 2,2 раза ($p<0,05$), в 2,9 раза ($p<0,05$), в 2,6 раза ($p<0,05$) та в 2,1 раза ($p<0,05$) порівняно з групою здорових осіб, групою хворих на НАЖХП та групою

хворих на ТГ, ХГС відповідно. Співвідношення про- та протизапальних цитокінів (коефіцієнт $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}$) зростає в 11,4 раза ($p<0,05$) у хворих на ХГС, 10,4 раза ($p<0,05$) у хворих на НАЖХП та в 10,9 раза ($p<0,05$) у хворих на АХП порівняно з групою здорових осіб.

Проведено аналіз стану кишкової мікробіоти у хворих на ХДЗП різного генезу. Аналіз показників ВДТ із навантаженням глюкозою показав, що найбільш виразні зміни концентрації водню у повітрі, що видихається, спостерігались у хворих на ТГ та АХП на відміну від хворих на НАЖХП та ХГС.

Проаналізовано морфологічні та морфометричні зміни в печінці у хворих на ХДЗП різної етіології. Комп'ютерний індекс фіброзу (КІФ) печінки при морфометричному дослідженні при НАЖХП показав достовірні найменші значення ($0,04\pm0,01$), а при алкогольному ураженні печінки цей показник був достовірно найвищий ($0,13\pm0,01$) ($p<0,01$ порівняно з НАЖХП, $p<0,05$ порівняно з ХГС).

За даними транзієнтної еластографії (ТЕ) у хворих на НАЖХП було діагностовано найменші значення показника LSM – ($5,70\pm1,90$) кПа. Водночас найбільші значення LSM мали пацієнти з АХП та ХГС – ($13,00\pm2,80$) кПа та ($12,10\pm2,20$) кПа, що в 2,7 та 2,5 раза були вищими за значення групи здорових осіб – ($4,80\pm1,10$) кПа ($p<0,05$) та в 2,3 та 2,1 раза перевищували показники при НАЖХП ($p<0,05$). У пацієнтів із ТГ показник LSM становив ($10,20\pm3,10$) кПа, що в 2,1 раза перевищував дані групи здорових осіб ($p>0,05$).

За результатами ЗХЕ печінки у пацієнтів з ХГС та АХП встановлено суттєве зростання ЖПП за показником модуля Юнга в 1,9 раза ($p<0,05$) та в 1,4 раза ($p<0,05$) порівняно з групою здорових осіб, в 1,7 раза ($p<0,05$) та в 1,3 раза ($p<0,05$) порівняно з групою хворих на НАЖХП.

Проведено визначення діагностичної цінності показника жорсткості паренхіми печінки за даними ЗХЕ для оцінки наявності фіброзної трансформації проведено у 24 хворих на НАЖХП та 42 пацієнтів із ХГС, яким була зроблена ЧПТБП. За даними ROC-аналізу у хворих на НАЖХП значення

5,56 кПа було пороговим, що відокремлювало відсутність фіброзу від його наявності (чутливість – 90,0 % та специфічність – 83,3 %). За даними ROC-аналізу у хворих на ХГС значення 6,63 кПа визначено пороговим, що відокремлює відсутність фіброзу від його наявності (чутливість – 94,7 % та специфічність – 85,7 %).

Порогове значення LSM при ТЕ, за яким пацієнта можна віднести до групи з фіброзом печінки при ХДЗП незалежно від етіологічного чинника, складає 6,20 кПа (чутливість – 88,5 %, специфічність – 78,6 %). Водночас більш високу якість діагностичної моделі для диференційної діагностики фіброзу печінки при ХДЗП незалежно від етіологічного чинника встановлено для модуля Юнга за даними ЗХЕ. Площа під ROC-кривою склала 0,901 (95% ДІ 0,893–0,968; $p < 0,01$). Порогове значення модуля Юнга, за яким у пацієнта з ХДЗП можна з високим ступенем ймовірності діагностувати фіброз печінки, склало 5,79 кПа (чутливість 100,0 %, специфічність 85,7 %). Незважаючи на хорошу якість ТЕ при оцінці фіброзних змін печінки, специфічність та чутливість даної методики дещо нижчі, ніж при ЗХЕ.

Проведено порівняння інформативності сироваткових маркерів фіброзу печінки з існуючими традиційними у зіставленні з результатами зсувнохвильової еластографії печінки у хворих на НАЖХП є рівень НОМА-IR, $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ та вміст $\alpha 1$ -кислого глікопептиду. У хворих на ХГС є коефіцієнт співвідношення ГПб/з/ГПв, вміст ФЛ, рівень IL-6, CD4+. У хворих на АХП є рівень $\text{TNF}\alpha$, вміст ГПб/з та ГАГ. У хворих на ТГ є такі показники, як вміст СМП, коефіцієнт співвідношення IL-6/IL-10 та CD4+/CD8+. Всі наведені вище маркери кращі за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR.

Для виконання другого напрямку дослідження було відібрано 112 лабораторних щурів масою 180-230 г., яким було проведено моделювання ураження печінки різної етіології: 35 щурам – алкогольного генезу, 42 – токсичного та 35 – фруктозо-індукованого ураження печінки. Щури утримувалися в стандартних умовах та отримували стандартний раціон, що кількісно та якісно забезпечував їх фізіологічні потреби. Після завершення

моделювання шурів переводили на стандартний раціон та додавали з кормом корегуючі препарати. Проведено оцінку в динаміці соноеластографічних параметрів та показників фіброгенезу в гомогенаті печінки на тлі медикаментозної корекції та відміни етіологічного чинника.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблено нові диференційовані підходи щодо діагностики фіброзу печінки у хворих на ХДЗП з урахуванням етіології захворювання шляхом визначення рівня сироваткових біомаркерів, які за чутливістю та специфічністю переважають існуючі традиційні. Уточнені наукові дані щодо особливостей імунологічних змін у взаємозв'язку із фіброзоутворенням у печінці у хворих на ХДЗП різної етіології. Доведено, що у всіх хворих на ХДЗП незалежно від етіологічного чинника має місце пригнічення клітинного імунітету, яке характеризується нижчим вмістом СД3 та СД4 лімфоцитів, ніж у здорових людей за відсутності змін вмісту СД8 лімфоцитів, та зниженням імунорегуляторного індексу при НАЖХП та ХГС. Уточнено, що вміст ЦІК є найвищим при АХП та ТГ порівняно як зі здоровими людьми, так і з хворими на НАЖХП. Виявлено прямі кореляційні зв'язки рівня ЦІК з активністю АЛТ та АСТ у групі хворих на НАЖХП.

Розширено наукові дані, що імуносупресія за клітинною ланкою поєднується з ознаками цитокінового дисбалансу, виразність якого залежить від етіології ХДЗП. При ХГС зміни цих параметрів є найбільш вираженими за рахунок вищого вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- α , порівняно з ХДЗП невірусної етіології. Доведено взаємозв'язки вмісту ІЛ-10 з параметрами, що відображають формування фіброзних змін у печінці, а саме: при АХП з маркером ендотоксикозу – СМП, при ТГ – з рівнем НОМА-ІР.

Доповнено наукові дані щодо особливостей морфологічних та морфометричних показників у хворих на ХДЗП залежно від етіології захворювання. Продемонстровано, що у хворих на АХП морфометричний показник індексу фіброзу печінки є вищим, порівняно як з хворими на НАЖХП, так і з хворими на ХГС. Визначено межовий рівень комп'ютерного індексу фіброзу (КІФ), який підтверджує наявність фіброзу печінки у хворих

незалежно від етіології ХДЗП.

Поглиблено уявлення щодо результативності неінвазивних підходів до визначення фіброзних змін у печінці у хворих на ХДЗП залежно від етіології захворювання. Показано, що за даними ЗХЕ при ХГС та АХП показник жорсткості паренхіми печінки (ЖПП) вищий, ніж при НАЖХП, що підтверджується збільшенням частоти реєстрації фіброзу печінки METAVIR F3-4 стадій при ХГС та АХП, ніж при НАЖХП та ТГ. За даними ТЕ виявлено більше значення показника ЖПП у хворих на ХГС та АХП порівняно з НАЖХП та ТГ, що супроводжується вищою частотою реєстрації стадії фіброзу печінки F4 при ХГС та АХП, ніж при НАЖХП та ТГ. Доповнено наукові дані щодо асоціації показника ЖПП із клініко-лабораторними характеристиками, а саме: при НАЖХП – із індексом маси тіла (ІМТ) та АСТ; при АХП – із рівнем НОМА-ІР; при ТГ – із рівнем тромбоцитів та триацилгліцеридів (ТАГ). Доведено більшу ефективність застосування ЗХЕ, ніж ТЕ у хворих на ХДЗП у діагностиці ступеня виразності фіброзу печінки за рахунок більшої чутливості та специфічності.

Вперше розроблено й запропоновано «Спосіб моделювання фруктозо-індукованого стеатозу печінки в експерименті» (патент України на корисну модель №135184), «Спосіб моделювання алкогольного стеатогепатозу» (патент України на корисну модель №106382), «Спосіб моделювання гострого токсичного гепатиту в експерименті» (патент України на корисну модель №101314). На експериментальних моделях доведено можливість досягнення антифіброзного ефекту при невірусному генезі ураження печінки після припинення дії етіологічного фактору.

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано для оцінки наявності фіброзу печінки у хворих на НАЖХП визначати НОМА-ІР, коефіцієнт $\text{TNF}\alpha/\text{ІЛ-10}$ та $\alpha 1$ -кислий глікопептид; у хворих на ХГС досліджувати ГПб/з/ГПв, ФЛ, рівень СД4+ лімфоцитів, ІЛ-6, у хворих на АХП – $\text{TNF}\alpha$, ГПб/з та ГАГ; у хворих на ТГ – вміст СМП, співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10, коефіцієнт СД4+/СД8+. Розроблені та запропоновані диференційовані, з урахуванням етіології ХДЗП, межові рівні жорсткості паренхіми печінки для

ЗХЕ при визначенні фіброзу печінки у хворих на НАЖХП (Патент України на корисну модель №142186) та пацієнтів з ХГС (Патент України на корисну модель №140554). Отримані та рекомендовані до практичного застосування порогові значення ЖПП для ТЕ та для ЗХЕ при визначенні наявності фіброзу печінки у хворих на ХДЗП незалежно від етіології захворювання. Розроблені та запропоновані до практичного застосування диференційовані показники жорсткості паренхіми печінки за допомогою ТЕ та ЗХЕ при ХДЗП різної етіології. Аргументована більша ефективність застосування ЗХЕ, ніж ТЕ в діагностиці ступеня виразності фіброзу печінки у хворих на ХДЗП за рахунок вищої чутливості та специфічності. Розроблено та запропоновано використання порогового значення КІФ печінки при морфометричному дослідженні гепатобіоптатів з метою діагностики наявності фіброзу печінки у хворих на ХДЗП незалежно від етіології захворювання. Отримано й запропоновано «Спосіб діагностики стеатозу печінки у хворих на НАЖХП» (Патент на корисну модель № 136479, Україна).

Експериментально обґрунтовано доцільність апробації в клінічній практиці диференційованого застосування патогенетичних медикаментозних засобів, які мають антифіброзну дію при ХДЗП невірусної етіології. Запропоновані для впровадження «Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» та «Спосіб діагностики стадії фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С» , зареєстровані в переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (№21/8/21 та №23/8/21).

Ключові слова: хронічні дифузні захворювання печінки, функціональний та морфологічний стан печінки, фіброз, неінвазивні, малоінвазивні та інвазивні маркери, експериментальні моделі.

ANNOTATION

Didenko V.I. Chronic diffuse liver diseases: etiological, structural and clinical-biochemical aspects of the formation of fibrous changes (clinical-experimental study). – Manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.02 "Internal diseases" (22 Health care). - State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, 2023.

The defense will take place in a specialized academic council Д.17.600.02 "Zaporizhzhian State Medical University", Zaporizhzhia, 2023.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of diagnosing liver fibrosis in patients with chronic diffuse liver disease (CDLD) by substantiating new differentiated informative invasive, minimally invasive and non-invasive approaches taking into account etiological factors and, on the basis of developed experimental models, substantiating new methods of treatment aimed at regression of liver fibrosis.

The work consisted of two directions – clinical and experimental. The first direction (clinical) provided for improving the effectiveness of invasive, minimally invasive and non-invasive approaches to the determination of fibrotic changes in the liver in patients with HDP, depending on the etiology of the disease. The second direction (experimental) involved the development of experimental models and the justification based on them of new methods of treatment aimed at the regression of liver fibrosis.

To fulfill the first research direction in the clinical part of the work the Dissertation observed 364 patients with CDLD. The patients were 23-70 years old with an average of 48.0 ± 1.84 years. 159 persons (43.7%) were men and 205 (56.3 %) were women. All examined patients were divided into groups depending on the etiological factors: 108 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), 143 patients with chronic hepatitis C (HCV), 56 patients with alcoholic liver disease

(ALD), 57 patients with drug-induced toxic hepatitis (TH). The control group for laboratory and instrumental studies consisted of 20 practically healthy people.

It has been established that the clinical characteristics of patients with CDLD, biochemical indicators of functional status and fibrosis formation in the liver depend on the etiological factor. According to the results of calculating the HPp/b ratio HPf, which allows to characterize the progression of fibrous changes in the liver, a likely increase in this value was found in patients of all groups compared to the group of healthy individuals: NAFLD – 1.5 times ($p < 0.01$); ALD – 1.4 times ($p < 0.01$); TH – 1.7 times ($p < 0.01$), however, the most significant increase – 2.6 times – was found for 100% of patients with CHC. The activation of fibrosis processes in the liver was indicated by an increased content of HAG in blood serum in CHC and ALD to 4.80 (3.52; 4.78) $\mu\text{mol/l}$, and 4.35 (4.12; 5.12) $\mu\text{mol/l}$, which likely differed from the indicators of the group of healthy individuals ($p < 0.05$).

The indicators of cellular immune response in patients with CDLD of different genesis were analyzed. It should be noted that a likely reduction in the median of relative CD4+ lymphocyte indicators by 1.5 times ($p < 0.05$) was established in patients with NAFLD, by 1.4 times ($p < 0.05$) - in patients with ALD compared to the group of healthy individuals. In patients with ALD and CHC, a likely reduction in the relative number of CD16+ lymphocytes by 1.5 times ($p < 0.05$) and by 1.4 times ($p < 0.05$) relative to the group of healthy individuals was established, respectively. Whereas, in patients with NAFLD and TH, a tendency towards a decrease in its level was determined.

The parameters of cytokine regulation in patients with liver cirrhosis depending on the etiological factor. The level of cytokines in liver cirrhosis has significant differences, for example, TNF- α is likely to exceed the values of the healthy group in cirrhosis of different etiology (by 11.0 times in CHC, 3.0 times in ALD, 4.2 times in ALD, and 2.6 times in TH). The concentration of IL-6 in patients with ALD was likely to be higher by 2.2 times ($p < 0.05$), 2.9 times ($p < 0.05$), 2.6 times ($p < 0.05$) and 2.1 times ($p < 0.05$) compared to the healthy group, NAFLD group and TH, CHC group, respectively.

The ratio of pro- to anti-inflammatory cytokines (TNF- α /IL-10 ratio) increases by 11.4 times ($p < 0.05$) in patients with CHC, 10.4 times ($p < 0.05$) in patients with NAFLD and 10.9 times ($p < 0.05$) in patients with ALD compared to the healthy group.

An analysis of the state of gut microbiota in patients with different types of liver diseases has been conducted. The analysis of hydrogen breath test results with glucose load in the patients showed that the most significant changes in the concentration of water in the exhaled air were observed in patients with TH and ALD, compared to patients with NAFLD and CHC.

The morphological and morphometric changes in the liver in patients with different types of liver diseases were analyzed. The computer index of liver fibrosis in morphometric research in patients with NAFLD showed the most significant lower values (0.04 ± 0.01), and in patients with liver damage caused by alcohol, this indicator was significantly higher (0.13 ± 0.01) (compared to NAFLD, $p < 0.01$, compared to CHC, $p < 0.05$).

In particular, the smallest LSM values were diagnosed in patients with NAFLD - (5.70 ± 1.90) kPa. At the same time, the highest LSM values were found in patients with ALD and CHC - (13.00 ± 2.80) kPa and (12.10 ± 2.20) kPa, which were 2.7 and 2.5 times higher than the values of the healthy group - (4.80 ± 1.10) kPa ($p < 0.05$) and 2.3 and 2.1 times higher than the values in NAFLD ($p < 0.05$). In patients with TH, the LSM indicator was (10.20 ± 3.10) kPa, which was 2.1 times higher than the data of the healthy group ($p > 0.05$).

According to the results of the SWE of the liver, it is seen that in patients with CHC and ALD, a significant increase LSM in liver stiffness is established by the Jung's modulus index by 1.9 times ($p < 0.05$) and 1.4 times ($p < 0.05$) compared to the healthy group, by 1.7 times ($p < 0.05$) and 1.3 times ($p < 0.05$) compared to the group of patients with NAFLD. At the same time, with metabolic and toxic liver damage, a tendency to increase the stiffness of the liver parenchyma was observed ($p > 0.05$).

The diagnostic value of the indicator of liver parenchyma stiffness according

to elastography (TE) was determined for the assessment of fibrotic transformation in 24 patients with NAFLD and 42 patients with CHC. According to ROC analysis in patients with NAFLD, the value of 5.56 kPa was a threshold that differentiated the absence of fibrosis from its presence (sensitivity - 90.0% and specificity - 83.3%). According to ROC analysis, in patients with CHC, the value of 6.63 kPa was determined as the threshold, which separates the absence of fibrosis from its presence (sensitivity - 94.7% and specificity - 85.7%).

The threshold value of LSM, which can be used to classify a patient with liver fibrosis in patients with metabolic liver diseases, is 6.20 kPa (sensitivity - 88.5%, specificity - 78.6%). At the same time, a higher quality diagnostic model for differentiating liver fibrosis in patients with metabolic liver diseases was established using the Jung's modulus data from the elastography. The area under the ROC curve was 0.901 (95% CI 0.893-0.968; $p < 0.01$). The threshold value of the Jung's modulus, by which a patient with metabolic liver disease can be diagnosed with liver fibrosis with a high degree of probability, was 5.79 kPa (sensitivity 100.0%, specificity 85.7%). Despite the good quality of elastography in assessing fibrotic changes in the liver, the specificity and sensitivity of this method are slightly lower than that of elastography.

A comparison has been made of the informativeness of serum markers of liver fibrosis with existing traditional markers in comparison with results of shear-wave elastography of the liver in patients with NAFLD are the level of HOMA-IR, TNF α /IL-10, and the content of α 1-acid glycoprotein. In patients with CHC are the ratio of HPb/z/HPf, the content of FL, the level of IL-6, and CD4+. In patients with ALD are the level of TNF α , the content of HPb/z and HAG. In patients with TH are the content of MMP, the ratio of IL-6/IL-10, and CD4+/CD8+. All the above markers are better in terms of diagnostic quality than traditional markers Forns index, APRI, FIB-4, AAR and can be used as additional diagnostic tools.

To carry out the second direction of research, 112 laboratory rats weighing 180-230 g were selected, which were modeled for liver damage of various etiologies: 35 rats – alcoholic genesis, 42 – toxic, and 35 – fructose-induced liver damage. The

animals were kept in standard conditions and received a standard diet that quantitatively and qualitatively provided their physiological needs. At the end of the simulation, the rats were transferred to a standard diet and corrective drugs were added to the food. An assessment of the dynamics of sonoelastographic parameters and indicators of fibrogenesis in the liver homogenate was carried out against the background of medical correction and elimination of the etiological factor.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, new differentiated approaches to the diagnosis of liver fibrosis in CDLP patients were developed, taking into account the etiology of the disease by determining the level of serum biomarkers, which in terms of sensitivity and specificity prevail over the existing traditional ones. Scientific data on the specifics of immunological changes in relation to fibrosis in the liver in patients with CDLP of various etiologies have been clarified. It has been proven that all patients with CDLP, regardless of the etiological factor, have a suppression of cellular immunity, which is characterized by a lower content of CD3 and CD4 lymphocytes than in healthy people in the absence of changes in the content of CD8 lymphocytes, and a decrease in the immunoregulatory index in NAFLD and CHC. It was clarified that the content of CIC is the highest in ALD and TG compared to both healthy people and patients with NAFLD. Direct correlations of the level of CIC with the activity of ALT and AST in the group of patients with NAFLD were revealed.

The scientific evidence that immunosuppression at the cellular level is combined with signs of cytokine imbalance, the expressiveness of which depends on the etiology of CDLP, has been expanded. In CHC, changes in these parameters are most pronounced due to the higher content of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α , compared to CDLP of non-viral etiology. Interrelationships of IL-10 content with parameters reflecting the formation of fibrotic changes in the liver have been proven, namely: in ACP with the endotoxemia marker - MMP, in TG - with the level of HOMA-IR.

Added scientific data on the peculiarities of morphological and morphometric indicators in patients with CDLP depending on the etiology of the disease. It has

been demonstrated that the morphometric indicator of the liver fibrosis index is higher in patients with ACP, compared to both patients with NAFLD and patients with CHC. The threshold level of the computerized fibrosis index (CIF) was determined, which confirms the presence of liver fibrosis in patients regardless of the etiology of CDLP.

Insights into the effectiveness of non-invasive approaches to the determination of fibrotic changes in the liver in patients with CDLP, depending on the etiology of the disease, have been deepened. It is shown that, according to the data of SWE, in CHC and ALD, the liver parenchymal stiffness index (LST) is higher than in NAFLD, which is confirmed by an increase in the frequency of registration of METAVIR F3-4 stage liver fibrosis in CHC and ALD, than in NAFLD and TG. According to TE data, a higher value of the LSM indicator was found in patients with CHC and ALD compared to NAFLD and TG, which is accompanied by a higher frequency of F4 liver fibrosis stage registration in CHC and ALD than in NAFLD and TG. Added scientific data on the association of the LSP indicator with clinical and laboratory characteristics, namely: with NAFLD - with body mass index (BMI) and AST; with ALD - with HOMA-IR level; with TG - with the level of platelets and triacylglycerides (TAG). It has been proven that the use of SWE is more effective than TE in patients with CDLP in the diagnosis of the severity of liver fibrosis due to greater sensitivity and specificity.

The Dissertation developed "Method of simulating fructose-induced liver steatosis in an experiment" (patent of Ukraine for utility model No. 135184), "Method of alcoholic steatohepatosis modeling" (patent of Ukraine for utility model No. 106382), "Method of simulating acute toxic hepatitis in an experiment" (patent of Ukraine on utility model No. 101314). Experimental models have proven the possibility of achieving an antifibrotic effect in non-viral genesis of liver damage after the cessation of the etiological factor.

Practical significance. New differentiated serum markers of the presence of liver fibrosis have been developed for various etiologies of CDLD: Following data indicates a high probability of liver fibrosis in patients with NAFLD: HOMA-IR

indicators, $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ coefficient, $\alpha 1$ -acidic glycopeptide. Following data indicates a high probability of liver fibrosis in patients with HCV: coefficient HPb/z/HPf , FL, the level of CD4^+ lymphocytes, IL-6. Following data indicates a high probability of liver fibrosis in patients with ALD: $\text{TNF}\alpha$, HPb/z , GAG. Following data allows to verify liver fibrosis in patients with TH: MMP content is IL-6/IL-10 , coefficient of $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$. The definition of liver fibrosis was developed and implemented for patients with NAFLD (patent of Ukraine for utility model No. 142186); for patients with CHC (patent of Ukraine for utility model No. 140554). Obtained and recommended for practical application, the threshold values of LSP for TE and for SWE when determining the presence of liver fibrosis in patients with CDLP, regardless of the etiology of the disease. Differentiated indicators of liver parenchyma stiffness using TE and SWE were developed and proposed for practical use in CDLP of various etiologies. It is argued that the use of SWE is more effective than TE in diagnosing the severity of liver fibrosis in patients with CDLP due to higher sensitivity and specificity. It has been developed and proposed to use the threshold value of CIF of the liver in the morphometric study of hepatobiopsies for the purpose of diagnosing the presence of liver fibrosis in patients with CDLP, regardless of the etiology of the disease. Received and proposed "Method for diagnosing liver steatosis in patients with NAFLD" (Utility Model Patent No. 136479, Ukraine).

The expediency of approbation in clinical practice of the differentiated use of pathogenetic drugs, which have an antifibrotic effect in CDLP of non-viral etiology, has been substantiated experimentally. It includes ultrasound of the liver with additional SWE, making at least three measurements of the elasticity of the parenchyma in kPa in different segments of the liver using the threshold values for the presence of fibrosis. The definition of liver fibrosis was registered in the list of scientific-technical products intended for the implementation of the achievements of medical science in the field of health care (No. 21/8/21 and No. 23/8/21).

Key words: chronic diffuse liver disease, fibrosis, non-invasive, minimally invasive and invasive markers of fibrosis, experimental model.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Didenko, V. I., Klenina, I. A., Tatarchuk, M., Hrabovska, I., & Petishko, P. (2022). Specificities of lipotoxicity of free fatty acids and cytokine profile in patients with chronic diffuse liver diseases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 13(1), 3–9. doi: <https://doi.org/10.15421/022201> (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).
2. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Коненко, І. С., & Петішко, О. П. (2022). Цитокіни, інсулінорезистентність і жорсткість артеріальної стінки в оцінюванні перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки. *Патологія*, 19(1), 5–11. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.245985> (Здобувачем проведено обстеження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).
3. Dolhikh, H. V., Maslak, H. S., Didenko, V. I., Klenina, I. A., & Dolhikh, A. O. (2020). Levels of isoforms of fibronectin and $\alpha 5/CD49e$ integrin on lymphocytes and in blood plasma in the conditions of chronic diffuse liver diseases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(4), 475–482. doi: <https://doi.org/10.15421/022073> (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).
4. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С. & Татарчук, О. М. (2019). Взаємозв'язки між ультразвуковими, імунологічними змінами при прогресуванні стеатозу та фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології. *Патологія*, 16(2), 222–230. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.2.177167> (Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).
5. Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Зигало, Е. В., Коненко, І. С., & Ягмур,

В. Б. (2021). Взаємний вплив стану клітинної ланки імунітету, цитокинової регуляції та порушень кишкової мікробіоти на процеси фіброзування при хронічних дифузних захворюваннях печінки. *Гастроентерологія*, 55(1), 37–42. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229433> (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).

6. Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Петішко, О. П., Коненко, І. С., & Меланіч, С. Л. (2021). Маркери прогресування фіброзних змін печінки в пацієнтів із хронічним токсичним гепатитом медикаментозного генезу. *Гастроентерологія*, 55(2), 39–46. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233629> (Здобувачем розроблено критерії включення пацієнтів в дослідження, проведено клінічне спостереження, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).

7. Діденко, В. І., Меланіч, С. Л., Ягмур, В. Б., & Рубан, К. А. (2021). Особливості системи гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Гастроентерологія*, 55(4), 27–30. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233629> (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено клінічне спостереження хворих, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

8. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Татарчук, О. М., & Петішко, О. П. (2020). Особливості імунологічного статусу та вуглеводного обміну на різних стадіях фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит, асоційований із вірусом С. *Гастроентерологія*, 54(1), 27–33. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.1.2020.199137> (Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення).

9. Долгіх, Г. В., Маслак, Г. С., Діденко, В. І., Кленіна, І. А., & Абраїмова, О. Є. (2020). Активність катепсинів В, L и Н у плазмі крові у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки. *Медична та*

клінічна хімія, 1, 23–35. doi: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.11052> (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).

10. Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Меланіч, С. Л., & Петішко, О. П. (2020). Особливості показників функціонального стану печінки, імунної ланки, цитокінової регуляції та вуглеводного обміну у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки токсичного генезу. *Гастроентерологія, 54(2), 21–28. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.2.2020.206226> (Здобувачем розроблено критерії включення пацієнтів в дослідження, проведено клінічне спостереження, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).*

11. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Татарчук, О. М., Коненко, І. С., & Петішко, О. П. (2020). Діагностичні маркери прогресування фіброзних змін печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання алкогольного генезу. *Вісник медичних і біологічних досліджень, 3(5), 47–52. doi: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11295> (Здобувачем проведено відбір хворих, клінічне їх обстеження, статистична обробка результатів, їх узагальнення, сформульовані висновки).*

12. Stepanov, Yu. M., Didenko, V. I., Konenko, I. S., Klenina, I. A., Yagmur, V. B., & Petishko, O. P. (2019). Role of biochemical and hemodynamic indicators in assessing the progression of liver fibrosis of various origins. *Сучасна гастроентерологія, 5, 5–13. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-5-5> (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*

13. Діденко, В. І., Зигало, Е. В., Гайдар, Ю. А., & Ягмур, В. Б. (2019). Синдром надлишкового бактеріального росту у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіології й морфологічних особливостей. *Гастроентерологія, 53(3), 29–38. doi:*

2097.53.3.2019.181468 *(Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено клінічне спостереження хворих, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).*

14. Didenko, V. I., Konenko, I. S., Yagmur, V. B., Orlovskyi, D. V., Dementii, N. P., & Petishko, O. P. (2019). Noninvasive assessment of liver structural changes in case of diffuse liver diseases. *Гастроентерологія*, 53(4), 31–39. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.4.2019.182402> *(Здобувачем розроблено критерії включення в дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).*

15. Діденко, В. І., Гайдар, Ю. А., Кленіна, І. А., Галінський, О. О., Коненко, І. С., Руденко, А. І., & Грабовська, О. І. (2019). Жорсткість паренхіми печінки щурів при моделюванні стеатозу аліментарного генезу та його корекції. *Проблеми екології та медицини*, 23(5-6), 36–41. doi: <https://doi.org/10.31718/mer.2019.23.5-6.06> *(Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення).*

16. Stepanov, Y. M., Didenko, V. I., Konenko, I. S., Tatarchuk, O. M., & Petishko, O. P. (2019). Aspects of immunological status and carbon metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease in correlation with its fibrous transformation. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(152), 196–200. doi: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-196-200> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*

17. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Татарчук, О. М., & Петішко, О. П. (2019). Зв'язок імунологічних та біохімічних показників у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічних факторів розвитку стеатозу і фіброзу печінки. *Гастроентерологія*, 53(2), 115–122. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.2.2019.168985> *(Здобувачем розроблено критерії включення в дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).*

18. Татарчук, О. М., Діденко, В. І., Меланіч, С. Л., & Кудрявцева, В. Є. (2018). Імунологічна реактивність у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. 52(4), 41–46. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154142> *(Здобувачем проведено аналіз літератури, розроблено концепцію дослідження, виконано статистичну обробку результатів, сформульовано висновки).*

19. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Карачинова, В. А., & Ошмянська, Н. Ю. (2018). Спектр жирних кислот сироватки крові пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки залежно від етіології та морфологічних особливостей. *Гастроентерологія*, 52(3), 127–134. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154142> *(Здобувачем розроблено критерії включення в дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).*

20. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Бабій, С. О., & Карачинова, В. А. (2017). Актуальність визначення спектра жирних кислот у біологічних субстратах у діагностиці гастроентерологічних захворювань. *Гастроентерологія*, 51(2), 51–58. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.2.2017.101706> *(Здобувачем розроблено критерії включення та виключення з дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).*

21. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Динник, О. Б., Коненко, І. С., Ошмянська, Н. Ю., Галінський, О. О., & Руденко, А. І. (2017). Взаємозв'язок між морфологічними змінами печінки та жорсткістю її паренхіми при моделюванні алкогольного та токсичного гепатиту. *Журнал НАМН України*, 23(3-4), 196–204. http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2017_23_3-4_7 *(Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).*

22. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., Галенко, О. П., & Ошмянська, Н. Ю. (2016). Мікроструктурні зміни гепатоцитів при

фіброзуванні печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Гастроентерологія*, 1(59), 66–70. http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2016_1_11 (Здобувачем проведено аналіз літератури, сформульовано мету, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

23. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., Ошмянська, Н. Ю., & Аржанова, Г. Ю. (2016). Морфологічна диференціація жирової дистрофії печінки у хворих на алкогольний та неалкогольний гепатит. *Журнал НАМН України*, 22(3-4), 359–367. http://www.irbis-nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_3-4_10 (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено літературний огляд, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

24. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Ошмянська, Н. Ю., Кленіна, І. А., Петрова, К. В., Галінський, О. О., & Руденко, А. І. (2015). Алкогольне ураження печінки: морфологічні та біохімічні особливості (експериментальне дослідження). *Гастроентерологія*, 3(57), 66–72. http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2015_3_11 (Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).

25. Диденко В. И., Ошмянская Н. Ю., & Кленина И. А. (2014). Морфологическая и биохимическая оценка прогрессирования хронического гепатита, ассоциированного с вирусом С. *Гастроентерологія*, 2(52), 37–41. <https://gastro.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/download/107/107/384> (Здобувачем проведено аналіз літератури, сформульовано мету, виконано статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).

26. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Руденко, А. І., Макаруч, В. А., Ошмянська, Н. Ю., & Галінський, О. О. (2014). Морфофункціональні зміни печінки щурів з експериментальним гепатитом в умовах дисбалансу оксиду азоту. *Гастроентерологія*, 4(54), 48–54. http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2014_4_10 (Здобувачем розроблено

методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті).

27. Діденко, В.И. (2013). Современные методы определения фиброза печени. *Гастроентерология*, 2(48), 28–35.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2013_2_6

Опубліковані праці апробаційного характеру:

28. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Зигало, Е. В., & Петішко, О. П. (2020). Метаболізм жирних кислот у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від порушень мікробіоценозу. *Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя* : матеріали наук. симп. з міжнар. участю, м. Харків, 4 листоп. 2020 р. (с. 35). Харків. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

29. Діденко, В. І., Коненко, І. С., Татарчук, О. М., & Петішко, О. П. (2019). Взаємозв'язки імунологічної реактивності і вуглеводного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від її фіброзної трансформації. *Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку* : матеріали наук.-практ. конф з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю від дня народж. акад. Л.Т.Малої, м. Харків, 11-12 квіт. 2019 р. (с. 76). Харків. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

30. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Грабовська, О. І., & Рубан, К. А. (2019). Кореляційні взаємозв'язки між імунологічними та біохімічними показниками ліпідного обміну у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки в залежності від етіологічного фактора, розвитку стеатозу та фіброзу печінки. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України* : матеріали VIII міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 17-19 квіт. 2019 р. (с. 48–49). Київ. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

31. Коненко, І. С., Діденко, В. І., Зав'ялова, І. Ю., Плещенко, М. Л., &

Ягмур, В. Б. (2018). Поширеність фіброзу печінки при хронічних дифузних захворюваннях печінки за даними різних досліджень. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар участю, м. Харків, 20 квіт. 2018 р. (с. 113). Харків. (Здобувачем сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).

32. Діденко, В. І., & Кленіна, І. А. (2018). Порівняльна характеристика вільних жирних кислот сироватки крові в пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки. *Медичні перспективи*, 23(2, ч. 1), 85. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

33. Діденко, В. І., & Коненко, І. С. (2018). Зсувнохвильова еластографія (ЗХЕ) печінки і селезінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України* : матеріали VII міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 25-27 квіт. 2018 р. (с. 91). Київ. (Здобувачем проведено огляд літературних даних, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

34. Діденко, В. І., Ягмур, В. Б., Кудрявцева, В. Є., Попок, Д. В., & Недзвецька, Н. В. (2017). Показники фіброгенезу у пацієнтів на неалкогольну жирову хворобу печінки (НЖХП). *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали VI міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 25-27 квіт. 2017 р. (с. 131). Київ. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

35. Діденко, В. І., Галинський, О. О., Руденко, А. І., & Зигало, Е. В. (2017). Особливості патоморфологічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки щурів в експерименті на моделях, індукованих аліментарним фактором. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : підсумкова LX наук.-практ. конф. (присвяч. 60-річчю ТДМУ), м. Тернопіль, 14 черв. 2017 р. (с. 27). Тернопіль. (Здобувачем сформульовано мету дослідження,

розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

36. Діденко, В. І., Ошмянська, Н. Ю., Аржанова, Г. Ю., Галенко, О. П., & Петренко, В. Г. (2017). Алкогольний та неалкогольний гепатит: критерії морфологічної диференціації. *Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар участю, присвяч. пам'яті акад. Л.Т. Малої, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. (с. 89). Харків. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

37. Діденко, В. І., Коненко, І. С., Ягмур, В. Б., & Петишко, О. П. (2017). Локальная жесткость сонных артерий у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар участю, присвяч. пам'яті акад. Л.Т. Малої, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. (с. 87). Харків. *(Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

38. Діденко, В. І., Меланін, С. Л., & Кленіна, І. А. (2017). Функціональний стан печінки у хворих зі стеатозом печінки різної етіології. *Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар участю, присвяч. пам'яті акад. Л.Т. Малої, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. (с. 88). Харків. *(Здобувачем проведено огляд літературних даних, створено базу даних, виконано статистичну обробку, підготовлено тези до друку).*

39. Діденко, В. І., Коненко, І. С., Ягмур, В. Б., & Ошмянська, Н. Ю. (2017). Эластография печени у больных с ожирением и хронической патологией печени, ассоциированной с вирусом С. *Новейшие направления в ультразвуковой диагностике* : матеріали наук.-практ. конф. УАФУД з міжнар.

участю, м. Сергіївка, 6-7 черв. 2017 р. (с. 33). Сергіївка. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

40. Диденко, В. И., Коненко, И. С., & Дементий, Н. П. (2016). Характеристика сдвиговолновой эластографии (СВЭ) печінки и селезінки у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), ассоциированными с вирусом гепатита «С» (НСУ). *Актуальні питання внутрішньої медицини : тези наук. доп. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ, 18-19 квіт. 2016 р. (с. 205–206). Дніпропетровськ. (Здобувачем проведено огляд літературних даних, створено базу даних, виконано статистичну обробку, підготовлено тези до друку).*

41. Діденко, В. І., & Кудрявцева, В. Є. (2015). Рівень маркерів фіброзу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : матеріали IV міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 15-17 квіт. 2015 р. (с. 35). Київ. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

42. Діденко, В. І., & Меланіч, С. Л. (2015). Неінвазивна діагностика фіброзу печінки при HCV-інфекції. *Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями : матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, м. Харків, 5 листоп. 2015 р. (с. 68). Харків. (Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

43. Диденко, В. И., & Галенко, А. П. (2015). Связь клеточной пролиферации гепатоцитов и фиброза печени при хроническом вирусе гепатита «С». *Актуальні питання внутрішньої медицини : тези наук. доп. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 14-15 трав. 2015 р. (с. 111–112). Дніпропетровськ. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

44. Діденко, В. І. Гайдар, Ю. А., & Аржанова, Г. Ю. (2015). Каріометричні показники на різних стадіях фіброзування печінки у хворих на ХВГС. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали IV міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 15-17 квіт. 2015 р. (с. 38). Київ. *(Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

45. Діденко, В. І., Коненко, І. С., Дементій, Н. П., & Ягмур, В. Б. (2015). Показники зсувнохвильової еластометрії у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП), що обумовлені вірусом гепатиту С (ВГС). *Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23-24 квіт. 2015 р. (с. 92). Харків. *(Здобувачем призначений план діагностики, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

46. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Дементій, Н. П., Старикова, Л. М., Шантырь, Л. І., & Ягмур, В. Б. (2015). Эластические свойства общих сонных артерий у пациентов с хроническими гепатитами, ассоциированными с вирусом гепатита С (ХГС). *Актуальні питання внутрішньої медицини* : тези наук. доп. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 14-15 трав. 2015 р. (с. 139–140). Дніпропетровськ. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки)*

47. Діденко, В. І., Коненко, І. С., & Галінський, О. О. (2015). Особливості змін жорсткості паренхіми печінки щура в залежності від умов дослідження в експерименті. *Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23-24 квіт. 2015, м. Харків. (с. 91). Харків. *(Здобувачем сформульовано мету дослідження, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

48. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Петрова, Е. В., & Галінський, О. О. (2015). Біохімічні особливості фосфоліпідного складу гепатоцитів при алкогольному ураженні печінки. *Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23-24 квіт. 2015 р. (с. 90). Харків. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено методологію дослідження, проведено узагальнення даних, підготовлено тези до друку).

49. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., & Недзвецька, Н. В. (2014). Маркери фіброзу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали III міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 14-16 жовт. 2014 р. (с. 22–23). Київ. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

50. Діденко, В. І., Галенко, О. П., & Гайдар, Ю. А. (2014). Розподіл та експресія цитохрому-С, РСРА, та актину в печінці при хронічному вірусному гепатиті «С». *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали III міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 14-16 жовт. 2014 р. (с. 23). Київ. (Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).

51. Діденко, В. І., Кудрявцева, В. Є., Татарчук, О. М., & Вінник, Н. В. (2014). Зміни цитокинового профілю у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 17-18 жовт. 2014 р. (с. 55–58). Одеса. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів).

52. Demeshkina, L. V., Zygalov, E. V., Didenko, V. I., & Kudryavtseva, V. E. (2014). Hepatitis C virus with and without liver cirrhosis : A study some immunological markers and serum indices. *Challenges and Management of Liver Cirrhosis* : Falk Symposium 195, Konzerthaus Freiburg, Germany, 10-11 october,

2014. (р. 15). Freiburg. *(Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

53. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Ягмур, В. Б., Петішко, О. П., & Орловський, Д. В. (2020). Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. Патент України на корисну модель 140554. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1419342/> *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних)*

54. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., & Ягмур, В. Б. (2020). Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Патент України на корисну модель 142186. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1436833/> *(Здобувачем проведено відбір хворих до обстеження, клінічне спостереження за пацієнтами, аналіз отриманих даних)*

55. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Гайдар, Ю. А., Кленіна, І. А., Руденко, А. І., Милостива, Д. Ф., Грабовська, О. І., & Галінський, О. О. (2019). Спосіб моделювання фруктозно-індукованого стеатозу печінки в експерименті. Патент України на корисну модель 135184. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1365829/> *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).*

56. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Ягмур, В. Б., & Петішко, О. П. (2019). Спосіб діагностики стеатозу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Патент України на корисну модель 136479. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1374102/> *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних).*

57. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Руденко, А. І., Ошмянська, Н. Ю.,

Галінський, О. О., & Кленіна, І. А. (2016). Спосіб моделювання алкогольного стеатогепатозу. Патент України на корисну модель 106382. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/835386/> *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та впровадження в практичну роботу)*

58. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Руденко, А. І., Ошмянська, Н. Ю., Кленіна, І. А., Макарчук, В. А., & Галінський, О. О. (2015). Спосіб моделювання гострого токсичного гепатиту в експерименті. Патент України на корисну модель 101314. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/869879/> *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку)*

59. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Коненко, І. С., & Петішко, О. П. (2021). *Діагностичні маркери прогресування фіброзних змін у хворих на хронічний токсичний гепатит алкогольного та медикаментозного генезу : методичні рекомендації*. Дніпро. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано узагальнення результатів, підготовлено методичні рекомендації до друку)*.

60. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., & Ошмянська, Н. Ю. (2014). *Застосування комп'ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози : методичні рекомендації*. Дніпропетровськ. *(Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено аналіз літературних даних, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки, підготовлено методичні рекомендації до друку)*.

61. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., & Ошмянська, Н. Ю. (2014). *Кількісна гістологічна оцінка стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози методом комп'ютерної морфометрії : інформаційний лист № 342-2014*. Київ. *(Здобувачем сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано узагальнення результатів, підготовлено інформаційний лист до друку)*.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	34
Вступ	38
Розділ 1 Хронічні дифузні захворювання печінки: сучасний стан проблеми (огляд літератури)	51
1.1 Патогенетичні механізми формування фіброзу печінки при хронічних дифузних захворюваннях печінки	51
1.1.1 Роль клітин печінки у формуванні фіброзу	53
1.1.1.1 Загибель та апоптоз гепатоцитів у розвитку фіброзу печінки	54
1.1.1.2 Зірчасті клітини печінки в розвитку фіброзу	56
1.1.1.3 Роль макрофагів печінки в розвитку фіброзу	58
1.1.2 Імунопатогенез фіброзоутворення в печінці та роль кишкової мікробіоти в прогресуванні фібротичних змін	61
1.1.3 Сучасний погляд на молекулярні сигнальні шляхи фіброгенезу печінки	64
1.1.3.1 Роль TGF- β інформування	65
1.1.3.2 Окислювальний стрес	66
1.1.3.3 Роль Інфламасом у розвитку фіброзу	67
1.1.3.4 Роль Wnt/ β -катенін сигналізації	67
1.2 Підходи до верифікації фіброзу печінки при хронічних дифузних захворюваннях печінки з урахуванням етіологічного чинника	68
1.2.1 Верифікація фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки	68
1.2.1.1 Значення та клінічний вплив оцінки фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки	71
1.2.1.2 Малоінвазивні тести	72
1.2.1.3 Неінвазивні маркери верифікації фіброзу	77
1.2.2 Верифікація фіброзу при хронічному гепатиті С	80
1.2.2.1 Малоінвазивні методи верифікації фіброзу	82

1.2.2.2 Інвазивні методи верифікації фіброзу	31
1.2.2.3 Неінвазивні методи верифікації фіброзу	82
1.2.3 Верифікація фіброзу печінки при алкогольній хворобі печінки	83
1.2.4 Верифікація фіброзу печінки при токсичному гепатиті медикаментозного генезу	86
1.3 Експериментальні моделі фіброзних змін печінки	91
1.4 Молекулярні механізми фібролітичних процесів у печінці та можливості медикаментозного лікування, спрямованого на регрес фіброзу печінки	94
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	95
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	99
2.2 Лабораторні методи дослідження	102
2.3 Інструментальні методи дослідження	106
2.4 Гістологічні дослідження	109
2.5 Експериментальні дослідження	110
2.6 Методи статистичної обробки результатів дослідження	114
Розділ 3 Клініко-біохімічні особливості, показники фіброзоутворення в печінці у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічного фактору	116
3.1 Клініко-біохімічні прояви у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічного фактору	116
3.2 Порівняння показників фіброзоутворення в печінці у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічного фактору	134
3.3 Активність цистеїнових катепсинів В, L та ступеня експонування α 1-антитрипсину та α 2-макроглобуліну в крові хворих на хронічні дифузні захворювання печінки	137
Розділ 4 Показники клітинного імунітету, цитокінової регуляції, кишкової мікробіоти у взаємозв'язку зі змінами профіброгенних параметрів фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання	

	32
печінки залежно від етіологічного фактору	140
4.1 Показники клітинної імунної відповіді у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різного генезу	140
4.2 Параметри цитокінової регуляції у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічного фактору та їх взаємозв'язок із профіброгенними показниками фіброзу печінки	143
4.3 Стан кишкової мікробіоти у взаємозв'язку з параметрами цитокінової регуляції та профіброгенними показниками у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різного генезу	146
Розділ 5 Аналіз морфологічних, макроструктурних показників та параметрів еластографії печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки та визначення інформативності сироваткових маркерів фіброзу печінки залежно від етіологічного чинника	150
5.1 Морфологічні та морфометричні зміни в печінці у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології	150
5.2 Макроструктурні особливості печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології	171
5.2.1 Стан структури печінки та судин портальної системи за даними ультразвукового дослідження у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології	171
5.2.2 Характеристика жорсткості печінки за даними транз'єнтної еластографії у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології	179
5.2.3 Показники жорсткості печінки за даними зсувнохвильової еластометрії у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології	183
5.2.4 Порівняння результатів визначення ступеня фіброзу печінки за даними транз'єнтної еластографії та зсувнохвильової еластометрії у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології	186
5.3 Порівняння інформативності сироваткових маркерів фіброзу	

печінки з існуючими традиційними у зіставленні з результатами зсувнохвильової еластографії печінки	194
Розділ 6 Динаміка соноеластографічних параметрів та показників фіброгенезу під впливом медикаментозного лікування при експериментальному моделюванні фруктозо-індукованого ураження печінки	211
Розділ 7 Динаміка соноеластографічних параметрів та показників фіброгенезу під впливом медикаментозного лікування при експериментальному моделюванні алкогольного та токсичного ураження печінки	219
7.1 Оцінка різних варіантів медикаментозного втручання у щурів з експериментальним хронічним алкогольним ураженням печінки	219
7.2 Оцінка медикаментозного втручання у щурів з експериментальним тетрахлорметан індукованим фіброзом печінки	227
Розділ 8 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	237
Висновки	260
Практичні рекомендації	266
Список використаних джерел	268
Додаток А Акти впровадження за результатами дисертації	320
Додаток Б Список опублікованих автором праць за темою дисертації	336
Додаток В Відомості про апробацію результатів дослідження	351
Додаток Г Копії патентів України на корисну модель	355

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
АФК	– активні форми кисню
АХП	– алкогольна хвороба печінки
ВГН	– вища гранична норма
ВДТ	– водневий дихальний тест
ВЖК	– вільні жирні кислоти
ГАГ	– глікозоаміноглікани
ГГТП	– γ -глутамілтрансфераза
ГПб/з	– гідроксипролін білковозв'язаний
ГПв	– гідроксипролін вільний
ГРІ	– гепаторенальний індекс
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ДІ	– довірчий інтервал
ДЗУ	– дистальне затухання ультразвуку
ЖПП	– жорсткість паренхіми печінки
ЗКП	– зірчасті клітини печінки
ЗХЕ	– зсувнохвильова еластографія
ЗХС	– загальний холестерол
ЕМК	– епітеліально-мезенхімальні клітини
ІА _{ВЖК}	– індекс атерогенності вільних жирних кислот
ІЛ-6	– інтерлейкін-6
ІЛ-10	– інтерлейкін-10
ІМТ	– індекс маси тіла
КА	– коефіцієнт атерогенності
КЗАУ	– коефіцієнт затухання амплітуди ультразвуку
КІФ	– комп'ютерний індекс фіброзу
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
ЛФ	– лужна фосфатаза

М1	– прозапальні макрофаги
М2	– імунорегуляторні макрофаги
МНВЖК	– мононенасичені вільні жирні кислоти
МНС	– міжнародне нормалізоване співвідношення
МСК	– мезенхімальні стовбурові клітини
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
НВЖК	– насичені вільні жирні кислоти
ННВЖК	– ненасичені вільні жирні кислоти
ОШК	– об'ємна швидкість кровотоку
ПКМ	– позаклітинний матрикс
ПНВЖК	– поліненасичені вільні жирні кислоти
ПТІ	– протромбіновий індекс
ПТЧ	– протромбіновий час
СД3	– Т-клітини
СД4	– Т-хелпери
СД8	– Т-цитотоксичні клітини
СД16	– натуральні кілери
СД22	– В-лімфоцити
СМП	– середньомолекулярні пептиди
СНБР	– синдром надмірного бактеріального росту
ТАГ	– тріацилгліцериди
ТГ	– токсичний гепатит медикаментозного генезу
ТЕ	– транзйєнтна еластографія
ТІУП	– тетрахлорметан індуковане ураження печінки
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФІУП	– фруктозо індуковане ураження печінки
ХАУП	– хронічне алкогольне ураження печінки
ХГС	– хронічний гепатит С
ХДЗП	– хронічні дифузні захворювання печінки
ЦК	– циркулюючий імунний комплекс
ЦД2	– цукровий діабет 2 типу
ЧПТБП	– черезшкірна пункційна трепан-біопсія печінки

2D-SWE	– 2D зсувнохвильова еластографія
AI	– індекс зростання
AUC	– площа під ROC-кривою
BFSS	– система оцінки без біопсії
CAP	– контрольований параметр затухання ультразвуку
CAS	– індекс артеріального натягу
CC	– коефіцієнт комплаєнсу просвіта артерії
D	– діаметр судин
delta D	– зміна діаметра судини за серцевий цикл
EM	– модуль еластичності
EASL	– Європейська асоціація з вивчення печінки
FXR	– фарнезоїдний X-рецептор
HBV	– інфекція вірусу В
HCV	– інфекція вірусу С
HMGB1	– амфотерин
LSM	– показник жорсткості печінки
M	– середнє арифметичне значення величин
m	– помилка розрахунку середнього показника
MAIT	– слизова оболонка
Me	– медіана
METAVIR	– гістологічна шкала оцінки стадії фіброзу
MMP	– матриксні металопротеїнази
NK	– натуральні кілери
NPV	– негативна прогностична цінність
p	– вірогідність
PDGF	– тромбоцитарний фактор росту
PDGFR	– рецептор PDGF
PI	– перфузійний індекс
PPV	– позитивна прогностична цінність
pSWE	– точкова зсувнохвильова еластографія
PWV	– швидкість пульсової хвилі одноточковим способом
Q1	– нижній кuartиль
Q3	– верхній кuartиль

r	– коефіцієнт кореляції
RI	– індекс резистентності
SI	– індекс артеріальної жорсткості
SMAD	– внутрішньоклітинні білки
TIMP1	– тканинний інгібітор металопротеїнази 1
TH	– Т-хелпери
Tregs	– регуляторні Т-клітини
TNF - α	– фактор некрозу пухлини альфа
TGF- β	– трансформуючий фактор росту бета
TLR	– толл-подібні рецептори
V _{mean}	– середня лінійна швидкість кровотоку
V _{min}	– мінімальна лінійна швидкість кровотоку

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) являють собою поліетіологічну групу хвороб, які характеризуються значною поширеністю [1, 2], мінімальними клінічними проявами на початкових етапах розвитку [3], що обумовлює труднощі ранньої діагностики й відповідно своєчасного лікування, а у частини хворих швидким прогресуванням фіброзу печінки з формуванням цирозу печінки або гепатоцелюлярної карциноми [4]. ХДЗП є основним глобальним тягарем для здоров'я [5] і становлять приблизно 2 мільйони смертей на рік у всьому світі [6]. Соціальне значення питань діагностики та лікування ХДЗП [7, 8] зумовлено значним збільшенням кількості хворих зі вказаною патологією, особливо серед осіб працездатного віку, зростанням відсотку смертності від ускладнень, а також посиленням впливу різноманітних факторів ризику (гепатотоксичні дози алкоголю, безконтрольний прийом лікарських засобів із небажаним гепатотоксичним ефектом, вірусні інфекції [9, 10], особливості харчування, екологічні фактори тощо) [6]. При цьому на сьогодні залишається недостатньо вивченими клініко-біохімічні характеристики перебігу ХДЗХ залежно від етіологічного чинника.

Фіброз печінки є головним патогенетичним процесом прогресування ХДЗП. Наукові відкриття протягом останнього десятиліття змінили розуміння механізмів фіброзу печінки та розглядають клітинні драйвери, механістичні концепції та реверсію фіброзу [11]. Фактично, трансформуючий фактор росту бета (TGF- β), тромбоцитарний фактор росту (PDGF) і інфламмасомний шлях (NLRP3)-Caspase1, а також передача сигналів WNT/ β -катеніну вважаються ключовими сигнальними шляхами, пов'язаними з активацією зірчастих клітин печінки (ЗКП) та прогресуванням фіброзу [12-14]. Але залишаються до кінця не з'ясованими взаємний зв'язок та взаємний вплив клітинних драйверів, сигнальних шляхів, цитокінової регуляції, клітинної імунної відповіді та їх відображення на профіброгенні показники та маркери фіброзу печінки.

У світі використовують інвазивні, малоінвазивні (сироваткові) та неінвазивні методи верифікації фіброзу печінки. Інвазивні – це ЧПТБП, яка вважається «золотим стандартом» діагностики та визначення стадії ХДЗП, насамперед НАЖХП [15], яка дає оцінку фіброзу (стадії за Metavir F0-F4), запаленню (ступінь активності за Metavir A0-A3) та стеатозу печінки, але має різний ступінь похибки [16], обмежена розміром зразка та нерівномірним розподілом цих змін у печінці [17]. Проблема в тому, що фіброгенез – це безперервний процес, тобто «континуум» [11], а оцінка стадійна за Metavir – «дискретна», тобто покрокова. Тому багато помилок виникають при оцінці перехідних стадій F0-F1, F1-F2, F2-F3, F3-F4. Вирішення цієї проблеми є актуальним із залученням морфометричних підходів та з'ясуванням порогових значень фіброзу печінки.

В останні роки широко застосовуються неінвазивні (інструментальні) методи верифікації фіброзу печінки: ТЕ за допомогою апарата ФІБРОСКАН та ультразвукової опції – ЗХЕ [18, 19]. Порівняння неінвазивних методів між собою вкрай обмежене [20], тому важливо порівняти макроструктурні показники печінки, за допомогою ТЕ та ЗХЕ у хворих на ХДЗП, одержати порогові значення фіброзу та визначити більш ефективний неінвазивний метод діагностики.

У світі широко застосовуються малоінвазивні (сироваткові) методи верифікації фіброзу печінки. Численні автори запропонували системи оцінки без біопсії (BFSS) як інструменти для скринінгу фіброзу при ХДЗП [21-23]. Крім того, дослідження показали, що ці системи можуть уникнути до 38–80% біопсій печінки [24]. Але немає єдиної точки зору щодо ефективності застосування сироваткових маркерів та їх упровадження замість біопсії печінки. Тому важливим завданням залишається розробка нових диференційованих сироваткових маркерів діагностики фіброзу печінки у хворих на ХДЗП [25-28] та порівняння їх інформативності з існуючими традиційними.

Відкриття останніх років дозволили змінити уявлення про патогенетичні

механізми фіброзоутворення та спонукають до перспективного напрямку досліджень щодо пошуку способів лікування, спрямованих на регрес фіброзу печінки [29-31]. Було доведено, що при припиненні дії етіологічного фактору, наприклад елімінація вірусу гепатиту С, фіброз печінки є зворотнім процесом, однак цей регрес відбувається дуже повільно та не у всіх пацієнтів [11]. Дані сучасної літератури свідчать, що антифіброзну терапію можна розділити на агенти, які опосередковують її антифіброзну дію за допомогою 1) захисту гепатоцитів, 2) інгібування активації ЗКП і розвитку фіброзного рубця або 3) імунної модуляції [32, 33]. Таким чином, існує величезна нереалізована медична потреба в антифіброзній терапії для запобігання прогресуванню захворювання печінки [11, 34].

Однак, незважаючи на численні доклінічні [35-37] та клінічні когортні випробування [38-41], на сьогодні не існує антифіброзних препаратів, схвалених у США управлінням з контролю за харчовими продуктами та ліками (FDA) [32, 41]. Тому актуальним залишається пошук ефективних способів медикаментозної корекції фіброзу печінки із застосуванням експериментальних моделей [32, 42, 43] із обов'язковим врахуванням етіологічного фактору.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення клініко-біохімічних, морфологічних, морфометричних особливостей, патогенетичних механізмів формування фіброзу печінки з метою наукового обґрунтування і розробки диференційованих підходів до діагностики та лікування ХДЗП залежно від етіологічного чинника.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є частиною планових науково-дослідних робіт відділу захворювань печінки і підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» на теми: «Вивчити функціональні та структурні порушення печінки при прогресуванні портальної гіпертензії у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки» (№ держреєстрації №0113U001050, 2013-2015 р.р.), «Вивчити особливості формування і

прогресування стеатозу та фіброзу у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки в залежності від етіологічних факторів» (№ держреєстрації №015U007179, 2016-2018 р.р.) та «Вивчити клініко-біохімічні та структурні особливості формування стеатозу та фіброзу у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки» (№ держреєстрації №0118U001834, 2019-2021р.р.). Автор є відповідальним виконавцем вищевказаних тем.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки шляхом обґрунтування нових диференційованих інформативних інвазивного, малоінвазивного та неінвазивного підходів із урахуванням етіологічних факторів та на підставі розроблених експериментальних моделей запропонувати нові способи лікування, спрямовані на регрес фіброзу печінки.

Завдання дослідження:

1. Встановити клініко-біохімічні характеристики перебігу ХДЗП залежно від етіологічного чинника.
2. Дослідити профіброгенні показники фіброзу печінки у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного фактору.
3. Проаналізувати ймовірну залежність клітинної імунної відповіді та вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного чинника.
4. Визначити показники стану кишкової мікробіоти за допомогою водневого дихального тесту (ВДТ) у хворих на ХДЗП різного генезу та оцінити їх взаємозв'язки з показниками клітинного імунітету та змінами в печінці.
5. Порівняти стан параметрів цитокінової регуляції у хворих на ХДЗП різної етіології та оцінити їх взаємозв'язки з профіброгенними показниками.
6. Проаналізувати морфологічні зміни та морфометричні показники печінки у хворих на ХДЗП за даними біопсії печінки залежно від етіологічного чинника.
7. Порівняти макроструктурні показники печінки, які відображають

фіброзні зміни в ній, за допомогою транз'єнтної еластографії (ТЕ) та зсувнохвильової еластографії (ЗХЕ) у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного фактору й визначити найбільш ефективний неінвазивний метод діагностики цих змін.

8. Розробити нові диференційовані сироваткові маркери діагностики фіброзу печінки у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного чинника та порівняти їх інформативність із існуючими традиційними.

9. Визначити динаміку показників фіброгенезу в гомогенаті печінки та сонографічних параметрів ЗХЕ при різних варіантах антифіброзного лікування в умовах експериментального фруктозо-індукованого ураження печінки (ФІУП).

10. Оцінити ефективність антифіброзної дії різних варіантів лікування при експериментальному хронічному алкогольному ураженні печінки (ХАУП) за динамікою показників фіброгенезу в гомогенаті печінки та сонографічних параметрів ЗХЕ.

11. Порівняти ефективність різних варіантів антифіброзного лікування при експериментальному тетрахлорметан індукованому ураженні (ТІУП) печінки за динамікою показників фіброгенезу в гомогенаті печінки та сонографічних параметрів ЗХЕ.

Об'єкт дослідження: хронічні дифузні захворювання печінки (неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), хронічний гепатит С (ХГС), алкогольна хвороба печінки (АХП), токсичний гепатит медикаментозного генезу (ТГ)).

Предмет дослідження: комплекс клінічних проявів, біохімічних змін, що відображають активність фіброзних параметрів та процесу фібролізу, клітинного імунітету, цитокінового балансу, кишкового біоценозу, сонографічних параметрів фіброзу печінки у хворих на ХДЗП (НАЖХП, ХГС, АХП, ТГ). Комплекс змін в умовах експерименту параметрів фіброгенезу та фібролізу печінки в гомогенаті печінки щурів, динаміка сонографічних ознак фіброзу печінки за даними ЗХЕ при різних варіантах медикаментозної

корекції.

Методи дослідження: загальноклінічні (аналіз скарг, анамнез, об'єктивний статус); біохімічні (печінковий комплекс, гідроксипролін вільний (ГПв), гідроксипролін білковозв'язаний (ГПб/з), ліпідограма, коагулограма, α 1-кислий глікопептид, середньомолекулярні пептиди (СМП), глікозаміноглікани (ГАГ), вільні жирні кислоти (ВЖК), інсулін, катепсини В та L, α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулін); імунологічні (СД4, СД8, СД19, СД16, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-10 (ІЛ-10), ЦІК, фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α)); інструментальні (ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, доплерографія портальної системи, ТЕ, ЗХЕ та коефіцієнт згасання амплітуди ультразвуку (КЗАУ) печінки, ВДТ із глюкозою на наявність синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР); морфологічні (черезшкірна пункційна трепанбіопсія печінки (ЧПТБП) – морфологія, морфометрія, напівтонкі зрізи); статистичні (параметрична і непараметрична статистика, кореляційний та регресійний аналізи).

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше розроблено нові диференційовані підходи щодо діагностики фіброзу печінки у хворих на ХДЗП із урахуванням етіології захворювання шляхом визначення рівня сироваткових біомаркерів, які за чутливістю та специфічністю переважають існуючі традиційні.

Уточнені наукові дані щодо особливостей імунологічних змін у взаємозв'язку з фіброзоутворенням у печінці у хворих на ХДЗП різної етіології. Доведено, що у всіх хворих на ХДЗП незалежно від етіологічного чинника має місце пригнічення клітинного імунітету, яке характеризується нижчим вмістом СД3 та СД4 лімфоцитів, ніж у здорових людей за відсутності змін вмісту СД8 лімфоцитів, та зниженням імунорегуляторного індексу при НАЖХП та ХГС. Уточнено, що вміст ЦІК є найвищим при АХП та ТГ порівняно як зі здоровими людьми, так і з хворими на НАЖХП. Виявлено прямі кореляційні зв'язки рівня ЦІК з активністю АЛТ та АСТ у групі хворих на НАЖХП.

Розширено наукові дані, а саме: імуносупресія за клітинною ланкою поєднується з ознаками цитокінового дисбалансу, виразність якого залежить від етіології ХДЗП. При ХГС зміни цих параметрів є найбільш вираженими за рахунок вищого вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- α , порівняно з ХДЗП невірусної етіології. Доведено взаємозв'язки вмісту ІЛ-10 з параметрами, що відображають формування фіброзних змін у печінці, а саме: при АХП із маркером ендотоксикозу – СМП, при ТГ – із рівнем НОМА-ІР.

Доповнено наукові дані щодо особливостей морфологічних та морфометричних показників у хворих на ХДЗП залежно від етіології захворювання. Продемонстровано, що у хворих на АХП морфометричний показник індексу фіброзу печінки є вищим порівняно як з хворими на НАЖХП, так і з хворими на ХГС. Визначено межовий рівень комп'ютерного індексу фіброзу (КІФ), який підтверджує наявність фіброзу печінки у хворих незалежно від етіології ХДЗП.

Поглиблено уявлення щодо результативності неінвазивних підходів до визначення фіброзних змін у печінці у хворих на ХДЗП залежно від етіології захворювання. Доведено, що за даними ЗХЕ при ХГС та АХП показник жорсткості паренхіми печінки (ЖПП) вищий, ніж при НАЖХП, що підтверджується збільшенням частоти реєстрації фіброзу печінки METAVIR F3-4 стадій при ХГС та АХП, ніж при НАЖХП та ТГ. За даними ТЕ виявлено більше значення показника ЖПП у хворих на ХГС та АХП порівняно з НАЖХП та ТГ, що супроводжується вищою частотою реєстрації стадії фіброзу печінки F4 при ХГС та АХП, ніж при НАЖХП та ТГ. Доповнено наукові дані щодо асоціації показника ЖПП із клініко-лабораторними характеристиками, а саме: при НАЖХП – із індексом маси тіла (ІМТ) та АСТ; при АХП – із рівнем НОМА-ІР; при ТГ – із рівнем тромбоцитів та триацилгліцеридів (ТАГ). Доведено більшу ефективність застосування ЗХЕ, ніж ТЕ у хворих на ХДЗП у діагностиці ступеня виразності фіброзу печінки за рахунок більшої чутливості та специфічності.

Вперше розроблено й запропоновано «Спосіб моделювання фруктозо-

індукованого стеатозу печінки в експерименті (патент України на корисну модель №135184), «Спосіб моделювання алкогольного стеатогепатозу» (патент України на корисну модель №106382), «Спосіб моделювання гострого токсичного гепатиту в експерименті» (патент України на корисну модель №101314).

На експериментальних моделях доведено можливість досягнення антифіброзного ефекту при невірусному генезі ураження печінки після припинення дії етіологічного фактору.

Практичне значення одержаних результатів

Рекомендовано для оцінки наявності фіброзу печінки у хворих на НАЖХП визначати НОМА-IR, коефіцієнт $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ та $\alpha 1$ -кислий глікопептид; у хворих на ХГС досліджувати ГПб/з/ГПв, ФЛ, рівень СД4+ лімфоцитів, IL-6, у хворих на АХП – $\text{TNF}\alpha$, ГПб/з та ГАГ; у хворих на ТГ – вміст СМП, співвідношення IL-6/IL-10, коефіцієнт СД4+/СД8+.

Розроблені та запропоновані диференційовані, з урахуванням етіології ХДЗП, межові рівні жорсткості паренхіми печінки для ЗХЕ при визначенні фіброзу печінки у хворих на НАЖХП (Патент України на корисну модель №142186) та пацієнтів із ХГС (Патент України на корисну модель №140554)

Отримані та рекомендовані до практичного застосування порогові значення ЖПП для ТЕ та для ЗХЕ при визначенні наявності фіброзу печінки у хворих на ХДЗП незалежно від етіології захворювання.

Розроблені та запропоновані до практичного застосування диференційовані показники жорсткості паренхіми печінки за допомогою ТЕ та ЗХЕ при ХДЗП різної етіології.

Аргументована більша ефективність застосування ЗХЕ, ніж ТЕ в діагностиці ступеня виразності фіброзу печінки у хворих на ХДЗП за рахунок вищої чутливості та специфічності.

Розроблено та запропоновано використання порогового значення КІФ печінки при морфометричному дослідженні гепатобіоптатів з метою

діагностики наявності фіброзу печінки у хворих на ХДЗП незалежно від етіології захворювання.

Експериментально обґрунтовано доцільність апробації в клінічній практиці диференційованого застосування патогенетичних медикаментозних засобів, які мають антифіброзну дію при ХДЗП невірусної етіології.

Запропоновані для впровадження в гастроентерологічних, терапевтичних, поліклінічних відділеннях обласних, міських, районних лікарень «Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» та «Спосіб діагностики стадії фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С», зареєстровані в переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (№21/8/21 та №23/8/21).

Впровадження результатів дослідження в практику

Розроблені методи верифікації фіброзу печінки впроваджені в практичну діяльність ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Кіровоградська обласна клінічна лікарня, КЗ «Миколаївська обласна клінічна лікарня», Житомирська обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Горбачевського, КЗ «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака (Ужгород)», Ужгородська міська клінічна лікарня, Київська міська клінічна лікарня №1, ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», Сумський державний університет, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Буковинський державний медичний університет, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Харківський національний медичний університет, Університетська клініка Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, яке виконане на базі відділення печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» м.Дніпро. Особисто здобувачем підібрана

і проаналізована література, сформульовані мета і завдання роботи, визначений дизайн дослідження та запропоновані експериментальні моделі ураження печінки та шляхи корекції змодельованих ушкоджень.

Автором особисто впродовж 2013-2021 рр. проведено відбір та координацію обстеження хворих. Аналіз отриманих результатів досліджень, математично-статистична обробка матеріалів, їх інтерпретація, формулювання висновків та практичних рекомендацій виконані самостійно. Розроблені автором наукові положення та аналіз отриманих результатів є самостійним внеском у проблему верифікації фіброзу печінки при НАЖХП, АХП, ТГ та ХГС. У друкованих працях, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні клінічних досліджень, аналізі та інтерпретації результатів, формулюванні висновків та підготовці матеріалів до друку. Дисертантом не використовувались ідеї співавторів публікацій. Самостійно оформленні всі розділи дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації

Основні положення й результати дисертаційної роботи оприлюднено та обговорено на науково-практичному междисциплінарному семінарі «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань печінки та підшлункової залози» (27 лютого 2013 р., м. Дніпропетровськ); науково-практичному семінарі «Сучасні аспекти лікування захворювань печінки та підшлункової залози» (13 березня 2013 р., м. Львів); науково-практичному семінарі, присвяченому дню терапевта та гастроентеролога «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань печінки та підшлункової залози» (12 квітня 2013 р., м. Донецьк); IV Міжнародному медичному форумі в рамках симпозіуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення» (16 квітня 2013 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики, лікування і санаторно-курортної реабілітації при захворюваннях органів травлення» (30-31 травня 2013 р., ДП санаторій «Новомосковський»); I Науковій сесії Інституту гастроентерології НАМНУ

«Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології» (20-21 червня 2013 р., м. Дніпропетровськ); V Міжнародному медичному форумі в рамках симпозиуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення» (15 жовтня 2014 р., м. Київ); VI Міжнародному медичному форумі в рамках симпозиуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення» (15 квітня 2015 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення» (30 квітня 2015 р., м. Миколаїв); III Науковій сесії Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології» (18-19 червня 2015 р., м. Дніпропетровськ); VIII Українському гастроентерологічному тижні (24-25 вересня 2015 р., м. Дніпропетровськ); VII Міжнародному медичному форумі в рамках симпозиуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення» (19 квітня 2016 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення» (28 квітня 2016 р., м. Миколаїв); науково-практичній конференції «Діагностика, лікування та реабілітація гастроентерологічних хворих в сучасних умовах» (2-3 червня 2016 р., ДП санаторій «Новомосковський» ЗАТ «Укрпрофоздоровниця»); IV науковій сесії Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології» (16-17 червня 2016 р., м. Дніпро); VIII Міжнародному медичному форумі в рамках симпозиуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення» (25 квітня 2017 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення» (27 квітня 2017 р., м. Миколаїв); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення» (24 травня 2017 р., м. Черкаси); IX Міжнародному медичному форумі в рамках симпозиуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення» (25 квітня 2018 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення» (26 квітня 2018 р., м. Миколаїв); науково-

практичній конференції з міжнародною участю «Х Український гастроентерологічний тиждень» (27-28 вересня 2018 р., м. Дніпро); Х Міжнародному медичному форумі в рамках симпозиуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення» (17 квітня 2019 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення» (25 квітня 2019 р., м. Миколаїв); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення» (9 жовтня 2019 р., м. Черкаси); науково-практичній конференції «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря» (13-14 листопада 2019 р., м. Дніпро); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики, лікування та реабілітації хворих з захворюваннями шлунково-кишкового тракту» (12-13 грудня 2019 р., санаторій «Курорт Орлівщина»); XI Міжнародному медичному форумі в рамках симпозиуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення» (16 вересня 2020 р., м. Київ); VIII науковій сесії інституту гастроентерології НАМН України. «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (26-27 листопада 2020 р., м. Дніпро); XII міжнародному медичному форумі в рамках симпозиуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення» (25 травня 2021 р., м. Київ); IX науковій сесії Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (17-18 червня 2021 р., м. Дніпро); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики, лікування та реабілітації гастроентерологічних хворих» (7-8 жовтня 2021 р., санаторій «Курорт Орлівщина»).

Публікації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 61 наукову працю, з них 27 статей (25 – у фахових виданнях ДАК України, у тому числі 4 – у журналах категорії А (Web of Science/Scopus)), 25 тез доповідей – у збірниках наукових праць, матеріалів і тез конгресів, з'їздів, конференцій, 2 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист, 6 деклараційних патентів України на

корисну модель.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація побудована за класичним типом та викладена на 366 сторінках друкованого тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних результатів дослідження, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел (містить 352 найменування, з них 287 латиницею та 65 кирилицею) та 4 додатків. Робота містить 71 рисунок та 58 таблиць.

РОЗДІЛ 1

ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Патогенетичні механізми формування фіброзу печінки при хронічних дифузних захворюваннях печінки

Хронічні дифузні захворювання печінки – це поліетіологічна група хвороб, які характеризуються значною поширеністю, мінімальними клінічними проявами на початкових етапах розвитку та можливістю регресу патологічного процесу [4]. Соціальне значення питань діагностики та лікування ХДЗП [7, 8] обумовлено значним збільшенням кількості хворих зі вказаною патологією, особливо серед осіб працездатного віку, зростанням відсотку смертності від ускладнень, а також посиленням впливу різноманітних факторів ризику (гепатотоксичні дози алкоголю, безконтрольний прийом лікарських засобів із небажаним гепатотоксичним ефектом, вірусні інфекції [9, 10], особливості харчування, екологічні фактори тощо) [6].

Згідно з епідеміологічними дослідженнями захворюваність на ХДЗП по всьому світу варіює від 28,01 до 52,34 на 1000 осіб на рік, поширеність у популяції становить 10-40% [44].

Хронічні захворювання печінки є основним глобальним тягарем для здоров'я і становлять приблизно 2 мільйони смертей на рік у всьому світі [8]. Основними етіологіями хронічного захворювання печінки вважаються вірусні гепатити, АХП, НАЖХП, а також аутоімунні та генетичні захворювання, токсичні та холестатичні ураження печінки [11, 45, 46]. В останні роки в іноземних статтях, для пацієнтів із тяжким фіброзом або цирозом печінки, які не мають симптомів, було запропоновано термін «компенсована прогресуюча хронічна хвороба печінки» (сACLD) [47-52].

Незважаючи на різні механізми первинного ураження печінки, прогресування фіброзної хвороби печінки має спільні закономірності для

основних етіологій захворювання печінки [11].

Фіброз печінки корелює з функцією печінки і є основним фактором ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми [11, 45].

Наукові відкриття протягом останнього десятиліття змінили розуміння механізмів фіброзу печінки [11]. Сучасне розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі ХДЗП, насамперед стосується фіброзу як основного патогенетичного механізму розвитку хвороби і не обмежується аналізом циркулюючих цитокінів, метаболоміки крові або дослідженнями, проведеними на експериментальних моделях тварин [53-57]. Видалення або елімінація збудника, контроль або лікування вірусної інфекції засвідчили, що фіброз печінки є зворотним. Однак реверсування часто відбувається занадто повільно або занадто рідко, щоб уникнути небезпечних для життя ускладнень, особливо при розвинутому фіброзі [11].

Але формування фіброзу печінки та його прогресування залежать від етіологічних особливостей.

Виходячи з причини і поширення фіброзного процесу, в якій ділянці печінкової структури розпочато процес захворювання, фіброз печінки поділяють на форми:

- венулярний і перивенулярний фібрози. Вражає центральну частину часточок. Зазвичай зустрічається при хронічній кардіологічній недостатності, хронічному алкогольному гепатиті;

- periцелюлярний вражає тканини навколо клітин печінки (гепатоцитів). Як правило, зустрічається при алкогольній хворобі печінки, рідше при хронічних вірусних гепатитах;

- септальний – виникає в зв'язку з множинним відмиранням клітин печінки, внаслідок чого відбувається порушення кровопостачання, що призводить до некротичних явищ. Це може відбуватися при вірусному гепатиті. Результат – порушення будови часточок печінки;

- портальний і перипортальний фіброз – відмітна ознака хронічного гепатиту різних форм;

- перидуктальний фіброз – процес, при якому концентровано розростається фіброзна тканина навколо жовчних каналців. можливий при гепатитах з холестатичним синдромом.

- змішаний – найпоширеніша форма фіброзу. У ній змішані багато особливостей всіх форм у різних співвідношеннях;

- кардіальний фіброз печінки, часто зустрічається при захворюваннях кардіосистеми, особливо правого шлуночка серця [58].

Таким чином, хронічні дифузні захворювання печінки характеризуються значною поширеністю, мінімальними клінічними проявами на початкових етапах, прогресуванням фіброзу печінки з формуванням цирозу, що зумовлює зростання смертності від ускладнень. На сьогодні залишаються недостатньо вивченими клініко-біохімічні характеристики перебігу ХДЗХ різної етіології.

1.1.1 Роль клітин печінки у формуванні фіброзу

Загальним впливом різних факторів на печінку є розвиток хронічного запалення, різні типи клітин і медіатори беруть участь у інкапсуляції пошкодження. Генерація фіброзної реакції в печінці призводить до накопичення компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ), що призводить до утворення фіброзного рубця [46].

Фіброз печінки характеризується прогресуючим накопиченням позаклітинного матриксу (ПКМ), що руйнує фізіологічну архітектуру печінки [11]. При короткочасному пошкодженні фіброгенез врівноважується протидією антифіброзних механізмів, що призводить до інактивації або апоптозу міофібробластів і розсмоктування рубців. Навпаки, при хронічних захворюваннях печінки дисбаланс профіброгенних та антифіброгенних механізмів викликає стійку активацію проліферуючих, скорочувальних та мігруючих міофібробластів, що призводить до надмірної продукції ПКМ [59]. Таким чином, доля печінки – або перейти до стадії розчинення фіброзного рубця чи стадії негальмованого стимулювання фіброзу, в основному

регулюється непаренхімальними клітинами, включаючи клітини Купфера та інші імунні клітини [60]. Таким чином, апоптоз гепатоцитів і вивільнення гепатоцитами структур, пов'язаних з пошкодженням, не тільки безпосередньо активують ЗКП, але також індукують рекрутинг і активацію лімфоцитів і макрофагів, які сприяють просуванню транс-диференціації ЗКП і активації міофібробластів шляхом продукування про- і протизапальних речовин, а саме фіброгенних цитокінів [61]. З іншого боку, окремі субпопуляції макрофагів беруть участь у розв'язанні фіброзу за рахунок експресії матриксних металопротеїназ [12]. На молекулярній основі складна мережа індукованих цитокінами сигнальних шляхів організовує профіброгенні клітинні взаємодії. Фактично, припускається, що трансформуючий фактор росту бета (TGF- β), фактор росту тромбоцитів (PDGF) і шлях інфламасоми (NLRP3)-Caspase1, а також передача сигналів пов'язана з активацією ЗКП і прогресуванням фіброзу [14].

1.1.1.1 Загибель та апоптоз гепатоцитів у розвитку фіброзу печінки

Загибель гепатоцитів є важливою початковою подією при будь-якій етіології захворювань печінки. Мертві гепатоцити вивільняють внутрішньоклітинні сполуки, які посиляють сигнали небезпеки навколишнім клітинам, включаючи ЗКП і клітини Купфера, і тому відіграють важливу роль у розвитку фіброзу та запалення. Це сімейство молекул включає нуклеїнові кислоти, внутрішньоклітинні білки, аденозинтрифосфат або мітохондріальні, або нуклеїнові сполуки, зокрема, амфотерин (HMGB1) – білок із групи ядерних негістонових білків HMG [62]. HMGB1 високо вивільняється некротичними гепатоцитами як небезпечна сполука. Крім того, він може секретуватися клітинами, які перебувають у стані стресу, і сприяти імунній відповіді та запаленню, взаємодіючи з толл-подібними рецепторами (TLR) 4 і 9 [62]. Нещодавно надано докази того, що HMGB1 безпосередньо активує ЗКП, регулюючи аутофагію ЗКП у моделі прогресування фіброзу

печінки, пов'язаного з HBV [63]. Нарешті, нещодавно було продемонстровано, що HMGB1 відіграє важливу роль у залученні прозапальних нейтрофілів до місць некротичного пошкодження в печінці. Однак профіброгенна відповідь може бути викликана апоптозом гепатоцитів шляхом активації рецептора смерті Fas [62]. Крім того, апоптоз гепатоцитів індукує вивільнення апоптотичних сполук, які можуть фагоцитуватися ЗКП і клітинами Купфера і індукувати профіброгенну відповідь. Крім того, ДНК із апоптотичних гепатоцитів запускає активацію TLR9 на ЗКП і вироблення колагену [11].

Перевантаження ліпідами в гепатоцитах є одним з основних чинників гепатотоксичності, що прискорює розвиток прогресуючого запалення, окислювального стресу та фіброзу [64]. У печінці ліпіди в основному зберігаються у вигляді тригліцеридів, інертної та нецитотоксичної форми ліпідів. Ліпотоксичність скоріше зумовлена накопиченням токсичних проміжних продуктів синтезу тригліцеридів, а саме – насичених вільних жирних кислот (НВЖК) та їх похідних, накопиченням вільного холестерину або складних ліпідів – лізофосфатидилхоліну і керамідів [65]. Накопичення цих ліпідів впливає на клітинну функцію за допомогою різних механізмів, включаючи окислювальний стрес і стрес ендоплазматичного ретикулума, мітохондріальну дисфункцію та індукцію апоптозу [64]. Накопичення НВЖК є одним із найсильніших індукторів апоптозу в гепатоцитах. Цей процес в основному опосередковується пов'язаним із фактором некрозу пухлини лігандним рецептором 2 (TRAIL-R2), також відомим як рецептор смерті 5, TRAIL-R2 особливо сприяє загибелі клітин, спричиненої пальмітиновою кислотою, яка індукує активацію каспази 8 і виконавчі каспази 3 і 7. Більше того, FFA-індукований ліпоапоптоз у гепатоцитах стимулює вивільнення АТФ, який своєю чергою теж стимулює міграцію моноцитів. На додаток до гепатоцитів, непаренхімальні клітини також піддаються впливу накопичення токсичних ліпідів. Накопичення FFA в ЗКП і клітинах Купфера особливо запускає активацію шляху TLR4, що призводить до активації N-кінцевої кінази, а також до секреції прозапальних і хемоатрактантних цитокінів [64].

Порушення регуляції метаболізму холестерину в печінці також є ключовою подією, що призводить до загибелі гепатоцитів. Вільний холестерин викликає апоптотичну та некротичну загибель гепатоцитів, активуючи N-кінцеву кіназу [65]. Активація клітин Купфера під час цього процесу сприяє активації ЗКП через вивільнення прозапальних цитокінів. Також продемонстровано, що накопичення вільного холестерину в ЗКП безпосередньо посилює фіброз печінки [65].

1.1.1.2 Зірчасті клітини печінки в розвитку фіброзу

ЗКП є основними клітинами-попередниками міофібробластів і, отже, провідними ефекторами фіброгенної відповіді [66]. У нормальній печінці ЗКП – це непроліферативні перисинусоїдні клітини, що характеризуються своєю зірчастою морфологією та великою кількістю цитоплазматичних ліпідних крапель [67]. При ураженні печінки ЗКП активуються і трансдиференціюються з фенотипу спокою в проліферативний і скорочувальний фенотип міофібробластів [68]. Під час цього процесу активовані ЗКП поступово втрачають свою зіркоподібну морфологію та свої ліпідні краплі, водночас у великій кількості виробляючи компоненти ПКМ (включаючи колагени I, III та IV типів, фібронектин, ламінін і протеоглікани) та прозапальні медіатори. Крім того, активовані клітини експресують високі рівні альфа-актину гладких м'язів та тканинного інгібітора металопротеїнази 1 (TIMP1), які сприяють зміні адипоцитарного фенотипу до профіброгенного та запального фенотипу [68].

Фізіологічно залучені до відновлення тканин, після короточасного пошкодження міофібробласти швидко очищаються шляхом апоптозу або інактивації [68]. Однак при хронічному пошкодженні стійка активація ЗКП призводить до порушення балансу між відкладенням і розчиненням ПКМ і запускає прогресуючий фіброз печінки. Більше того, при запущеному фіброзі велика кількість активованих ЗКП і скорочувальна здатність міофібробластів

сприяють звуженню печінкових синусоїдів, таким чином впливаючи на кровотік і обмін поживних речовин і беручи участь у дисфункції печінки [59].

Активація ЗКП складається з двох основних фаз ініціації, або передзапальної стадії, яка належить до ранніх змін експресії генів незабаром після травми і перпетуації, що відповідає підтримці активованого фенотипу та розвитку фіброзу [69]. Стадія ініціації запускається паракринною стимуляцією ЗКП через продукти пошкоджених гепатоцитів, сигнали від резидентних клітин Купфера та ендотеліальних клітин, а також вплив активних форм кисню (АФК) і пероксидів ліпідів [69]. Увічнення є результатом тривалого впливу цих стимулів. Ці сигнали індукують посилену проліферацію, скоротливість, синтез медіаторів прозапальних і хемоаттрактантних, а також фіброгенез/деградацію матриці [69].

Продукція хемотаксичних та запальних речовин викликає активацію та залучення інших клітинних ефекторів, включаючи клітини Купфера, інфільтруючі імунні клітини, ендотеліальні клітини та тромбоцити, які підсилюють профіброгенне середовище та підтримують активацію ЗКП [68, 70]. TGF- β і PDGF є двома основними цитокінами, які сприяють активації та проліферації ЗКП [69]. Усі ці сигнали призводять до накопичення ПКМ у позаклітинному просторі. Важливо, що ферменти, які руйнують матрицю, зокрема MMP, що виробляються ЗКП, сприяють заміні нормального ПКМ зміненим матриксом. Більше того, ПКМ не є інертним і може також зберігати цитокіни та фактори росту, що секретуються клітинними ефекторами, це сприяє подальшому запаленню, фіброгенезу, проліферації гепатоцитів та канцерогенезу [68].

Хоча активовані ЗКП є домінантними попередниками міофібробластів у фіброзній печінці (> 90% клітин, що виробляють колаген), все більше доказів переконують, що міофібробласти можуть також походити з портальних фібробластів, кісткового мозку, дослідження припускають перехід епітеліально-мезенхімальних клітин (ЕМК) від гепатоцитів або холангіоцитів [11]. Однак внесок цих клітин у розвиток фіброзу печінки досі неясний і

відозмінюється залежно від етіології та стадій захворювання печінки. Наприклад, портальні фіброblastи в основному активуються холестатичними ушкодженнями і можуть ініціювати перипортальний фіброз. Дійсно, портальні фіброblastи становлять понад 70% міофіброblastів при пошкодженні жовчовивідних шляхів [66]. Щодо міофіброblastів, отриманих з кісткового мозку, були описані два потенційні джерела: фіброцити та мезенхімальні стовбурові клітини (МСК). Фіброцити можуть диференціюватися в міофіброblastи і з часом накопичуються в ушкодженій тканині, що свідчить про їх роль у запущеному захворюванні. МСК є мультипотентними попередниками, які можуть диференціюватися в міофіброblastи печінки [11] через перехід з мезотелію в мезенхіму при хронічному ураженні печінки [66]. Проте, їх точний внесок у розвиток захворювань печінки досі залишається спірним. З одного боку, дослідження вказують на їх здатність диференціюватися в профіброгенні міофіброblastи, з іншого, – кілька досліджень продемонстрували, що ін'єкція МСК покращує фіброз/цироз печінки у мишей і може бути використана як новий терапевтичний підхід [67]. Тому необхідні додаткові дослідження, щоб прояснити роль цих клітин. Нарешті, холангіоцити та гепатоцити можуть розвивати фенотип міофіброblastів за допомогою ЕМК [67]. ЕМК можуть змінюватись, втрачати свою полярність і диференціюватися в мезенхімальні клітини. Відомо, що TGF- β , найпотужніший профіброгенний цитокін, який посилюється під час фіброзу печінки, є сильним індуктором ЕМК. Однак деяка суперечливість залишається. Справді, експерименти з відстеження родоводу продемонстрували, що міофіброblastи, виявлені при експериментальному фіброзі печінки, не походять з епітеліальних клітин [11].

1.1.1.3 Роль макрофагів печінки в розвитку фіброзу

Макрофаги представляють найбільшу популяцію непаренхіматозних клітин у печінці і відіграють центральну роль у її запаленні та фіброзі.

Печінкові макрофаги включають клітини Купфера-резиденти печінки та макрофаги, що утворюються із моноцитів, які походять із кісткового мозку [61]. Активація клітин Купфера та рекрутинг макрофагів, отриманих з моноцитів, ініціюються вивільненням продукції активних видів кисню, протівірусною відповіддю, а також метаболічними сигналами, спричиненими накопиченням жиру [71].

Макрофаги можна класифікувати на широкий спектр різних фенотипів, починаючи від класично активованих прозапальних макрофагів (M1) до альтернативно активованих імунорегуляторних макрофагів (M2). Ці підкласи індуються різними регуляторами і демонструють різні маркери та функціональну активність. M1 характеризується експресією прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкіни (IL) (IL-6 та IL-1 β), тоді як M2 експресують протизапальні медіатори (IL-4, IL-1) [11]. Печінкові макрофаги виявляють неабияку пластичність і можуть переключатися на різні фенотипи у відповідь на різні стимули свого мікрооточення, іноді експресуючи обидва маркери диференціювання M1 і M2 [61]. Так, Duffield et al. продемонстрували, що виснаження макрофагів на ранній фазі пошкодження зменшує запальну відповідь і зменшує рубцювання та кількість міофібробластів. Навпаки, виснаження макрофагів під час відновлення призводить до збою в деградації ПКМ і менш ефективного відновлення [11].

На ранній стадії пошкодження домінантні популяції макрофагів є прозапальними. Резидентні клітини Купфера швидко виділяють IL-1 β , TNF- α , ліганд 2 хемокінів, що призводить до активації ЗКП і залучення інших імунних клітин, включаючи макрофаги, отримані з моноцитів. Інфільтрація моноцитів у печінку в першу чергу контролюється Motif Chemokine Receptor 2 та його лігандом і є основним фактором розвитку фіброзу [71]. Активовані ЗКП модулюють рекрутинг імунних клітин за допомогою секреції прозапальних і хемоаттрактантних молекул і шляхом секреції ПКМ, який утворює мережу для міграції та утримання лейкоцитів. Активовані макрофаги виділяють цитокіни

для стимуляції ЗКП, які, у свою чергу, виробляють фактор, що стимулює колонію макрофагів, ІЛ-6 та інші цитокіни для підтримки профіброзної активності макрофагів [11]. Крім того, активація клітин Купфера підвищує активність ЗКП, що додатково сприяє секреції прозапальних цитокінів. Різні дослідження також підтверджували пряму взаємодію ЗКП з імунними клітинами через експресію молекул адгезії, що призводить до взаємної стимуляції та посилення профіброгенної відповіді. Показано, що кадгерин-11 опосередковує адгезію макрофагів до міофібробластів і створює профіброзну нішу активного TGF- β [71]. Інший нещодавній приклад взаємної стимуляції між ЗКП і клітинами Купфера продемонстрував важливу роль у фіброзі печінки вивільнення TGF- β клітинами Купфера [72].

На цьому етапі деякі резидентні макрофаги можуть мати фенотип «загоєння ран», що характеризується продукцією MMP (тобто MMP9, MMP12, MMP1), які беруть участь у деградації матриксу та регресу фіброзу [46, 53]. Під час пізніх стадій пошкодження домінантна популяція макрофагів має протизапальну дію через велику кількість TGF- β у фіброзному середовищі [73]. Справді, вони виробляють імуносупресивні медіатори, зокрема, ІЛ-10, і експресують рецептори клітинної поверхні, – ліганд 1 запрограмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) і рецептор Ig-подібний лектин 10, що зв'язує сіалову кислоту, вони відіграють важливу роль у пригніченні імунної системи [73]. TGF- β забезпечує зв'язок між фіброзом печінки та імунними реакціями.

Точний внесок кожної популяції макрофагів необхідно повністю розкрити в подальших дослідженнях [11].

Таким чином, роль цитокінової регуляції в фіброгенезі підкреслюється в багатьох дослідженнях, але її особливості у хворих на ХДЗП з різними етіологічними чинниками, зміни параметрів цитокінової регуляції, їх вираженість, співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів залишаються не до кінця з'ясованими. Також, залишаються актуальними студіювання взаємозв'язків змін параметрів цитокінової регуляції з іншими параметрами, що відображають формування фібротичних змін у печінці.

1.1.2 Імунопатогенез фіброзоутворення в печінці та роль кишкової мікробіоти в прогресуванні фібротичних змін

Хоча роль міофібробластів і макрофагів у фіброгенезі добре описана, проте роль адаптивних імунних клітин менш визначена. Важливість лімфоцитів у фіброгенезі підтверджується дослідженнями *in vivo*, які показують, що пригнічення рекрутингу лімфоцитів у печінці викликає зниження фіброгенних реакцій [74].

Як описано вище, хронічне ураження печінки призводить до вироблення прозапальних медіаторів і інфільтрації лейкоцитів, включаючи лімфоцити, в субендотеліальний простір. Залучення лімфоцитів із кровообігу додатково ініціюється взаємодією з ендотеліальними клітинами, процесом, який регулюється кількома хемокінами [11]. Міофібробласти також виділяють цитокіни, сприяють трансендотеліальній міграції лімфоцитів, включаючи ІЛ-6, фактор росту гепатоцитів і TGF- β [11].

Було продемонстровано, що відповіді CD4⁺ Т-клітин є критичними для розвитку фіброзу. Поляризація CD4⁺ Т-клітин у різних лініях Т-хелперів є критичною для визначення властивостей клітини та виробництва цитокінів. Т-хелпери – поляризовані Т-клітини беруть безпосередню участь у розвитку фіброзу, стимулюючи експресію профіброгенних генів у міофібробластах (проколаген I і III, MMP2, MMP9 і TIMPs) і синтез імунорегуляторних медіаторів у макрофагах (ІЛ-10, TGF- β). Ці процеси в основному зумовлені ІЛ-4 та ІЛ-13 [11]. ІЛ-17 продукують CD4⁺ Т-клітини та регуляторні Т-клітини (Tregs) також були ідентифіковані як ефектори фіброгенезу печінки. Було помічено, що експресія ІЛ-17 посилюється у фіброзній тканині печінки і сприяє експресії прозапальних цитокінів, припливу нейтрофілів, ураженню печінки та фіброзу [75]. Аналогічно, збільшення популяції Treg спостерігалось у пацієнтів із розвинутим фіброзом, що може сприяти фіброзу через секрецію ІЛ-8. Роль В-лімфоцитів і CD8⁺ Т-клітин у фіброзі печінки недостатньо зрозуміла. Цілком можливо, що ці клітини можуть сприяти фіброзу,

секретуючи профіброзні цитокіни або посилюючи пошкодження тканин [76].

Зовсім недавно отримана інформація про роль інваріантних Т-клітин, пов'язаних зі слизовою оболонкою (MAIT), яка була досліджена в контексті хронічного захворювання печінки. Клітини MAIT пов'язують з антимікробною, імунорегуляторною, захисною та патогенною роллю [77, 78]. Хоча пряма роль клітин MAIT у розвитку фіброзу досі невідома, Li зі співавторів відзначили, що клітини MAIT були підвищені при ХДЗП і корелювали з показником активності, тоді як захисний ефект був відзначений при поляризації макрофагів [79].

Через ці початкові та суперечливі повідомлення необхідні додаткові дослідження, щоб зрозуміти регуляцію клітин MAIT та їхню роль у прогресуючому фіброзі печінки.

Численні дослідження акцентують на ключовій ролі дисбактеріозу кишківника в прогресуванні фіброзу печінки. Термін «вісь печінка-кишка» описує тісну двоспрямовану взаємодію між кишкою та її мікробіотою з печінкою [80]. Таким чином, 75% крові ворітної вени виходить з кишківника транспортує продукти кишківника до печінки. Печінка, своєю чергою, виділяє жовч і антитіла в кишківник [81]. Межу між печінкою та мікробіотою кишківника формує слизовий бар'єр, що складається з епітеліального бар'єру кишківника та кишкового судинного бар'єру. Цілісність цього кишкового слизового бар'єру та фізіологічний склад кишкового мікробіому мають вирішальне значення для підтримки гомеостазу осі печінка-кишківник [81]. Було описано, що метаболічні токсини, особливо зловживання алкоголем або дієта з високим вмістом жирів і низьким вмістом клітковини при НАЖХП, порушують гомеостаз кишківника, підвищуючи проникність та змінюючи мікробіоту [80]. Таким чином, відносний ріст потенційно патогенних бактерій не тільки викликає запальні імунні реакції печінки та активацію ЗКП через порталну доставку патоген-асоційованих молекулярних моделей (ліпополісахариди, пептидоглікани та флагеллін), змінений мікробіом також впливає на синтез жовчних кислот і, отже, вироблення так званих вторинних жовчних кислот, які пригнічують передачу сигналів фарнезоїдного X-

рецептора (FXR) [81]. FXR є ядерним рецептором, активованим жовчними кислотами, який регулює метаболізм жовчних кислот, ліпідів і глюкози [82]. Кишкова сигналізація FXR фізіологічно надає захисний вплив на властивості епітеліального бар'єру кишківника [82] і прискорює відновлення судинного бар'єру кишківника [80]. Таким чином, накопичення в кишківнику вторинних жовчних кислот, що пригнічують FXR, при хронічних захворюваннях печінки сприяє порушенню кишкового бар'єру.

Незважаючи на дослідження, що пов'язують дисбактеріоз і ХДЗП, немає прямих доказів на підтримку змін мікробіоти кишківника та фіброзу печінки [83]. Також незрозуміло, чи провокує дисбактеріоз прогресуючий фіброз печінки.

У порівнянні зі здоровими контролями, звіти показують зменшення мікробного різноманіття, корельованого з ожирінням і НАЖХП. Пацієнти з фіброзом вищої стадії мають значно більшу частку *Bacteroides* і *Ruminococcus*. Подібна кишкова мікробна картина була виявлена у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу порівняно зі здоровою контрольною групою [83]. Мікробіом у пацієнтів з ХДЗП сильно варіює, і відмінності в етнічній приналежності, а також у навколишньому середовищі можуть мати різний вплив на прогресування фіброзу печінки [84].

Незалежно від основної етіології та наявності причинного токсину, сам фіброз печінки зазвичай супроводжується дисбактеріозом кишківника. Ці незалежні від етіології зміни в мікробіомі кишківника зумовлені зниженням моторики тонкої кишки, наприклад, у контексті асцити та скомпрометованого імунітету кишківника [85]. Крім того, підкреслюючи взаємну взаємодію жовчних кислот і мікробіому кишківника, зниження екскреції первинних жовчних кислот при фіброзі печінки з порушенням функції печінки безпосередньо впливає на склад мікробіому кишківника [85]. Типовими ознаками дисбактеріозу кишківника при цирозі печінки є зниження різноманітності та відносний зріст потенційно патогенних бактерій, таких як *Enterococcaceae* та *Enterobacteriaceae*, або бактерій бугкального походження. Разом із типовим серйозно порушеним кишковим бар'єром, дисбактеріоз кишківника сприяє розвитку запального стану печінки через

накопичення в печінці продуктів токсичних бактерій і корелює з прогресуванням захворювання печінки [85]. Тим не менш, велика кількість патогенних таксонів асоціюється з ризиком декомпенсації у пацієнтів з цирозом печінки та ентеральною бактеріальною транслокацією, бере участь у вирішальних ускладненнях, а саме у спонтанному бактеріальному перитоніті та гепатоенцефалопатії [85]. Щоб зрозуміти взаємодію між мікробіомом і швидкістю фіброзу печінки у пацієнтів з ХДЗП, необхідні довгострокові багатовісні дослідження [86].

Таким чином, роль імунопатогенезу фіброзоутворення у хворих на ХДЗП залежно від етіології до кінця не з'ясована. Залишається не встановленим порушення стану кишкової мікробіоти, ступінь його виразності та взаємозв'язок з іншими профіброгенними маркерами у хворих на ХДЗП різної етіології.

1.1.3 Сучасний погляд на молекулярні сигнальні шляхи фіброгенезу печінки

Сигналізація PDGF є фактором росту, що сприяє поділу та проліферації ЗКП. Було ідентифіковано чотири різні субодиниці PDGF. Кілька досліджень продемонстрували, що субодиниця PDGF-B є найпотужнішим чинником, пов'язаним з ранньою активацією ЗКП. Дійсно, експресія PDGF-B тимчасово збільшується на ранній стадії активації. Навпаки, рівні PDGF-C і PDGF-D збільшуються під час транс-диференціації та зберігаються при перпетуації, що свідчить про роль цих субодиниць у пізній фазі фіброгенезу [87].

У здорових умовах PDGF виробляється тромбоцитами. Під час ураження печінки клітини Купфера опосередковують внутрішньопечінковий рекрутинг тромбоцитів [70]. Крім того, PDGF також може експресуватися клітинами Купфера, ендотеліальними клітинами та активованими ЗКП. Нарешті, рецептор PDGF (PDGFR) експресується на мембрані ЗКП і, отже, може стимулювати активацію ЗКП за допомогою аутокринного механізму

[85].

Стимуляція PDGFR ініціює активацію кількох сигнальних шляхів, включаючи систему Ras/Raf, фосфоліпазу C γ , шлях фосфатидилінозитол 3-кінази, а також JAK/сигнальний перетворювач і активатор шляху транскрипції. Ці нижчезазначені елементи потім регулюють рівні експресії профіброзних цільових генів – колаген типу I, інгібітори металопротеїнази (TIMP) і MMP, а також регулятор апоптозу Bcl 2, що призводить до проліферації та виживання клітин [63].

1.1.3.1 Роль TGF- β інформування

У співпраці з PDGF передача сигналів TGF- β розглядається як один з найважливіших шляхів, що стимулюють активацію ЗКП і фіброгенез [87]. Сімейство TGF- β складається з 33 членів. Хоча TGF- β 2 відіграє важливу роль у фіброгенезі жовчовивідних шляхів, TGF- β 1 є найбільш широко досліджуваною ізоформою у фіброгенезі печінки. TGF- β синтезується як латентний попередник різними клітинами, включаючи ендотеліальні клітини, макрофаги та гепатоцити. Крім того, нещодавно було визначено, що тромбоцити теж синтезують TGF- β в печінці [88]. Більше того, взаємодія з трансмембранними інтегринами розглядається як основний механізм активації латентного TGF- β [89]. Активна форма зв'язується з рецептором TGF- β типу II і активує його, який своєю чергою активує рецептор TGF- β типу I (T β RI). Нижня канонічна передача сигналів TGF- β 1 збігається з білками (SMAD) [11].

Канонічний шлях, у якому SMAD3 фосфорилується на його С-кінці (pSMAD3C), вважається основним фіброгенним шляхом. Однак нещодавно був описаний неканонічний і профіброгенний шлях, у якому PDGF сприяє фосфорилуванню SMAD3 в його лінкерному домені (pSMAD3L). PSMAD3L здатний швидко переміщатися в ядро, стимулюючи проліферацію ЗКП і індукуючи профіброгенну відповідь [90]. Як канонічний, так і неканонічний

шляхи сприяють активації ЗКП, а також активації та поляризації макрофагів [89]. Продукція TGF- β також пов'язана з активацією фактору росту сполучної тканини (CTGF) в ЗКП і гепатоцитах, мітогенного фактору, який відіграє важливу роль у розвитку фіброзу печінки [70]. Нарешті, було показано, що активні форми кисню (АФК) можуть діяти як індуктор або ефектор передачі сигналів TGF- β і, отже, генерувати порочне коло фіброзу. Більше того, високі рівні TGF- β викликають масивну загибель клітин гепатоцитів, сприяючи хронічному пошкодженню печінки [90].

1.1.3.2 Окислювальний стрес

Окислювальний стрес є ключовим процесом, що спричиняє пошкодження печінки та ініціювання її фіброзу. Це відповідає зміненому балансу між клітинними прооксидантними та антиоксидантними факторами, що призводить до виробництва АФК та активних форм азоту (RNS). АФК становлять сімейство профіброзних медіаторів, включаючи супероксиди, перекис водню і гідроксильні радикали [91]. Однак у високих рівнях вони провокують порушення клітинних ліпідів, білків і ДНК і призводять до некрозу та апоптозу гепатоцитів. Більше того, АФК стимулюють продукцію прозапальних і профіброгенних факторів активованими ЗКП, клітинами Купфера та іншими прозапальними клітинами [67]. Продукція АФК посилюється етанолом, накопиченням ВЖК, відкладенням заліза та хронічною вірусною інфекцією [91].

НАДФН-оксидази є основним джерелом АФК в печінці і опосередковують фіброгенні реакції, індуковані ангіотензином II, PDGF і TGF- β в ЗКП і макрофагах. Zhan та ін. показали, що фагоцитоз апоптотичних тіл ЗКП після загибелі гепатоцитів призводить до активації НАДФН-оксидази і вироблення колагену [11]. Справді, кілька досліджень показали, що інгібування активності транскрипційного фактору NF- κ B захищає від фіброзу печінки *in vivo* [11].

Протягом останніх кількох років епігенетична регуляція прогресування фіброзу стала ще одним процесом, який керує кількома аспектами фіброгенної відповіді в печінці [91]. Важливі епігенетичні зміни індукуються АФК у ЗКП, включаючи ремоделювання хроматину шляхом модифікації гістонів, метилювання ДНК та пригнічення генів мікроРНК [91]. Підходи *in vitro* та *in vivo* продемонстрували, що ЗКП демонструють глобальне деметилювання фіброгенних генів під час трансдиференціювання в міофібробласти, що пов'язано з розвитком фіброзу печінки [92].

1.1.3.3 Роль Інфламасом у розвитку фіброзу

Інфламасоми – Inflammasome (NLRP3)-Caspase1 – це внутрішньоклітинні багатобілкові комплекси, які експресуються в гепатоцитах, ЗКП і клітинах Купфера [92]. З різних інфламасом найкраще охарактеризована інфламасома NOD-подібного рецептора NLRP3 [92]. Інфламасома NLRP3 складається з внутрішньоклітинного багатобілкового комплексу, який активує каспазу 1 шляхом розщеплення, яке додатково розщеплює про-IL1 β і про-IL18 до зрілих форм [68]. Особливо було продемонстровано, що TLR2 і пальмітинова кислота кооперативно активують інфламасому NLRP3 в клітинах Купфера і сприяють активації ЗКП за допомогою секреції прозапальних цитокінів [82]. Нарешті, було показано, що активація NLRP3 в гепатоцитах призводить до піроптозу, форми запрограмованої загибелі клітин із залученням каспази 1, запалення печінки та фіброзу. Таким чином, блокада шляху NLRP3 стає новою терапевтичною мішенню для зменшення запалення та фіброзу печінки при ХДЗП [82].

1.1.3.4 Роль Wnt/ β -катенін сигналізації

Фізіологічно шлях Wnt/ β -катенін необхідний для розвитку органів. Однак передачу сигналів Wnt/ β -катеніну також пов'язують із розвитком

фіброзу в різних органах, включаючи печінку [14]. β -катенін – це білок, який діє як молекула адгезії, і як фактор транскрипції. Навпаки, коли цей шлях активний, Wnt зв'язує рецептор Frizzled і пов'язаний з рецептором ліпопротеїнів низької щільності білок 5/6, утворюючи комплекс, який пригнічує деградацію β -катеніну. β -катенін, у свою чергу, переміщується в ядрі, щоб активувати транскрипцію цільових генів. Однак β -катенін повинен залучати коактиватори, щоб бути повністю активними, такі як p300 або циклічний АМФ-зв'язувальний білок, зв'язувальний елемент (CBP) [14]. Під час ураження печінки передача сигналів Wnt посилюється в ЗКП порівняно з клітинами спокою і сприяє профіброгенній відповіді, сприяючи експресії α -SMA і відкладенню колагену [11].

Отже, велика увага дослідників спрямована на вивчення різноманітних профіброгенних чинників. Але недостатня кількість наукових праць присвячена впливу профіброгенних маркерів, таких як ГПб/з, ГПв, ГАГ, α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулін, антифіброгенний фермент катепсину L у хворих на ХДЗП різної етіології.

1.2 Підходи до верифікації фіброзу печінки при хронічних дифузних захворюваннях печінки з урахуванням етіологічного чинника

1.2.1 Верифікація фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки

Найбільш розповсюдженою патологією серед ХДЗП є неалкогольна жирова хвороба печінки [93, 94]. НАЖХП вважається печінковим компонентом метаболічного синдрому, розладу, пов'язаного з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) [94, 95], інсулінорезистентністю та серцево-судинними захворюваннями [96, 97]. Для підтвердження НАЖХП повинні бути [98] докази стеатозу печінки за допомогою візуалізації або гістологічно та відсутності вторинних обставин накопичення печінкових жирів, а саме

зловживання алкоголем, довготривале використання стеатогенних препаратів чи спадкові розлади [98]. Деякі автори запропонували новий термін, MAFLD [99, 100].

Зокрема, НАЖХП визначається як збільшення вмісту ліпідів у печінці, не пов'язане з хронічним гепатитом через вірусні інфекції, аутоімунні захворювання або використання стеатогенних препаратів [101]. Крім того, НАЖХП може прогресувати від стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу і, зрештою, до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [101]. На ранніх стадіях захворювання протікає безсимптомно, що заважає діагностиці та наражає пацієнтів на ризик погіршення клінічних проявів [95].

Окрім того, вважається серйозною проблемою для громадського здоров'я [1, 86, 102]. В європейських країнах за прогнозами експертів до 2030 року кількість випадків НАЖХП може зрости у Великобританії на 20,2%, в Німеччині - на 13,5%, в Італії - на 29,5%, у Франції – на 23,6%, в Китаї - на 29,1%, США – на 21% [93, 94, 95, 103]. У кожній дослідженій країні простежувалося збільшення кількості поширених випадків фіброзу в популяції НАСГ, ніж – на ранніх його стадіях [95].

НАЖХП створює значний економічний тягар і навантаження на системи охорони здоров'я європейських країн, а також Сполучених Штатів Америки [102, 104-107].

Сучасні дані пропонують модель «багато-паралельних ударів», яка включає кілька шляхів, що сприяють прогресуванню фіброзу та онкогенезу. Ця модель містить численні клітинні, генетичні, імунологічні, метаболічні та ендокринні шляхи, які ведуть до розвитку ГЦК, що підкреслює складність цього захворювання [108].

Багато з ідентифікованих факторів ризику НАСГ пов'язані з метаболічним синдромом, також відомим як синдром інсулінорезистентності, і пов'язаними з ним супутніми захворюваннями. Метаболічний синдром визначається наявністю трьох із таких п'яти основних компонентів: центральне ожиріння, підвищений рівень цукру в крові натще, високий рівень

тригліцеридів, гіпертензія та ліпопротеїни низької високої щільності [104, 109, 110].

Численні дослідження продемонстрували, що НАЖХП та НАСГ піддають пацієнтів більш високому ризику розвитку ЦД2, що припускає, що ЦД2 є не лише причиною, а й наслідком НАЖХП та НАСГ [111, 112].

Крім того, було продемонстровано, що прозапальні дієтичні компоненти відіграють роль у сприянні НАЖХП. Дослідження довели, що саме баланс між n-6 та n-3 поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК) у крові та печінці тісно пов'язаний із тяжкістю НАЖХП [113].

n-6 ПНЖК класифікуються як прозапальні, тоді як n-3 ПНЖК мають більше протизапальних властивостей. Таким чином, відзначається, що співвідношення n-6:n-3 ПНЖК прямо пропорційне прогресуванню НАЖХП. Крім того, окислені метаболіти лінолевої кислоти утворюються продуктами окислення лінолевої кислоти, які також, як було показано, підвищені в осіб з діагнозом НАСГ [108, 114].

Підвищений рівень вільних жирних кислот у печінці є джерелом окисного стресу через пероксисомне β -окислення. Це призводить до утворення перекису водню. Крім того, підвищені біомаркери окисного стресу та антиоксидантів були причетні до патогенезу НАЖХП [115].

Окислювальний стрес також викликає патологічну поліплоїдизацію гепатоцитів. Дослідження підтвердили, що вільні жирні кислоти додатково викликають ліпотоксичність, яка згодом підвищує рівень ядерного фактору касла-підсилювача легкого ланцюга активованих В-клітин (NF- κ B) і фактору некрозу пухлини альфа, що трансформуюється фактором росту бета та інтерлейкіном-6 [115].

Іншою важливою частиною метаболізму є процес аутофагії. Регуляція аутофагії має терапевтичний потенціал, зменшуючи запалення та пошкодження печінки [116, 117].

Історично діагностика НАЖХП вимагала біопсії печінки [118]. Біопсія печінки є болючою, інвазивною процедурою, яка може збільшити смертність

від 0,009 до 0,14%, має ризик внутрішньоочеревинного крововиливу і оцінює лише приблизно 1 на 50 000 усієї паренхіми печінки [119]. У відповідь на це було доведено необхідність нових неінвазивних стратегій [115, 120], особливо для пацієнтів із основними захворюваннями [102] або протипоказаннями для біопсії [115].

Золотим стандартом діагностики та визначення стадії НАЖХП є біопсія печінки, яка визначається за як мінімум 5% стеатозом гепатоцитів. Біопсія печінки дає оцінку стеатозу, запаленню та фіброзу печінки, але обмежена розміром зразка та нерівномірним розподілом цих результатів у печінці. Біопсія печінки в даний час є єдиним методом для виявлення наявності неалкогольного стеатогепатиту [17, 26, 121]. Однак, враховуючи його широку поширеність, проведення біопсії печінки для кожного пацієнта з НАЖХП не є прагматичним клінічним підходом [122, 123]. Визначення ступеня фіброзу печінки є найважливішим фактором для визначення ризиків, пов'язаних із прогресуванням НАЖХП [115]. Таким чином, існує значний інтерес щодо розробки простих, відтворюваних малоінвазивних тестів для оцінки ступеня фіброзу при НАЖХП.

1.2.1.1 Значення та клінічний вплив оцінки фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки

Серед пацієнтів з НАЖХП неодноразово було продемонстровано, що прогресування ступеня фіброзу є найсильнішим предиктором віддалених результатів і смертності [124, 125]. Метааналіз включав 1495 пацієнтів з НАЖХП, підтверджених біопсією, протягом 17 452 пацієнто-років спостереження з дослідженням пов'язаної з печінкою смертності та смертності від усіх причин. Загалом смертність, пов'язана з печінкою, має ступінчастий зв'язок зі стадією фіброзу, при цьому коефіцієнт смертності пацієнтів з F1 склав 1,41 [95% ДІ 0,17–11,95], F2 – 9,57 [95% ДІ 1,67–54,93], F3 – 16,0 [95% ДІ 2,92–95,36] і F4 – 42,30 [95% ДІ 3,51–510,34]. Цей знаковий метааналіз чітко

ілюструє поступове збільшення смертності, пов'язаної з печінкою, і смертності від усіх причин, оскільки стадія фіброзу просувається за спектром НАЖХП [124].

1.2.1.2 Малоінвазивні тести

Багато малоінвазивних тестів забезпечують надійне, самостійне значення, точність тестів FibroTest FAST™, Velacur™, MRE помітно підвищується, якщо вони використовуються в комбінації або в послідовному порядку один за одним. Немає єдиного консенсусу, що демонструє перевагу будь-якого конкретного тесту [126, 127]. Враховуючи зростаючу роль і точність цих тестів, вони повинні відігравати все більшу роль в оцінці фіброзу в цій групі пацієнтів і уникати необхідності біопсії печінки у значної частини пацієнтів [128, 129].

Останнім часом групування кількох малоінвазивних серологічних біомаркерів стало тенденцією для прогнозування та діагностики фіброзу печінки. Більше того, дослідження показали, що ці системи можуть уникнути до 38–80% біопсій печінки [17]. На сьогодні для точного виявлення НАЖХП жоден маркер не використовувався, оскільки ізольовані біомаркери не надають достатньо точної інформації для діагностики [130, 131].

Відомо, що хронічне ураження печінки викликає фіброз [132]. У зв'язку з цим ризик розвитку фіброзу у пацієнтів із НАЖХП заслуговує на увагу (7,5%), а також інших ускладнень, пов'язаних з печінкою, і в кінцевому підсумку смерті [11]. Поєднання малоінвазивних тестів може точно ідентифікувати пацієнтів із НАЖХП з ризиком фіброзу та його ускладнень [102].

Система оцінки без біопсії пропонує ряд тестів для діагностики фіброзу печінки при НАЖХП.

APRI – індекс співвідношення АСТ до тромбоцитів

BFSS базується на АСТ і тромбоцитах, обидва з яких збільшують

синусоїди печінки у пацієнтів з НАЖХП [133]. Вперше був установлений серед пацієнтів із хронічним гепатитом С з метою виявлення значного фіброзу і навіть цирозу [129]. Крім того, він виявляє запущений фіброз у пацієнтів із хронічною інфекцією вірусу гепатиту С [134] і пізніше перевіряється для виявлення НАЖХП [135].

Індекс відношення АСТ до тромбоцитів (APRI) вважається позитивним предиктором поширеного фіброзу у пацієнтів з НАЖХП, маючи площу під ROC-кривою (AUC) 0,71 і 0,79 у небаріатричних і баріатричних пацієнтів відповідно [136]. Незважаючи на це, деякі автори заперечують проти його широкого використання, головним чином через його низьку точність у визначенні стадії фіброзу [137].

Більшість клінічних випробувань серед пацієнтів з НАЖХП порівнювали APRI з іншими неінвазивними методами тестування [138].

FIB-4=Індекс фіброзу-4 – був підтверджений для оцінки та виявлення фіброзу печінки на основі віку, рівня АЛТ, рівня АСТ та кількості тромбоцитів [137]. Кількість тромбоцитів корелює зі збільшенням гепатоцитів, фіброзом та стеатозом печінки [133, 139, 140].

Тим не менше, деякі дослідження стверджують, що включення віку може призвести до помилково гіршого показника у літньої популяції і, таким чином, збільшити частоту хибнопозитивних результатів [135, 141].

Індекс Forns базується на кількості тромбоцитів, рівні холестерину, рівні γ -глутамілтрансферази (ГГТП) та віку [141]. Важливість цього індексу залежить від ГГТП, який був пов'язаний з резистентністю до інсуліну і холестерину, який негативно корелює зі стадією фіброзу печінки, таким чином допомагаючи в діагностиці НАСГ [134]. Незважаючи на це, інформація щодо її точності в НАЖХП обмежена [129, 134].

Оцінка BARD базується на ІМТ, співвідношенні АСТ/АЛТ і ЦД2, які є маркерами метаболічного синдрому [130]. Поряд із показниками фіброзу NAFLD і FIB-4, BFSS підтверджується для виявлення розвиненого фіброзу або цирозу з AUC 0,76 [137]. Незважаючи на це, його низьке позитивне

прогностичне значення 0,42 обмежило його використання в клінічній практиці. Тим не менш, його високе негативне прогностичне значення 0,96 робить оцінку BARD надійним інструментом для виключення запущеного фіброзу [130].

Маркер оцінки фіброзу. В даний час BFSS використовується для прогнозування розвиненого фіброзу [142] з AUC 0,77 і включає вік, гіперглікемію, ІМТ, кількість тромбоцитів, рівень альбуміну та співвідношення АСТ/АЛТ як параметри. Зокрема, функція зв'язування альбуміну та його кількість знижені у пацієнтів із тривалим перебігом НАЖХП [142].

Високий бал (понад 0,68) достовірно корелював із 4-кратним вищим ризиком смерті у пацієнтів з НАЖХП. Тим не менше, ця оцінка має обмежене значення для прогнозування змін у фіброзі, навіть якщо вона точно прогнозує НАЖХП захворюваність і смертність на всіх стадіях фіброзу [142].

Оцінка фіброзу печінки – BFSS маркер заснований на віці; рівні альбуміну, АСТ і глюкози; гомеостатична метаболічна оцінка, яка позитивно корелює з вищою стадією фіброзу печінки та жорсткістю; рівень інсуліну; кількість тромбоцитів; стать [143]. Він має високу точність для розширеного виключення фіброзу [144], з зареєстрованим значенням AUC 0,94 для розширеного прогнозу фіброзу. Незважаючи на це, цей показник мав незрозумілі результати у пацієнтів із ЦД2, і цей висновок створював невизначеність, оскільки більше 70% таких пацієнтів одночасно мають НАЖХП [145].

Посилений тест на фіброз печінки заснований на рівнях гіалуронової кислоти, пептиду проколагену III типу та тканинного інгібітора металопротеїнази 1. Їхня концентрація та активність роблять цей тест корисним для оцінки фіброзу печінки [121]. Крім того, дослідження показали, що BFSS є точним інструментом для виявлення запущеного фіброзу у пацієнтів з НАЖХП [146], в основному завдяки його AUC 0,85 для стадії F2 і 0,90 для стадії F3 з НАСГ. Нещодавно метааналіз показав, що цей тест на

фіброз має високу чутливість до поширеного фіброзу, але обмежену специфічність у районах з низькою поширеністю [147].

FibroMeter – на основі таких маркерів, як вік, рівень АЛТ, рівень АСТ, маса тіла, рівень феритину, рівень глюкози та кількість тромбоцитів. FibroMeter визначає фіброзні ділянки та стадію фіброзу з більш високою відтворюваністю порівняно з іншими діагностичними засобами. У кількісному відношенні FibroMeter має значення AUC 0,94, 0,93 та 0,90 для значного фіброзу, розвиненого фіброзу та цирозу, відповідно [148]. Крім того, його результати для фіброзних ділянок мають AUC 0,94, що є більш точним у порівнянні з показником фіброзу NAFIC (0,88) і APRI (0,87) [149]. Тим не менш, деякі автори стверджували, що граничні значення, специфічні для етнічної приналежності, підвищують його валідність [147].

FibroTest, що включає 5 аналізів (альфа-2-макроглобулін, апо-1-ліпопротеїн, білірубін, гаптоглобін, ГГТП), мав більш високу точність у розрізненні важких стадій фіброзу та виявленні цирозу, ніж від низької до проміжної стадії. FibroTest не є точним для диференціації між зональним розподілом фіброзу при FibroMeter; таким чином, його ефективність була суперечливою [150].

FibroMax – це BFSS, який об'єднує 13 показників (альфа-2-макроглобулін, апо-1-ліпопротеїн, білірубін, гаптоглобін, ГГТП, АЛТ, АСТ, холестерин, тригліцериди, вага, глюкоза, ріст, стать) в один алгоритм. Серед компонентів ActiTest (6 аналізів) показав значну точність у діагностиці НАСГ та диференціації. Він вважається точною оцінкою для фіброзу печінки, з AUC 0,68 для стеатозу 2 і 3 ступеня, 0,59 для НАСГ і 0,79 для фіброзу [151].

Тим не менш, обидва тести FibroTest та FibroMax дають помилкові результати при різних запаленнях, тому що гаптоглобін та апо1 ліпопротеїн це острофазні білки. Крім того, гаптоглобін буде завищеним при гострому гемолізі, а ГГТП буде вище норми при позапечінковому холестазі. Так само, у відповідь на низький AUC, вони вважаються ненадійною альтернативою біопсії печінки при НАЖХП [150].

Індекс СА отримав свою назву завдяки двом параметрам, колагену IV типу 7S і АСТ. Зокрема, колаген IV типу 7S є непрямим маркером фіброгенезу, а АСТ підтверджує його роль у дисфункції печінки [152]. На даний час BFSS використовується для прогнозування НАСГ і фіброзу з AUC 0,85 і 0,91, відповідно. Крім того, він ідентифікує НАЖХП без фіброзу та пов'язаний з НАСГ фіброз [21]. На жаль, індекс СА був підтверджений лише для японської популяції, подібно до оцінки NAFIC [21].

Оцінка NAFIC базується на рівнях феритину, інсуліну натщесерце та колагену IV типу 7S. Порівняно, BFSS використовується для оцінки рівня феритину, який підвищується у пацієнтів з НАСГ [22]. Аналогічно, інсулін натще розглядається як маркер кореляції для активації ЗКП, а використовується колаген IV типу 7S, як і в індексі СА [22].

Численні автори запропонували системи оцінки без біопсії як інструменти для скринінгу фіброзу при НАЖХП [21, 22]. Проте, вони все ще підкреслюють важливість біопсії печінки як діагностичного стандарту, але закликають до чіткого визначення показань біопсії (суперечливі клінічні або серологічні дані), проблему, яку можна вирішити за допомогою малоінвазивних діагностичних інструментів, які належать до BFSS [153]. Деякі BFSS, які розглядаються (посилений тест на фіброз печінки), вимірюють компоненти, які недоступні, рідко замовляються або дорогі (наприклад, тканинний інгібітор металопротеїнази 1). Порівняно інші показники, такі як APRI, FIB-4, Forns та показник фіброзу НАЖХП, покладаються на рутинно впорядковані компоненти, що полегшує їх використання. Крім того, оскільки у пацієнтів розвивається більше метаболічних відхилень, вони, як правило, отримують вищі бали [102], що робить ці BFSS більш надійними в міру погіршення стану пацієнта. Однак деякі оцінки були підтверджені лише в обмежених групах населення, наприклад, індекс СА, оцінка NAFIC, тоді як інші є неточними для визначення стадії НАЖХП (FibroMax [151]). Ці обмеження мають бути усунені шляхом перевірки в інших групах населення, з увагою до змінних, таких як ІМТ, супутні захворювання та етнічна

приналежність [154]. Було показано, що інші BFSS мають високу чутливість, як-от індекс Форнса [155] та посилений тест на фіброз печінки, що робить їх точними тестами для скринінгу та підтвердження захворювання, відповідно. Деякі BFSS, згідно з даними низки авторів, є недостатньо ефективними в валідаційних дослідженнях [11, 156], тому ми їх не розглядали в цьому огляді. Потрібні комплексні дослідження впливу віку, ІМТ, ожиріння та показників поширеності в різних популяціях [131, 157, 158], щоб визначити роль поточних і майбутніх BFSS в діагностиці НАЖХП. Останнім часом були запропоновані й інші малоінвазивні альтернативи, а саме безклітинна ДНК, яка була знайдена в позаклітинних везикулах у сироватці крові пацієнтів із НАЖХП, і вона спрогнозувала багатообіцяючі результати [124]. Крім того, нові міркування, такі як додавання посиленого тесту на фіброз печінки до клінічних рекомендацій [159] з часом відіграватиме більшу роль у діагностиці та нагляді за пацієнтами. У міру збору інформації будуть впроваджуватися нові міркування, які допомагають точнішому розумінню та точному виявленню НАЖХП серед населення планети [160].

Проведений аналіз застосування сироваткових методів верифікації фіброзу печінки у хворих на НАЖХП засвідчив, що немає єдиної точки зору щодо ефективності застосування та їх впровадження замість біопсії печінки. Тому, треба продовжувати дослідження для знаходження нових малоінвазивних маркерів з високою чутливістю, специфічністю та достовірністю.

1.2.1.3 Неінвазивні маркери верифікації фіброзу

Існує особлива проблема з пацієнтами з НАЖХП, коли мова заходить про транзйентну еластографію. Різні дослідження констатують, що часті невдачі застосування транзйентної еластографії відбуваються через збільшення індексу маси тіла ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$). Це заважає передачі ударних імпульсів та належним чином відстежити ультразвук, що призводить до

неточних оцінок жорсткості печінки.

Друга проблема, пов'язана з пацієнтами з НАЖХП, полягає в наявності двох датчиків (М і XL-датчиків), причому останній краще підходить для використання у пацієнтів із надмірною вагою. Для порівняння, датчик XL забезпечує більш надійні результати, ніж датчик М у пацієнтів із ожирінням.

Основними обмежувальними факторами для датчика XL є те, що відстань від шкіри до печінки перевищує 3,4 см і що пацієнти з екстремальним ожирінням (ІМТ понад 40 кг/м²) перебувають у невідповідному становищі. Третя проблема полягає в тому, що фіброз F3-F4 є найважливішим прогностичним фактором для результатів патології печінки та смертності у пацієнтів з НАЖХП [20].

Модуль Юнга більше 6,8-7,6 кПа вказує на високу ймовірність значного фіброзу ($F \geq 2$) при біопсії. Однак, залежно від ступеня фіброзу, оптимальні порогові значення значно варіюють і можуть коливатися від 5,2 кПа до 9,5 кПа, як зазначено в рекомендаціях клінічної практики EASL [110]. Відповідно, оптимальні порогові значення для прогнозування цирозу ($F=4$) коливаються від 11 до 15 кПа [161].

ТЕ має кращу ефективність для діагностики цирозу, ніж для значного фіброзу, а це означає, що він виявляє стан частіше, ніж ні. Однак його здатність діагностувати проміжний фіброз або цироз печінки недостатня для прийняття клінічного рішення [161].

При застосуванні ТЕ поршневий вібратор, розміщений у міжребер'ї, генерує хвилі зсуву. Вимірюється в кілопаскалях жорсткість печінки, еластографічні значення зазвичай коливаються від 2,5 до 75 кПа [103]. Систематичний огляд ТЕ у пацієнтів з НАЖХП включав дев'ять досліджень і 1047 пацієнтів [162]. ТЕ був кращим у діагностиці фіброзу F3 (85% чутливість, 82% специфічність) і цирозу (92% чутливість, 92% специфічність), але не F2 фіброз (79% чутливість, 75% специфічність) точність була помірною.

При застосуванні М-датчика пацієнти зі стеатозом ($> 66\%$ за результатами біопсії печінки) мали вищі показники жорсткості печінки (LSM),

що призвело до вищих хибнопозитивних результатів LSM. Таким чином, у пацієнтів із ожирінням і високим ступенем стеатозу ТЕ (з використанням М-сенсора) може бути менш точним у діагностиці важкого фіброзу при НАЖХП, що вимагає додаткової оцінки, щоб не отримати переоцінки фіброзу.

Однак необхідні додаткові дослідження впливу ожиріння на LSM, вимірюваний датчиком XL. Датчики XL пропонують менші значення жорсткості, ніж датчики М. Тому слід використовувати різні порогові значення [20]. Чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність (PPV) і негативна прогностична цінність (NPV) для стадій F3 і вище з використанням датчика М при пороговому значенні модуля Юнга 7,9 кПа становили 91%, 75%, 52% і 97%, відповідно [20].

У пацієнтів з НАЖХП бажане порогове значення для стадії F3 або вище становить 7,2 кПа. Якщо тиск вище цього порога, більш імовірно, що у пацієнта стадія F3 або вище. Чутливість і специфічність для виключення і підтвердження стадії F3 або вище при 5,7 кПа і 9,3 кПа становлять 90% і 89% відповідно [20].

Нещодавно було опубліковано систематичний огляд семи досліджень із залученням 723 пацієнтів для оцінки діагностичної ефективності точкової зсувнохвильової еластографії (pSWE) у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Загальна чутливість для виявлення значного фіброзу становила 80,2%, що не є прийнятною кінцевою точкою [20].

Існує обмежена кількість досліджень, що оцінюють ефективність 2D-SWE, і, на жаль, результатів ще недостатньо для надання рекомендацій [20]. Однак Zayadeen et al. у 2022 році дійшли висновку, що еластографія зсувної хвилі може бути використана для оцінки фіброзу печінки незалежно від причини [47].

Нещодавно проведене дослідження порівнювало ТЕ (з використанням М-сенсора), pSWE та 2D-SWE у 291 пацієнта з НАЖХП у двох різних лікарнях [20]. Усі методи показали значення $AUC \geq 0,84$ для важкого фіброзу та цирозу печінки та мали однакову ефективність для діагностики цієї кінцевої

точки. Діагностична ефективність 2D-SWE була вищою, ніж pSWE для діагностики значного фіброзу.

Моніторинг прогресування фіброзу також важливий у спостереженні за цими пацієнтами. Пацієнти із втратою ваги на 5% під час 6-місячного спостереження мали зниження LSM, незалежно від змін рівня амінотрансфераз. Немає даних для pSWE та 2D-SWE.

Недавнє дослідження підтверджує використання TE для стратифікації ризику та прогнозування клінічних результатів [20]. Для pSWE та 2D-SWE немає даних щодо цього аспекту, а тому немає рекомендацій на основі доказів.

Таким чином, аналіз застосування інвазивних, малоінвазивних та неінвазивних методів верифікації фіброзу при НАЖХП показав, що немає абсолютно певних, максимально доказових методів, які б гарантовано переконали науковців у їх безумовному застосуванні. Тому важливо продовжувати дослідження щодо виявлення найбільш надійних методів верифікації фіброзних змін у пацієнтів з НАЖХП.

1.2.2 Верифікація фіброзу при хронічному гепатиті С

Інфекція вірусом гепатиту С (HCV) викликає запалення печінки, яке вражає понад 170 мільйонів людей у всьому світі, що призводить до понад 350 000 смертей на рік [163]. У Сполучених Штатах (США) приблизно 2,7–3,9 мільйона людей живуть з HCV-інфекціями, і HCV є причиною захворюваності та смертності. Дві події 20-го століття, мабуть, викликали це збільшення: широка доступність ін'єкційних методів лікування і, отже, незаконне вживання ін'єкційних наркотиків [164].

HCV є основною причиною цирозу, гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та трансплантації печінки, спричиняє більше втрат років життя, ніж будь-яке інше інфекційне захворювання [165]. У більшості випадків HCV не зникає спонтанно. Таким чином, приблизно 80% інфікованих пацієнтів стають хронічними носіями, а у 20-30% розвивається цироз печінки протягом 25-30

років [166]. Хронічний гепатит С тепер можна ефективно вилікувати протівірусними препаратами прямої дії [166]. Хронічна інфекція HCV викликає загибель клітин гепатоцитів, що призводить до вивільнення активних сполук кисню, які можуть безпосередньо активувати ЗКП [63]. Однак хронічне запалення, викликане протівірусною імунною відповіддю, все ще розглядається як найважливіший драйвер активації міофібробластів і виробництва ПКМ у пацієнтів, інфікованих HCV [166]. Таким чином, імунна відповідь на інфекцію HCV призводить до посилення секреції множинних факторів росту, запальних цитокінів і хемокінів клітинами Купфера та лімфоцитами. Крім того, було продемонстровано, що реплікаційні гепатоцити HCV секретують профіброгенні цитокіни [167].

Вірусні білки HCV безпосередньо модулюють сигнальні та метаболічні шляхи, які беруть участь у фіброгенезі. Отже, кілька досліджень вказують на активацію ЗКП у міофібробластах білком ядра HCV, а також неструктурними білками HCV [168]. Фактично, основний білок HCV активує проліферацію ЗКП залежно від Ras/ERK та PI3K/АКТ. З іншого боку, неструктурні білки NS3 і NS5 індують запальні сигнальні шляхи, включаючи NF-κB [169]. Більше того, експресія серцевого білка HCV у гепатоцитах пов'язана зі зниженням внутрішньоклітинних та мітохондріальних рівнів глутатіону, важливого антиоксиданту [170]. Нарешті, повідомлялося, що людські міофібробласти експресують фактори-господарі HCV і є дозволеними до HCV. Збільшення проліферації та вироблення колагену в цих клітинах вказує на подальший потенційний прямий профіброгенний вплив HCV на ці популяції клітин, що стимулюють фіброз [169, 170].

Кілька досліджень довели, що хронічна інфекція HCV призводить до стійких епігенетичних і транскрипційних змін, пов'язаних зі стадією фіброзу та ризиком ГЦК [171, 172], які свідчать про те, що елімінація вірусу лише частково усуває спричинені профіброгенні та канцерогенні чинники, особливо розвинений фіброз [173].

Лікування HCV є складним і дорогим. Найбільш типові заходи для

діагностики прогресування фіброзу печінки включають серійні біопсії печінки. Ці біопсії є інвазивними, ризикованими, незручними для пацієнтів та дорогими [163]. На сьогодні кілька малоінвазивних методів (сироваткові маркери та візуалізація) доступні як альтернатива біопсії печінки, але вони ще не підтверджені [163].

1.2.2.1 Малоінвазивні методи верифікації фіброзу

Визначення ступеня фіброзу печінки до початку лікування в даний час зазвичай встановлюється за допомогою малоінвазивних маркерів, а саме індекс APRI, FIB-4 або TE [174]. Хоча кілька досліджень продемонстрували, що стійка вірусологічна відповідь після терапії пов'язана зі швидким зниженням цих неінвазивних маркерів, зокрема TE [175-181]. Дослідження Y. Tachi зі співавт. засвідчили, що APRI і FIB-4 після лікування добре корелюють з результатами парної біопсії печінки. У сукупності TE є більш корисним, ніж APRI для моніторингу регресії фіброзу після лікування ХГС [174, 182]. Однак використання цих методів для моніторингу регресії фіброзу після лікування ХГС є предметом багатьох досліджень [20]. В умовах обмежених ресурсів для виявлення фіброзу печінки рекомендовано використовувати APRI або FIB-4, уникаючи використання інших малоінвазивних тестів, що потребують більшого обсягу ресурсів, зокрема еластографії або FibroTest [183, 184, 185].

Але є інша думка, що використання цих заходів для моніторингу регресії фіброзу після лікування ХГС є предметом дискусій [165].

1.2.2.2 Інвазивні методи верифікації фіброзу

Гістологічне дослідження пунктатів печінки за шкалою оцінок METAVIR є найбільш інформативним та об'єктивним, що дозволяє окремо враховувати як ступінь запалення, так і ступінь розвитку фіброзу печінки, цей

метод рекомендований не на перших етапах обстеження [183].

Стадіювання фіброзу важливе для стратифікації ризику та для прогнозування індивідуальних побічних ефектів, відповіді на лікування та необхідності спостереження за ГЦК після лікування. Хоча кілька досліджень продемонстрували, що стійка вірусологічна відповідь після терапії пов'язана зі швидким зниженням цих малоінвазивних маркерів, лише кілька досліджень цих маркерів та неінвазивного методу ТЕ – далеко за межею стійкої вірусологічної відповіді [20, 186, 187]. Встановлення вдалого поздовжнього маркера, який насамперед не відображає зміни у запаленні печінки, але фактичний регрес фіброзу печінки, є клінічно та епідеміологічно важливим.

Останніми роками виявлено недоліки біопсії, результатом цього стала поява неінвазивних методів оцінки фіброзу у пацієнтів з ХГС. Вони включають біохімічні маркери та визначення індексу APRI та FIB-4 [188]. За наявності ресурсів проводиться еластографія чи FibroTest. Еластографія чи FibroTest призначаються також у випадках, коли результати APRI та FIB-4 потрапляють в «сіру зону» (для APRI це значення в межах 0,3–1,5, для FIB-4 значення в межах 1,3–2,67) [183].

1.2.2.3 Неінвазивні методи верифікації фіброзу

ТЕ використовується вже більше десяти років для точної оцінки фіброзу печінки, вимірювання жорсткості печінки у пацієнтів із хронічною інфекцією [189].

Нещодавно опубліковане дослідження описує використання ТЕ для вимірювання жорсткості печінки в ретроспективній когорті з 499 пацієнтів з ХГС або захворюванням печінки, пов'язаним із вживанням алкоголю [190].

Інші дослідники використовували ТЕ для динамічного спостереження фіброзних змін печінки після успішної противірусної терапії ХГС [191].

У хворих на хронічний гепатит С ТЕ дає змогу диференціювати відсутність або помірний фіброз від значного фіброзу та цирозу, але точність

недостатня для диференціальної діагностики окремих стадій фіброзу (F1–F4) [192]. Таким чином, при адаптації порогових значень для клінічного використання слід враховувати локальну поширеність фіброзу та діагностичну мету (чутливий скринінг або стратегія безпечного виключення). Слід підкреслити, що TE має кращу діагностичну цінність у контексті діагностики цирозу печінки та ефективніше при виключенні, ніж при ідентифікації цирозу [192].

Використання TE для діагностики цирозу та оцінки тяжкості фіброзу при ХГС було схвалено рекомендаціями EASL та ALEN щодо вірусних гепатитів. В ідеалі його слід поєднувати з альтернативним і непов'язаним неінвазивним підходом, таким як лабораторні тести/сироваткові маркери фіброзу печінки. Проте, біопсія може бути рекомендована у випадку, коли визначення стадії фіброзу відіграє вирішальну роль у прийнятті клінічного рішення. Тому може бути розглянута спроба застосування альтернативного методу SWE.

Незважаючи на те, що є все більше доказів на підтримку використання TE для стратифікації ризику та прогнозування клінічних кінцевих точок, виявилось, що жорсткість печінки є точнішою для прогнозування 5-річної смертності у моноінфікованих пацієнтів із ХГС, ніж гістологічна шкала оцінки стадії фіброзу (METAVIR) для моноінфікованих ХГС пацієнтів (TE понад 9,5 кПа) [20].

За відсутності доступних прямих противірусних агентів було впроваджено стратегії визначення пріоритетності пацієнтів для терапії. TE використовується як тест першої лінії, щоб визначити, яким пацієнтам слід отримувати прямі противірусні засоби, на основі таких критеріїв, як значення модуля Юнга (які вказують на фіброз), що перевищує 7,1 кПа вважаються еквівалентними фіброзу $\geq F2$ або більше 9,5 кПа вважаються еквівалентними фіброзу $\geq F3$) [20].

Дані пацієнтів, які отримували безінтерферонову противірусну терапію, свідчать про те, що жорсткість печінки швидко зменшується під час лікування,

навіть у пацієнтів із прогресуючим фіброзом і цирозом [186]. Це важлива інформація, оскільки вона може погіршити точність ТЕ, якщо використовуються порогові значення [187].

Попереднє ультразвукове дослідження (ТЕ) можна використовувати для оцінки фіброзу печінки у пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С [193]. Точкова зсувнохвильова еластографія (pSWE) широко вивчалася у пацієнтів з ХГС. Порогові значення між 1,21 м/с і 1,34 м/с пов'язані зі значним фіброзом ($F \geq 2$), тоді як порогові значення між 1,55 м/с і 2 м/с також пов'язані з цирозом (AUC 0,89-0,93). Діагностична ефективність ТЕ, порівняна з pSWE, з високою точністю для прогнозування значного ($F \geq 2$, AUC 0,87) і важкого фіброзу ($F \geq 3$, AUC 0,91), а також цирозу (AUC 0,93) [193].

Діагностична ефективність pSWE, порівняна з ТЕ [194], характеризується високою точністю для прогнозування значного ($F \geq 2$, AUC 0,87) і важкого фіброзу ($F \geq 3$, AUC 0,91), а також цирозу (AUC 0,93). Проте невідповідність (більше, ніж одна стадія фіброзу) між pSWE та гістологією була відмічена більше, ніж у 30% у дослідженні, яке включало 106 пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С. Потрібні додаткові підтверджувальні дані для посилення доказів для pSWE [194].

Результати експериментального дослідження для встановлення стадії фіброзу подібні до результатів, отриманих для pSWE, але необхідні додаткові підтверджувальні дані. Біомаркери фіброзу можуть допомогти в діагностиці сумнівних випадків [194].

Можливе застосування тесту pSWE для оцінки фіброзу печінки у пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С ефективно для виключення цирозу печінки [194].

2D-еластографія зсувної хвилі (2D-SWE) у пацієнтів із ХГС була опублікована в кількох дослідженнях. Діагностична точність була високою для виявлення значного та прогресуючого фіброзу та цирозу печінки. У цих дослідженнях 2D-SWE мав кращі результати, ніж ТЕ та сироваткові маркери фіброзу (FIB-4, APRI та індекси Форнса). В одному дослідженні за участю 102

пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю 2D- SWE мав чудову діагностичну точність для виявлення важкого фіброзу та цирозу (AUC більше 0,90 для обох) [187].

2D-SWE можна використовувати для оцінки тяжкості фіброзу печінки у пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С. Однак існує недостатня кількість прогнозованих даних від фірм, які використовують pSWE та 2D-SWE, тому недостатньо доказів щодо рекомендацій, заснованих на належній доказовій базі.

Таким чином, незважаючи на обнадійливі результати використання TE, APRI та FIB-4, 2D-SWE у хворих на ХГС, наразі мало доказів щодо їх широкого впровадження. Необхідно продовжувати дослідження нових сироваткових маркерів і вдосконалювати існуючі методи верифікації фіброзу печінки при ХГС.

1.2.3 Верифікація фіброзу печінки при алкогольній хворобі печінки

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я 3,3 мільйони смертей у світі, тобто 6% всіх глобальних смертей, пов'язані зі вживанням алкоголю. Зловживання алкоголем є фактором ризику 50% випадків цирозу [195].

Алкогольна хвороба печінки є другою за поширеністю причиною загальної смертності людей щороку [195].

Захворювання печінки, пов'язане зі вживанням алкоголю, є основною причиною смертності і основним показником для трансплантації печінки, що становить від 40% до 50% всіх трансплантацій печінки в країнах з високим рівнем доходу [196-199].

Апоптоз гепатоцитів посилюється при алкогольному ураженні печінки, який не тільки індукує продукцію хемокінів і прозапальних цитокінів, також індукує фагоцитоз апоптотичних тіл клітинами Купфера, які стають профіброгенними та вивільняють цитокіни. Нарешті, хронічне вживання

алкоголю корелює з пригніченням вродженого імунітету [11]. Вроджені цитокіни, природні клітини-кілери та макрофаги, як повідомлялося, інгібує фіброз печінки шляхом кліренсу або інактивації ЗКП і, отже, може бути в основі декомпенсації фізіологічного балансу про- і антифіброгенних механізмів при хронічній АХП [11].

Високе споживання алкоголю пов'язане з підвищеним ризиком прогресування фіброзу [200, 201].

Існують три основні ферментативні метаболічні шляхи, відповідальні за метаболізм алкоголю в гепатоцитах [202].

Перший і основний шлях – алкогольдегідрогеназа цитоплазми гепатоцитів, яка використовує нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД+) як кофактор і окислює етанол до ацетальдегіду, який є високотоксичним і спричиняє порушення синтезу ДНК [203]. Другий шлях – це мікросомальна система окислення етанолу у гладкому ендоплазматичному ретикулумі, яка потребує ферменту цитохрому P450 2E1 (CYP2E1) для окислення етанолу до ацетальдегіду, утворення активних форм кисню і викликання окисного стресу [203-205]. Третій і більш другорядний шлях здійснюється через гемвмісну каталазу в пероксисомах, яка також може окислювати етанол до ацетальдегіду [205, 206].

Хронічне вживання алкоголю є відомим фактором накопичення ендотоксинів у кишківнику та підвищення проникності кишкової стінки, що сприяє транслокації ендотоксинів з кишківника в печінку у вигляді ліпополісахаридів, які є токсичними для гепатоцитів [201, 205]. Ліпосахариди можуть зв'язуватися з різними толл-подібними рецепторами і активувати синтез і вивільнення цитокінів і факторів запалення, а саме фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 і фактор росту, отриманий з тромбоцитів, додатково стимулюючи накопичення нейтрофілів і макрофагів і, нарешті, спричиняючи запалення печінки та системне ураження клітин Купфера [207-209]. Крім того, пошкодження печінки активує проліферацію зірчастих клітин печінки, які посилюють секрецію TGF- β і синтез колагену,

таким чином формуючи відкладення позаклітинного матриксу та просунутий фіброгенез [210, 211].

Враховуючи той факт, що механізми етаноліндукованого фіброгенезу до кінця не розшифровані, цікавість до оцінки стану клітинної ланки вродженого та адаптивного імунітету залишається [212].

Не існує унікальної форми АХП, яку можна було б повністю відрізнити від інших етіологій захворювання печінки [213]. Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) запропонувала, що діагноз АХП можна запідозрити, коли кількість регулярного споживання алкоголю становить більше 30 г/добу у чоловіків або більше 20 г/добу у жінок, у поєднанні з наявністю клінічних та/або біологічних даних, що свідчать про ураження печінки [214, 215].

В останні роки багато уваги вчених приділяється вивченню впливу факторів навколишнього середовища на розвиток і прогресування АХП [203, 216-220].

Верифікації фіброзу печінки при АХП. Біопсія печінки вважається золотим стандартом для встановлення точного діагнозу АХП, для оцінки стадії та прогнозу захворювання печінки, а також для виключення альтернативних причин ураження печінки, оскільки приблизно 20% пацієнтів із хронічним вживанням алкоголю та порушенням рівня печінкових ферментів мають інші супутні захворювання печінки. Проте, виконання біопсії печінки може спричинити захворювання, включаючи внутрішньопечінкову кровотечу та пневмоторакс приблизно у 2% пацієнтів, і, як правило, не рекомендується у звичайній клінічній практиці всім пацієнтам з підозрою на АХП [221, 222].

Клінічно найпоширенішим методом діагностики АХП на сьогодні є оцінка функціональної здатності печінки, зокрема у цих хворих спостерігається підвищення в 5-8 разів рівня амінотрансферази. 70-80% пацієнтів мають вдвічі більше співвідношення АСТ/АЛТ, ніж здорові люди [216]. Водночас є суперечливі дані щодо застосування цього показника як скринінгу фіброзних змін печінки. Так, за даними С. Moreno зі співавт., хоча перевищення у 1,5 раза співвідношення АСТ/АЛТ вважається діагностичним

біомаркером при АХП, виражений фіброз печінки може проявлятися при нормальних тестах функції печінки [222]. В той же час, Singal A.K. зі співавт. вказують, що, незважаючи на пряму кореляцію між кількістю та тривалістю вживання алкоголю і прогресуванням АХП, лише у 10–20% осіб з хронічним вживанням алкоголю відбувається прогресування до фіброзу печінки [210, 216, 223].

Нещодавно діагностична модель, яка включала тест на виражений фіброз печінки у поєднанні з тканинним інгібітором металопротеїназ, підтвердила діагностичну точність, подібну до гістологічних досліджень при оцінці прогресування фіброзу у пацієнтів з АХП [222, 224, 225].

Методи на основі магнітно-резонансної томографії є надійними методами вимірювання печінкового жиру з відтворюваністю; однак вартість і тривалий час обстеження обмежують їх використання в рутинних обстеженнях [214].

В останні роки вимірювання жорсткості печінки за допомогою ТЕ стало популярним неінвазивним методом скринінгу фіброзу/цирозу печінки [226]. Значення жорсткості печінки у пацієнтів з АХП добре корелює зі ступенем фіброзу, порталним тиском та його ускладненнями [226, 227].

Транз'єнтна еластографія у пацієнтів із хронічним зловживанням алкоголю, використовується для діагностики фіброзу печінки, але цей метод не завжди надійно дозволяє відрізнити відсутній і помірний фіброз від значного. У восьми опублікованих дослідженнях не було єдиної думки щодо оптимальних порогових значень у молодих пацієнтів для значного фіброзу ($\geq F2$), тяжкого фіброзу ($\geq F3$) або цирозу ($=F4$).

Оптимальні порогові значення для значного фіброзу коливаються від 7,8 до 9,6 кПа, для важкого фіброзу – від 8,0 до 17,0 кПа, а для цирозу – від 12,5 до 22,7 кПа. Значна невідповідність між граничними значеннями в окремих дослідженнях, ймовірно, є наслідком нерівномірного розподілу стадій фіброзу, з переважанням пацієнтів з цирозом печінки, місцем відбору пацієнтів, і невідомо, чи були виключені пацієнти з алкогольним гепатитом

або декомпенсованими захворюваннями [228].

У пацієнтів, які проходять алкогольну детоксикацію, спостерігається клінічно значуще зниження показників жорсткості печінки при ТЕ після 0,5-4 тижнів утримання [229]. Однак зниження може бути наслідком нормалізації трансаміназ, білірубіну, лужної фосфатази та/або гаммаглутамілтрансферази. Таким чином, незрозуміло, чи посилення жорсткості печінки спричинене самим алкоголем, чи спричиненим алкоголем гепатитом і пошкодженням холангіоцитів [230].

У діагностичному дослідженні ТЕ мав чудову точність діагностики значного фіброзу та цирозу печінки у 71 пацієнта, набраного з первинного реабілітаційного центру алкогольної залежності [228].

Існує лише одне дослідження, яке підтримує використання рSWE для оцінки алкогольного фіброзу печінки та три маленьких дослідження щодо використання рSWE [228], два з яких повідомляють про діагностичну точність. Отримані результати узгоджуються з діагностичною точністю, припускаючи, що рSWE можна використовувати для виключення важкого фіброзу та цирозу печінки.

Однак результати, пов'язані з пороговими значеннями, є суперечливими. Таким чином, недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання рSWE для диференціації відсутності фіброзу та легкого фіброзу (F0–F1) від значного чи тяжкого фіброзу та цирозу [228].

Отже, досі недостатньо доказів для оцінки ролі ТЕ або 2D-SWE при алкогольній хворобі печінки. Необхідно продовжити вивчення фіброзу печінки при АХП за допомогою неінвазивних, малоінвазивних та інвазивних методів з метою відбору найбільш доказових маркерів.

1.2.4 Верифікація фіброзу печінки при токсичному гепатиті медикаментозного генезу

Останнім часом у розвинутих країнах тривалість життя населення зросла, що призвело до зростання чисельності старших вікових груп. Часто серед літніх людей типовою є ситуація, коли люди приймають 2-3 і більше ліків (постійно або протягом тривалого часу). У цих осіб часто є супутні захворювання печінки, шкідливі звички тощо[231] .

Серед осіб молодого та середнього віку також трапляються випадки самолікування та безконтрольного прийому ліків, при цьому можливе перевищення добової дози та призначеної дози [232]. Це викликає порушення функції печінки, яке клінічно може проявлятися гострим або хронічним перебігом різного ступеня тяжкості (від безсимптомного підвищення рівня трансаміназ до важкого декомпенсованого гепатиту, що потребує трансплантації печінки, а також у разі неможливості виконання операції, що закінчується фатально [233].

Термін ТГ медикаментозного генезу має дуже багато спільного з медикаментозним ураженням печінки, медикаментозно зумовлені ураження печінки, лікарська жирова хвороба печінки, ідіосинкратичне медикаментозне ураження печінки та інші. Діагноз ТГ застосовується при хронічному впливі лікарських засобів більше 6 місяців [234].

Прийом будь-яких ліків, які викликають значне пошкодження клітинних структур печінки, може супроводжуватися фіброзом і цирозом. Однак деякі агенти викликають посилене відкладення колагену з невеликими ознаками некрозу чи запалення [235, 236].

Традиційні вимірювання, що використовуються для виявлення пошкодження печінки, включають визначення в крові АЛТ, АСТ, ЛФ, білірубину та альбуміну. Клінічно ТГ визначається при досягненні одного із трьох таких порогових значень: 1) ≥ 5 x підвищення вищої ВГН при АЛТ або $R \geq 5$; 2) ≥ 2 x ВГН при ЛФ або $R \leq 2$, 3) ≥ 3 x ВГН при АЛТ і одночасне

підвищення загального білірубину в 2 рази порівняно з ВГН або $R > 2$ і < 5 (де R являє собою співвідношення АЛТ та ЛФ, виражене як кратне ВГН) [235].

Печінка відіграє провідну роль у процесах біотрансформації ліків. Це перший орган, який реагує на побічні ефекти від прийому ліків. Сьогодні відомо про понад 1000 лікарських засобів, біологічно активних добавок і рослинних добавок, які спричиняють медикаментозне ураження печінки, згідно з реєстром LiverTox®, що містить інформацію про підтверджену гепатотоксичність ліків. Перелік цих препаратів з кожним роком поповнюється [231, 232].

У деяких випадках медикаментозного ураження печінки беруть участь ті ж самі патогенетичні механізми, які спричиняють розвиток прямих гепатотоксичних реакцій: утворення активних форм кисню, мітохондріальна дисфункція та зміна гомеостазу жовчних кислот [237, 238].

Крім того, вивільнення цитокінів і хемокинів може сприяти посиленню адаптивної імунної відповіді кількома способами. Наприклад, вивільнення метаболітів із ліків може ковалентно зв'язуватися з білками печінки або модифікованими білками, експресованими на поверхні гепатоцитів, утворюючи білкові гаптени (по суті, неповний антиген). Потім ці гаптени вивільняються після загибелі або пошкодження гепатоцитів, і вони представлені антигенпрезентуючими клітинами з молекулами головного комплексу гістосумісності класу II у $CD4^+$ кластері диференціації Т-клітин. Коли Т-клітини розпізнаються як чужорідні, після зв'язування з $CD4^+$ Т-клітинними рецепторами, Т-клітини потім активують кластер 8 $CD8^+$ цитотоксичних Т-клітин диференціювання шляхом секреції фактору некрозу пухлини та інтерферону- γ . Потім цитотоксичні $CD8^+$ Т-клітини опосередковують цитотоксичні реакції та індукують гепатоцелюлярний апоптоз [239].

Фіброз і цироз печінки зазвичай спостерігаються як побічні ефекти ТГ, і в більшості випадків вони легкі та помірні. Зазвичай відбувається одужання, і значний фіброз спостерігається рідко. Прийом будь-яких препаратів, які

можуть викликати субмасивне пошкодження гепатоцелюлярних структур, може призвести до фіброзу та цирозу [240-242] .

Кілька авторів виявили кореляцію між медикаментозним ураженням печінки та НАЖХП: ліки можуть діяти як адипогенні фактори, що спричиняють НАЖХП, а існуюча НАЖХП може бути причиною схильності до певних препаратів. Комбінована медикаментозна терапія, поліпрогмазія пов'язана з ожирінням, може збільшити зв'язок між цим станом і медикаментозним ураженням печінки [236, 243, 244].

Досліджень жорсткості печінки як індикатора фіброзу печінки та прогнозу у пацієнтів із холестатичними захворюваннями наразі недостатньо. Більшість даних зосереджено на ТЕ, проведеному на цих пацієнтах [245-250].

Біопсія печінки не є обов'язковим діагностичним тестом при ТГ, але вона розглядається у випадках, коли спостерігається підвищення печінкових ферментів або ознаки погіршення функціонування органу. Якщо через 30-60 днів (при гепатоцелюлярному пошкодженні) або 180 днів (при холестатичному ураженні) не спостерігається зниження активності АЛТ на 50% і більше або ЛФ на 50% і більше, відміна підозрюваного препарату не є доказом відсутності захворювання печінки. Для підтвердження хронічного захворювання печінки зміни лабораторних показників повинні зберігатися більше 6 місяців[237] .

Транзиторна еластографія на сьогодні вважається одним із найкращих методів діагностики фіброзу при холестатичних захворюваннях печінки. Високий висхідний рівень або збільшення значень LSM з часом вказує на поганий прогноз у цієї групи пацієнтів. Ригідність печінки вивчали у 73 хворих на первинний склерозуючий холангіт, які перебували під регулярним диспансерним та еластографічним спостереженнями [235]. Дані LSM можуть диференціювати важкий і легкий фіброз з високою вибірковою точністю для цирозу (AUC 0,88). Між двома операторами була висока відтворюваність даних. Більш високий вихідний LSM і збільшення LSM з часом були пов'язані з несприятливими наслідками, такими як смерть, трансплантація печінки,

асцит, печінкова енцефалопатія, шлунково-кишкова кровотеча або ГЦК [251]. Холестаз підвищує жорсткість печінки незалежно від фіброзу печінки.

1.3 Експериментальні моделі фіброзних змін печінки

Звичайні моделі фіброзу на культурах клітин не повторюють багатоклітинну та різноспрямовану еволюцію фіброзу у людей [252]. Насправді, деякі агенти мають сильний інгібуючий вплив на ЗКП і міофібробласти, але опосередковують профіброгенні механізми в інших клітинах печінки. Більше того, було показано, що моделі фіброзу печінки на тваринах лише частково відображають захворювання людини, а надійні фіброзні показники довго не були визначені [32]. Широко визнаними експериментальними підходами є фіброз, індукований чотирьохлористим вуглецем (CCl₄) або тіоацетамідом, моделі харчування, що імітують НАСГ або моделі жовчовивідних шляхів [58].

Крім того, існують численні моделі на тваринах, які використовуються для вивчення ТГ і пов'язаних з ними механізмів гепатотоксичності, причому гризунам, безсумнівно, віддають перевагу через більшу доступність і легше експериментальне виконання [253-261]. Більше того, нові 3D-моделі *in vitro*, які включають кілька типів паренхіматозних і непаренхіматозних клітин, а також сам фіброзний ПКМ все більше і більше впроваджуються [262].

Врахування комплексної патофізіології захворювання, впровадження комплементарної клітинної культури та експериментальних тваринних моделей фіброзу печінки допоможуть з'ясувати інтимні особливості розвитку та регресу фіброзу печінки [262].

1.4 Молекулярні механізми фібролітичних процесів у печінці та можливості медикаментозного лікування, спрямованого на регрес фіброзу печінки

Фіброз печінки є зворотним процесом, якщо він не прогресує і не призводить до цирозу [11, 47]. Показано, що видалення основного індуктора хронічного запалення здатне індукувати регрес фіброзу печінки на поширеній стадії (до 3 і 4 стадій Metavir) через хронічну інфекцію HBV і HCV [29, 31]. Однак приблизно у 15% пацієнтів з хронічною вірусною інфекцією печінки не спостерігається зворотного розвитку фіброзу печінки, незважаючи на стійку вірусну відповідь [29, 31]. При метаболічних захворюваннях печінки зміна способу життя та бариатрична хірургія можуть викликати регресію гістологічного фіброзу, однак ліцензовані терапевтичні препарати відсутні [263]. Нарешті, спонтанний вихід після видалення або лікування тригера хронічного запалення відбувається повільно і може не запобігти ускладненням, які загрожують життю. Таким чином, окрім причинної терапії основних патологій хронічного захворювання печінки, необхідні антифіброзні стратегії для інгібування тригерно-дисоційованого прогресування фіброзу печінки та прискорення розв'язання фіброзу [11].

Регрес фіброзу пов'язаний з інактивацією або апоптозом ЗКП і міофібробластів [264]. Отже, у той час як підвищена загибель клітин у гепатоцитах сприяє фіброгенезу, загибель клітин у ЗКП є важливим механізмом для усунення фіброзу печінки. Дійсно, апоптоз ЗКП, опосередкований TRAIL, пов'язаний із регресом фіброзу печінки [59, 264, 265]. Макрофаги, пов'язані з усуненням фіброзу печінки, отримали назву макрофагів, пов'язаних із рубцем, і мають фенотип за межами класифікації M1/M2 [266, 267].

На додаток до макрофагів, натуральні кілери (НК) виявляють антифіброзну активність, опосередковуючи апоптоз ЗКП через продукцію гамма-інтерферону. Більше того, активація НК-клітин та їх цитолітична

активність важливі для контролю росту передракових клітин у фіброзному середовищі [32].

NK-клітини мають тенденцію накопичуватися в печінці через експресію лігандів NK-клітин у мишачих моделях. У цих моделях було показано, що експресія IL-15 призводить до НАСГ; однак було показано, що NK-клітини відіграють захисну роль у прогресуючому фіброзі печінки [266].

Загалом, антифіброзну терапію можна розділити на агенти, які опосередковують її антифіброзну дію за допомогою захисту гепатоцитів, інгібування активації ЗКП і розвитку фіброзного рубця або імунної модуляції [32, 268]. Більше того, було охарактеризовано кілька фітопрепаратів, які потенційно мають багатовимірний захисний вплив на прогресування фіброзу печінки [269, 270].

Однак, незважаючи на численні доклінічні та клінічні випробування, на сьогоднішній день не існує антифіброзних препаратів, схвалених Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів, і єдиним доступним варіантом лікування для пацієнтів із прогресуючим цирозом печінки є трансплантація печінки [34]. Загибель клітин гепатоцитів шляхом апоптозу є основним тригером запалення та активації ЗКП в еволюції фіброгенезу печінки будь-якої етіології [271, 272]. Відповідно, інгібування апоптозу гепатоцитів знижувало активацію ЗКП у тваринних моделях фіброзу печінки [273]. Після багатообіцяючого доклінічного дослідження на моделі фіброзу печінки щурів на основі CCl₄ [274] нещодавно в двох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях вивчали інгібітор пан-каспази Emricasan у пацієнтів з НАСГ із фіброзом F1-F3 [275].

Враховуючи патофізіологічний вплив кишкового дисбактеріозу на прогресування хронічного захворювання печінки та фіброгенез, численні дослідження з'ясовували потенціал пробіотиків, пребіотиків і трансплантації фекальної мікробіоти для антифіброзної терапії [276].

Згідно з доклінічними даними, найбільш вивчена пробіотична композиція засвідчила потенційні протизапальні та інсуліносенсibiliзуючі

ефекти відповідно до метааналізу у пацієнтів з НАСГ/НАЖХП [277]. Проте докази систематичного клінічного застосування про- та пребіотиків все ще відсутні через обмеження клінічних досліджень щодо розміру вибірки, плацебо-контролю та точної інформації щодо дієти та способу життя пацієнтів [276]. Трансплантація фекальної мікробіоти описує перенесення фекальної суспензії від здорового донора в кишечник пацієнта. Цікаво, що трансплантація фекальної мікробіоти зменшила пошкодження печінки в мишачій моделі хронічного захворювання печінки, індукованого алкоголем [278].

Кілька досліджень на моделях фіброзу печінки на тваринах показали, що статини зменшують окислювальний стрес, запалення печінки та фіброгенез [279, 280]. При цирозі печінки до 50% сухої маси печінки складається з колагенів. Колаген 1 являє собою найбільш поширений колаген у фіброзній печінці [281]. С. Jimenez зі співавт. повідомили про специфічне інгібування колагену 1A1 siRNA, що містить ліпоплекси, у мишачих моделях фіброзу печінки. Таким чином, парентеральне лікування призвело до 90% зниження виробництва колагену та 50% зменшення загального накопичення колагену [35]. Інше дослідження на трансгенних мишах з індукцибельним нокдауном колагену 1 також повідомило про додаткові протизапальні ефекти [36]. Розглядаючи макрофаги як першу прозапальну реакцію на пошкодження печінки [282], приходимо до висновку, що модуляція їхньої першої вродженої імунної відповіді є потенційною мішенню для підходів до антифіброзного лікування. Зменшення залучення прозапальних макрофагів за допомогою подвійного інгібітора виявило антифіброзні ефекти на тваринних моделях фіброзу печінки [283-285].

Кілька досліджень вивчали рослинні препарати та фітопрепарати для лікування фіброзу печінки. Серед багатьох інших фітохімічних речовин ресвератрол, силімарин і куркумін є найбільш дослідженими фітопрепаратами з потенційною антифіброзною активністю [269, 286].

Здебільшого невтішні результати клінічних випробувань фази 2 і 3

контрастують із довгою серією перспективних антифіброзних препаратів-кандидатів у доклінічних моделях. Це вказує на недостатнє дослідження або презентацію біології хвороби на клітинних культурах і тваринних моделях фіброзу. Таким чином, звичайні моделі клітинної культури фіброзу не повторюють багатоклітинну та різноспрямовану еволюцію фіброзу у людей [32]. Розгляд комплексної патофізіології захворювання, впровадження комплементарної клітинної культури та тваринних моделей фіброзу печінки, а також використання перевірених кінцевих точок, сподіваємось, революціонізують майбутні антифіброзні можливості [58]. Враховуючи все ще обмежену клінічну ефективність і несприятливі ефекти сучасних сполук, що знаходяться на стадії клінічної розробки, зазначаємо, що існує велика незреалізована медична потреба в більш ефективних і безпечних антифіброзних препаратах для значного покращення результатів лікування пацієнтів [32, 262].

Таким чином, залишаються актуальними розробка та впровадження експериментальних моделей невірусного генезу ураження печінки та можливість досягнення антифіброзного ефекту після припинення дії етіологічного фактору. Тобто, сучасний стан проблеми, якою на даний час є фіброзні зміни в печінці хворих на ХДЗП, далекий від свого однозначного вирішення, залишається ще багато суперечливих поглядів та міркувань. Крім того, патогенез запалення печінки є панетіологічним чинником ураження печінки та фіброзу печінки [92], тому продовження досліджень етіологічних впливів на фіброзні зміни в печінці хворих на ХДЗП залишається актуальним та своєчасним. Дуже важливим залишається з'ясування ефективності методів верифікації фіброзу печінки у хворих на ХДЗП та запровадження нових лікарських засобів для регресу фіброзу печінки.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [296, 322].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота складалася з двох напрямків – клінічного та експериментального. Перший напрямок (клінічний) передбачав покращення результативності інвазивних, малоінвазивних та неінвазивних підходів до визначення фіброзних змін у печінці у хворих на ХДЗП залежно від етіології захворювання.

Для виконання першого напрямку дослідження обстежено 364 хворих на ХДЗП у віці 23-70 років (середній показник склав $(48,0 \pm 1,84)$ років), з яких було 159 (43,7 %) чоловіків та 205 (56,3 %) жінок. Всі хворі були розподілені на групи залежно від етіологічних факторів: 108 пацієнтів з НАЖХП, 143 пацієнти з ХГС, 56 хворих на АХП, 57 пацієнтів із ТГ.

Критерії включення у дослідження: вік хворих від 18 до 75 років, наявність інформаційної згоди, виконання всіх необхідних лікувально-діагностичних процедур, встановлений діагноз: НАЖХП, ХГС, АХП та ТГ.

Діагноз НАЖХП (МКХ-10: шифр К 76.0) верифікували за наявності стеатозу печінки $>1,69$ дБ/см за даними УЗД опції – показника коефіцієнту затухання амплітуди ультразвуку (стеатометрія), надмірної ваги тіла та вісцеральний розподіл жирової тканини, інсулінорезистентності та гіперліпідемії. Діагноз ХГС (МКХ-10: шифр В 18.2) встановлювали при виявленні РНК вірусу гепатиту С методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Діагноз АХП (МКХ-10: шифр К70.0-9) підтверджувався встановленням факту тривалого зловживання алкоголем. Згідно з даними ВООЗ [287], високий рівень споживання для жінок становить понад 840 мл 40 об% алкоголю на тиждень; для чоловіків – понад 1260 мл 40 об% алкоголю на тиждень та обов'язковими результатами діагностичних тестів CAGE (загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність клінічно значущих проблем,

обумовлених вживанням алкоголю) або AUDIT, розроблений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (оцінка ≥ 8 для чоловіків віком до 60 років або ≥ 4 для жінок; підлітків або чоловіків старше 60 років свідчить про позитивний результат скринінгу). Діагноз ТГ (МКХ-10: шифр К 71) підтверджувався прийомом трьох або більше синтетичних фармакологічних препаратів не менше, ніж 6 місяців, та при досягненні одного з трьох таких порогових значень: 1) ≥ 5 x підвищення ВГН при АЛТ або $R \geq 5$; 2) ≥ 2 x ВГН при ЛФ або $R \leq 2$; > 2 і < 5]; 3) одночасне підвищення загального білірубіну в 2 рази порівняно з ВГН або $R > 2$ та < 5] (де R є співвідношення АЛТ і ЛФ, виражене як кратне ВГН) [235], інші етіологічні чинники відсутні.

Критерії виключення із дослідження: вік хворих до 18 років та більше 75 років, відсутність інформаційної згоди, наявність коморбідної патології печінки, інфікування іншими вірусами (крім вірусу С), ВІЛ, наявність декомпенсованої соматичної патології, онкологічні захворювання, вагітність. Також до дослідження не залучались пацієнти з позапечінковою портальною гіпертензією, застійною гепатопатією, гематологічними та лімфопроліферативними захворюваннями; тромбозами ворітної та селезінкової вен, синдромом Бадда-Кіарі, неконтрольованим діабетом.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень порівнювали з показниками групи 20 здорових осіб.

Усі клінічні дослідження були виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією та законодавства України. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні з уживанням усіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів

Всі обстежені хворі були розподілені на групи залежно від етіологічних факторів: 108 пацієнтів з НАЖХП (середній вік $(47,11 \pm 2,88)$ років, 62 жінки та 46 чоловіків), 143 пацієнти з ХДЗП, асоційованими з вірусом С (ХГС) (середній вік $(41,10 \pm 4,29)$ років, 78 жінок та 65 чоловіків), 56 хворих на АХП (середній вік $(42,36 \pm 3,76)$ років, 19 жінок та 37 чоловіків), 57 пацієнтів із

токсичним гепатитом медикаментозного генезу (ТГ) (середній вік $(43,90 \pm 4,73)$ років, 46 жінок та 11 чоловіків).

Дизайн першого (клінічного) напрямку дослідження представлено на рисунку 2.1.



Рисунок 2.1 – Дизайн першого (клінічного) напрямку дослідження хворих на ХДЗП

У всіх хворих оцінювали спектр скарг хворого, анамнез захворювання, дані об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Вивчали також наявність супутньої патології, проводився

фізикальний огляд пацієнтів. Виконували антропометричні дослідження (ріст, масу тіла), користуючись класифікацією Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, з подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ). Розподіл хворих проводили за класифікацією ІМТ: недостатня маса – менше $18,5 \text{ кг/м}^2$; нормальна – $18,5\text{-}24,9 \text{ кг/м}^2$; надлишкова вага – $25,0\text{-}29,9 \text{ кг/м}^2$; ожиріння І ступеня – $30,0\text{-}34,9 \text{ кг/м}^2$; ожиріння II ступеня – $35,0\text{-}39,9 \text{ кг/м}^2$; ожиріння III ступеня – $40,0 \text{ кг/м}^2$ і більше.

2.2 Лабораторні методи дослідження

Цитолітичний синдром вивчали за активністю АЛТ, АСТ, вмісту загального білірубіну у сироватці крові. Активність АЛТ визначали методом ALT/GPT, АСТ – AST/GOT. Активність (тяжкість) запального процесу в печінці оцінювали за рівнем АЛТ: якщо рівень АЛТ підвищувався до 3 норм – активність розцінювали як мінімальну; помірно виражену активність визначали при збільшенні АЛТ від 3 до 5 норм. Виражену активність запального процесу встановлювали при підвищенні АЛТ більше 5 норм. Активність АЛТ, АСТ сироватки крові визначали методом ультрафіолетової кінетики, рекомендованим Міжнародною Федерацією Клінічної Хімії (IFCC), згідно з інструкціями до наборів реагентів фірми EliTech (Франція).

Холестатичний синдром характеризували за активністю ЛФ та ГГТП, що визначали згідно з інструкціями до наборів фірми «Cormeu» (Польща).

Синдром гепатоцелюлярної недостатності оцінювали за показниками загального білка, протромбінового індексу (ПТІ), міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) та фібриногену. Показники імунзапального синдрому включали тимолову пробу та загальний білок. ПТІ – розрахункова величина відношення протромбінового часу (ПТЧ) нормальної плазми до ПТЧ досліджуваної плазми, яке виражене у відсотках. ПТЧ визначали з використанням тромбопластин-кальцієвої суміші. МНС – співвідношення ПТЧ пацієнта до ПТЧ нормальної плазми, зведене у ступінь

міжнародного індексу чутливості реагента, вказаного виробником. Вміст фібриногену досліджували оптичним методом за Г.Р. Клаусом згідно з інструкціями до наборів фірми «Diagon» (Угорщина).

Концентрацію загального білірубину в сироватці крові досліджували фотоколориметричним діазометодом за Л. Йєндрашиком, П. Гроф, використовуючи набір реагентів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика». Вміст загального білка сироватки крові визначали біуретовим методом згідно з інструкціями до наборів фірми «Cormeu» (Польща). Осадова тимолова проба проводилась за уніфікованим методом із використанням тимолового реагенту.

Рівень глюкози сироватки крові визначали за глюкозооксидантним уніфікованим методом згідно з інструкціями до наборів фірми «EliTesh» (Франція), активність α -амілази досліджували згідно з інструкціями до наборів фірми «Cormeu» (Польща).

Оцінку ліпідного спектру сироватки крові проводили шляхом ТАГ, загального холестеролу (ЗХС), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), використовуючи набори лаббіотесту «Cormeu» (Польща). Розраховували вміст ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА) за В.Т. Фрідвальдом. Процеси фіброзу оцінювали за вмістом у сироватці крові ГПв, ГПб/з та ГАГ. Вміст ГАГ визначали за L.D. Rimington, ГПб/з та ГПв – за М.А. Осадчуком. Про активацію запального процесу у хворих свідчила зміна рівня α 1-кислого глікопептиду, який визначали за А. Weimer; наявність ендогенної інтоксикації визначали за вмістом СМП у сироватці крові за В.В. Ніколайчуком.

Референтні значення біохімічних показників здорових осіб склали: ГПв (6,08 – 15,2) мкмоль/л; ГПб/з (131,74 – 140,34) мкмоль/л; ГАГ (4,47 – 5,61) ммоль/л; α 1-кислий глікопептид (0,24 -0,34) г/л; ЗХС (3,64 – 5,2) ммоль/л; ТАГ (0,45-1,86) ммоль/л; ЛПВЩ (1,04-1,55) ммоль/л; ЛПНЩ (1,68-4,53) ммоль/л; ЛПДНЩ (0,26-1,04) ммоль/л; КА (2-3); СМП (312,5-550,0) мг/л.

Хроматографічне дослідження ВЖК у сироватці крові було проведено з використанням апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень на

базі газового хроматографа «CHROMATEK-CRYSTAL 5000». Ідентифікація фракцій ВЖК проводили згідно зі стандартом метильованих жирних кислот фірми «RESTEK» (США).

Умови проведення аналізу. Газовий хроматограф з полум'яно-іонізаційним детектором. Кварцева капілярна колонка «RESTEK» (США) довжиною 60 м, внутрішній діаметр 0,25 мм, нерухома фаза типу FFAP (сополімер полімер поліетиленгліколя з тринітрофталевою кислотою) і товщиною плівки 0,25 мкм. Ізотермічна температура термостата 140 °С, з температурою випаровувача і детектора 230 °С. Газ-носій – азот, з тиском на вході до колонки 1,8 атм. Витрати газу-носія 2 мл/хв, водню – 25 мл/хв, повітря – 300 мл/хв. Співвідношення потоків газу-носія на викид і до колонки – 50:1.

Для отримання ліпідного екстракту проводили КОН-метилування екстрагованих ліпідів (сухий залишок). Гексан (2 мл) додавали до зразків ліпідів (1 мг) до скляних пробірок і розчин нагрівали впродовж декількох хвилин на водяній бані при 30 °С. До гексанового розчину додавали 0,4 мл КОН (0,7 М в 70,0% метанолі) і пробірки перемішували впродовж 2,5 хв і витримували на водяній бані при 30 °С впродовж 20 хв, періодично помішуючи. Реакцію зупиняли 0,03 мл оцтової кислоти і 1 мл води. Метильовані жирні кислоти, які знаходились в гексановому шарі, аналізувались на газовому хроматографі [288].

Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до молекул СД3, СД19, СД4, СД8, СД16 за допомогою лімфоцитотоксичного тесту (стандартний метод NIH США) з використанням моноклональних антитіл. Мононуклеарні клітини виділяли із периферійної венозної крові пацієнтів у градієнті щільності 1,077 г/см. Оцінку імунного статусу проводили згідно з рекомендаціями R.V. Petrova, ЦІК визначали за методом V. Haskova. ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α , інсулін визначали імуноферментним методом. Принцип методу ELISA засновано на кількісному визначенні антигену безпосередньо, його пошарове зв'язування «сендвич» зі специфічними до нього антитілами.

Дослідження проводили відповідно до інструкцій для кожного тест-набору. У дисертації використовували набори реактивів фірми «VECTOR-BEST» – для визначення кількості TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-10 та фірми «DRG» (Німеччина) – для визначення інсуліну в сироватці крові.

Визначення показника інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу HOMA-IR, який розраховували за формулою:

$$HOMA - IR = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль / л)} \times \text{інсулін натще (мкОд / мл)}}{22,5} \quad (2.1)$$

Активність катепсину В визначали в 1,0 мл інкубаційної суміші (0,1 М К-На фосфатного буферу, рН 6,0 та 0,2 М фосфатного буферу, рН 6,8) щодо синтетичного субстрату Na-бензоїлD, L-аргінін-4-нітроаніліду. Час інкубації становив одну годину [289]. Ензиматичну активність виражали у мкмольх паранітроаніліну, який відщепився від субстрату, за 1 годину інкубації, на 1 мл плазми крові. Рівень білка в зразках визначали за методом М.М. Бредфорд.

Активність катепсину L визначали в 0,75 мл інкубаційної суміші (0,066 М К-На-фосфатний буфер, рН 5,0) щодо азоказеїну, 6% розчин якого був попередньо денатурований 6 М сечовиною. Після двогодинної інкубації реакцію зупиняли 10% розчином трихлороцтової кислоти [290]. Ензиматичну активність виражали в умовних одиницях абсорбції низькомолекулярних пептидів, що утворюються за 1 годину інкубації та не осаджуються трихлороцтової кислоти, на 1 мл плазми.

Для визначення вмісту α 1-антитрипсин та α 2-макроглобулін у плазмі крові як субстрат використовували 0,001 М розчин натрій-бензоїл-DL-аргінін-4-нітроанілід гідрохлориду в 0,05 М фосфатному буфері з рН = 7,6. Ферментом протеолізу виступав трипсин, для цього кристалічний препарат розбавляли фосфатним буфером до робочої концентрації 50 мкг/ мл та 200 мкг/мл, відповідно. Після додавання до досліджуваної плазми робочого розчину трипсину суміш витримували протягом 15 хвилин для утворення комплексу

фермент-інгібітор плазми, потім додавали субстрат, інкубували при 37⁰ протягом 30 хвилин. Реакцію зупиняли 5%-ним розчином фосфорновольфрамової кислоти в 1М ацетатному буфері з рН = 4,5. Осад, що утворився, осаджували центрифугуванням на центрифугі марки MPW-55 при g=6000 обертів протягом 15 хвилин. Супернатант відбирали, вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 383 нм на спектрофотометрі марки ULAB 102 UV. Для ідентифікації результатів експерименту будували калібрувальну криву [291].

2.3 Інструментальні методи дослідження

Упродовж звітного періоду хворим на ХДЗП було проведене УЗД органів черевної порожнини з акцентом на показники печінки. Дослідження здійснювалося на УЗ сканері Toshiba Xario (Японія) з використанням В-режиму, дуплексного та триплексного режимів, кольорової та імпульснохвильової доплерографії у режимі реального часу за стандартними умовами: зранку, натще, в горизонтальному положенні та на лівому/правому боці. Всім пацієнтам проводили стандартне УЗД з метою виявлення функціональних та структурних змін внутрішніх органів. Здійснювалося поліпозиційне дослідження із застосуванням датчиків 7,0 і 3.5 Гц. Доплерографічна характеристика портального кровотоку включала оцінку ворітної вени та печінкової артерії. В кожній судині вимірювали об'ємну швидкість кровотоку (ОШК) в мл/с, середню лінійну швидкість кровотоку (Vmean) у см/с, діаметр судин (d) у мм, перфузійний індекс (PI) та індекс резистентності (RI).

Локальна жорсткість судинної стінки оцінювалася на УЗ апараті Soneus P7 (Харків, Україна), на 1,5 см проксимальніше біфуркації сонних артерій. Для оцінки жорстко-еластичних властивостей судинної стінки використовували високоточні виміри судини протягом серцевого циклу. Інформація про діаметр артерії отримується із даних про взаємне положення судинних стінок. У режимі W-Track напівавтоматично вимірюються параметри, рекомендовані

європейським консенсусом експертів із жорсткості артерій, мінімальний діаметр судини за серцевий цикл ($D_{\min}$) в мм, зміна діаметра судини за серцевий цикл (ΔD) в мм, індекс артеріального натягу (CAS), коефіцієнт комплаєнсу просвіту артерії (CC) в $\text{мм}^2/\text{кПа}$, індекс артеріальної жорсткості (SI), модуль еластичності (EM) в кПа, швидкість пульсової хвилі одноточковим способом (PWV) в м/с, індекс зростання (AI) у%.

У всіх хворих за допомогою ультразвукового обстеження досліджували паренхіму печінки В-методом з одночасною ЗХЕ на апараті Soneus P7 (Харків, Україна) датчиком конвексного формату на частотах 2-5 МГц на глибині 10-50 мм від капсули. Після чого із зазначених вимірів визначали медіану, яка характеризувала жорсткість паренхіми печінки (ЖПП) в кілопаскалях. Для оцінки стадії фіброзу використовували порогові значення Ferraioli G.: F0 – 1 стадія до 6,5 кПа; F 2 ст. – до 7,1 кПа; F 3 ст. – до 8,7 кПа; F 4 ст. – 10,4 і більше за шкалою Metavir.

Стеатометрія – метод кількісної оцінки коефіцієнта затухання ультразвуку з метою визначення ступеня стеатозу печінки в реальному часі за допомогою апарата Soneus P7 (Харків, Україна). Результати оцінювання проводили за морфологічною шкалою Sasso M. – S0 відповідає ступеню «норма» (частка гепатоцитів із жиром складає від 0 до 5,0%): від 1,0 дБ/см до 2,19 дБ/см, S1 відповідає легкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром складає від 5,1% до 33,0%): від 2,20 дБ/см до 2,29 дБ/см, S2 відповідає помірному ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром складає від 33,1% до 66,0%): від 2,30 дБ/см до 2,90 дБ/см, S3 відповідає тяжкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром складає понад 66,0%): >2,90 дБ/см.

У хворих здійснювалося дослідження еластичності печінки та CAP на апараті FibroScan 502 Touch F 60156, фірми Echosens, Франція. Удар штифту датчика наносився по правому міжребер'ю на рівні передньої або середньопухової лінії та був спрямований на праву долю печінки. За допомогою ультразвукового М- та А-режиму оцінювалась швидкість просування зсувної хвилі та контрольований параметр затухання ультразвуку через стандартну ділянку розміром 4 см.

Дані вимірювання показника САР оцінювались, як зазначено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Оцінка ступеня стеатозу за даними САР

Показник САР	Ступінь стеатозу	Частка гепатоцитів із жировими включеннями за даними морфометрії
До 232 dB/m	S0	менш, ніж 10,0%
233 – 255 dB/m	S1	11,0 – 33,0%
256 – 289 dB/m	S2	34,0 – 66,0%
Вище за 290 dB/m	S3	67,0 – 100,0%

Для діагностики СНБР виконувався дихальний водневий тест із глюкозою з використанням газоаналізатора «Gastro» Gastrolyzer компанії Bedfont Scientific Ltd (Великобританія). До початку проведення тесту хворий знаходиться в положенні сидячи 1 хв. Починають ВДТ з виміру базального рівня водню натще. Для цього пацієнт затримує подих на 15 сек, потім виконує повільний видих в апарат, тим самим реєструється перший замір дослідження. Інтервали між заборами повітря становлять 15 хв. Наступні заміри проводяться через 15 хв. Доза глюкози становить 50 г, розчинена в 250 мл води. Пацієнт випиває субстанцію по закінченню базального видиху (першого заміру). Тобто показник кількості водню в повітрі, що видихнув хворий, реєструють до протоколу в 0, 15, 30, 45, 60 хвилин дослідження. Тривалість дослідження глюкозного дихального тесту становить 2 години. Пороговий рівень виділення водню становить 10 ppm. Підвищення базальної концентрації більше ніж на 10 ppm, свідчить про порушення всмоктування глюкози в кишківнику. При цьому різкий ріст концентрації водню в наступні 30 хвилин свідчить про наявність СНБР.

2.4 Гістологічні дослідження

75 хворим на ХДЗП була зроблена ЧПТБП: НАЖХП група – 24 хворих; АХП – 8 хворих; ТГ – 1 пацієнт; ХГС – 42 пацієнти.

За допомогою методики ЧПТБП у кожного пацієнта взято 3 стовпчики тканини з VII сегменту правої долі. ЧПТБП виконували під безперервним УЗ-контролем, під місцевою анестезією, напівавтоматичною голкою «Colt Shot» 16 G.

Для гістологічних досліджень біоптати фіксували в 10,0% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах висхідної концентрації і заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 3-5 мкм фарбували гематоксиліном і еозином та по Маллорі в мод.Слінченко.

Оцінка ступеню активності гепатиту і стадії вираженості фіброзу проводилася за шкалою METAVIR. Комп'ютерна морфометрія використовувалася як додатковий метод об'єктивізації морфологічного дослідження. Для мети комп'ютерної морфометрії біоптати фотографували і здійснювали вимірювання за допомогою програми ImageJ 1.45S (розроблена в «National Institutes of Health», USA). Комп'ютерний індекс фіброзу (КІФ) – це отримане на цифровому зображенні співвідношення площі сполучної тканини до загальної площі біоптату.

Напівтонкі зрізи отримували за допомогою ультратому УМТП-7 з використанням скляних ножів. Гістологічні зрізи товщиною 1 мкм фарбували толуюдиновим синім. Дослідження напівтонких зрізів проводили методом високорозв'язної світлової мікроскопії (імерсійне масло, об'єктив x100), отримані дані доповнювали інформаційну картину отриману при вивченні парафінових зрізів.

Для виявлення проліферуючих клітин у печінці використовували антитіла до ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA). Підраховувалася відносна площа PCNA-позитивних клітин до їх загальної кількості. Якщо доля PCNA-позитивних клітин не перевищувала 15,0%, то

активність регенерації розцінювалася, як низька; якщо доля PCNA-позитивних клітин становила від 15,0% до 50% – активність регенерації вважалася помірною, а якщо перевищувала 50,0% – високою.

2.5 Експериментальні дослідження

Другий напрямок (експериментальний) дослідження передбачав розробку експериментальних моделей та обґрунтування на їх підставі нових способів лікування, спрямованих на регрес фіброзу печінки.

Для виконання другого напрямку дослідження було відібрано 112 лабораторних щурів масою 180-230 г., яким було проведено моделювання ураження печінки різної етіології: 35 щурам – алкогольного генезу, 42 – токсичного та 35 – фруктозо-індукованого ураження печінки. Щури утримувалися в стандартних умовах та отримували стандартний раціон, що кількісно та якісно забезпечував їх фізіологічні потреби. Для зменшення статистично-необхідної кількості задіяних щурів у дослідженні їх попередньо тестували у лабіринті «Відкрите поле» та на індивідуальну стійкість до гострої гіпобаричної гіпоксії і в подальшому використовували лише тих щурів, які мали результати тестувань, близькі до середніх за вибіркою ($\pm 30\%$), інших вибраковували.

Контрольну групу ($n=7$) склали здорові щури, ХАУП моделювали після 48 годинної харчової депривації, шляхом проведення примусової переривистої алкоголізації протягом 5 днів з повтором через два дні, шляхом внутрішньочеревного введення 16,5% розчину етанолу в 5% водному розчині глюкози з розрахунку 4 мл етанолу на 1 кг ваги щура. В подальшому через 14 днів від початку примусової алкоголізації їх переводили на напівпримусову алкоголізацію, тобто щури вживали як єдине джерело питва 15% водний розчин етанолу (патент №UA 106382).

I група – група моделювання після 12 тижнів ХАУП ($n=7$).

II група – ХАУП протягом 12 тижнів + 30 діб стандартного раціону

харчування (відміна токсичного впливу (n=7)).

III група – ХАУП протягом 12 тижнів + 30 діб стандартного раціону з додаванням до корму метадоксину в дозі 10 мг/кг/добу (n=7).

IV група – ХАУП протягом 12 тижнів + 30 діб стандартного раціону харчування з додаванням до корму водного субстрату метаболітів: *Escherichia coli*, DSM 4087 – 24,9481 г, *Enterococcus faecalis*, DSM 4086 – 12,4741 г, *Lactobacillus acidophilus*, DSM 4149 – 12,4741 г, *Lactobacillus helveticus*, DSM 4183 – 49,8960 г (n=7) – в дозі 3,0 мл/кг/добу.

Моделювання тетрахлорметан (CCl₄)-індукованого (токсичного) фіброзу печінки. З метою подальшого визначення підходів щодо його корекції здійснювали підшкірне введення розчину CCl₄ в оливковій олії, з хронізацією патологічного процесу протягом 6 тижнів (патент №UA 101314).

Контрольна група (n=7) складалася зі здорових щурів до початку експерименту.

I група моделювання – підшкірні ін'єкції 3 рази на тиждень (50% олійний розчин, 4 мл/кг), потім підшкірні ін'єкції 2 рази на тиждень (10% олійний розчин, 0,4 мл/кг) протягом 6 тижнів (n=7)

II група: CCl₄ упродовж 1+6 тижнів + знаходились 30 діб на стандартному раціоні віварію (відміна токсичного впливу (n=7));

III група: CCl₄ протягом 1+6 тижнів + 30 діб на стандартному раціоні віварію з додаванням до корму метадоксину в дозі 10 мг/кг/добу (n=7);

IV група: CCl₄ протягом 1+6 тижнів + водний субстрат метаболітів: *Escherichia coli*, DSM 4087 – 24,9481 г, *Enterococcus faecalis*, DSM 4086 – 12,4741 г, *Lactobacillus acidophilus*, DSM 4149 – 12,4741 г, *Lactobacillus helveticus*, DSM 4183 – 49,8960 г (пребіотик (n=7)) – 30 діб на стандартному раціоні віварію з додаванням до корму в дозі 3 мл/кг/добу;

V група: CCl₄ протягом 1+ 6 тижнів + адеметіонін – 400 мг, L-глутатіон редукований – 250 мг, N-ацетилцистеїн – 250 мг (n=7) – 30 діб на стандартному раціоні віварію з додаванням препарату (білі капсули 4,0 мг/кг/добу, червоні капсули 5,0 мг/кг/добу).

Моделювання ушкоджень печінки шляхом аліментарних порушень раціону харчування, викликаних гіперфруктозною дієтою. Спочатку щурів утримують в умовах 48-годинної харчової депривації, потім протягом 20 тижнів як єдине джерело питва щурам дають 20% водний розчин фруктози (патент №UA 135184).

Було сформовано дослідні групи, відповідно до досліджень.

Щури (n=35) були розподілені на підгрупи:

Контрольна група – інтактні щури, за показниками яких визначали фізіологічні норми для відібраної для досліджень вибірки щурів (n=7).

I група – (зіставлення) моделювання стеатозу печінки шляхом аліментарних порушень раціону харчування протягом 20 тижнів (n=7);

II група – після закінчення 20-тижневої гіперфруктозної дієти щурів переводили на стандартний раціон та витримували 30 діб відміни токсичного впливу (n=7);

III група – після закінчення 20-тижневої гіперфруктозної дієти щурів переводили на стандартний раціон та отримували з кормом метадоксин (10 мг/кг/добу) протягом 30 діб (n=7);

IV група – після закінчення 20-тижневої гіперфруктозної дієти щурів переводили на стандартний раціон та отримували з кормом коензим Q10 (0,6 мг/кг/добу) протягом 30 діб (n=7);

Після закінчення досліджень щурів після евтаназії розтинали та проводили зважування печінки.

Приготування гомогенату печінки. Печінку промивають холодним 0,9% фізіологічним розчином, зважують та подрібнюють ножицями. Всі процедури проводять за температури від 0 °C до 4 °C. Із печінки готують 10%-вий гомогенат на 0,1 м фосфатному буфері (pH 7,4) у гомогенізаторі Даунса з тефлоновим пестиком. Гомогенізацію проводять протягом 1 хв 20-30 рухами пестика вгору та вниз. Далі гомогенат переносять у пробірки з робочим об'ємом 10 мл до центрифуги ОПН-8 і центрифугують при 0-4 °C протягом 15 хв при 5000 g. Отриману надосадкову рідину використовують для

подальших досліджень.

Наявність процесів фіброзу оцінювали за вмістом у гомогенаті печінки неінвазивних маркерів – ГПв, ГПб/зв та ГАГ із використанням наборів реактивів «Corma» (Польща).

ЗХЕ паренхіми печінки щурів після моделювання патологій печінки проводили в прижиттєвому стані за допомогою УЗ апарата Soneus P7 (Швейцарія, Україна). Вимірювання жорсткості паренхіми печінки методом ЗХЕ здійснювали лінійним датчиком, по 5 замірів у кожному підході, з розрахунком середніх даних. При навігації у В-режимі ехографії в ділянку інтересу включали ділянку паренхіми печінки без наявності на зображенні структур воріт або ехогенних портальних триад. Враховували характер тканини в поперековому напрямі розповсюдження зсувних хвиль на глибину контрольного об'єму. Контрольний об'єм еластографії встановлювали шириною 5 мм в ділянку інтересу 10 мм. Кількісно враховували значення жорсткості печінки в зоні контрольного об'єму.

Розвиток та типологізацію патологічного процесу печінки підтверджували морфологічно. Для гістологічних досліджень біоптати фіксували в 10%-ному розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах висхідної концентрації і заливали парафіном. Гістологічні зрізи товщиною 3-5 мкм фарбували гематоксиліном і еозином та за методикою Маллорі в модифікації Слинченко і монтували на предметні скельця (x400).

Проводили оцінку мікроскопічної будови органу, наявність та характер дистрофічних змін, інфільтрацію клітинами запалення, стан портальних трактів, сінусоїдів, перицелюлярний фіброз та інше.

Дослідження проводилися з дотриманням нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи (1997 р.), положеннями Директиви ЄС 2010/63/64 від 22.10.2010 р., Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових досліджень, загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених законом України (№ 3447-IV від 04.08.2017 р.) «Про захист тварин від жорстокого

поводження» рішеннями 1-го Національного конгресу України з біоетики («Загальні етичні принципи проведення експериментів на тваринах», 2001 рік), методичними рекомендаціями комітетів з біоетики при президіях НАН і АМН України, Центральної біоетичної комісії МОЗ України, Державного фармакологічного центру МОЗ України (2006 р.).

2.6 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику: для кількісних показників, що мають нормальний розподіл, розраховували середнє арифметичне значення величин (M) і стандартну помилку середнього (m); для кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, розраховували медіану (Me), нижній і верхній квартилі ($Q1$ і $Q3$). Для якісних даних розраховували абсолютні частоти (n), які визначають, скільки разів зустрічається певне значення ознаки та відносні частоти (%), що дорівнюють часткам, які припадають на ту чи іншу частоту в загальному об'ємі вибірки.

Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою критеріїв Шапіро-Уїлка або Колмогорова-Смирнова. Порівняння середніх значень перемінних здійснювали за допомогою t -критерію Стюдента, в інших випадках використовували U -критерій Мана-Уїтні, Крускал-Воліс тест. Для порівняння розподілу часток двох змінних використовували тест χ^2 Пірсона. Відмінності, отримані за методом парних порівнянь, вважали вірогідними при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз виконували за Спірменом. Значення коефіцієнта кореляції (r) оцінювалися за шкалою Чеддока.

Для оцінки діагностичної значимості кількісних ознак щодо ймовірності настання результату, розрахованого за допомогою регресійної моделі, застосовувався метод аналізу ROC-кривих. Якість прогностичної моделі, отриманої даним методом, оцінювалася виходячи з значень площі під ROC-

кривою (AUC) і 95% довірчим інтервалом (ДІ) і рівня статистичної значущості. Також розраховували порогове значення, чутливість, специфічність, негативну прогностичну цінність (NPV) та позитивну прогностичну цінність (PPV) показника.

Всі розрахунки виконували у програмах SPSS 13.0, Statistica 10.0, MedCalc Statistical Software 17.2.

Вимірювальна апаратура, яка використана при виконанні роботи, була стандартизована, і її метрологічний контроль здійснювався у встановленому порядку.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПОКАЗНИКИ ФІБРОЗООУТВОРЕННЯ В ПЕЧІНЦІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕТІОЛОГІЧНОГО ФАКТОРУ

3.1 Клініко-біохімічні прояви у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічного фактору

При аналізі статевого розподілу обстежених пацієнтів встановлено, що серед хворих на НАЖХП кількість чоловіків склала 46 (42,6%) осіб, жінок – 62 (57,4%) осіб (рис. 3.1). Групу пацієнтів з АХП переважно склали чоловіки – 37 (66,1%) осіб, що в 3,4 рази більше, ніж в групі хворих на ТГ ($\chi^2=16,84$; $p<0,001$). Водночас серед пацієнтів з ТГ переважали жінки – 80,7% випадків. У групі пацієнтів з ХГС чоловіків та жінок було майже порівну.

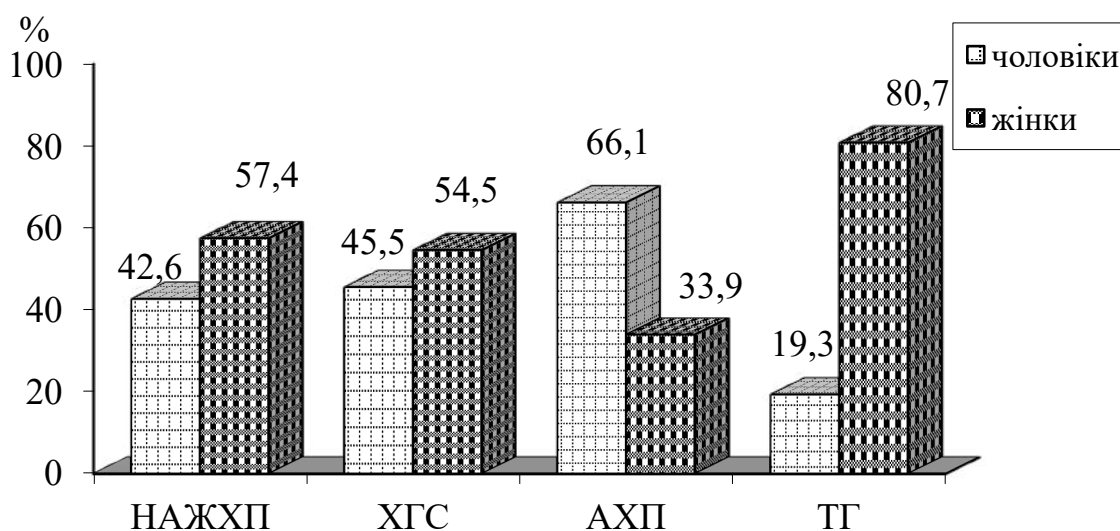


Рисунок 3.1 – Розподіл обстежених пацієнтів за статтю

Більшість обстежених хворих на ХДЗП, незалежно від етіологічного чинника, була працездатного віку, що зумовлює актуальність дослідження (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Показники віку та антропометричні дані хворих на ХДЗП

Показник	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
вік, роки (M±m)	47,11±2,88	41,1±4,29	42,36±3,76	43,9±4,73
20-40 років, n (%)	27 (25,0)	52 (36,4)	29 (51,8) *	22 (38,6)
40-60 років, n (%)	51 (47,2)	76 (53,1)	24 (42,9)	30 (52,6)
понад 60 років, n (%)	30 (27,8)	15 (10,5)	3 (5,3) *	5 (8,8)
ІМТ, кг/м ² (M±m)	32,10±0,96	27,19±2,33 *	28,52±1,75	25,43±1,76 *
нормальна вага, n (%)	0	88 (61,5) * #	19 (34,0) *	37 (64,9) * #
надлишкова вага, n (%)	43 (39,8)	46 (32,2)	22 (39,3)	14 (24,6)
ожиріння: I ступеня, n (%)	35 (32,4)	9 (6,3)	11 (19,6)	6 (10,5)
II ступеня, n (%)	25 (23,2)	0	4 (7,1)	0
III ступеня, n (%)	5 (4,6)	0	0	0
Примітка 1. * – p<0,05 – вірогідність різниці показників порівняно з групою НАЖХП. Примітка 2. # – p<0,05 – вірогідність різниці показників між групами АХП та ТГ.				

При аналізі антропометричних даних встановлені найменші значення ІМТ в групі ХГС за рахунок того, що 64,9% хворих цієї групи мали нормальну вагу (ІМТ 18,5-24,9 кг/м²), в той час як у групі АХП лише третина пацієнтів була з нормальною вагою ($\chi^2=7,05$; p<0,01), а в групі НАЖХП, взагалі, цієї категорії хворих не було (p<0,01). Натомість, половина обстежених з НАЖХП мали ожиріння I та II ступенів (ІМТ 30-39,9 кг/м²), серед пацієнтів з АХП, ТГ та ХГС ожиріння діагностовано лише в поодиноких випадках.

Хворі на НАЖХП та ХГС відзначили найбільшу тривалість захворювання за рахунок того, що, відповідно, 58,3% та 58,7% обстежених цих груп хворіють понад 5 років, в той час як у 73,6% хворих на ТГ встановлено перебіг захворювання тривалістю менше 5 років (табл. 3.2).

Аналіз періодичності та інтенсивності больового синдрому виявив, що найбільш часто хворих на ХДЗП (66,8%) турбував періодичний помірний біль у правому підбер'ї без суттєвої різниці по групах (табл. 3.3).

Диспепсичні розлади турбували 89 (82,4%) хворих на НАЖХП, 56 (100,0%) пацієнтів з АХП, 28 (49,1%) обстежених з ТГ ($\chi^2=26,13$; $p<0,01$ порівняно з групою АХП та $\chi^2=11,19$; $p<0,01$ порівняно з групою НАЖХП) та 82 (57,3%) хворих на ХГС.

Частота проявів диспепсичного синдрому у хворих різних груп продемонстрована в таблиці 3.4, з якої видно, що найбільш частою скаргою в групі НАЖХП була відрижка – 57,4% випадків, в групі АХП 66,1% хворих часто турбувало здуття живота, в групах ТГ та ХГС найчастіше пацієнти скаржилися на гіркоту у роті – 35,1% та 32,9% випадків відповідно.

Порушення дефекації у вигляді проносу відзначили 44 (40,7%) хворих на НАЖХП, що в 1,7 раза частіше порівняно з пацієнтами з ТГ та ХГС.

Таблиця 3.4 – Частота проявів диспепсичного синдрому в обстежених хворих

Клінічний прояв	НАЖХП (n=108)		ХГС (n=143)		АХП (n=56)		ТГ (n=57)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
сухість у роті	14	13,0	7	4,9	12	21,4	0	0
гіркота в роті	46	42,6	47	32,9	14	25,0	20	35,1
відрижка	62	57,4*	22	15,4	17	30,4	11	19,3
печія	43	39,8*	10	7,0	21	37,5*	8	14,0
нудота	16	14,8	24	23,8	6	10,7	7	12,3
здуття живота	55	50,9	20	14,0	37	66,1*	17	29,8
закріп	13	12,0	27	18,9	16	28,6	6	10,5
пронос	44	40,7	41	28,7	18	32,1	14	24,6
Примітка. * – $p<0,05$ – вірогідність різниці показників порівняно з групою ТГ.								

Найбільш частою сполученою патологією у пацієнтів із НАЖХП був хронічний безкам'яний холецистит, що в 1,6 раза частіше, ніж у групі АХП ($\chi^2=9,11$; $p<0,01$) та в 1,8 раза, ніж в групі ТГ ($\chi^2=12,78$; $p<0,01$) (табл. 3.5). Хворі на АХП та ХГС в анамнезі частіше відзначали хронічний

Згідно з даними об'єктивного огляду частіше у обстежених був виявлений біль у правому підребер'ї з найбільшою частотою випадків (52,8% та 55,2%) серед пацієнтів з НАЖХП та ХГС, відповідно. У 40 хворих на АХП та ХГС спостерігали біль у лівому підребер'ї (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Дані об'єктивного огляду хворих

Локалізація болю	НАЖХП (n=108)		ХГС (n=143)		АХП (n=56)		ТГ (n=57)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
в епігастрію	30	27,8*	49	34,3*	15	26,8*	5	8,8
в лівому підребер'ї	36	33,3*	58	40,6*	22	39,3*	8	14,0
в правому підребер'ї	57	52,8 [#]	79	55,2 [#]	19	33,9	23	40,4
по кишківнику	16	14,8	20	14,0	9	16,1	6	10,5
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою НАЖХП.								
Примітка 2. [#] – $p < 0,05$ – вірогідність різниці показників між групами АХП та ТГ.								

Суттєвих розходжень між показниками загального аналізу крові хворих не визначалося.

Виразений асцит, спленомегалію, набряк нижніх кінцівок, жовтушність шкіри та склер відзначено у 10 (17,8%) хворих з АХП та 34 (23,8%) – ХГС. Гепатомегалія мала місце у 21 (19,4%) хворих на НАЖХП, у 12 (21,4%) пацієнтів з АХП, у 26 (18,2%) – з ХГС та 3 (5,3%) – з ТГ. Збільшення в об'ємі черева спостерігали в 40 (11,0%) випадках серед обстежених хворих. Оцінка функціонального стану печінки обстежених хворих показала, що майже в усіх групах визначались патологічні зміни вивчених показників.

Дані про показники загального аналізу крові у досліджених хворих подані у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Дані загального аналізу крові у досліджених хворих (M±m)

Показник, од. виміру	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
гемоглобін, г/л	139,9±3,2	141,7±4,6	141,1±4,8	131,2±3,2
лейкоцити, кл·10 ⁹	5,9±0,4	5,6±0,5	7,2±0,9	5,8±0,4
ШЗЕ, мм/год	19,5±2,6	19,1±3,2	27,1±9,2	23,3±2,5
паличкоядерні нейтрофіли, %	3,4±0,4	3,3±0,5	4,3±0,7	3,1±0,4
сегментоядерні нейтрофіли, %	61,3±1,4	57,5±1,6	56,6±2,4	58,3±1,9
лімфоцити, %	34,5±1,7	33,1±2,4	35,7±2,7	36,6±1,9
моноцити, %	2,1±0,2	2,8±0,2	2,3±0,2	2,7±0,4
тромбоцити, кл·10 ¹²	222,7±17,3	193,6±16,1	223,1±20,8	221,3±12,3

Аналіз показників цитолізу у хворих на НАЖХП визначив їх підвищення у 53,2% обстежених у 3,0 рази порівняно з групою здорових осіб ($p<0,001$), переважно за рахунок мінімальної активності (у 46,8% випадків). Підвищення активності АСТ в 2,4 рази порівняно з групою здорових осіб ($p<0,001$) встановлено більше, ніж у третини хворих цієї групи (табл. 3.8).

Серед показників холестазу зростання активності ГГТП у 2,9 рази ($p<0,01$) визначалось у половини обстежених, при тому, що підвищення рівня загального білірубину у 2,2 рази ($p<0,01$) та ЛФ у 2,9 рази визначалось у поодиноких випадках.

Вивчення показників системи гемостазу показало наявність порушень у поодиноких випадках. Більш характерною була схильність до гіперкоагуляції за рахунок підвищення рівня фібриногену в 1,6 рази в групах з невірусною етіологією порівняно з групою здорових осіб ($p<0,001$), що спостерігалось більше, ніж у третини хворих у групах НАЖХП та АХП. Вміст загального білка у всіх хворих був у межах норми.

Таблиця 3.8 – Характеристика показників функціонального стану печінки обстежених хворих

Показник, од. виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)		ХГС (n=143)		АХП (n=56)		ТГ (n=57)	
		M±m	%	M±m	%	M±m	%	M±m	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
АЛТ, од/л	29,8±8,7	100,0	58,3±9,0*	100,0	103,9±18,7*	100,0	67,1±9,9*	100,0	119,3±23,1*
норма		46,3	23,2±1,4	14,0## ●●	25,3±5,2	33,9	26,2±1,8	14,0## ●●	19,5±1,5
підвищений		53,7	89,1±14,4*	86,0## ●●	115,9±20,2*	66,1	88,4±13,2*	86,0## ●●	134,9±25,6*
АСТ, од/л	23,4±9,1	100,0	36,6±3,3	100,0	98,7±9,9** ##	100,0	75,4±11,1* #	100,0	85,2±17,7* #
норма		61,1	24,1±0,9	28,7##	29,7±3,9	35,7##	28,1±1,6	29,8##	25,9±1,6
підвищений		38,9	56,9±5,7*	71,3##	126,3±15,2** ##	64,3##	101,1±14,7** #	70,2##	110,2±23,7* #
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,2±1,2	100,0	14,3±2,8	100,0	17,1±3,3●	100,0	35,7±7,6* #	100,0	27,6±5,4* #
норма		80,6●●	12,9±0,6	86,0●●	12,6±2,7	51,8	12,4±1,1	78,9●●	12,6±0,7
підвищений		9,4●●	29,3±5,4*	14,0●●	44,4±12,7*	48,2	61,6±13,9* #	21,1●●	51,8±9,9*
ЛФ, од/л	98,2±10,2	100,0	94,3±7,4	100,0	106,3±34,7	100,0	143,6±17,8*	100,0	145,8±19,9* #
норма		95,4	85,7±3,3	86,0# ●	97,5±28,0	71,4##	96,6±4,4	66,7## &	95,7±5,3
підвищений		4,6	288,1±56,7*	14,0# ●	159,2±20,8* ●	28,6##	265,8±32,7*	33,3## &	258,9±36,1* &
ГГТП, од/л	29,5±6,3	100,0	54,7±9,8*	100,0	121,5±27,9* #	100,0	201,0±29,5** ##	100,0	111,2±22,4* # ●
норма		49,1	24,1±1,6	33,6#	26,7±10,5	23,2##	32,8±3,8	31,6#	25,5±3,2
підвищений		50,9	84,1±17,1*	66,4#	168,9±22,2** #	76,8##	257,1±32,7** ##	68,4#	150,5±19,5** # ●

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Загал. білок, г/л	74,8±1,8	100,0	73,8±0,7	100,0	73,7±5,9	100,0	73,6±1,0	100,0	74,0±0,9
норма		100,0	73,8±0,7	95,1	74,2±5,7	94,6	73,8±0,8	94,7	74,6±1,0
знижений		0		4,9	64,0±0,0	5,4	62,5±1,5***	5,3	64,0±1,1*
Тимол.проба, од.	2,0±0,4	100,0	1,5±0,3	100,0	3,5±2,8####	100,0	2,1±0,3	100,0	2,2±0,5
норма		95,4	1,4±0,2	66,4## ●●	1,7±1,1	83,9####	1,5±0,2	75,4##	1,0±0,2
підвищений		4,6	4,3±0,4	33,6## ●●	6,8±1,7*	16,1####	5,6±0,6	24,6##	6,2±0,9
ПТІ,%	85,6±1,9	100,0	91,4±1,1***	100,0	83,2±9,3#●	100,0	82,9±2,3	100,0	90,9±1,8***●●
норма		90,8	91,7±0,9	66,4#	86,5±5,6	62,5#	89,3±1,2	56,1#	89,0±1,4
знижений		4,6	73,7±2,0***	28,7#	73,0±5,7**	32,1#	66,3±3,0*	17,6##	75,6±1,7**●●
підвищений		4,6	103,3±2,3*	4,9	101,7±0,0	5,4	103,6±1,3*	26,3##●&	103,5±0,9*
МНС	1,2±0,1	100,0	1,1±0,02	100,0	1,3±0,15#●	100,0	1,3±0,04	100,0	1,1±0,03●●
норма		93,5	1,1±0,01	66,4	1,2±0,09	67,9	1,1±0,02	82,5	1,1±0,02
підвищений		6,5	1,4±0,04	33,6●●	1,4±0,03*	32,1##	1,6±0,06***	17,5	1,4±0,04●●
Фібриноген, г/л	3,1±0,3	100,0	3,9±0,1*	100,0	2,5±0,7#●●	100,0	3,6±1,2	100,0	3,1±0,2##
норма		63,9	3,4±0,1	66,4	2,9±0,5	66,1	2,9±0,1	80,7### &	2,9±0,1
знижений		0	-	33,6	1,7±0,4*	0	-	3,5&	1,8±0,1
підвищений		36,1	4,8±0,2***	0	0	33,9	4,7±0,1***	15,8# ●●	4,6±0,2
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,2	100,0	5,7±0,2	100,0	5,2±0,8**	100,0	5,3±0,2	100,0	5,1±0,2
норма		80,6	5,2±0,1	90,2	5,1±0,7	91,1	5,0±0,1	91,2	4,9±0,1
підвищений		19,4	7,8±0,7	9,8	6,8±0,9	8,9	8,3±0,9	8,8	7,8±1,0

Примітка 1. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ – вірогідність різниці показників порівняно з групою здорових осіб.

Примітка 2. # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$ – вірогідність різниці показників порівняно з групою НАЖХП.

Примітка 3. ● – $p<0,05$; ●● – $p<0,01$ – вірогідність різниці показників порівняно з групою АХП.

Примітка 4. & – $p<0,05$ – вірогідність різниці показників груп ХГС та ТГ.

Порушення вуглеводного обміну зі зростанням рівня глюкози крові в 1,8 рази ($p < 0,001$), як компонента метаболічного синдрому, визначалось у кожного п'ятого з обстежених на НАЖХП.

У хворих на ХГС підвищення активності АЛТ практично у всіх обстежених цієї групи в 3,9 рази порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,001$) свідчило про посилення проникності мембран гепатоцитів та їх руйнування. При цьому мінімальна активність запального процесу зі зростанням АЛТ у 2,1 рази ($p < 0,001$) встановлена більше, ніж у половини хворих, а виражена активність до 7,8 норм, ($p < 0,01$) – майже у чверті пацієнтів.

Активність АСТ у групі ХГС майже у 3/4 хворих перевищувала в 5,4 рази ($p < 0,001$) показник у групі здорових осіб та показник групи НАЖХП – в 1,8 рази ($p < 0,05$), що вказувало на більш глибоке ураження гепатоцитів із руйнуванням мітохондріальних структур.

Наявність печінкового холестазу більш, ніж у 2/3 хворих на ХГС підтверджувалась зростанням рівня ГГТП у 5,7 рази порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,01$) та в 3,3 рази – з групою НАЖХП ($p < 0,05$). Активність ЛФ підвищувалась в 1,6 рази ($p < 0,01$) у кожного сьомого з обстежених. Гіпербілірубінемія до 3,4 норм спостерігалась у такої ж кількості хворих.

Недостатність синтетичної функції печінки зі зниженням вмісту фібриногену в 1,8 рази ($p < 0,001$) встановлено у третини хворих, що за частотою в 6 разів перевищувало показник групи НАЖХП ($p < 0,05$) та спостерігалось найчастіше серед усіх груп. При цьому зростання МНС та падіння ПТІ в 1,2 рази ($p < 0,001$) спостерігались у такої ж кількості випадків.

Підвищення активності тимолової проби, як показника імунозапального синдрому, у 3,4 рази порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,001$) та в 1,3 рази – з групою НАЖХП ($p > 0,05$). Такі зміни можуть бути пояснені системною імунологічною відповіддю організму на ураження вірусом.

Підвищення рівня глюкози крові визначалось у поодиноких випадках.

Серед пацієнтів із АХП цитолітичний синдром встановлений у 2/3

хворих за рахунок мінімального ступеня запалення з підвищенням активності АЛТ у 2,9 раза ($p < 0,001$) більше, ніж у половини хворих, помірної та вираженої активності запального процесу зі збільшенням АЛТ у 6,4 та 7,8 ($p < 0,05$) раза відповідно – у поодиноких випадках. Зростання активності АСТ в 4,3 раза відносно групи здорових осіб ($p < 0,001$) та в 1,8 раза відносно групи НАЖХП ($p < 0,05$) визначалось у 2/3 хворих і вказувало на більш глибоке ураження гепатоцитів із руйнуванням мітохондріальних структур.

Підвищення рівня ГГТП, як ознаки печінкового холестазу, спостерігалось у 3/4 хворих на АХП, що у 8,7 раза більше відносно групи здорових осіб ($p < 0,001$) та в 3,1 раза вище за групу НАЖХП ($p < 0,001$). За частотою цей показник також переважав групу з НАЖХП в 1,5 раза ($p < 0,05$). Зростання підвищеного вмісту ЛФ в 2,7 раза ($p < 0,05$) відносно групи здорових осіб діагностовано менше, ніж у третини хворих групи АХП, але це було в 6,2 раза частіше, ніж при НАЖХП ($p < 0,01$).

У групі АХП зазначено підвищення рівня загального білірубіну в 4,7 раза більше від групи здорових осіб ($p < 0,01$) та в 2,1 раза – порівняно з групою НАЖХП ($p < 0,05$), та визначалось майже у половини обстежених, що було в 5,1 раза частіше, ніж у групі НАЖХП ($p < 0,001$).

Зростання активності тимолової проби в 2,8 раза ($p < 0,01$) відносно групи здорових осіб, яка характеризує імунзапальний синдром та диспротеїнемію, діагностовано у шостої частини хворих АХП.

Ознаки гепатоцелюлярної недостатності та порушень синтетичної функції печінки зі зниженням ПТІ в 1,3 раза до групи здорових осіб ($p < 0,001$) та збільшенням МНС в 1,4 раза ($p < 0,001$) у хворих на АХП спостерігались майже у третини випадків, що, відповідно, в 6,7 та 4,8 раза частіше, ніж у групі НАЖХП ($p < 0,01$ та $p < 0,01$). Схильність до гіперкоагуляції за рахунок підвищення вмісту фібриногену в 1,6 раза від групи здорових осіб ($p < 0,001$) визначена у третини хворих. Білкова недостатність встановлена лише в 2 випадках. Гіперглікемія до 1,9 норм також встановлена в поодиноких

випадках.

У хворих на ТГ з боку показників цитолізу та холестазу спостерігались тенденції, подібні до групи АХП. Так, підвищення активності АЛТ у переважної більшості обстежених групи в 4,5 раза порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,001$) свідчило про посилення проникності мембран гепатоцитів та їх руйнування і було найбільш вираженим серед усіх груп, перевищуючи цей показник груп НАЖХП та АХП в 1,5 раза ($p < 0,05$). За частотою виявлення цитолітичного синдрому визначалось у 1,6 раза частіше, ніж у групі НАЖХП ($p < 0,01$). При цьому мінімальна активність запального процесу зі зростанням АЛТ в 2,1 раза ($p < 0,001$) встановлена майже у половини хворих, а помірна та виражена активність (до 4,4 ($p < 0,001$) та 13,1 ($p < 0,05$) норм відповідно) – у 40,5% пацієнтів. Активність АСТ у групі ТГ у 2/3 хворих перевищувала контроль в 4,7 раза ($p < 0,001$) та показник групи НАЖХП в 1,9 раза ($p < 0,05$), що також було найвищим значенням серед груп. За частотою цей показник теж був максимальним серед груп, перевищуючи групу НАЖХП в 1,9 раза ($p < 0,01$).

Наявність печінкового холестазу у 2/3 хворих на ТГ підтверджувалась зростанням рівня ГГТП в 5,1 раза порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,001$), однак його вираженість була в 1,7 раза нижчою за показник групи АХП ($p < 0,05$). Активність ЛФ підвищувалась в 2,6 раза ($p < 0,01$) у третини обстежених, що було в 8 разів частіше, ніж у групі НАЖХП ($p < 0,01$). І хоча гіпербілірубінемія до 6,2 норм була найбільшою серед груп ($p < 0,05$), спостерігалась лише у п'ятій частини хворих, що було в 2,5 рази частіше за групу НАЖХП ($p < 0,05$), але в 2,2 раза рідше – за групу АХП ($p < 0,05$).

Недостатність синтетичної функції печінки зі зниженням ПТІ та підвищенням МНО встановлена лише у шостій частини хворих. При цьому схильність до гіперкоагуляції зі зростанням ПТІ в 1,2 раза ($p < 0,001$) спостерігалась майже у третини хворих групи, що в 6,8 ($p < 0,01$) та 5,1 ($p < 0,05$) раза частіше, ніж у групах НАЖХП та АХП. Вміст фібриногену в 1,5 раза

перевищував групу здорових осіб ($p < 0,001$) та визначався у кожного шостого хворого.

Підвищення активності тимолової проби, як показника імунозапального синдрому, у 3,1 раза порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,01$), встановлено найчастіше серед усіх груп – у четвертій частини хворих, що в 5,8 раза частіше за групу НАЖХП ($p < 0,05$) та 1,6 раза – за групу АХП ($p < 0,05$). Підвищення рівня глюкози крові в 1,8 раза визначалось у поодиноких випадках.

Серед кореляційних взаємозв'язків у хворих на НАЖХП спостерігається залежність активності ферментів цитолізу АЛТ та АСТ ($r = +0,81$; $p < 0,05$) з ознаками холестазу із підвищенням ГГТП ($r = +0,40$; $p < 0,05$).

У хворих на ХГС активність АСТ супроводжувалась посиленням ознак холестазу за ГГТП ($r = +0,47$; $p < 0,05$) та проявів гепатоцелюлярної недостатності за фібриногеном ($r = -0,45$; $p < 0,05$); вираженість холестазу за ГГТП посилювалась при збільшенні розмірів печінки ($r = +0,48$; $p < 0,05$) та активності ЛФ ($r = +0,47$; $p < 0,05$); зростання МНС асоціюється зі зниженням кількості тромбоцитів ($r = -0,46$; $p < 0,05$).

У групі пацієнтів з АХП підвищення активності АЛТ супроводжувалось зростанням АСТ ($r = +0,80$; $p < 0,05$); своєю чергою активність АСТ корелювала зі вмістом загального білірубіну ($r = +0,50$; $p < 0,05$); вираженість синдрому холестазу за ГГТП корелювала з наявністю гепатомегалії ($r = +0,49$; $p < 0,05$); вміст загального білірубіну – з ЛФ ($r = +0,61$; $p < 0,05$); прояви гепатоцелюлярної недостатності зі зниженням ПТІ посилювались із підвищенням рівня МНС ($r = -0,99$; $p < 0,05$), зниженням кількості тромбоцитів ($r = +0,52$; $p < 0,05$) та фібриногену ($r = +0,81$; $p < 0,05$).

У хворих на ТГ виразність цитолізу за АЛТ супроводжувалась зростанням ГГТП ($r = +0,69$; $p < 0,05$) та ЛФ ($r = +0,56$; $p < 0,05$) та мала негативний кореляційний зв'язок із віком ($r = -0,65$; $p < 0,05$), статтю ($r = -0,45$; $p < 0,05$), тривалістю захворювання ($r = -0,55$; $p < 0,05$). Виразність холестатичного синдрому за активністю ГГТП та ЛФ залежала від тривалості захворювання

($r=-0,48$; $p<0,05$) та ІМТ ($r=-0,59$; $p<0,05$); зниження ПТІ супроводжувалось зниженням кількості тромбоцитів ($r=+0,49$; $p<0,05$), а вміст фібриногену залежав від вираженості гепатомегалії ($r=+0,68$; $p<0,05$).

ЗХС в організмі обмінюється між різними тканинами, тому його сироваткова концентрація відображає загальний вміст даного ліпиду в організмі, у сироватці крові хворих на НАЖХП та АХП спостерігалось його підвищення у 1,2 раза, ($p<0,05$) та 1,2 раза, ($p<0,001$), відповідно до групи здорових осіб (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Біохімічні показники ліпідного обміну сироватки крові хворих на ХДЗП, Ме (Q1; Q3)

Біохімічний показник, один.виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
ЗХС, ммоль/л	4,28 (4,01;4,55)	4,93 * \$ (4,23;5,83)	4,24 (4,19;4,41)	5,29 ** \$ (4,68;6,17)	4,48 (3,96;5,48)
ТАГ, ммоль/л	0,54 (0,50;0,62)	1,19 ** \$ (0,78;1,82)	0,55 (0,48;0,58)	1,13 ** \$ (0,87;1,56)	0,90* # (0,72;1,04)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,64 (1,42;1,68)	1,31 (1,13;1,50)	1,47 (1,44;1,51)	1,11 * \$ (0,94;1,49)	1,33 (0,93;1,49)
ЛПНЩ, ммоль/л	2,63 (2,56;2,97)	3,15 (2,52;3,52)	2,58 (2,44;2,54)	3,46 * # \$ (2,87;4,08)	2,87 (2,21;3,46)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,34 (0,17;0,36)	0,55 ** \$ (0,36;0,84)	0,25 (0,22;0,27)	0,52 * \$ (0,40;0,72)	0,42 # (0,33;0,48)
КА	1,89 (1,74;2,61)	2,68 * \$ (2,20;3,67)	1,82 (1,41;1,88)	3,44 * # \$ (2,52;5,10)	2,62 (1,86;3,56)
ФЛ, ммоль/л	1,90 (1,59;2,18)	2,23 (1,93;2,99)	1,98 (1,60;2,70)	2,37 * \$ (1,89;3,02)	2,17 (1,38;3,40)
Примітка 1. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ – вірогідність змін порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. # – $p<0,05$ – вірогідність змін порівняно з групою НАЖХП. Примітка 3. \$ – $p<0,05$ – вірогідність змін порівняно з групою ХГС.					

Рівень медіани антиатерогенної фракції ЛПВЩ був знижений у всіх групах хворих, проте достовірне зниження показника від значень групи здорових осіб спостерігалось в групі АХП у 1,2 раза, ($p < 0,01$).

Рівень ЛПНЩ у пацієнтів всіх груп знаходився у межах фізіологічної норми, проте у групі АХП рівень показника був у 1,1 раза, ($p < 0,05$) вищим за значення групи НАЖХП.

У хворих на НАЖХП та АХП було виявлено підвищення ЛПДНЩ у 1,6 раза, ($p < 0,01$) та 1,5 раза, ($p < 0,05$) порівняно з групою здорових осіб, відповідно. Слід відмітити зниження показнику у 1,4 раза, ($p < 0,05$) відносно групи НАЖХП.

Виявлено підвищення рівня КА у пацієнтів з АХП у 1,8 раза, ($p < 0,05$) відносно групи здорових осіб та у 1,3 раза, ($p < 0,05$) відносно показників групи НАЖХП. Виявлено підвищення вмісту ФЛ у групах НАЖХП та АХП у 1,2 раза, ($p < 0,05$) відносно показника групи здорових осіб.

У 85,0% хворих на НАЖХП відмічався підвищений вміст рівня ТАГ та у 63,8% підвищений вміст ЗХС. У той же час у пацієнтів із АХП простежувалися підвищення рівнів ТАГ та ЗХС у 91,9% та 78,4%, відповідно, а в групі ТГ у 91,7% та 44,4%.

У 23,8% хворих на ХГС реєструвалося зниження вмісту ТАГ у середньому в 1,3 раза та антиатерогенної фракції ЛПВЩ у 33,6%. За рахунок різноспрямованих змін у ліпопротеїновому профілі пацієнтів цієї групи спостерігалось зниження КА у 28,7%; виявлено зниження вмісту ФЛ у сироватці крові у 47,6%.

При оцінці вмісту вільних жирних кислот встановлено, що медіана значення рівня ВЖК у сироватці крові обстежених хворих на ХДЗП вірогідно знижувалось порівняно зі значеннями групи здорових осіб ($p < 0,05$). Водночас у хворих на АХП та ТГ рівень загального вмісту ВЖК був значно вищим у 1,5 раза та 1,3 раза порівняно з групою НАЖХП та ХГС ($p < 0,05$), (табл. 3.10).

Встановлено статистично вірогідне підвищення вмісту МНВЖК

сироватки крові у пацієнтів з НАЖХП у 12 разів до 0,21 мкг/мкл ($p<0,05$), з АХП та ТГ – у 19 разів до 0,34 мкг/мкл та до 0,35 мкг/мл, відповідно, ($p<0,01$); у пацієнтів з ХГС в 13,8 раза до 0,25 мкг/мкл ($p<0,05$).

Таблиця 3.10 – Вміст вільних жирних кислот сироватки крові у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки, Me (Q1; Q3), (мкг/мкл)

Біохі- мічний показник	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
ВЖК	4,14 (2,31; 4,75)	1,75* (0,96; 2,62)	1,70* (0,96; 3,62)	2,61*# ^{\$} (1,49; 3,45)	2,29# ^{\$} (1,19; 4,87)
МНВЖК	0,02 (0,01; 0,05)	0,21* (0,06; 0,52)	0,25* (0,20; 0,49)	0,34** ^{\$} (0,11; 0,65)	0,35** ^{\$} (0,13; 0,72)
НВЖК	3,55 (1,65; 4,65)	1,01** (0,59; 1,80)	0,91** (0,44; 1,97)	1,75** ^{\$} (0,72; 2,73)	1,17* (0,69; 2,58)
ННВЖК	0,21 (0,12; 0,45)	0,25 (0,13; 0,68)	0,55** (0,31; 0,68)	0,46** (0,22; 0,71)	0,59* (0,23; 1,53)
ПНВЖК	0,19 (0,10; 0,38)	0,02** (0,01; 0,10)	0,06** (0,04; 0,21)	0,05**## (0,03; 0,19)	0,04** (0,01; 0,26)
ІАВЖК	0,15 (0,03; 0,29)	0,17 (0,07; 0,32)	0,13 (0,08; 0,15)	0,17 (0,11; 0,35)	0,17 (0,08; 0,29)
Примітка 1. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ – вірогідність змін порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$ – вірогідність змін порівняно з групою НАЖХП. Примітка 3. \$ – $p<0,05$ – вірогідність змін порівняно з групою ХГС.					

Виявлені зміни супроводжувалися вірогідним зниженням вмісту токсичних трансфракцій, які входять до складу НВЖК: в 3,5 раза у хворих на НАЖХП – до 1,01 мкг/мкл, $p<0,01$; в 2 рази в групі АХП – до 1,75 мкг/мкл ($p<0,01$); в 3 рази в групі ТГ – до 1,17 мкг/мкл та в групі з ХГС у 3,9 раза порівняно з групою здорових осіб ($p<0,05$). Слід відмітити, що вміст НВЖК у сироватці крові був найвищим у пацієнтів з АХП, а найнижчим – у хворих на НАЖХП.

Виявлено підвищення вмісту ННВЖК у сироватці крові в 2 рази у хворих на АХП ($p<0,01$); в 2,8 рази – у пацієнтів з ТГ ($p<0,05$) та ХГС у 2,6 рази порівняно з групою здорових осіб – 0,21 мкг/мкл. Вміст ННВЖК у сироватці крові був найнижчим у пацієнтів з НАЖХП порівняно з хворими на АХП та ТГ в 1,8 та 2,3 рази, відповідно.

Виявлені зміни супроводжувалися тенденцією до зниження вмісту ПНВЖК в 10 разів в групі НАЖХП – 0,02 мкг/мкл ($p<0,01$); в 3,9 рази в групі АХП – до 0,05 мкг/мкл ($p<0,01$); в 4,9 рази в групі ТГ – до 0,04 мкг/мкл ($p<0,01$); в 3,3 рази в групі ХГС – до 0,06 мкг/мкл ($p<0,01$). Крім того, рівень ПНВЖК в групі НАЖХП в 2,8 та 2,2 рази був нижчим за вміст цього показника у пацієнтів із АХП та ТГ. За рахунок виявленого дисбалансу у спектрі ВЖК ІА_{ВЖК} був підвищений у пацієнтів з АХП, ТГ та ХГС в 1,2 рази порівняно з групою здорових осіб; в групі НАЖХП він реєструвався у межах фізіологічної норми.

Із показників вуглеводного обміну хворі ХДЗП продемонстрували статистично вірогідні відмінності за рівнем інсуліну та індексу НОМА-ІР (табл. 3.11).

У хворих на НАЖХП та АХП встановлено достовірне збільшення рівня інсуліну в 2,2 рази ($p<0,05$) відносно показників групи здорових осіб та в 1,4 рази ($p<0,05$) відносно рівня у хворих на ТГ. У хворих ХГС вміст інсуліну був достовірно вище в 2,1 рази ($p<0,05$) відносно групи здорових осіб. Проведені дослідження показали, що у 76,9% хворих на НАЖХП, 60,7% – АХП, у 47,4% – ТГ та у 64,3% пацієнтів з ХГС значення індексу НОМА-ІР були вищими 3,0. Ці зміни були більш виражені у хворих на НАЖХП та ХГС, а саме, підвищення НОМА-ІР в 2,4 рази ($p<0,05$) та в 2,2 рази ($p<0,05$) порівняно з групою здорових осіб. Отже, порушення вуглеводного обміну більш виражені у хворих на НАЖХП та ХГС.

Таблиця 3.11 – Показники вуглеводного обміну обстежених хворих на ХДЗП, Me (Q1; Q3)

Показник, один. виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
Інсулін, мкОД/мл	11,0 (2,3; 19,4)	24,1 * (14,7; 31,2)	22,7* (11,9; 24,2)	24,1 * (14,1; 28,1)	17,9 # ° (12,7; 21,6)
Глюкоза натще, моль/л	4,4 (4,1; 4,7)	5,4 (5,0; 5,85)	5,1 (4,7; 5,4)	5,1 (4,2; 5,6)	5,1 (4,7; 5,4)
НОМА-IR	2,1 (1,4; 2,8)	5,0 * (3,6; 7,7)	4,7* (2,9; 6,6)	4,4* (2,7; 6,9)	3,8 ° (2,7; 5,1)
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. # – $p < 0,05$ – вірогідність різниці показників у пацієнтів з АХП та ТГ. Примітка 3. ° – $p < 0,05$ – вірогідність різниці показників у пацієнтів з НАЖХП та ТГ.					

Таким чином, встановлені клініко-біохімічні особливості перебігу ХДЗХ залежно від етіологічного чинника. Так, у скаргах пацієнтів із ТГ превалює біль у правому підребер'ї (70,5%), АХП – здуття живота (65,8%), ХГС – біль в епігастрії (42,0%), НАЖХП – відрижка (57,4%). Цитолітичний синдром спостерігався при ХГС та ТГ частіше, ніж при НАЖХП із підвищенням АЛТ (86,0% та 86,0% проти 53,7%; $p < 0,05$) та АСТ (71,3% та 70,2% проти 38,3%; $p < 0,05$). Синдром внутрішньо-печінкового холестазу виявлявся частіше у хворих на АХП та ТГ, ніж при НАЖХП, за рахунок підвищення ЛФ (28,6% та 33,3% проти 4,6%; $p < 0,01$) та ГГТП у хворих на АХП (76,8%; $p < 0,05$). Порушення в ліпідному обміні характеризувались вищим вмістом ТАГ у хворих на НАЖХП та АХП, ніж у хворих на ХГС ($p < 0,05$), а при АХП – вищим рівнем КА, ніж у хворих на НАЖХП та ХГС ($p < 0,05$). Збільшення вмісту ВЖК відмічено при АХП та ТГ порівняно з ХГС та НАЖХП ($p < 0,05$), а також збільшення вмісту МНЖК порівняно з ХГС ($p < 0,05$). У хворих на НАЖХП індекс НОМА-IR корелює з ТАГ ($r = +0,55$; $p < 0,05$) та ЛФ ($r = +0,93$; $p < 0,05$); на ТГ – з КА ($r = +0,54$; $p < 0,01$).

3.2 Порівняння показників фіброзоутворення в печінці у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічного фактору

При оцінці неінвазивних сироваткових маркерів фіброзу встановлено, що у хворих на АХП виявлено підвищення вмісту в сироватці крові ГПб/з в 53 випадках (94,6%), завдяки чому в цій групі спостерігали найвищі значення медіани ГПб/з – 293,60 мкколь/л, що в 2,2 раза перевищувало значення цього показника в групі здорових осіб ($p < 0,01$), (табл. 3.12). У пацієнтів із НАЖХП, ХГС та ТГ також мало місце підвищення вмісту в сироватці крові ГПб/з в 1,9 раза ($p < 0,01$), при цьому збільшення рівня ГПб/з при НАЖХП відзначено в 90 випадках (83,3%), при ХГС – у 143 випадках (89,5%) та при ТГ – у 48 випадках (84,2%).

Рівень продуктів розпаду сполучної тканини (ГПв) згідно з медіанними значеннями при НАЖХП та ТГ знаходився в межах фізіологічної норми, однак при внутрішньогруповому аналізі було виявлено підвищення рівня ГПв в групі НАЖХП у майже половини випадків – 52 (48,8%) хворих та в групі ТГ у третини випадків – 20 (35,1%) пацієнтів. Водночас лише у чверті хворих на ХДЗП вірусної етіології – 36 випадків (25,2%) – мало місце зниження вмісту ГПв, внаслідок чого медіана цього показника в групі ХГС в 1,4 раза була нижчою за значення групи здорових осіб ($p < 0,05$).

При алкогольному ураженні печінки встановлено найбільше зниження рівня продуктів розпаду сполучної тканини – 68 випадків (47,6%), через що значення вмісту ГПв при АХП в 1,5 раза перевищувало медіану групи здорових осіб ($p < 0,05$).

Біохімічні показники сироватки крові хворих на ХДЗП наведено в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12 – Біохімічні показники сироватки крові хворих на ХДЗП, Ме (Q1; Q3)

Біохімічний показник, од.виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
α 1-кислий глікопептид, г/л	0,38 (0,34;0,58)	0,40 (0,33;0,49)	0,34 (0,30; 0,52)	0,38 (0,30; 0,53)	0,40 (0,36; 0,47)
СМП, мг/л	531,25 (418,75; 675,00)	867,64 ^{**} \$ (771,94; 944,19)	597,3 (424,3; 710,20)	782,00 ^{**} (682,62; 988,85)	842,12 ^{**} \$ (759,18; 918,67)
ГПв, мкмоль/л	9,12 (6,84; 11,93)	11,74 ^{\$} (6,45; 17,64)	6,73 [*] (5,44; 10,08)	13,59 [*] \$ (8,10; 16,40)	10,86 ^{\$} (5,86; 15,30)
ГПб/з, мкмоль/л	136,68 (131,93; 139,89)	260,57 ^{**} (194,57; 304,00)	263,9 ^{**} (244,48; 315,64)	293,60 ^{**} (233,50; 347,43)	260,57 ^{**} (188,00; 329,89)
ГПб/з / ГПв	14,98 (11,72; 19,98)	22,19 ^{**} \$ (18,56; 30,77)	39,55 ^{**} (32,64; 48,8)	20,93 ^{**} \$ (21,81; 29,13)	25,82 ^{**} \$ (22,93; 32,44)
ГАГ, ммоль/л	3,74 (3,06; 4,52)	4,20 (3,82; 5,19)	4,80 [*] (3,52; 4,78)	4,35 [*] (4,12; 5,12)	4,28 (3,72; 4,88)
Примітка 1. * – $p < 0,05$ ^{**} ; – $p < 0,01$ – вірогідність змін порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. # – $p < 0,05$ – вірогідність різниці показників порівняно з групою НАЖХП. Примітка 3. \$ – $p < 0,05$ – вірогідність змін показників порівняно з групою ХГС.					

За результатами розрахунку коефіцієнта співвідношення ГПб/з/ГПв, що дозволяє охарактеризувати прогресування фіброзних змін у печінці, було виявлено вірогідне підвищення цього значення у пацієнтів всіх груп порівняно з групою здорових осіб: НАЖХП – в 1,5 раза ($p<0,01$); АХП – в 1,4 раза ($p<0,01$); ТГ – в 1,7 раза ($p<0,01$), проте найбільш суттєве підвищення – в 2,6 раза – було виявлено для 100% пацієнтів на ХГС, у яких медіана підвищення склала 39,55 (32,64; 48,80) проти 14,98 (11,72; 19,98) у групі здорових осіб ($p<0,01$).

Про активацію процесів фіброзу в печінці свідчив підвищений вміст ГАГ у сироватці крові при ХГС та АХП до 4,80 (3,52; 4,78) ммоль/л та 4,35 (4,12; 5,12) ммоль/л, що вірогідно відрізнявся від показників групи здорових осіб ($p<0,05$).

Аналіз маркеру ендогенної інтоксикації – СМП – виявив поглиблення ендотоксикозу у хворих на АХП, їх вміст підвищувався в 1,9 раза, ($p<0,01$). Внутрішньогруповий аналіз виявив підвищені рівні СМП у більшості пацієнтів усіх груп. Так, у пацієнтів з НАЖХП показник був підвищений у 89,4%, з АХП – у 72,2%, з ТГ – у 75,0%, з ХГС – у 61,9%.

Вміст $\alpha 1$ -кислого глікопептиду знаходився на рівні групи здорових осіб у всіх хворих на ХДЗП. Проте спостерігалось підвищення показника в групі НАЖХП у 21,3% пацієнтів, АХП – 14,3% пацієнтів та в групі ТГ – у 8,3%.

Таким чином, у хворих на ХДЗП, незалежно від етіологічного фактору, підвищені профіброгенні показники ГПб/з та ГАГ ($p<0,05$) за відсутності достовірних змін антифібротичного показника ГПв, при цьому рівень ГПб/з при АХП вище, ніж при НАЖХП ($p<0,05$). У хворих на НАЖХП та ТГ вміст СМП вищий, ніж у здорових осіб та при ХГС ($p<0,05$). Встановлені закономірності підтверджують корелятивні зв'язки НОМА-IR з ГПб/зв ($r=+0,49$; $p<0,05$) в групі НАЖХП, та з СМП ($r=-0,79$, $p<0,05$) в групі АХП. Прогресування фіброзних змін у печінці підтверджується підвищенням коефіцієнта ГПб/зв/ГПв, порівняно зі здоровими особами, у пацієнтів із НАЖХП (в 1,5 раза; $p<0,01$), АХП (в 1,4 раза; $p<0,01$), ТГ (в 1,7 раза; $p<0,01$),

з найвищим рівнем у хворих на ХГС (в 2,6 раза; $p<0,01$), медіана якого перевищувала відповідне значення у хворих на ХДЗП невірусної етіології всіх груп ($p<0,01$).

3.3 Активність цистеїнових катепсинів В, L та ступеня експонування $\alpha 1$ -антитрипсину та $\alpha 2$ -макроглобуліну в крові хворих на хронічні дифузні захворювання печінки

У результаті проведеного дослідження у 35 пацієнтів з ХДЗП встановлено, що у більшості активність катепсину В (у мкмоль паранітроаніліну/год/мл) у плазмі крові не змінювалась. Достовірної різниці активності катепсину В між групами не встановлено (рис. 3.2).

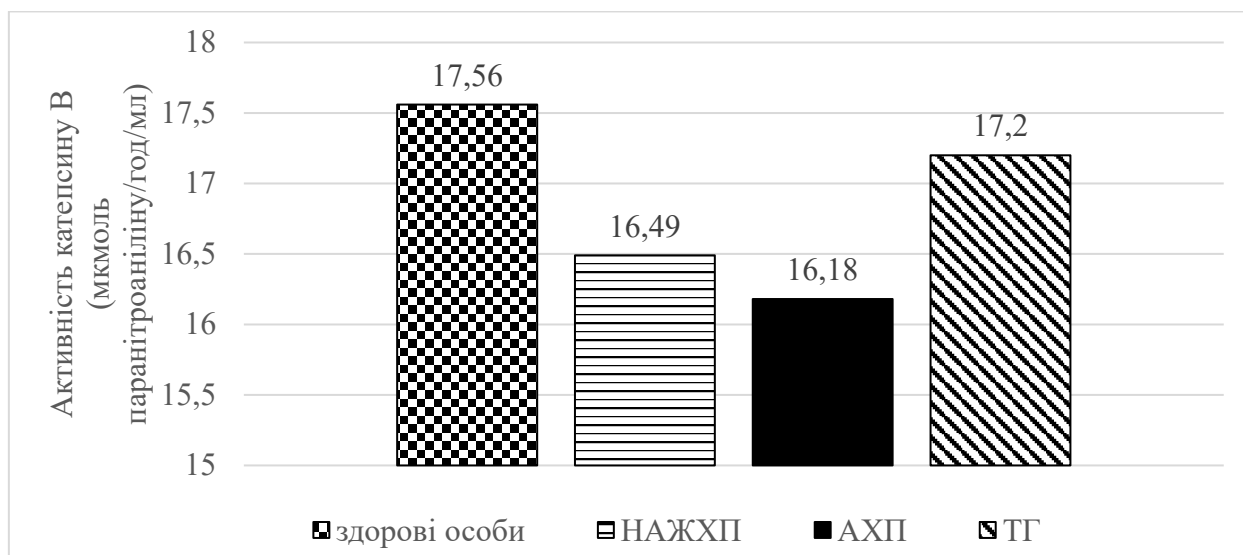


Рисунок 3.2 – Активність катепсину В у плазмі крові пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки

Аналіз активності катепсину L (в умовних одиницях абсорбції/год/мл) у плазмі крові пацієнтів із ХДЗП показав зниження цього показника в 1,3 раза ($p<0,05$) у групі хворих на НАЖХП, в 1,4 раза ($p<0,05$) у хворих на АХП та ТГ відносно групи здорових осіб, воно становило, відповідно, $0,56\pm 0,02$; $0,53\pm 0,03$; $0,53\pm 0,02$ та $0,72\pm 0,02$ (рис. 3.3).

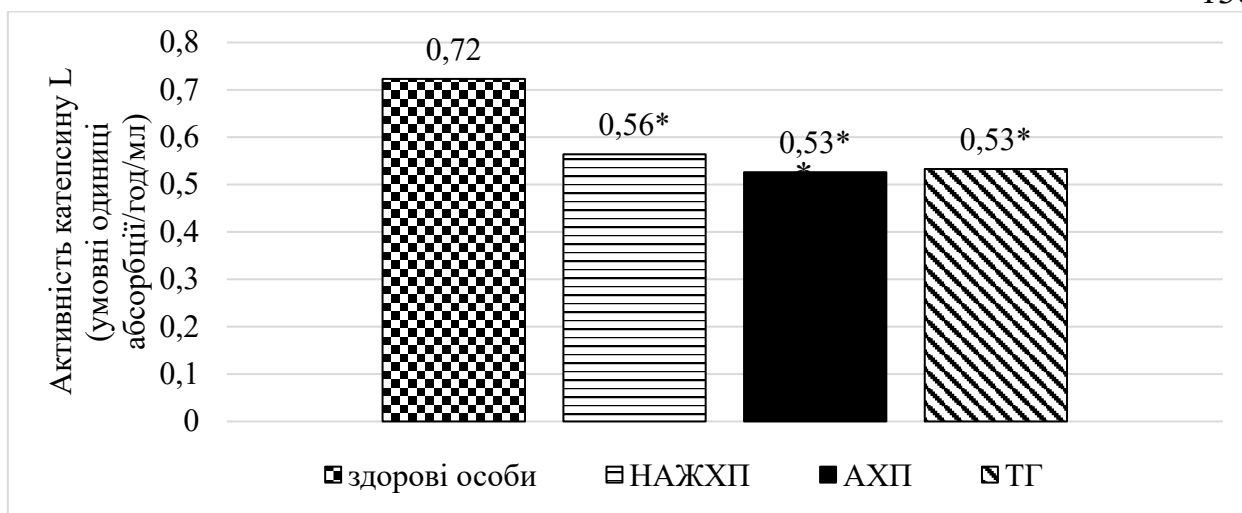


Рисунок 3.3 – Активність катепсину L у плазмі крові пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки

Примітка. * – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,05$).

За отриманими в роботі даними, в пацієнтів із ХДЗП рівень α_1 -антитрипсину у плазмі крові загалом коливався в межах від 27,3 до 78,7 мкмоль/л. Підвищення рівня встановлено у 52,6% (10 із 19) хворих. Статистично значуще ($p < 0,05$) зростання концентрації α_1 -антитрипсину зафіксовано в групах пацієнтів із НАЖХП (на 19,3%), ТГ (на 21,8%), АХП (на 18,5%) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Статистичні характеристики вмісту інгібіторів α_1 -антитрипсину та α_2 -макроглобуліну в плазмі крові пацієнтів із ХДЗП, Ме (Q1; Q3)

Показник, один. виміру	Група здорових осіб (n=15)	НАЖХП (n=8)	АХП (n=5)	ТГ (n=6)
α_1 -антитрипсин, мкмоль/л	58,40 (55,90; 60,20)	69,30* (67,40; 72,20)	68,2* (66,00; 70,40)	70,6 (66,90; 72,20)
α_2 -макроглобулін, г/л	2,21 (2,10; 2,38)	1,47* (1,42; 1,57)	1,86 (1,76; 1,92)	1,88 (1,78; 2,03)

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб.

Зниження рівня α_2 -макроглобуліну було виявлено у хворих досліджуваних груп. Максимальне зменшення вмісту (на 32,9%) зафіксовано у пацієнтів із НАЖХП; розбіжності показників α_2 -макроглобуліну у цій групі та групі здорових осіб були статистично значущими ($p < 0,05$). В інших групах пацієнтів із ХДЗП відзначено статистично незначуще зниження рівня інгібітора. При оцінці відмінності кількісних значень не виявлено статистично значущих розбіжностей між досліджуваними групами.

Таким чином, встановлено статистично значущі відмінності активності досліджуваних цистеїнових ензимів протеолізу у плазмі крові різних груп пацієнтів із ХДЗП. У хворих на ХДЗП невірусної етіології активація фіброгенезу підтверджується підвищенням профіброгенних факторів α_1 -антитрипсину при НАЖХП, АХП, ТГ та α_2 -макроглобуліну при НАЖХП, що поєднується зі зниженням активності антифіброгенного ферменту катепсину L ($p < 0,05$). Порівняно з групою здорових осіб найбільші відмінності зафіксовано в групах хворих на АХП та ТГ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [293, 294, 302, 305, 311, 313, 314, 318, 323, 329, 337, 338, 340, 341].

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ, ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ, КИШЕЧНОЇ МІКРОБІОТИ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЗІ ЗМІНАМИ ПРОФІБРОГЕННИХ ПАРАМЕТРІВ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕТІОЛОГІЧНОГО ФАКТОРУ

4.1 Показники клітинної імунної відповіді у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різного генезу

Аналіз імунологічних показників у хворих на ХДЗП засвідчив, що кількість лейкоцитів була підвищена у 8,3% хворих на НАЖХП, у 32,1% – на АХП, у 15,8% – на ТГ та у 20,0% хворих на ХГС. У той же час у 10,5% пацієнтів із ТГ та у 14,7% хворих на ХГС відзначено знижений вміст лейкоцитів (табл. 4.1). У 83,3% пацієнтів із НАЖХП, у 83,9% – з АХП, у 75,4% – з ТГ та у 71,3% хворих на ХГС встановлено вірогідно знижений відносний вміст Т-загальних лімфоцитів.

У 85,2% хворих на НАЖХП, у 71,4% – на АХП, у 75,4% – на ТГ та у 71,3% пацієнтів із ХГС спостерігаємо значне зниження Т-хелперної субпопуляції. Треба відзначити, що вірогідне зниження медіани відносних показників CD4+ лімфоцитів в 1,5 раза ($p<0,05$) встановлено у хворих на НАЖХП, в 1,4 раза ($p<0,05$) – у пацієнтів із АХП порівняно з групою здорових осіб.

У хворих на АХП та ХГС встановлено вірогідне зниження відносної кількості CD16+ лімфоцитів в 1,5 раза ($p<0,05$) та в 1,4 раза ($p<0,05$) відносно групи здорових осіб, відповідно. Тоді як у хворих на НАЖХП та ТГ визначена тенденція до зниження його рівня.

Таблиця 4.1 – Показники імунного статусу у хворих на ХДЗП, Ме (Q1; Q3)

Показник, од.вим.	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
Лейкоцити, 10 ⁹ кл/л	5,3 (4,2; 6,15)	6,0 (5,2; 6,75)	5,68 (3,9; 7,0)	7,2 (5,5; 8,8)* ~#	5,7 (4,9; 7,2)
Лімфоцити %	28,0 (25,0; 33,0)	36,0 (32,0; 40,5)*	35,71 (30,1; 41,2)*	34,0 (26,0; 39,0)	34,0 (29,0; 40,5)
10 ⁹ кл/л	1,59 (1,32; 1,81)	2,0 (1,65; 2, 53)	1,99 (1,4; 2,6)	2,3 (1,8; 2,6)*	1,9 (1,5; 2,7)
Т-лімфоцити%	51,0 (47,0; 54,0)	42,0 (39,0; 47,5)*	43,38 (40,0; 47,2)*	43,0 (39,0; 45,0)*	41,0 (39,0; 50,0)*
(СД3+) 10 ⁹ кл/л	0,75 (0,57; 0,87)	0,85 (0,71; 1,1)	0,78 (0,72; 0,9)	0,95 (0,72; 1,2)* #	0,77 (0,63; 1,0)
Т-хелпери %	38,0 (35,0; 41,0)	26,0 (24,0; 30,0)*	29,7 (24,8; 32,2)*	27,0 (26,0; 31,0)*	28,0 (22,0; 30,5)*
(СД4+) 10 ⁹ кл/л	0,49 (0,43; 0,64)	0,56 (0,41; 0,7)	0,57 (0,41; 0,61)	0,57 (0,48; 0,81)	0,54 (0,41; 0,67)
Т-цитотокс.%	18,0 (15,5; 21,0)	18,0 (13,5; 25,5)	20,6 (17,9; 23,4)	18,0 (13,0; 21,0)	16,5 (12,0; 21,8)
(СД8+) 10 ⁹ кл/л	0,28 (0,24; 0,37)	0,34 (0,27; 0,48)	0,43 (0,32; 0,63)* °	0,36 (0,28; 0,59)	0,34 (0,25; 0,40) ~
В-лімфоцити%	14,0 (12,0; 17,0)	18,0 (12,5; 21,5)	21,05 (16,4; 22,2)*	19,0 (14,0; 24,0)*	16,0 (10,8; 21,3)
(СД22+) 10 ⁹ кл/л	0,24 (0,20; 0,31)	0,34 (0,23; 0,49)	0,45 (0,33; 0,59)* °	0,41 (0,26; 0,55)* #	0,30 (0,22; 0,43) ~
Т-кілери %	20,0 (14,0; 24,0)	15,0 (11,0; 18,8)*	14,6 (11,5; 19,1)*	13,0 (10,0; 18,0)*	15,5 (10,0; 20,0)
(СД16+) 10 ⁹ кл/л	0,30 (0,20; 0,42)	0,31 (0,22; 0,42)	0,30 (0,21; 0,38)	0,36 (0,18; 0,46)	0,29 (0,20; 0,41)
СД4+/СД8+	1,8 (1,7; 2,2)	1,5 (1,2; 2,0)*	1,4 (1,1; 2,0)*	1,5 (1,4; 2,9)	1,7 (1,3; 2,1) ~
ЦІК од.опт.щ.	3,3 (2,1; 4,7)	3,7 (1,9; 7,0)	8,0 (5,4; 9,6)* °	5,9 (3,8; 9,0)* °	5,7 (4,1; 8,5)* ° ~
Примітка 1. * – p<0,05 – вірогідність різниці показників порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. ° – p<0,05 – вірогідність різниці показників порівняно з групою НАЖХП. Примітка 3. ~ – p<0,05 – вірогідність різниці показників порівняно з групою ХГС. Примітка 4. # – p<0,05 – вірогідність різниці показників груп ТГ та АХП.					

Встановлено збільшення відносного та абсолютного вмісту СД22+ клітин у хворих на АХП та ХГС вказує на активацію гуморальної ланки імунітету, тоді як у хворих на НАЖХП та ТГ це збільшення було невірогідне. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем СД22+ лімфоцитів та тривалістю захворювання ($r=-0,21$, $p<0,05$), віком хворих ($r=-0,21$, $p<0,05$).

Важливе прогностичне значення в перебігу процесу має співвідношення лімфоцитів СД4/СД8 – імунорегуляторний індекс. Порушення (зниження) індексу імунорегуляції встановлено у 59,3% хворих на НАЖХП, у 55,4% – на АХП, у 40,4% – на ТГ та у 76,2% пацієнтів з ХГС.

У 49,1% хворих на НАЖХП, у 60,7% – на АХП, у 73,7% – на ТГ та у 76,2% хворих на ХГС встановлено збільшення вмісту ЦІК. Слід відзначити, що у хворих на АХП рівень ЦІК був вірогідно підвищений в 1,8 раза ($p<0,05$) та в 1,6 раза ($p<0,05$) відносно групи здорових осіб та хворих на НАЖХП, відповідно. У пацієнтів із ТГ рівень ЦІК вірогідно підвищений відносно хворих на НАЖХП (в 1,5 раза, $p<0,05$) та відносно групи здорових осіб (в 1,7 раза, $p<0,05$). У групі хворих на ХГС вміст ЦІК був в 2,4 раза ($p<0,05$) вищий, ніж в групі здорових осіб та в 2,2 раза ($p<0,05$), ніж у групі хворих на НАЖХП.

Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем ЦІК та рівнем цитолітичних ферментів – АЛТ ($r=+0,47$, $p<0,05$) та АСТ ($r=+0,68$, $p<0,01$), рівнем ліпротейдів високої щільності ($r=-0,21$, $p<0,05$), КА ($r=+0,24$, $p<0,01$), метаболічними порушеннями ($r=+0,43$, $p<0,01$). У хворих на ХДЗП вірусної етіології СД4+ клітини стимулюють продукцію антитіл В-лімфоцитами ($r=+0,67$, $p<0,01$) і активують СД8+ Т-клітини ($r=+0,81$, $p<0,01$), специфічні для вірус інфікованих клітин.

Таким чином, враховуючи, що клітинний імунітет здійснюється сенсibilізованими Т-лімфоцитами, а у обстежених груп хворих Т-клітини знижені, можна вважати, що у них імунна відповідь має депресивний характер. Імунна система може бути придушена в результаті інтоксикації організму, а саме, алкоголь ($r=-0,33$, $p<0,05$) та токсичне ураження ($r=-0,34$, $p<0,05$) сприяють зниженню рівня Т-лімфоцитів у обстежених нами хворих на ХДЗП.

Таким чином, у хворих на ХДЗП, незалежно від етіології, вміст СД3 та СД4 лімфоцитів нижчий, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), за відсутності змін вмісту СД8 лімфоцитів ($p > 0,05$), а зниження імунорегуляторного індексу має місце лише при НАЖХП та ХГС ($p < 0,05$). У хворих на НАЖХП, АХП та ХГС рівень СД16 лімфоцитів нижчий, а при АХП рівень СД22 лімфоцитів вищий, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$). Вміст ЦІК є найвищим у хворих на АХП та ТГ, порівняно як зі здоровими особами ($p < 0,05$), так і з хворими на НАЖХП ($p < 0,05$). Встановлені закономірності при НАЖХП підтверджують кореляції між рівнем ЦІК та активністю цитолітичних ферментів: АЛТ ($r = +0,47$; $p < 0,05$) та АСТ ($r = +0,68$; $p < 0,01$).

4.2 Параметри цитокинової регуляції у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічного фактору та їх взаємозв'язок із профіброгенними показниками фіброзу печінки

За результатами нашого дослідження медіана значення рівня ІЛ-6 у сироватці крові хворих на НАЖХП та ТГ вірогідно не відрізнялась від значень групи здорових осіб, але при цьому її рівень підвищений у 21,3% хворих на НАЖХП та у 29,8% хворих на ТГ. Концентрація ІЛ-6 у хворих на АХП була вірогідно вищою в 2,2 рази ($p < 0,05$), в 2,9 рази ($p < 0,05$) та в 2,6 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою здорових осіб, хворих на НАЖХП та ТГ, відповідно (табл. 4.2).

Рівень ІЛ-6 у хворих на ХГС був вірогідно вищий у 2,2 рази ($p < 0,05$) та в 2,8 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою здорових осіб та групою хворих на НАЖХП, відповідно.

Концентрація TNF- α була вірогідно вищою в 3,0 рази ($p < 0,05$) у пацієнтів із НАЖХП, в 4,2 рази ($p < 0,05$) у хворих на АХП та в 2,6 рази ($p < 0,05$) у хворих на ТГ порівняно з групою здорових осіб. Водночас рівень TNF- α був вірогідно вищий у хворих на АХП (в 1,6 рази, $p < 0,05$) порівняно з його рівнем у пацієнтів із ТГ.

Таблиця 4.2 – Показники цитокінового статусу у хворих на ХДЗП, Ме (Q1; Q3)

Показник, один. виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
ІЛ-6, пг/мл	2,4 (0,2;5,2)	1,8 (0,8; 3,85)	5,1 * # (1,8; 8,7)	5,3 * # (2,2; 11,2)	2,05 [§] (0,6; 4,7)
ІЛ-10, пг/мл	7,55 (4,3;13,9)	2,5 * (1,2; 3,9)	6,5 # (1,05; 11,8)	2,7 * (1,6; 4,6)	2,85 * ° (1,05; 4,8)
TNF-α, пг/мл	0,5 (0,1;3,8)	1,5 * (0,3; 3,9)	5,5 * # (1,1; 10,4)	2,1 * ° (0,8; 4,4)	1,3 * ° § (0,1; 2,4)
TNF-α / ІЛ-10	0,07 (0,06; 0,09)	0,73* (0,19; 1,9)	0,80* (0,1; 2,2)	0,76* (0,27; 2,5)	0,33* (0,1; 1,02)
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. # – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою НАЖХП. Примітка 3. ° – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою ХГС. Примітка 4. § – $p < 0,05$ – вірогідність різниці показників груп ТГ та АХП.					

У хворих на ХГС рівень TNF-α був вірогідно вищий в 11,0 разів ($p < 0,05$), в 3,7 раза ($p < 0,05$), в 2,6 раза ($p < 0,05$) та в 4,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою здорових осіб, хворих на НАЖХП, АХП та ТГ, відповідно. Водночас медіана рівня ІЛ-10 у хворих на НАЖХП (в 3,0 рази, $p < 0,05$), АХП (в 2,8 раза, $p < 0,05$) та ТГ (в 2,7 раза, $p < 0,05$) вірогідно знижена порівняно з групою здорових осіб.

У результаті визначення співвідношення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів (TNF-α/ІЛ-10) були встановлені зміни їх балансу в бік прозапальних цитокінів у хворих на ХДЗП порівняно з групою здорових осіб. Ці зміни найбільш виражені у хворих на ХГС та АХП, а саме, збільшення співвідношення TNF-α/ІЛ-10 в 11,4 раза ($p < 0,05$) та 10,9 раза ($p < 0,05$), відповідно. Крім того, у хворих на ХГС та АХП цей коефіцієнт був вищим в 2,4 раза ($p > 0,05$) та в 2,3 раза ($p > 0,05$) порівняно зі значенням у групі ТГ.

У хворих на НАЖХП виявлені позитивні кореляційні взаємозв'язки середнього рівня між рівнем ІЛ-6 та α1-кислого глікопептиду ($r = +0,34$, $p < 0,05$), ФЛ ($r = -0,45$, $p < 0,01$); TNF-α та ЛПВЩ ($r = +0,36$, $p < 0,05$), α1-кислого глікопептиду ($r = +0,38$; $p < 0,05$), СМП ($r = +0,54$, $p < 0,05$), ТАГ ($r = +0,63$, $p < 0,01$).

У хворих на ХДЗП вірусної етіології встановлено зворотній кореляційний зв'язок між ФЛ та $\text{TNF-}\alpha$ ($r=-0,45$, $p<0,05$), ІЛ-6 ($r=-0,51$, $p<0,05$), прямий зв'язок – між рівнем $\text{TNF-}\alpha$ та амілази ($r=+0,67$, $p<0,05$), між ІЛ-6 та ШОЕ ($r=+0,51$, $p<0,05$).

Для хворих на АХП рівень ІЛ-6 також позитивно корелював із рівнем ХС ($r=+0,44$, $p<0,01$), ЛПНЩ ($r=+0,47$; $p<0,01$), що свідчить про їхню спільну участь у запальному процесі та метаболічних розладах. Водночас мала місце зворотна кореляція між СМП та ІЛ-10 ($r=-0,41$; $p<0,05$).

У пацієнтів із ТГ встановлено кореляційні зв'язки між рівнями $\text{TNF-}\alpha$ та ГПв ($r=+0,54$, $p<0,01$); вмістом ІЛ-6 та ФЛ ($r=-0,45$, $p<0,05$); рівнем $\text{TNF-}\alpha/\text{ІЛ-10}$ та ХС ($r=+0,47$, $p<0,01$), вмістом ЛПНЩ ($r=+0,50$, $p<0,01$), ГПв ($r=+0,64$, $p<0,01$), ФЛ ($r=+0,45$, $p<0,01$).

Отже, рівень цитокінів при ХДЗП має значні відмінності: $\text{TNF-}\alpha$ вірогідно перевищує значення групи здорових осіб – при ХГС (в 11,0 разів, $p<0,05$), НАЖХП (в 3,0 рази, $p<0,05$), АХП (в 4,2 раза, $p<0,05$) та ТГ (в 2,6 раза, $p<0,05$). Концентрація ІЛ-6 у хворих на АХП була вірогідно вищою в 2,2 раза ($p<0,05$), в 2,9 раза ($p<0,05$), в 2,6 раза ($p<0,05$) та в 2,1 раза ($p<0,05$) порівняно з групою здорових осіб, групою хворих на НАЖХП, ТГ та ХГС, відповідно. Співвідношення про- та протизапальних цитокінів (коефіцієнт $\text{TNF-}\alpha/\text{ІЛ-10}$) зростає в 11,4 раза ($p<0,05$) у хворих на ХГС, 10,4 раза ($p<0,05$) у хворих на НАЖХП та в 10,9 раза ($p<0,05$) у хворих на АХП порівняно з групою здорових осіб. Підвищений рівень прозапальних цитокінів у крові хворих на ХДЗП не індукує секрецію протизапальних цитокінів, що призводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу та прогресування ХДЗП.

Таким чином, у хворих на ХДЗП з різними етіологічними чинниками зміни параметрів цитокінової регуляції є найбільш вираженими за рахунок збільшення вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-6, $\text{TNF-}\alpha$ та співвідношення $\text{TNF-}\alpha/\text{ІЛ-10}$ порівняно зі здоровими особами ($p<0,05$). У хворих на ХДЗП невірусної етіології рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 нижчий, ніж у здорових осіб ($p<0,05$) та хворих на ХГС за відсутності значущої різниці. Взаємозв'язки змін параметрів цитокінової регуляції з іншими параметрами, що відображають формування фібротичних змін у печінці, підтверджують

кореляційні зв'язки ІЛ-10 при АХП з СМП ($r=-0,41$; $p<0,05$), а при ТГ із рівнем НОМА-ІR ($r=-0,69$; $p<0,05$).

4.3 Стан кишкової мікробіоти у взаємозв'язку з параметрами цитокінової регуляції та профіброгенними показниками у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різного генезу

Дослідження стану мікробіоценозу тонкої кишки було проведено у 201 обстеженого хворого. Встановлено, що зміни у стані мікрофлори тонкої кишки спостерігались у 124 (61,7%) хворих на ХДЗП з найбільшою частотою спостереження в групі пацієнтів із ТГ (73,2%). Найменшу кількість хворих із СНБР відзначено серед обстежених із НАЖХП – 52,1% ($\chi^2=5,03$; $p=0,03$ порівняно з групою НАЖХП) (рис. 4.1).

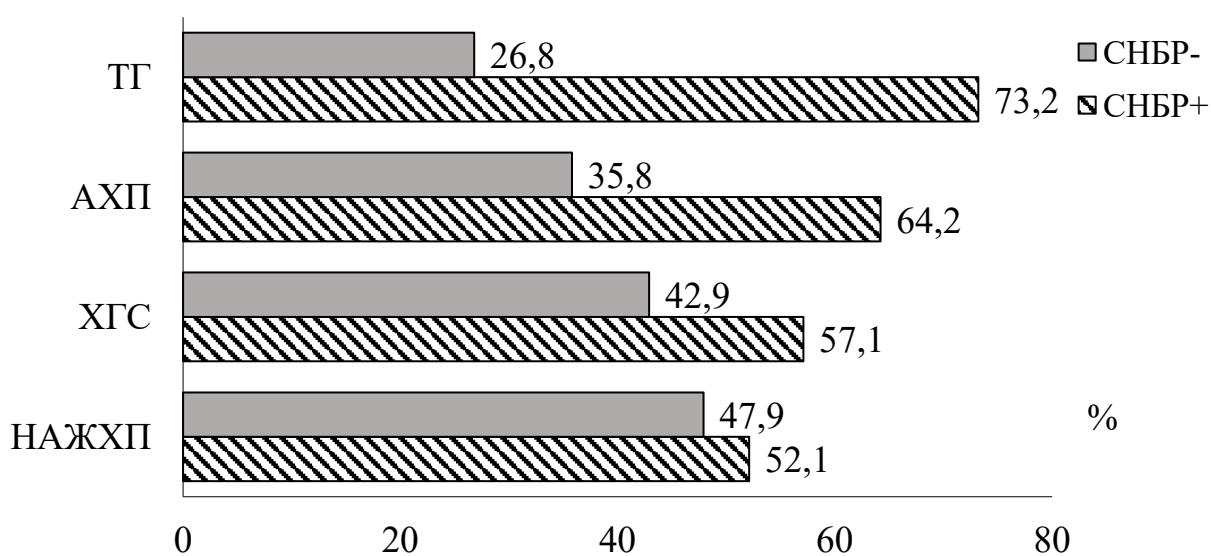


Рисунок 4.1– Частота виявлення СНБР в досліджуваних групах в залежності від етіологічного чинника

Аналіз показників ВДТ із навантаженням глюкозою обстежених хворих продемонстрував, що найбільш виразні зміни концентрації водню у повітрі, що видихується, спостерігались у хворих на ТГ та АХП на відміну від хворих на НАЖХП та ХГС (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Показники ВДТ (ppm) у досліджених хворих ($M \pm m$)

Час виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=71)	ХГС (n=21)	АХП (n=53)	ТГ (n=56)
0 хвилина	5,5±1,8	5,7±0,9	4,9±1,7	7,1±0,9	6,4±0,5
15 хвилина	7,8±2,4	9,9±0,7	9,5±1,6	10,3±1,1	18,6±2,9
30 хвилина	10,8±2,5	10,8±1,1	22,4±1,9	33,5±2,8 ^{* ^ &}	62,4±3,3 ^{* ^ &}
45 хвилина	9,9±1,9	11,3±2,0	17,8±1,9	40,0±4,7 ^{* ^ &}	64,7±3,0 ^{* ^ &}
60 хвилина	4,7±1,6	9,5±1,6	15,1±1,7	29,4±5,6 ^{* ^}	41,8±2,1 ^{* ^ &}
середній показник	7,7±2,0	9,4±1,3	11,5±1,9	28,2±3,0 ^{* ^ &}	38,8±2,4 ^{* ^ &}
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – вірогідна різниця порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. ^ – $p < 0,05$ – вірогідна різниця порівняно з групою НАЖХП. Примітка 3. & – $p < 0,05$ – вірогідна різниця порівняно з групою ХГС.					

У хворих на АХП, ТГ та ХГС спостерігалось вірогідне підвищення концентрації водню на 30-й хв до (33,5±2,8) ppm й (62,4±3,3) ppm, (22,4±1,9) ppm, відповідно, та на 45-й хв до (40,0±4,7) ppm й (64,7±3,0) ppm, (17,8±1,9) ppm, відповідно, на відміну від хворих на НАЖХП, де не було значимого підвищення водню від базального рівня і залишалось на рівні (10,8±1,1) ppm та (11,3±2,0) ppm, відповідно ($p < 0,05$).

З метою визначення ступеня тяжкості СНБР у 124 хворих з виявленим СНБР був проведений порівняльний аналіз, результати якого наведено у таблиці 4.4, з якої видно, що середній рівень виділення водню в усіх групах був вищим порівняно з показниками здорових осіб. У спектрі виявлених порушень у порівняльному аналізі між групами слід зазначити найбільш вірогідне зростання концентрації водню у повітрі, що видихають хворі, на (123,7±13,7) ppm у хворих на ТГ, що підтвердило переважання важкого ступеня СНБР (3 ступінь) у цих хворих.

Таблиця 4.4 – Показники ВДТ (ppm) у хворих з виявленим СНБР (M±m)

Час виміру	НАЖХП (n=37)	ХГС (n=12)	АХП (n=34)	ТГ (n=41)
0 хвилина	7,7±0,9	8,1±1,3	8,8±1,7	15,7±1,7
15 хвилина	18,7±2,1 [^]	19,4±4,1 [^]	54,5±7,7*	40,0±6,4
30 хвилина	22,7±2,7 [^]	38,5±4,9 [^]	89,7±8,5* [^]	111,7±10,5
45 хвилина	39,7±3,5 [^]	41,6±6,1 [^]	95,2±11,0* [^]	123,7±13,7
60 хвилина	17,9±1,6 [^]	22,4±3,3 [^]	42,7±6,4* [^]	87,5±7,7
середній показник	21,3±2,2 [^]	37,1±4,4 [^]	58,2±7,1*	75,7±8,0
Примітка 1. [^] – p<0,01 – вірогідна різниця порівняно з групою ТГ. Примітка 2. * – p<0,01 – вірогідна різниця показників груп НАЖХП та АХП.				

При проведенні порівняльного аналізу між нозологіями, цей показник був вірогідно меншим у хворих на НАЖХП та ХГС – (39,7±3,5) ppm (p<0,01) та (41,6±6,1) ppm (p<0,01), відповідно, що свідчило про легкий перебіг (1 ступінь) СНБР. Різке підвищення рівня градієнту водню на (89,7±8,5) ppm від вихідного рівня у перші 30 хвилин дослідження у хворих з алкогольним чинником хвороби підтвердило переважання середнього ступеня тяжкості (2 ступінь), (рис. 4.2).

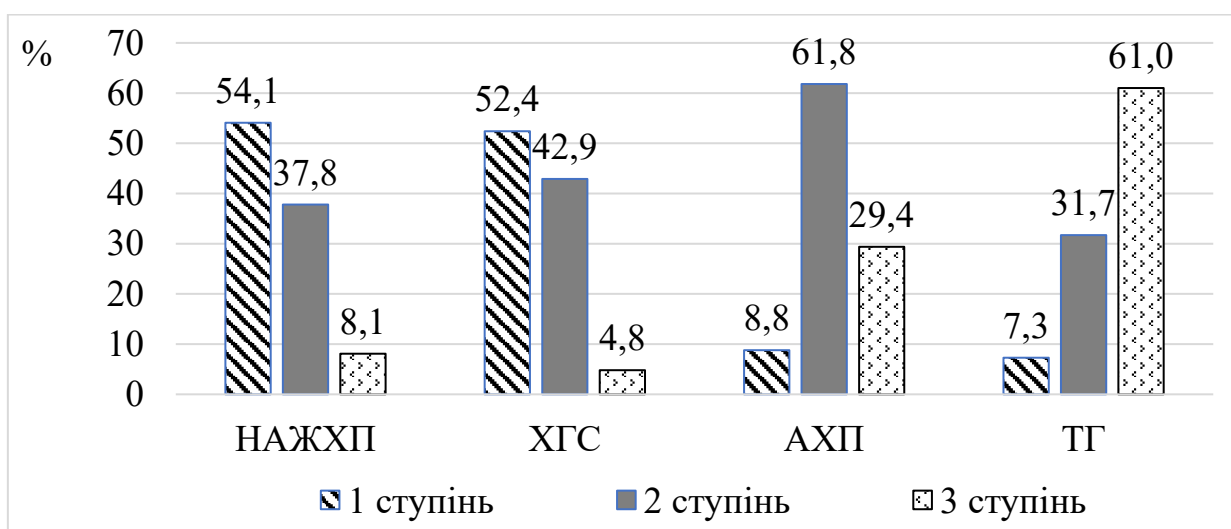


Рисунок 4.2 – Частота виявлення ступеня тяжкості у досліджених хворих із виявленим СНБР

При НАЖХП наявність СНБР асоціюється зі зниженням об'ємної швидкості кровотоку у воротній вені ($r=-0,61$, $p<0,05$) та зменшенням хелперів у сироватці крові CD4+ ($r=-0,34$, $p<0,01$) на фоні надмірної кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8+ ($r=+0,36$, $p<0,001$), що свідчить про вплив мікробіотичних порушень на стан імунної системи.

У хворих на ХГС встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем водню за результатом ВДТ та вмістом ГГТП ($r=+0,54$, $p<0,01$). Також при ХГС спостерігається зворотній взаємозв'язок із рівнем інсуліну ($r=-0,48$, $p<0,05$).

При АХП у хворих виявлення СНБР асоціюється зі збільшенням дистального затухання ультразвуку ($r=+0,65$, $p<0,05$) та підвищенням рівня ГАГ ($r=+0,38$, $p<0,05$).

У групі хворих на ТГ встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем водню за даними ВДТ та вмістом СМП ($r=+0,60$, $p<0,05$), рівнем лужної фосфатази ($r=+0,52$, $p<0,05$).

Отже, алкогольний та токсичний чинники ураження печінки значно впливають на збільшення кількості хворих із порушеною мікробіотою в тонкому кишківнику (до 64,2% хворих на АХП та до 73,2% хворих на ТГ).

Таким чином, у хворих на АХП та ТГ порушення стану кишкової мікробіоти є найбільш вираженим як порівняно зі здоровими особами ($p<0,05$), так і порівняно з хворими на НАЖХП ($p<0,05$) та ХГС ($p<0,05$). За наявності СНБР ступінь його виразності є найвищим за рівнем підвищення концентрації водню у хворих на АХП, починаючи з 15 хвилини ($p<0,05$) та при ТГ, починаючи з 30 хвилини ($p<0,05$). Взаємозв'язок ступеня виразності СНБР із порушеннями клітинного імунітету підтверджує у хворих на НАЖХП його кореляція з кількістю CD4+-лімфоцитів ($r=-0,34$, $p<0,01$) крові. Взаємозв'язок ступеня виразності СНБР із виразністю стеатозу та фіброзу печінки підтверджує у хворих на АХП його кореляція із показниками дистального затухання ультразвуку ($r=+0,65$, $p<0,05$) та ГАГ ($r=+0,38$, $p<0,05$).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [294, 295, 304, 307, 310, 311, 312, 314, 316, 326, 327, 328, 333, 340, 341].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ, МАКРОСТРУКТУРНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ПАРАМЕТРІВ ЕЛАСТОГРАФІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ІНФОРМАТИВНОСТІ СИРОВАТКОВИХ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕТІОЛОГІЧНОГО ЧИННИКА

5.1 Морфологічні та морфометричні зміни в печінці у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології

Для розвитку НАЖХП був однаково характерний стеатоз 1, 2 та 3-го ступеня вираженості (у той час, як у групах АХП та ХГС переважав стеатоз 1-го ступеня), при цьому мікроезикалярний стеатоз у хворих на НАЖХП не спостерігався (порівняно з 25,0% при АХП та 7,1% при ХГС), (рис. 5.1).

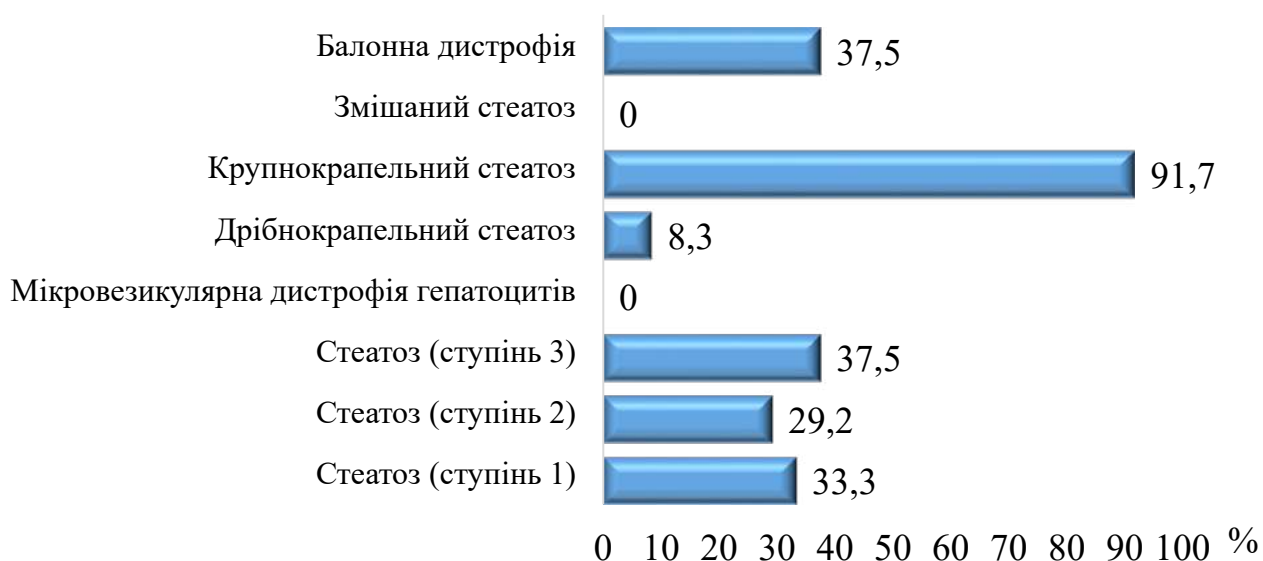


Рисунок 5.1 – Розподіл досліджуваних випадків НАЖХП за гістологічними показниками прогресування стеатозу

Відсутність мікроезикалярної жирової дистрофії в досліджуваній групі може пояснюватись тим, що для хворих на НАЖХП була найбільш характерна крупнокрапельна жирова дистрофія, на тлі якої дрібні ліпідні краплі можуть бути непомітними при рутинному морфологічному дослідженні (рис. 5.2).

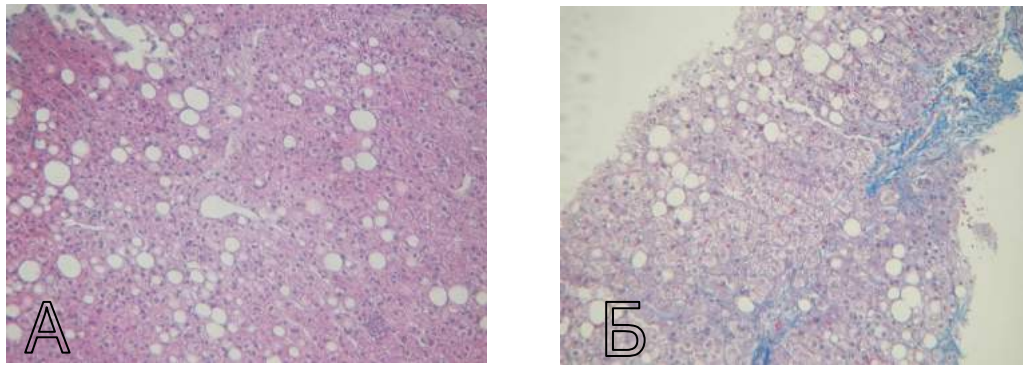


Рисунок 5.2 – Крупнокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів, характерна для групи НАЖХП. Хронічний стеатоз із портальним фіброзом без септ (А) порівняно з пізнішими стадіями фіброзу (Б). Забарвлення за Маллорі в мод. Слінченка, зб. х 200

Типова морфологічна картина у хворих на НАЖХП становила собою осередки крупнокрапельної жирової дистрофії на тлі відсутності фіброзу або тонких фіброзних септ та незначного накопичення клітин запалення.

На мікроструктурному рівні група НАЖХП характеризувалася наявністю великих жирових крапель у цитоплазмі гепатоцитів, що збігалось з діагнозом крупнокрапельної розповсюдженої жирової дистрофії при рутинному морфологічному дослідженні. За допомогою методики напівтонких зрізів були локалізовані ліпідні включення темно-бурштинового кольору, які рівномірно заповнювали всю цитоплазму гепатоцитів (рис. 5.3).

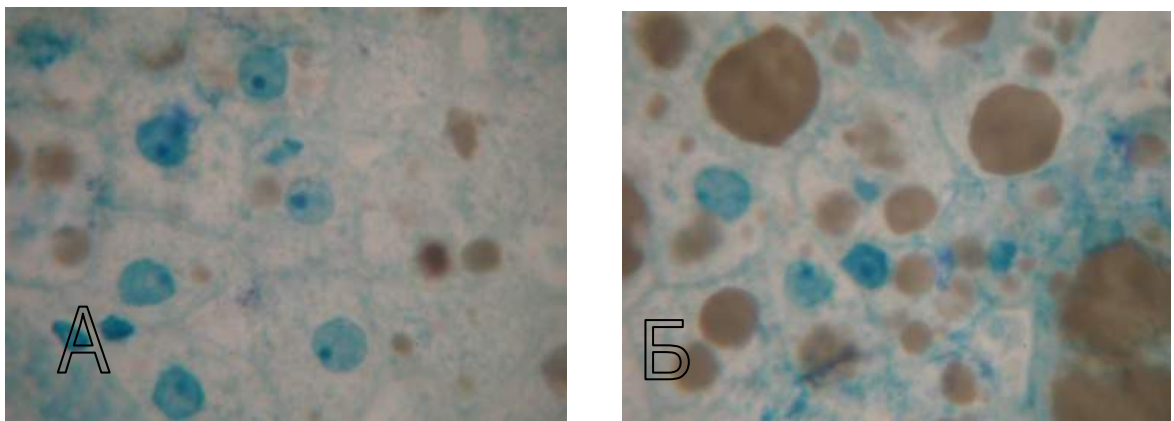


Рисунок 5.3 – Напівтонкий зріз печінки хворого з НАЖХП.

Фарбування толуїдиновим синім. А) Гомогенність ліпідних крапель, відсутність включень. Б) Крупнокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів

У більшості гепатоцитів та клітин Купфера спостерігалася мікровезикуляція. Середній об'єм жирових включень у зірчастих клітинах становив $10,32 \text{ мкм}^2$. У синусоїдах спостерігалась незначна кількість дрібних лімфоцитів. Середній об'єм діаметра синусоїдів складав $(5,07 \pm 1,89) \text{ мкм}^2$. Середній об'єм ядер гепатоцитів складав $(28,62 \pm 4,24) \text{ мкм}^2$, а ЯЦВ дорівнювало $(0,12 \pm 0,09) \text{ мкм}^2$.

В одному випадку виявлено накопичення жовчного пігменту в гепатоцитах хворого на НАЖХП, без попереднього встановлення холестазу на рівні рутинного мікроскопічного спостереження (рис. 5.4), що підтверджує важливість використання напівтонких зрізів як інструменту підвищення точності гістологічної діагностики.

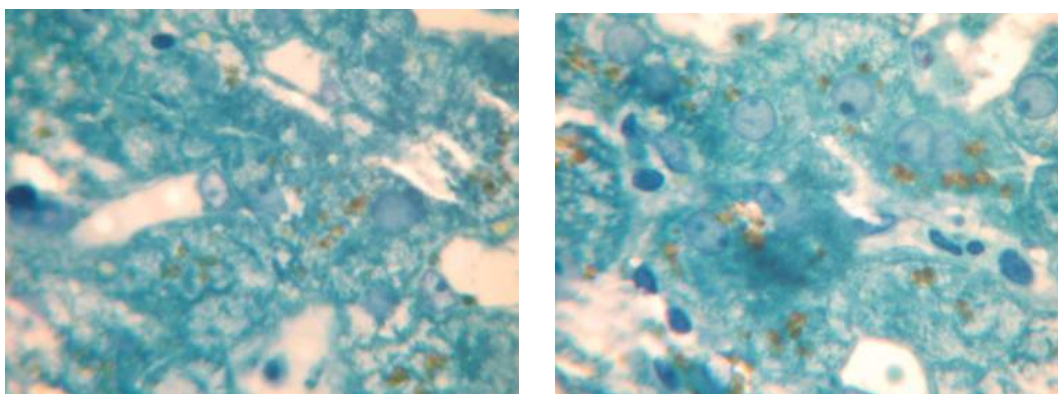


Рисунок 5.4 – Напівтонкий зріз печінки хворого з НАЖХП.

Мікроструктурні ознаки холестазу: накопичення жовчного пігменту у вигляді крихт та ямок у цитоплазмі гепатоцитів.

Фарбування толуїдиновим синім. 36×1000

У більшості випадків (75,0%) відзначалася білкова дистрофія різного ступеня вираженості, яка залучала регіони від декількох клітин до обширних зливних полів. Прогресування процесу до розвитку балонної дистрофії відзначалося у 20,8%. Крім того, в 33,3% всіх випадків на тлі поширеної вакуолярної дистрофії гепатоцитів відзначалися внутрішньочасточкові фокуси некрозу (рис. 5.5).

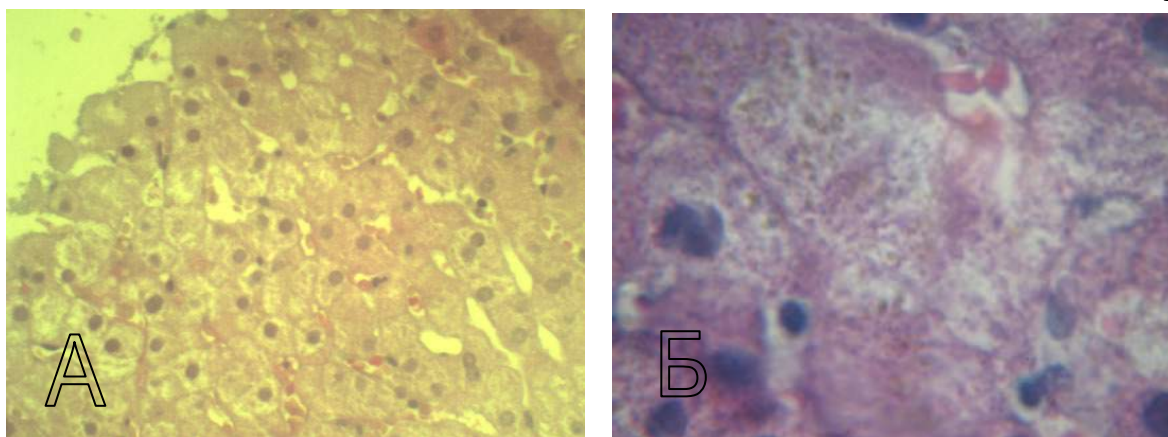


Рисунок 5.5 – Поширена білкова дистрофія, точкові інтрачасточкові некрози. Руйнування жовчних протоків, відкладення жовчного пігменту, ознаки обструктивного гепатиту. Забарвлення гематоксилином та еозином.

3б. x200 (А) та x400 (Б)

На тлі поширеної білкової дистрофії та осередкового стеатозу інтраклітинний холестаз у групі НАЖХП спостерігався в 37,5% випадків (порівняно з 7,1% випадків у хворих на ХГС та 12,5% випадків – АХП). При цьому спостерігалось відмежування гепатоцитів з холестазом, які займали до 30,0% біоптату та були часто локалізовані в ділянці, прилягаючи до фіброзних септ та осередків жирової дистрофії. Співіснування ж ліпідних крапель та жовчного пігменту спостерігалось лише в деяких випадках, на тлі порушення балкової будови за рахунок набряку і поширеної крупнокрапельної жирової дистрофії.

З метою об'єктивізації результатів було проведене послідовне морфометричне дослідження біоптатів із підрахунком індексу фіброзу (відношення площі фіброзної тканини до загальної площі біоптату), індексу стеатозу (кількість гепатоцитів у стані жирової дистрофії на 100 клітин) та кількості апоптотично змінених клітин у 5-ти послідовних великих полях зору. Індекс стеатозу в групі НАЖХП був найвищий – $(0,36 \pm 0,11)$, що підтверджує дані морфологічного дослідження щодо розповсюдженості жирової дистрофії. У той же час, індекс фіброзу був найменшим та склав $(0,04 \pm 0,01)$ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Розподіл досліджуваних випадків у групі з НАЖХП за морфологічними показниками прогресування стеатозу та стеатогепатиту

Апоптоз гепатоцитів, %	відсутній	45,8
	1-5 на п.з.	12,5
	5-12 на п.з.	41,7
	>12 на п.з.	0
Індекс стеатозу	$M \pm m$	$0,36 \pm 0,11$
Індекс фіброзу	$M \pm m$	$0,04 \pm 0,01$

У біоптатах печінки, отриманих у хворих на ХГС, достовірно частіше спостерігалась дрібнокрапельна жирова дистрофія (38,1% порівняно з НАЖХП – 8,3% та АХП – 25,0%), у той час, як крупнокрапельна – достовірно частіше спостерігалась у пацієнтів з НАЖХП (87,5% порівняно з 38,1% – у хворих на ХГС та 12,5% – АХП).

Розподіл досліджуваних випадків в групі ХГС за гістологічними показниками прогресування стеатозу поданий на рисунку 5.6.

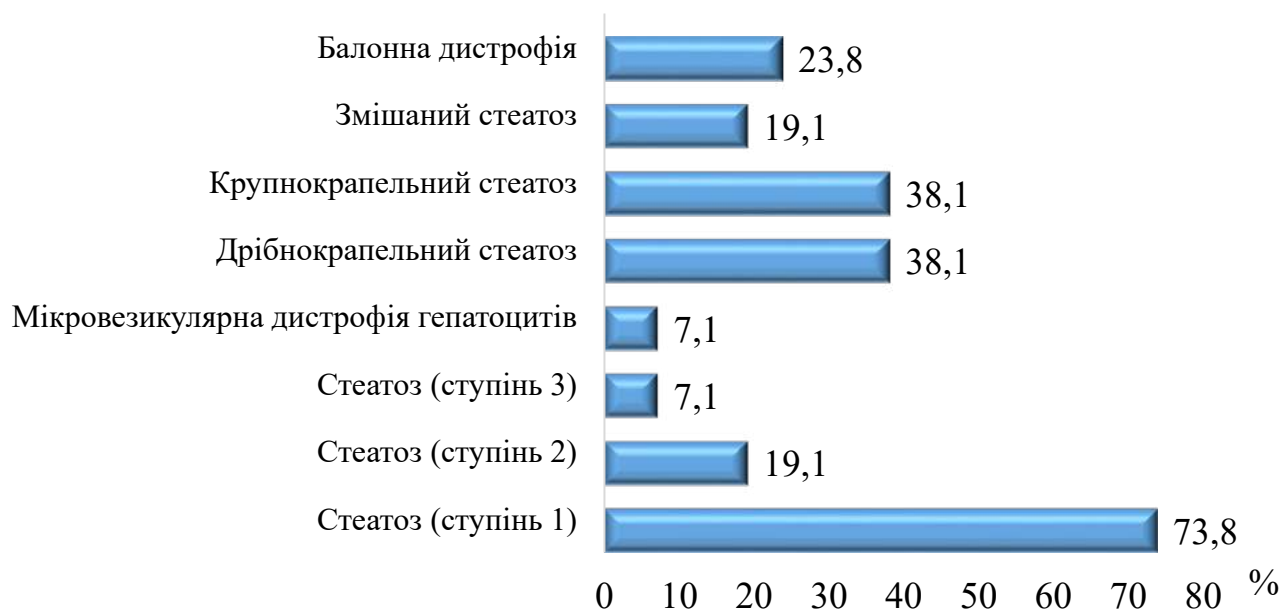


Рисунок 5.6 – Розподіл досліджуваних випадків у групі з ХГС за гістологічними показниками прогресування стеатозу

Для хворих на ХГС була характерна жирова дистрофія, яка найчастіше супроводжувала помірне фіброзування та в більшості випадків являла собою осередки дрібнокрапельного або змішаного стеатозу, що розташовані всередині часточок і не зачіпають прикордонну пластинку (рис. 5.7). У деяких випадках дрібнокрапельну дистрофію доповнював також фокальний крупнокрапельний стеатоз (38,1%) або мікроезизикулярна жирова дистрофія (7,1%).

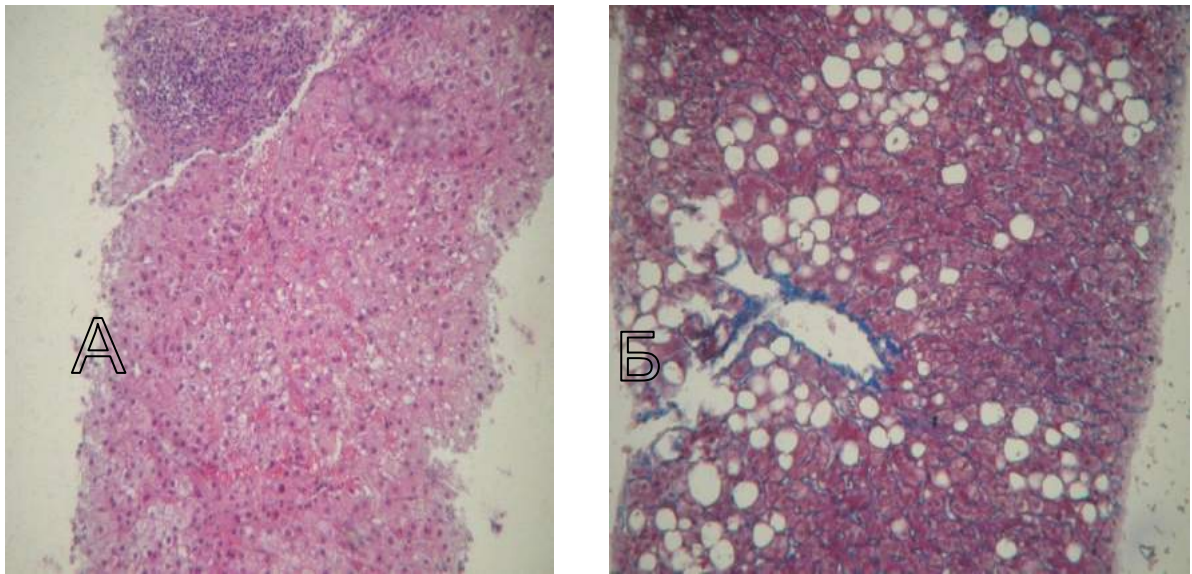


Рисунок 5.7 – Розвиток жирової дистрофії при гепатиті, асоційованому з вірусом «С». А) Стадія F3 за Metavir. Дрібнокрапельна розсіяна жирова дистрофія гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. Х100;
Б) Стадія F2 за Metavir. Фокус накопичення крупних жирових крапель. Забарвлення за Маллорі-Слінченко. Зб. х200

Локалізація ліпідних крапель у часточці також може бути відмінною рисою перебігу стеатозу печінки. Так, у більшості випадків групи НАЖХП ліпідні краплі були розташовані хаотично (45,8%) або дифузно (45,8%), тоді як для частини випадків у групі ХГС було характерне розташування крапель по краю печінкової часточки (рис. 5.8).

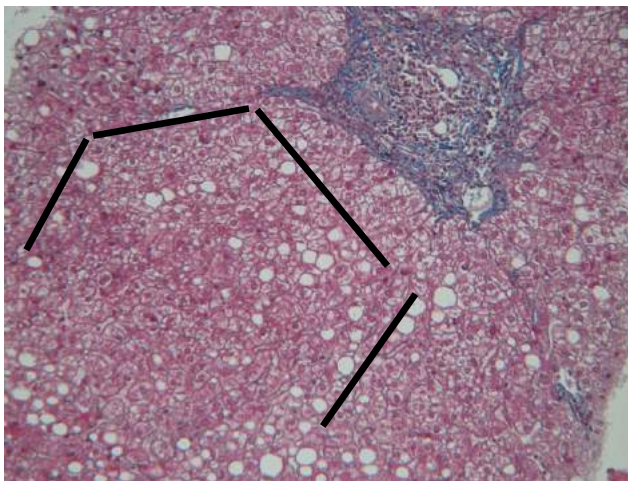


Рисунок 5.8 – Локалізація ліпідних крапель. По краю печінкової часточки у хворого на ХГС. Забарвлення за Маллорі в мод. Слінченка, зб. x200

В інших випадках ліпідні краплі були локалізовані групами ближче до центральної вени. На противагу цьому, для групи АХП найбільш характерне було хаотичне розташування крапель, особливо на тлі інтрачасточкової інфільтрації (рис. 5.9).

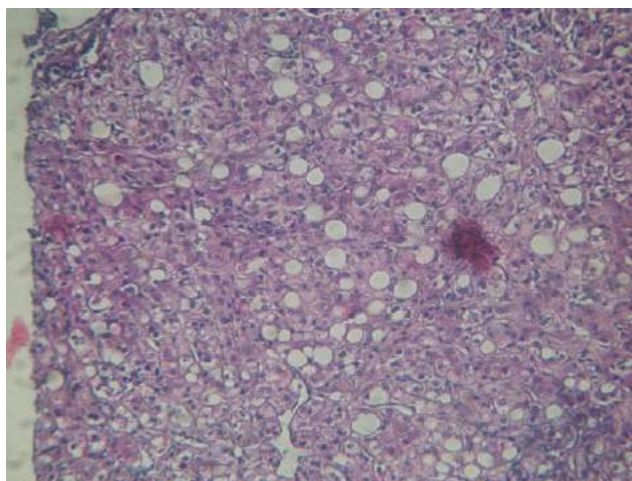


Рисунок 5.9 – Локалізація ліпідних крапель. Хаотично по часточці у хворого на АХП. Забарвлення за Маллорі в мод. Слінченка, зб. x200

Згідно з результатами морфометричного дослідження (табл. 5.2) в групі хворих на ХГС було зафіксовано найбільш значні коливання індексу стеатозу з середнім значенням $(0,23 \pm 0,09)\%$, тоді як індекс фіброзу склав $(0,08 \pm 0,06)\%$.

Таблиця 5.2 – Розподіл випадків у групі хворих на ХГС за морфологічними показниками прогресування стеатозу та стеатогепатиту

Апоптоз гепатоцитів, %	відсутній	43,75
	1-5 на п.з.	31,25
	5-12 на п.з.	18,75
	>12 на п.з.	6,25
Індекс стеатозу	M±m	0,23±0,09*
Індекс фіброзу	M±m	0,08±0,06*

Аналіз біоптатів за допомогою методики напівтонких зрізів показав, що в групі ХГС кількість ліпидоутримувальних зірчастих клітин, підрахованих у 5 послідовних полях зору, становила від 0 до 5 та відрізнялася залежно від стадії фіброзу печінки: при відсутності фіброзної тканини та на перших етапах розвитку фіброзу (F1) кількість виявлених ліпоцитів становила 3-4 клітини з чітко визначеним контуром та наявністю групи ліпідних крапель, тоді як при пізніх стадіях фіброзу кількість виявлених ліпоцитів зменшувалася до 1-3 клітин. У хворих на ХГС встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між стадією фіброзу та кількістю виявлених зірчастих клітин на світлооптичному рівні ($r=-0,48$, $p<0,05$), тоді як у групі НАЖХП таких зв'язків виявлено не було. Крім того, група ХГС характеризувалася в першу чергу гетерогенністю складу ліпідних крапель та гетерогенністю їх розміру. Так, за допомогою методики напівтонких зрізів були локалізовані ліпідні краплі янтарного кольору, дрібні та середні ліпідні краплі бурого кольору та дуже дрібні прозорі краплі, які рівномірно заповнювали цитоплазму гепатоцитів (рис. 5.10А).

Дрібні ліпідні включення в групі ХГС локалізувалися також і на васкулярній поверхні гепатоцитів (рис. 5.10Б). У ліпідних краплях великого розміру спостерігалась інкрустація ліпідами більш високої щільності з характерним темним кольором. Зірчасті клітини також мали ліпідні включення бурштинового кольору. Середній об'єм жирових включень у

клітинах становив $(24,56 \pm 3,19)$ мкм².

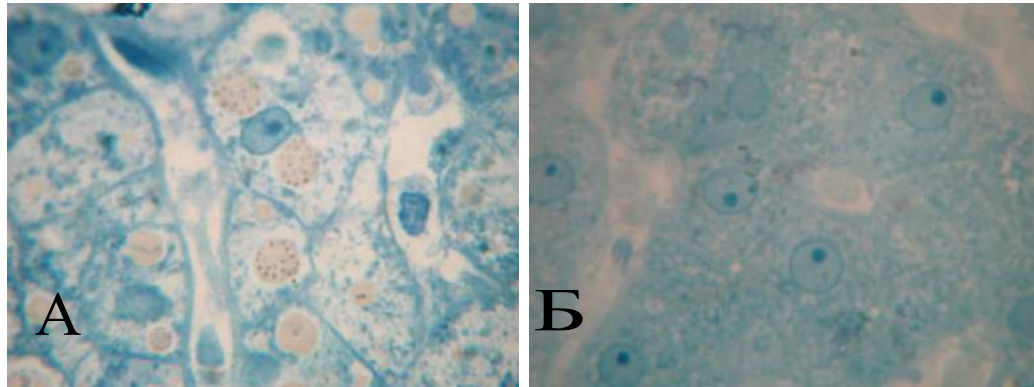


Рисунок 5.10 – Напівтонкий зріз печінки хворого на ХГС.

А) Гетерогенність ліпідних крапель, інкрустація ліпідних включень ліпідами високої щільності. Б) Одноядерні гепатоцити з одним ядерцем. Фарбування толуїдиновим синім. 36.x1000

Гепатоцити були переважно одноядерними з одним ядерцем, в якому спостерігалися глибоки гетерохроматину. Середня площа ядра гепатоцитів становила $(34,70 \pm 4,68)$ мкм², а коефіцієнт ЯЦВ – $(0,14 \pm 0,01)$ мкм². У синусоїдах спостерігались групи дрібних лімфоцитів, частина яких щільно прилягає до ендотеліальних клітин. Середній діаметр синусоїдів становив $(7,46 \pm 1,44)$ мкм².

Середня площа ядра гепатоцитів, хоча і продемонструвала тенденцію до збільшення при ХГС $(34,7 \pm 4,68)$ мкм² порівняно з $(28,62 \pm 4,24)$ мкм² при НАЖХП), але статистична обробка результатів не виявила достовірної розбіжності ($p > 0,05$), що може пояснюватись як невеликою кількістю вибірки, так і більш складними механізмами регуляції при ХГС із розвитком жирової дистрофії гепатоцитів.

Достовірна різниця між досліджуваними групами проявлялася в частоті виявлення адгезії лімфоцитів та нейтрофільних лейкоцитів у синусоїдах (рис. 5.11).

У досліджуваних препаратах напівтонких зрізів паренхіми печінки хворих на ХГС адгезія нейтрофільних лейкоцитів у синусоїдах була виявлена

в 31,0% випадків, а адгезія лімфоцитів – у 73,8%, тоді як у групі хворих на НАЖХП адгезія нейтрофільних лейкоцитів була виявлена в 8,3% випадків, а адгезія лімфоцитів – в 25,0%.

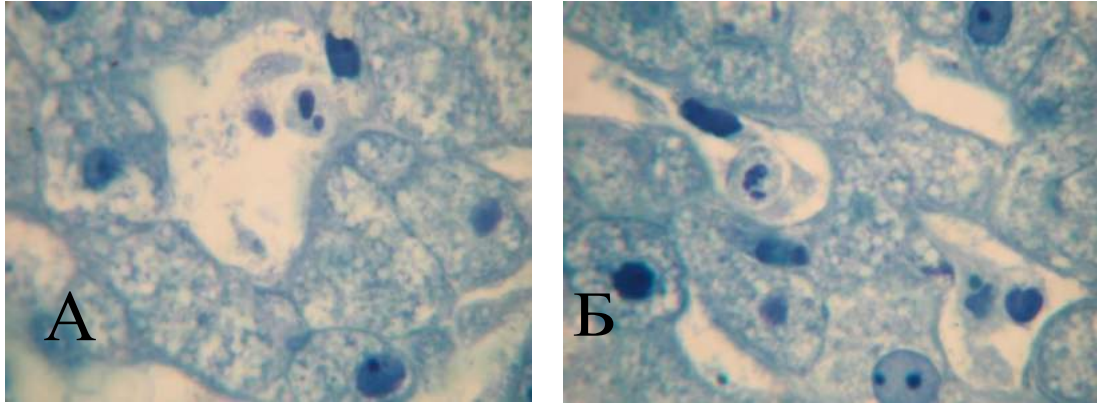


Рисунок 5.11 – Печінка хворого на ХГС. Стадія фіброзу F2. А) Адгезія лімфоциту в синусоїді. Б) Адгезія нейтрофільного лейкоциту в синусоїді.

Напівтонкі зрізи печінки. Фарбування толуїдиновим синім. 3б.х1000

Для виявлення проліферуючих клітин у печінці використовували антитіла до ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA). Підраховувалася відносна площа PCNA-позитивних клітин до загальної кількості клітин. Якщо доля PCNA-позитивних клітин не перевищувала 15,0%, то активність регенерації розцінювалася, як низька; якщо доля PCNA-позитивних клітин становила від 15,0% до 50% – активність регенерації вважалася помірною, а якщо перевищувала 50,0% – високою.

У випадку відсутності фіброзних змін печінки (стадія F0 за Metavir) спостерігалася помірна інфільтрація портальних трактів та поодинокі лімфоїдні фолікули. Будову печінки було збережено, відносна кількість клітин, у яких спостерігалась транслокація PCNA у ядро, склала 13,8% (рис. 5.12А), що інтерпретувалося нами як низька активність регенерації. У 3 випадках, коли морфологічне дослідження показало наявність перипортального фіброзу без септ (стадія F1 за Metavir) та помірну активність гепатиту, активність регенерації також була низькою. В одному з цих випадків,

на тлі вираженої жирової дистрофії, спостерігалась майже повна відсутність PCNA-позитивних клітин.

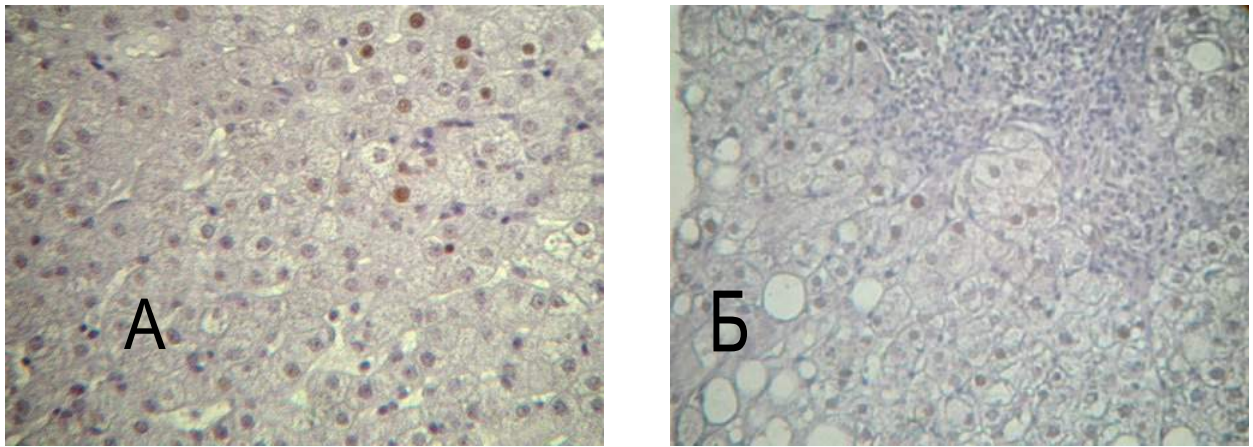


Рисунок 5.12 – Печінка хворого на ХГС. PCNA виявляється в ядрах гепатоцитів; низька активність регенерації (А), помірна активність регенерації (Б). Непряма імунопероксидазна реакція. Фарбування гематоксиліном, зб. $\times 100$

У 21,4% хворих, у яких при морфологічному дослідженні було виявлено перипортальний фіброз із поодинокими неповними септами (стадія F2 за Metavir) та помірну активність гепатиту (рис. 5.12Б), відносна площа PCNA-позитивних клітин у всіх випадках відповідала помірній активності регенерації. Клітини, з транслокацією PCNA до ядра, здебільшого були розташовані розсіяно по часточках, поряд з незміненими гепатоцитами та групами в ділянці портальних трактів. Хоча в цих випадках спостерігалась крупно- та дрібнокрапельна осередкова жирова дистрофія, але серед клітин з ліпідними включеннями PCNA-позитивних клітин нами не виявлено. У 21,4% випадків подальшого прогресування фіброзу печінки, коли спостерігалися численні портальні септи (стадія F3 за Metavir), ставала помітною різниця в регенераторній активності. Так, у двох випадках на тлі помірної та вираженої активності гепатиту, серед великої кількості гепатоцитів у стані білкової дистрофії, зустрічалися поодинокі PCNA-позитивні клітини (рис. 5.13А), у тому числі в ділянці портальних трактів при наявності проліферації жовчних протоків.

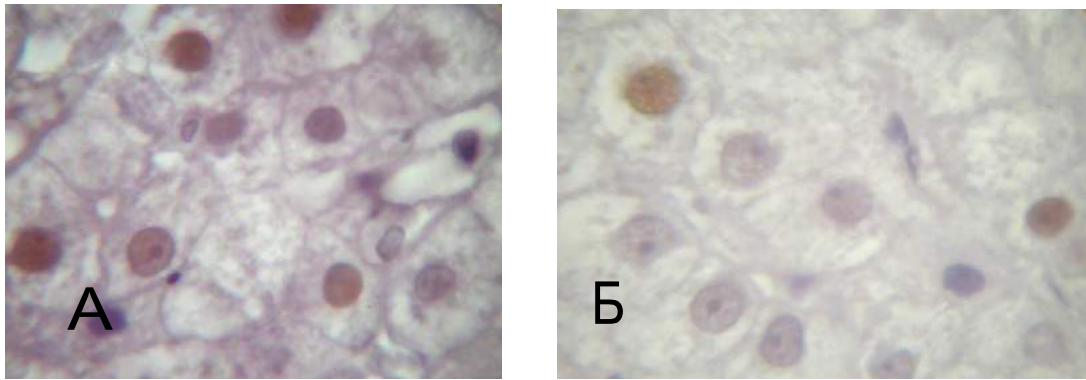


Рисунок 5.13 – Печінка хворого на ХГС: А) PCNA в деяких ядрах. Б) PCNA в усіх ядрах гепатоцитів. Непряма імунопероксидазна реакція. Фарбування гематоксиліном, зб. x400

У третьому випадку – навпаки, клітини з транслокацією PCNA до ядра були домінуючими та їх відносна кількість складала 59,3% (рис. 5.13Б).

Утворення фіброзних септ супроводжувалося високою активністю гепатиту, з порушенням цілісності прикордонної платівки та фокальними некрозами гепатоцитів (рис. 5.14А).

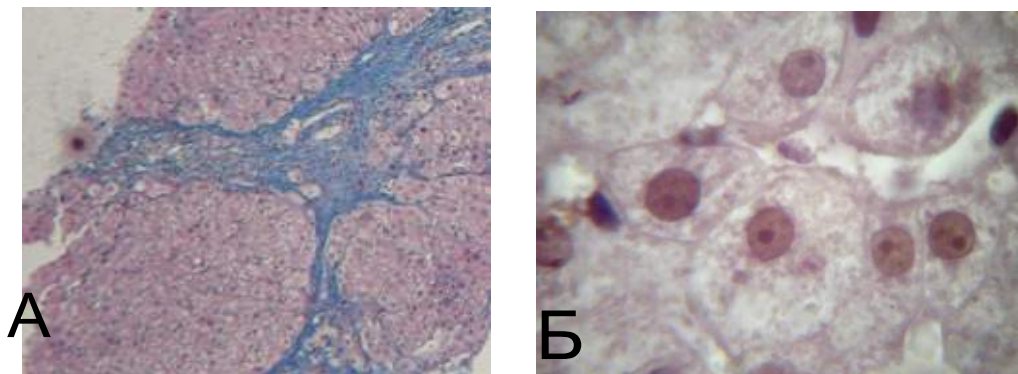


Рисунок 5.14 – Печінка хворого на ХГС. А) Стадія фіброзу 2. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченко, зб. x200. Б) PCNA виявляється в ядрах гепатоцитів. Непряма імунопероксидазна реакція. Фарбування гематоксиліном, зб. x100

При цьому позитивна експресія PCNA спостерігалася в ядрах більшості гепатоцитів, як в перипортальній зоні, так і в середині часточок або псевдо-часточок (рис. 5.14Б).

Варто відзначити, що транслокація PCNA до ядра часто відзначалася нами в клітинах, які перебували у стані вираженої білкової дистрофії, але ніколи – у клітинах, що знаходилися у стані жирової дистрофії.

Типова морфологічна картина в групі АХП характеризувалася в першу чергу значною дезорганізацією ліпідних включень та помітними змінами гістологічної будови за рахунок запалення та гідропічної дистрофії гепатоцитів. Стеатоз 1 ступеня зустрічався в 62,5%, 2 ступеня в 25,0%, а 3 – в 12,5% випадків, при цьому мікроезичулярна жирова дистрофія супроводжувала макроезичулярну в чверті випадків, а балонна дистрофія доповнювала жирову в 62,5% випадків (рис. 5.15).

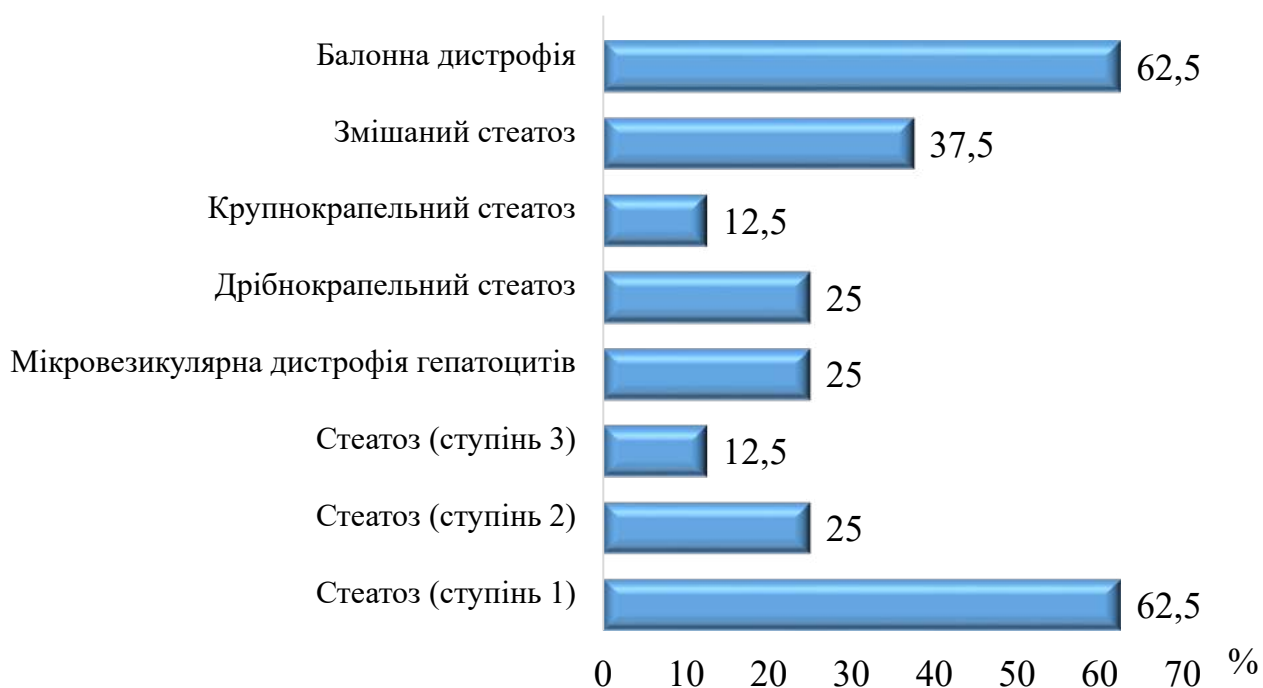


Рисунок 5.15 – Розподіл досліджуваних випадків АХП за гістологічними показниками прогресування стеатозу

Домінуючою морфологічною формою жирової дистрофії був змішаний стеатоз (крупно- та дрібнокрапельний у межах одного біоптату); ізольований дрібнокрапельний стеатоз виявлявся в 25,0% випадків, а ізольований крупнокрапельний – у 12,5% (рис. 5.16).

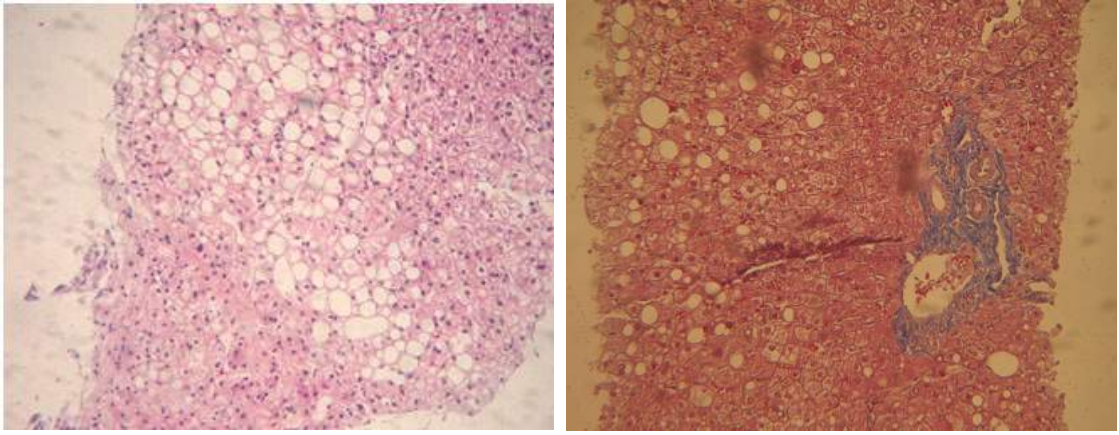


Рисунок 5.16 – Розвиток жирової дистрофії АХП. А) На тлі поширеної білкової дистрофії осередки крупно-середньокрапельного стеатозу займають до 30,0% біоптату. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. x200; Б) Виразене фіброзування в ділянці портальних трактів, проліферація жовчних проток, змішаний стеатоз. Фарбування за Маллорі в мод. Слінченка, зб. x200

Деякі труднощі при гістологічному дослідженні спостерігалися при визначенні диференціації балонної дистрофії гепатоцитів, яка достовірно частіше зустрічалася у хворих на АХП з крупнокрапельною жировою дистрофією, а також виділення гепатоцитів у стані балонної дистрофії на тлі розповсюдженої крупнокрапельної жирової дистрофії (рис. 5.17).

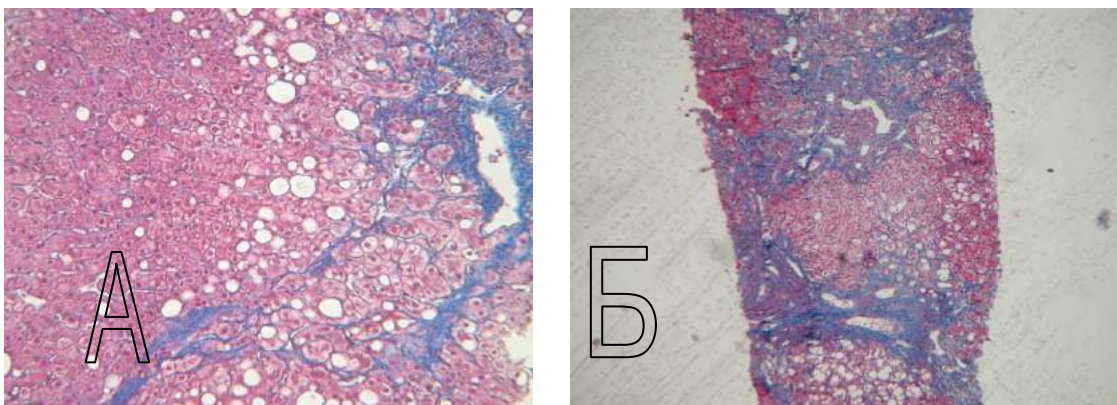


Рисунок 5.17 – А) Балонна дистрофія у порівнянні з крупнокрапельною жировою дистрофією. Б) Поширена білкова дистрофія, балонна дистрофія гепатоцитів, точкові інтрачасточкові некрози. Фарбування за Маллорі в мод. Слінченка, зб. x200

Група АХП достовірно відрізнялася від групи НАЖХП за індексом фіброзу ($0,13 \pm 0,013$) та стеатозу ($0,23 \pm 0,15$), при цьому ці показники в даній групі були найвищими (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Розподіл досліджуваних випадків АХП за морфологічними показниками прогресування стеатозу та стеатогепатиту

Апоптоз гепатоцитів, %	Відсутній	50,00
	1-5 на п.з.	12,50
	5-12 на п.з.	25,00
	>12 на п.з.	12,50
Індекс стеатозу	$M \pm m$	$0,23 \pm 0,15$
Індекс фіброзу	$M \pm m$	$0,13 \pm 0,01$

Розподіл всіх випадків за ступенем активності та стадією фіброзу (згідно з Metavir) подано в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Розподіл випадків в залежності від стадії гепатиту за Metavir, (%)

Показник		НАЖХП (n=24)	ХГС (n=42)	АХП (n=8)	ТГ (n=1)
Ступінь активності	0	0	0	0	0
	1	54,2	42,9	12,5	100,0
	2	45,8	50,0	75,0	0
	3	0	7,1	12,5	0
Стадія фіброзу	0	25,0	16,7	12,5	0
	1	58,4	28,5	25,0	100,0
	2	16,6	23,8	0	0
	3	0	31,0*	37,5*	0
	4	0	0	25,0	0
Примітка. * – $p < 0,01$ – вірогідність різниці з групою НАЖХП.					

Як видно з таблиці 5.4, для хворих на НАЖХП найбільш характерними були початкові ознаки фіброзування та активності гепатиту від незначної до помірної (рис. 5.18А), для групи ХГС – септування та широкий спектр активності від незначної до вираженої (рис. 5.18Б), для пацієнтів з АХП – багаточисленні фіброзні септи та помірна активність гепатиту (рис. 5.18В). Група ТГ була представлена лише одним випадком (перипортальний фіброз, незначна активність, (рис. 5.18Г)).

Проаналізований окремо випадок токсичного медикаментозного гепатиту характеризувався наявністю вираженої білкової дистрофії, набряку гепатоцитів та гетерогенністю ліпідних крапель, невпорядкованістю їх локалізації, наявністю дрібних некрозів (центролобулярно).

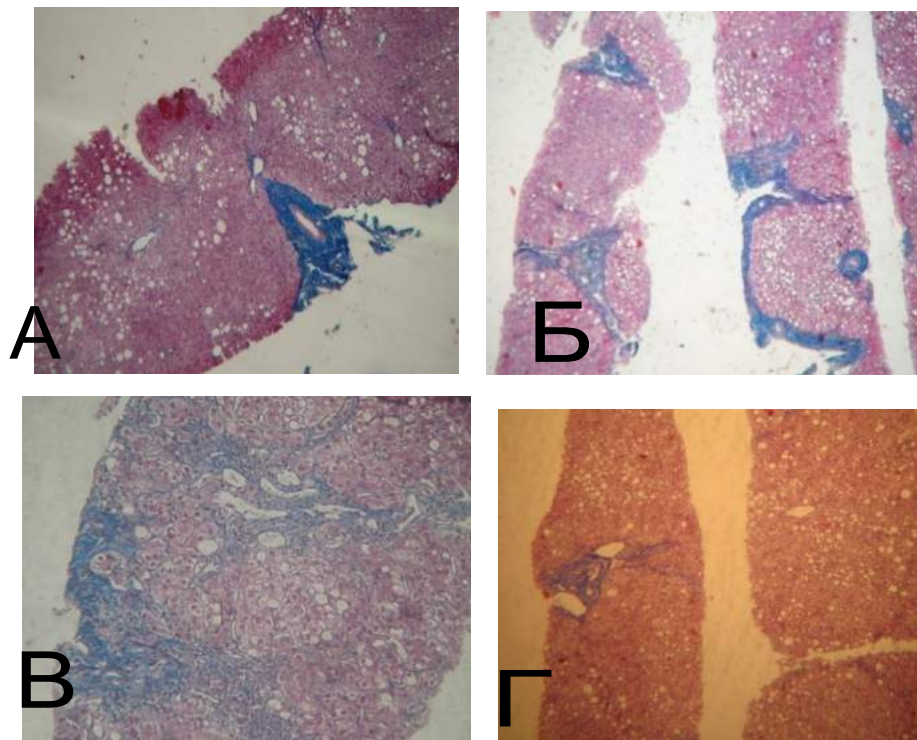


Рисунок 5.18 – Характерні випадки для окремих досліджуваних груп. Фарбування за Маллорі в мод. Слінченка. А) Перипортальний фіброз без септ (F1 за Metavir) за умов НАЖХП. зб. x100; Б) Локалізована крупно- та середньокрапельна жирова дистрофія на тлі щільного перипортального фіброзу (F3 за Metavir) за умов розвитку ХГС. зб. x100; В) Багаточисленні фіброзні септи (F3 за Metavir) та помірна активність гепатиту за умов розвитку АХП. зб. x200; Г) Одиначні фіброзні септи (F1 за Metavir) та розсіяна жирова дистрофія за умов розвитку ТГ. зб. x100

Техніка напівтонких зрізів печінки дозволяє більш детально проаналізувати процес накопичення ліпідів у клітині. Додатковим критерієм дослідження може виступати, наприклад, кількість ліпідних крапель на клітину (рис. 5.19А). Мікровізукулярна ліпідна інфільтрація, зазвичай, супроводжує макровізукулярну на різних етапах розвитку стеатогепатиту, але не у всіх випадках, і не перевищує 30,0% від загальної долі жирової дистрофії (рис. 5.19Б).

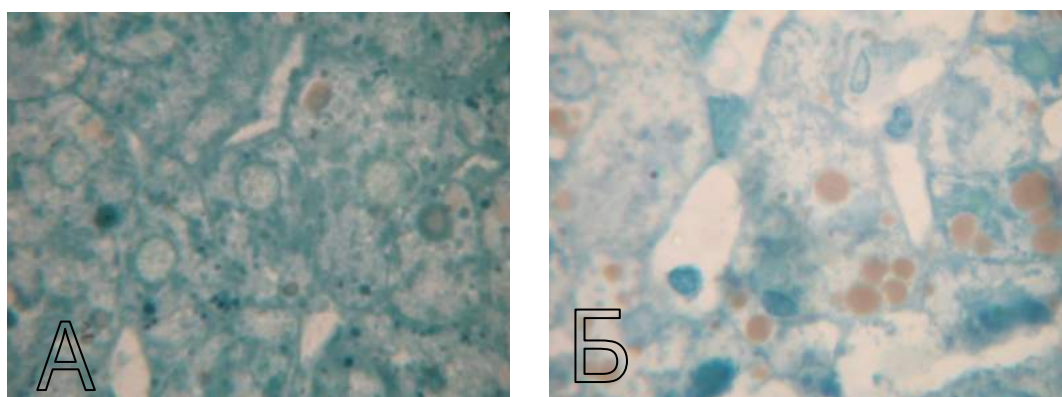


Рисунок 5.19 – Аналіз розповсюдження та інтенсивності мікровізукулярної ліпідної дистрофії гепатоцитів за допомогою технології напівтонких зрізів.

Фарбування толуїдиновим синім, зб. x1000.

А) Поодинокі ліпідні краплі в цитоплазмі деяких гепатоцитів (стадія 1).

Б) Рясні ліпідні краплі в цитоплазмі більшості гепатоцитів (стадія 3)

Поряд з краплями, розташованими в гепатоцитах, техніка напівтонких зрізів дає змогу простежити процес руйнування клітин, що є неможливим при звичайній мікроскопії. Так, у випадках прогресуючого стеатогепатиту, додатковим критерієм виступає активація апоптозу, внаслідок чого клітина самознищується, але великі ліпідні краплі залишаються у вигляді невідпорядкованих накопичень у позаклітинному просторі (рис. 5.20).

Таким чином, техніка напівтонких зрізів дає змогу проаналізувати процес накопичення ліпідів у гепатоцитах та відповідні до нього зміни їх структури (рис. 5.21). При цьому, гетерогенність ліпідних крапель у групі

ХГС, яка була виявлена в 100,0% випадків, може пояснюватися взаємодією вірусу з гепатоцитом, у той час, як у групі НАЖХП гетерогенність ліпідних крапель (виявлена в 37,5% випадків) скоріш за все є свідченням продовженого в часі процесу ліпідоутворення.

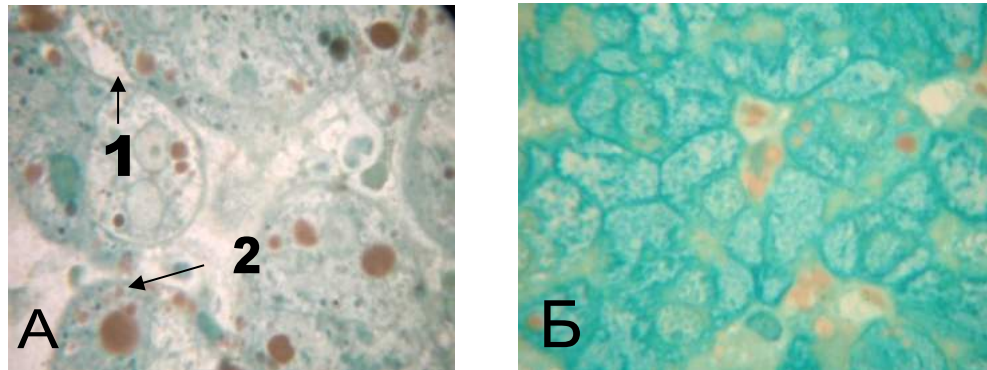


Рисунок 5.20 – Співіснування мікро- та макровізулярної ліпідної дистрофії гепатоцитів, аналіз за допомогою технології напівтонких зрізів. Фарбування толуїдиновим синім, зб. x1000. А) Змішана ліпідна дистрофія гепатоцитів:

1 – великі та середні ліпідні включення, 2 – мікровізуляція;

Б) Ліпідні краплі поряд із загиблими гепатоцитами

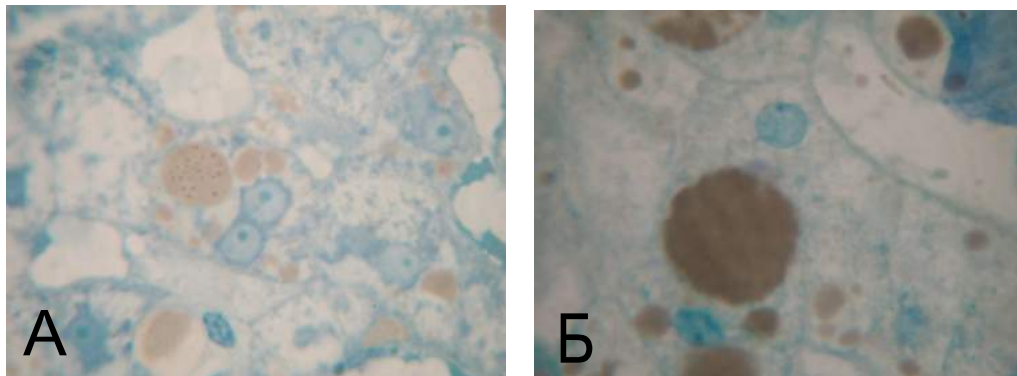


Рисунок 5.21 – Гетерогенність розміру та складу ліпідних крапель при ХГС (А) порівняно з НАЖХП (Б). Напівтонкі зрізи печінки. Фарбування толуїдиновим синім. Зб. x1000

Розвиток ХГС в 71,4% випадків супроводжується високою або помірною проліфераторною активністю гепатоцитів, та лише в 14,3% регенераторний потенціал печінки значно знижується. Активація регенерації

гепатоцитів, яка супроводжує прогресування портальної гіпертензії, залежить від фіброзу печінки, що підтверджується сильним прямим зв'язком між відносною кількістю PCNA-позитивних клітин та комп'ютерним індексом фіброзу ($r=+0,60$; $p<0,05$) та не залежить від індексу гістологічної активності гепатиту ($p>0,05$).

Загалом морфометричне дослідження показало, що індекс стеатозу був найвищий у групі НАЖХП – ($0,36\pm 0,11$), що підтверджує дані морфологічного дослідження щодо розповсюдженості жирової дистрофії, при цьому індекс фіброзу був найменшим та склав ($0,04\pm 0,01$), (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Морфометричні показники у хворих на ХДЗП

Показник	НАЖХП (n=24)	ХГС (n=42)	АХП (n=8)
Індекс фіброзу	$0,04\pm 0,01$	$0,08\pm 0,02$	$0,13\pm 0,01^{**\#}$
Індекс стеатозу	$0,36\pm 0,05$	$0,23\pm 0,03^*$	$0,21\pm 0,04^*$
Примітка 1. * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ – достовірна різниця порівняно з НАЖХП. Примітка 2. # – $p<0,05$ – достовірна різниця порівняно з ХГС.			

У групі ХГС було зафіксовано найбільш значні коливання індексу стеатозу з середнім значенням ($0,23\pm 0,09$), у той час, як індекс фіброзу склав ($0,08\pm 0,06$). Група АХП достовірно відрізнялася від групи НАЖХП за індексом фіброзу ($0,13\pm 0,013$) та стеатозу ($0,23\pm 0,15$), при цьому ці показники в даній групі були найвищими.

Визначення діагностичної цінності КІФ печінки за даними морфометричного дослідження для оцінки фіброзної трансформації проведено у 75 хворих на ХДЗП, з яких у 14 (18,7%) пацієнтів за морфологічними даними фіброз був відсутній.

У хворих із фіброзними змінами печінки медіана КІФ склала 0,0523 ($0,0230$; $0,1774$), тоді як у пацієнтів без фіброзу печінки цей показник був у 18 разів нижчим, складаючи 0,0028 ($0,0023$; $0,0036$) – за Kruskal-Wallis тестом вірогідність різниці була нижчою за 0,0001 (рис. 5.22).

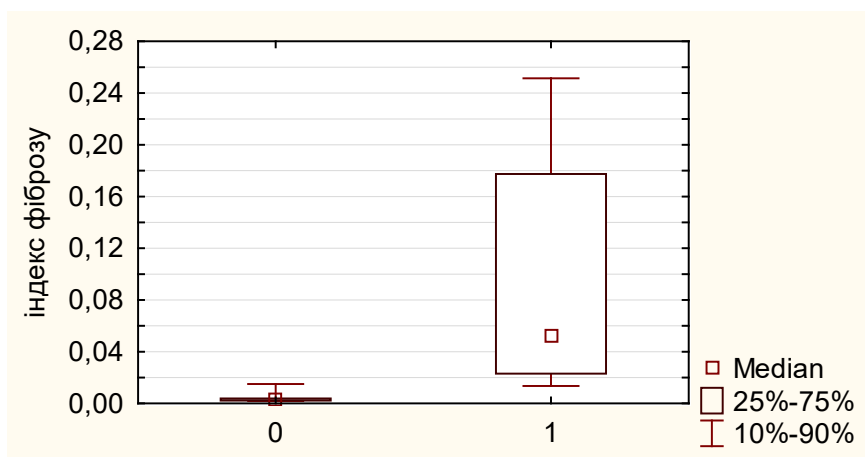


Рисунок 5.22 – Значення комп'ютерного індексу фіброзу печінки у обстежених хворих на ХДЗП залежно від фіброзної трансформації

Примітка. 0 – група хворих без фіброзу печінки; 1 – група пацієнтів із фіброзом

При проведенні регресійного аналізу встановлено високу площу під ROC-кривою КІФ, яка дорівнює 0,977 (95% ДІ 0,912-0,998) ($p < 0,0001$), що дозволяє використовувати цей показник для оцінки ризику розвитку фіброзної трансформації печінки у хворих на ХДЗП. Порогове значення КІФ печінки, за яким пацієнта при ХДЗП відносять до групи з фіброзом, складає 0,017 (чутливість – 85,2%, специфічність – 100,0%) (рис. 5.23).

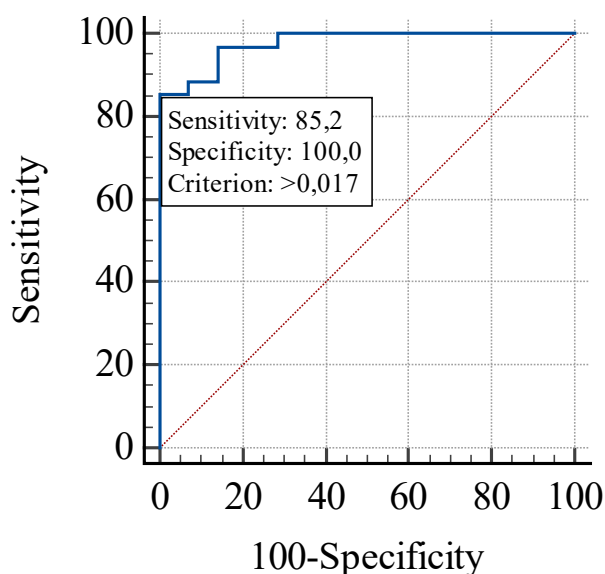


Рисунок 5.23 – ROC-крива рівня комп'ютерного індексу фіброзу печінки для оцінки діагностичної моделі визначення фіброзу печінки у хворих на ХДЗП

Отже, типова морфологічна картина при НАЖХП становила собою осередки крупнокрапельної жирової дистрофії на тлі відсутності фіброзу або тонких фіброзних септ та незначного накопичення клітин запалення. Для ХГС були характерні найбільш виражені показники активності гепатиту: інфільтрація портальних трактів від помірної до вираженої, інтрачасточкова інфільтрація, вогнища некрозу, збільшення кількості лімфоїдних фолікулів та жирова дистрофія, яка найчастіше супроводжує помірне фіброзування, та в більшості випадків є осередками змішаного стеатозу, розташованими всередині часточок, які не зачіпають прикордонну пластинку. Типова морфологічна картина при АХП характеризується в першу чергу значною дезорганізацією ліпідних включень та помітними змінами гістологічної будови внаслідок запалення та гідропічної дистрофії.

У напівтонких зрізах проаналізований процес накопичення ліпідів у гепатоцитах та відповідні зміни їх структури. Активація регенерації гепатоцитів, що підтверджується сильним прямим зв'язком між відносною кількістю PCNA-позитивних клітин та комп'ютерним індексом фіброзу ($r=+0,60$; $p<0,05$), не залежить від індексу гістологічної активності гепатиту ($p>0,05$).

Морфометричний показник печінки – КІФ є вищим при АХП, порівняно як із хворими на НАЖХП (в 3,3 рази; $p<0,01$), так і з хворими на ХГС (в 2 рази; $p<0,05$). КІФ печінки $> 0,017$ підтверджує наявність фіброзу печінки у хворих на ХДЗП незалежно від етіології захворювання ($AUC=0,901$; $p<0,001$).

Таким чином, отримання числових значень КІФ при НАЖХП, АХП та ХГС, крім того, розрахунок КІФ при ХДЗП незалежно від етіології захворювання, дозволяє більш об'єктивно виокремити хворих із відсутністю та наявністю фіброзу печінки.

5.2 Макроструктурні особливості печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології

5.2.1 Стан структури печінки та судин портальної системи за даними ультразвукового дослідження у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології

За даними УЗД виявлено статистично значуще збільшення розмірів печінки усіх хворих порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,05$), (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Результати сонографічних розмірів печінки в обстежених хворих за групами

Показ- ник, оди- ниця виміру	Група здорових осіб (n=20)		НАЖХП (n=108)		ХГС (n=143)		АХП (n=56)		ТГ (n=57)	
	Me	Q1– Q3	Me	Q1– Q3	Me	Q1– Q3	Me	Q1– Q3	Me	Q1– Q3
Права доля, мм	122,0	117,0- 133,0	158,0* 140,0-	140,0- 170,5	148,0* [#] 139,0-	139,0- 165,0	169,0* 157,0-	157,0- 184,0	150,0* [#] 140,0-	140,0- 162,0
Ліва доля, мм	67,0	59,0- 68,0	75,0* 69,5-	69,5- 80,0	69,0 [^] [#] 60,0-	60,0- 78,0	78,0* 62,5-	62,5- 85,5	65,0 [^] [#] 62,0-	62,0- 71,0
Хвостата доля, мм	27,0	18,0- 32,0	24,0 21,0-	21,0- 29,5	34,0* ^{\$} 27,0-	27,0- 38,0	29,0 24,0-	24,0- 36,0	24,0 20,5-	20,5- 30,3
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. ^ – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою НАЖХП. Примітка 3. # – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою АХП. Примітка 4. \$ – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою ТГ.										

При аналізі залежно від етіологічного чинника встановлено, що у хворих на АХП встановлені максимальні розміри правої та лівої долі печінки порівняно з іншим групами ($p < 0,05$), тоді як найбільші розміри хвостатої долі відзначено серед пацієнтів з ХГС ($p < 0,05$).

За даними УЗД зміни структури печінки у вигляді неоднорідності виявлено у 230 (63,2%) хворих із найвищою частотою спостереження у хворих на ХГС ($p < 0,05$), (табл. 5.7). Неоднорідна структура паренхіми печінки також зустрічалась у більше, ніж половини пацієнтів з АХП, що перевищувало частоту спостереження цієї ознаки в групі НАЖХП в 1,5 раза ($\chi^2 = 6,07$; $p = 0,01$) та в групі ТГ у 2,7 раза ($\chi^2 = 18,02$; $p < 0,01$).

Структура паренхіми печінки сонографічно поділяється на дрібно-, середньо- та крупнозернисту. Дрібна неоднорідність паренхіми зустрічалась частіше у хворих на НАЖХП ($\chi^2 = 20,58$; $p < 0,01$ порівняно з ХГС та $\chi^2 = 10,86$; $p < 0,01$ порівняно з АХП), тоді як крупна зернистість, яка характеризує виражений фіброз, частіше виявлено у пацієнтів на ХГС.

Зміни ехогенності печінки у вигляді підвищення виявлені у 353 (97,0%) обстежених осіб. Відхилення у вигляді дистального затухання УЗ виявлено у більшості хворих усіх груп, але максимальна частота була виявлена в групі НАЖХП, що більше в 1,8 раза порівняно з групою ТГ ($\chi^2 = 16,53$; $p < 0,01$) та в 1,4 раза порівняно з групою АХП ($\chi^2 = 7,06$; $p < 0,01$).

Слабка візуалізація печінкових вен, що характерна для стеатогепатозу, була вищою в 1,5 раза у осіб із НАЖХП порівняно з ТГ ($\chi^2 = 15,33$; $p < 0,01$), з групою АХП ($\chi^2 = 12,62$; $p < 0,01$) та ХГС ($\chi^2 = 30,34$; $p < 0,01$).

Ущільнення стінок портальних триад найчастіше спостерігали при АХП ($\chi^2 = 21,26$; $p < 0,01$ порівняно з НАЖХП, $\chi^2 = 10,30$; $p = 0,01$ порівняно з ХГС та $\chi^2 = 4,64$; $p = 0,03$ порівняно з ТГ).

У результаті кореляційного аналізу виявлені прямі кореляційні зв'язки у хворих на ХДЗП між сонографічними розмірами печінки зі синдромом спленоменгалії ($r = +0,43$, $p < 0,01$), рівнем ШЗЕ ($r = +0,44$, $p < 0,01$) та інсуліну ($r = +0,69$, $p < 0,01$).

Частоту виявлення структурних змін паренхіми печінки у хворих на ХДЗП наведено в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7 – Частота виявлення структурних змін паренхіми печінки у хворих на ХДЗП

Показник	НАЖХП (n=108)		ХГС (n=143)		АХП (n=56)		ТГ (n=57)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Неоднорідність структури печінки	48	44,4	131	91,6* [#]	37	66,1* [#] \$	14	24,6*
Зернистість печінки:	78	72,2	61	42,7*	25	44,6*	33	57,9
- дрібна	30	27,8	62	43,3*	25	44,6*	21	36,8
- середня	0	0	20	14,0	6	10,7	3	5,3
- крупна								
Підвищена ехогенність печінки	108	100,0	136	95,1	56	100,0	53	93,0
ДЗУ позитивне	83	76,9	88	61,5 [#]	31	55,4*	25	43,9*
Слабка візуалізація печінкових вен	92	85,2	73	51,0*	33	58,9*	32	56,1*
Ущільнення стінок портальних триад	51	47,2	87	60,8*	48	85,7* [#] \$	38	66,7*
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою НАЖХП. Примітка 2. [#] – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою ТГ. Примітка 3. \$ – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою ХГС.								

З метою неінвазивної оцінки стеатозу печінки у хворих на ХДЗП проведено оцінку коефіцієнта затухання ультразвуку (КЗАУ) та гепаторенального індексу (ГРІ) (табл. 5.8), в результаті якої встановлено, що у групах обстежених з НАЖХП, АХП та ТГ значення цих показників вірогідно перевищували дані групи здорових осіб ($p < 0,05$). Поряд із цим найбільші рівні КЗАУ та ГРІ спостерігали у хворих на НАЖХП та АХП ($p < 0,05$), тоді як серед обстежених із ХГС відзначалися найнижчі значення цих показників ($p < 0,05$).

Таблиця 5.8 – Коефіцієнт затухання та ГРІ у обстежених хворих на ХДЗП в залежності від етіологічного чинника, Ме (Q1; Q3)

Показ- ник, од. виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
КЗАУ, дБ/см	1,82 (1,52; 2,03)	2,37* # (2,22; 2,67)	2,03 (1,88; 2,21)	2,32* # (2,00; 2,57)	2,22* (1,95; 2,59)
ГРІ	1,19 (1,11; 1,23)	1,36 * # (1,21; 1,59)	1,25 (1,17; 1,35)	1,38* # (1,16; 1,78)	1,29* (1,21; 1,48)
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. # – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою ХГС.					

Стеатометрія печінки у хворого на ХГС подана на рисунку 5.24, оцінка гепаторенального індексу показана на рисунку 5.25.



Рисунок 5.24 – Стеатограма печінки у хворого на ХГС



Рисунок 5.25 – Сонограма оцінки ГРІ у хворого на ХГС

Нами було розроблено спосіб діагностики стеатозу печінки у хворих на НАЖХП, що включає апаратне ультразвукове дослідження біологічної

тканини печінки з додатковою опцією стеатометрії, виконання 8 вимірів величини коефіцієнта затухання ультразвуку у різних сегментах печінки. Якщо середню величину коефіцієнта визначають у діапазоні 1,69-2,09 дБ/см, діагностують перший ступінь стеатозу (S1); при значеннях 2,10-2,49 дБ/см – другий ступінь стеатозу (S2), і понад 2,50 дБ/см – третій ступінь стеатозу печінки (S3) (патент № 136479).

При аналізі стану судин печінки за даними доплерографії встановлено, що достовірні розходження стосувалися максимальної лінійної швидкості кровоплину печінкової вени в осіб із ТГ ($p < 0,05$), (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Показники доплерографії ворітної вени у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного чинника, Me (Q1; Q3)

Показник, одиниця виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
ОШК, мл/с	0,83 (0,79; 0,91)	0,91 (0,81; 1,24)	0,90 (0,07; 0,89)	0,83 (0,74; 0,91)	0,89 (0,74; 1,21)
d, мм	9,71 (9,34; 10,15)	11,50 (10,15; 12,40)	10,84 (0,25; 11,00)	11,00 (9,90; 11,60)	10,20 (8,80; 11,00)
Vmean, см/с	23,52 (21,88; 26,04)	16,45* (11,17; 19,82)	17,23 (0,11; 21,20)	11,70* # (7,00; 15,30)	10,00* # (9,30; 17,70)
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. # – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою ХГС.					

За результатами триплексного сканування загальної печінкової артерії достовірних відмінностей за групами не виявлено (табл. 5.10), проте відмічається тенденція до прискорення кровоплину і зниження індексу резистентності у хворих на АХП порівняно з іншими групами.

Сонографічна оцінка локальної жорсткості артеріальної стінки (ЖАС) лівої та правої сонних артерій у обстежених хворих виявила, що достовірні розбіжності мали місце лише у хворих на АХП (табл. 5.11, 5.12).

Таблиця 5.10 – Показники доплерографії власної печінкової артерії у хворих за групами, Ме (Q1; Q3)

Показник, одиниця виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
ОШК, мл/с	0,23 (0,21; 0,24)	0,14 (0,11; 0,31)	0,18 (0,11; 0,27)	0,35 (0,29; 0,47)	0,15 (0,09; 0,16)
PI	1,18 (1,11; 1,55)	1,25 (1,08; 1,51)	1,16 (0,92; 1,23)	1,07 (0,92; 1,12)	1,17 (1,02; 1,20)
RI	0,63 (0,62; 0,68)	0,68 (0,63; 0,73)	0,63 (0,55; 0,73)	0,62 (0,56; 0,63)	0,67 (0,05; 0,68)
d, мм	4,81 (4,51; 5,12)	3,60 (3,33; 4,20)	3,75 (3,36; 4,28)	4,60 (4,30; 5,30)	3,10 (2,85; 4,00)
Vmean, см/с	49,37 (46,83; 53,06)	16,95** # (13,20; 24,20)	55,60 (31,56; 61,28)	21,60* (20,10; 54,00)	10,90** # (10,35; 29,25)
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. # – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою ХГС.					

Таблиця 5.11 – Показники жорсткості артеріальної стінки лівої сонної артерії у хворих на ХДЗП, Ме (Q1; Q3)

Показник, од. виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
Dmin, мм	5,75 (5,32; 6,19)	8,47** (7,85; 8,73)	6,55# (6,16; 0,75)	9,09** (7,70; 9,55)	8,16** (7,80; 8,39)
delta D, мм	0,95 (0,71; 1,02)	0,40** (0,29; 0,51)	0,24** (0,19; 0,38)	0,31** (0,17; 0,55)	0,45** \$ (0,36; 0,49)
CAS	0,06 (0,04; 0,07)	0,05 (0,03; 0,06)	0,04 (0,03; 0,06)	0,03* (0,02; 0,05)	0,06 (0,04; 0,06)
CC, мм ² /кПа	1,49 (1,30; 1,91)	0,83* (0,59; 1,20)	0,75* (0,61; 0,89)	0,73* (0,42; 1,23)	0,97* (0,73; 1,24)
SI	7,02 (5,87; 8,88)	8,63 (6,92; 13,20)	10,68 (7,80; 17,37)	13,10* (9,84; 16,35)	7,87# (6,23; 8,83)
ЕМ, кПа	84,78 (73,10; 116,80)	114,40 (104,70; 185,30)	130,60 (100,10; 187,70)	155,20* (135,20; 216,00)	166,30* (144,60; 215,40)
PWV, м/с	6,26 (5,79; 7,37)	7,27 (6,96; 9,32)	8,39 (6,81; 10,09)	8,52 (7,93; 10,06)	7,03 (5,84; 8,33)
AI,%	19,80 (8,33; 25,90)	15,69# \$ • (7,70; 23,56)	8,08* (6,25; 14,29)	4,76** (2,70; 8,57)	3,01** \$ (0; 9,23)

Примітка 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб.

Примітка 2. # – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою АХП.

Примітка 3. \$ – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою ХГС.

Примітка 4. • – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою ТГ.

Таблиця 5.12 – Показники жорсткості артеріальної стінки правої сонної артерії у хворих на ХДЗП, Ме (Q1; Q3)

Показник, од.виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
Dmin, мм	5,85 (5,14; 6,11)	8,54** (7,82; 9,05)	7,05 (6,15; 7,91)	7,80* (6,93; 9,24)	8,83** (8,37; 8,96)
delta D, мм	0,73 (0,61; 0,83)	0,42 (0,26; 0,52)	0,29* (0,25; 0,33)	0,34* (0,23; 0,42)	0,30* (0,27; 0,42)
CAS	0,07 (0,05; 0,08)	0,05 (0,03; 0,06)	0,03* (0,01; 0,06)	0,02* (0,01; 0,05)	0,03* (0,05; 0,09)
CC, мм ² /кПа	1,22 (1,09; 1,38)	0,82* (0,72; 1,26)	0,71* (0,69; 0,84)	0,81* (0,50; 0,91)	0,79* (0,69; 0,99)
SI	5,48 (5,20; 7,56)	9,73* (7,56; 14,53)	11,12** (9,12; 15,32)	13,36** (9,02; 13,50)	9,16* (7,92; 14,04)
ЕМ, кПа	67,02 (64,35; 78,79)	139,60** (97,30; 171,80)	135,44** (101,40; 145,80)	124,90** (105,10; 177,50)	117,30** (116,10; 173,80)
PWV, м/с	5,57 (5,19; 5,99)	8,06* (6,69; 8,94)	8,27* (6,58; 11,12)	8,59* (7,58; 9,13)	7,73 (7,35; 9,65)
AI,%	13,18 (5,13; 48,00)	9,26 (3,12; 16,67)	7,34* (5,09; 15,41)	13,33 (9,09; 16,67)	5,26* [#] (0,84; 6,46)
Примітка 1. * – p<0,05; ** – p<0,01 – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. [#] – p<0,05 – достовірність різниці порівняно з групою АХП.					

За даними кореляційного аналізу виявлені зворотні кореляційні зв'язки у хворих на НАЖХП між розмірами ХЧ та ліпопротеїдами високої щільності ($r=-0,61$, $p<0,003$), позитивна кореляція з коефіцієнтом атерогенності ($r=+0,50$, $p<0,018$). У пацієнтів із ХГС розміри ХЧ корелювали з рівнем СДЗ+ ($r=+0,47$, $p<0,006$), ГПб/з ($r=-0,52$, $p<0,002$). Встановлений непрямий кореляційний зв'язок розмірів ХЧ у хворих на ТГ з ІЛ-10 ($r=-0,67$, $p<0,001$).

Таким чином, ультразвукове дослідження печінки виявило збільшення її розміру у 270 (74,2%) хворих на ХДЗП, що супроводжувалося неоднорідною структурою 63,2%, підвищенням ехогенності 97,0% та змінами жорстко-еластичних властивостей печінки у всіх групах незалежно від етіологічного чинника. При аналізі даних стеатометрії виявлено, що максимальні значення показника затухання ультразвуку стосувались хворих на НАЖХП – 2,37 дБ/см, мінімальні – у хворих на ХГС та ТГ ($p<0,05$). Сонографічна оцінка локальної жорсткості артеріальної стінки як лівої, так і правої сонної артерії в обстежених хворих показала, що достовірні розбіжності мали місце лише у хворих на АХП.

5.2.2 Характеристика жорсткості печінки за даними транзійтної еластографії у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології

За даними транзійтної еластографії показники жорсткості печінки у хворих на ХДЗП коливались від 2,40 кПа до 46,40 кПа, а середнє значення склало $(10,30\pm1,60)$ кПа. Водночас виявлені достовірні відмінності між групами хворих на ХДЗП різної етіології ($p<0,05$). Причому у хворих на НАЖХП було діагностовано найменші значення показника LSM – $(5,70\pm1,90)$ кПа (табл. 5.13). Однак найбільші значення жорсткості печінки мали пацієнти з АХП та ХГС – $(13,00\pm2,80)$ кПа та $(12,10\pm2,20)$ кПа, що в 2,7 та 2,5 раза були вищими за значення групи здорових осіб – $(4,80\pm1,10)$ кПа ($p<0,05$) та в 2,3 та 2,1 раза перевищували показники при НАЖХП ($p<0,05$). У пацієнтів із ТГ

показник LSM становив $(10,20 \pm 3,10)$ кПа, що в 2,1 рази перевищував дані групи здорових осіб ($p > 0,05$).

Таблиця 5.13 – Показник жорсткості паренхіми печінки за даними транзйентної еластографії у хворих на ХДЗП різної етіології, $M \pm m$

Показник, од.виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
LSM, кПа	$4,80 \pm 1,10$	$5,70 \pm 1,90$	$12,10 \pm 2,20^{* \#}$	$13,00 \pm 2,80^{* \#}$	$10,20 \pm 3,10$
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. # – $p < 0,05$ – достовірність різниці порівняно з групою НАЖХП.					

На рисунку 5.26 наведено приклад протоколу результатів транзйентної еластографії, згідно з яким у хворого на АХП показник LSM склав 24,50 кПа, що відповідає F4 за шкалою Metavir.

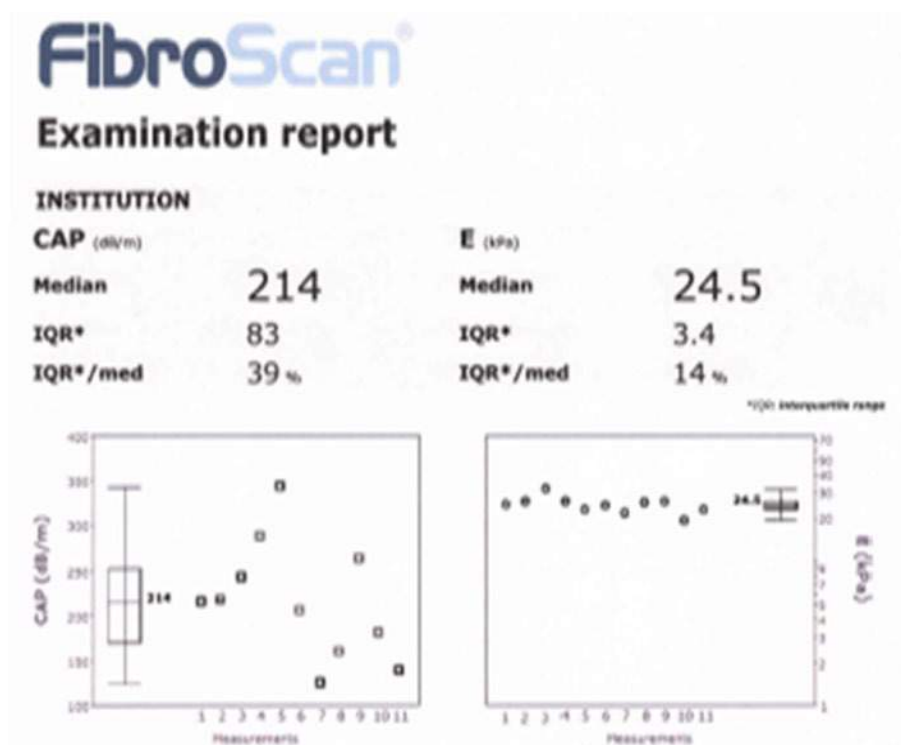


Рисунок 5.26 – Приклад протоколу результатів транзйентної еластографії у хворого на АХП

При оцінці частоти стадій фіброзу печінки за даними транзійтної еластографії обстежених хворих на ХДЗП різної етіології встановлено, що в групах пацієнтів з НАЖХП та ТГ найчастіше спостерігалася мінімальна стадія фіброзних змін – в 66,7% та 57,9% випадках, відповідно (табл. 5.14).

У хворих на ХГС та АХП мінімальна стадія фіброзу була виявлена в 2,7 та 2,9 раза рідше порівняно з групою НАЖХП ($\chi^2=41,54$, $p<0,0001$ та $\chi^2=26,18$, $p<0,0001$, відповідно); в 2,3 та 2,5 раза рідше порівняно з групою ТГ ($\chi^2=17,89$, $p<0,0001$ та $\chi^2=12,68$, $p<0,0001$, відповідно).

У третини хворих на ТГ та ХГС спостерігали 2 стадію фіброзу печінки за шкалою Metavir, що в 2 рази перевищувало частоту виявлення цієї стадії при НАЖХП ($\chi^2=4,69$, $p=0,030$ та $\chi^2=6,18$, $p=0,013$, відповідно) та в 2,5 раза при АХП ($\chi^2=4,91$, $p=0,027$ та $\chi^2=5,70$, $p=0,017$, відповідно).

Таблиця 5.14 – Розподіл хворих на ХДЗП різної етіології за стадіями фіброзу печінки за даними транзійтної еластометрії

Ступінь фіброзу	Хворі на НАЖХП (n=108)		Хворі на ХГС (n=143)		Хворі на АХП (n=56)		Хворі на ТГ (n=57)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
F0-1	72	66,7	36	25,2* [#]	13	23,2* [#]	33	57,9
F2	17	15,7	43	30,1* ^{\$}	7	12,5 [#]	18	31,6*
F3	10	9,3	23	16,1	12	21,4	4	7,0
F4	9	8,3	41	28,7* [#]	24	42,9* [#]	2	3,5
Примітка 1. * – $p<0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою НАЖХП. Примітка 2. [#] – $p<0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою ТГ. Примітка 3. ^{\$} – $p<0,05$ – вірогідність різниці показників груп АХП та ХГС.								

Водночас у 42,9% хворих на АХП та 28,7% пацієнтів з ХГС діагностували виражений фіброз, що відповідає F4 за шкалою Metavir і суттєво переважає кількість випадків спостереження серед обстежених на НАЖХП ($\chi^2=25,24$, $p<0,01$ та $\chi^2=14,71$, $p<0,01$, відповідно) та ТГ ($\chi^2=22,52$, $p<0,01$ та

$\chi^2=13,83$, $p<0,01$, відповідно).

При проведенні кореляційного аналізу у хворих на НАЖХП встановлена тісна кореляція між LSM та ІМТ ($r=+0,52$, $p<0,05$), АСТ ($r=+0,66$, $p<0,05$), холестерином ($r=+0,64$, $p<0,05$), ЛПНП ($r=+0,54$, $p<0,05$), ПТІ ($r=+0,51$, $p<0,05$) та МНС ($r=+0,47$, $p<0,05$).

У хворих на ХГС спостерігався негативний зв'язок між LSM та показниками загального аналізу крові (гемоглобіну – $r=-0,78$, $p<0,05$ та еритроцитів – $r=-0,56$, $p<0,05$), що відображає тенденцію до розвитку анемії у хворих на пізніх стадіях фіброзу внаслідок вірусного ураження.

У групі хворих на АХП спостерігався зв'язок LSM з показниками, що характеризують коагулопатію та білково-синтетичну функцію печінки – позитивна кореляція з ПЧ ($r=+0,79$, $p<0,05$), ІНР ($r=+0,82$, $p<0,05$) та негативна з рівнем фібриногену ($r=-0,81$, $p<0,05$). Тісний позитивний зв'язок між індексом НОМА-ІР та LSM ($r=+0,75$, $p<0,05$) може пояснюватися частим розвитком інсулінорезистентності при зловживанні алкоголем.

Серед показників пацієнтів із ТГ спостерігався негативний зв'язок між LSM та рівнем тромбоцитів ($r=-0,59$, $p<0,05$), а також позитивний зв'язок із вмістом ТАГ ($r=+0,67$, $p<0,05$) та ЛПДНЩ ($r=+0,64$, $p<0,05$).

Отже, у хворих на НАЖХП було діагностовано найменші значення показника LSM, що обумовлено відсутністю у більшості пацієнтів фіброзних змін печінки. Водночас найбільші значення жорсткості печінки спостерігали у пацієнтів з АХП та ХГС, причому майже половина обстежених з алкогольним ураженням печінки мали 4 стадію фіброзу, серед пацієнтів з вірус асоційованим ураженням печінки майже з однаковою частотою спостерігалися F2 та F4 стадії фіброзу. При ТГ найчастіше виявляли 2 стадію фіброзу, у третини випадків спостережуваної групи.

Таким чином, показник жорсткості паренхіми печінки визначений за допомогою ТЕ у хворих на ХГС та АХП вищий, ніж при НАЖХП та ТГ ($p<0,05$), що підтверджує й вища частота реєстрації стадії фіброзу печінки F4 (28,7% та 42,9% проти 8,3% та 3,5%; $p<0,05$) відповідно.

5.2.3 Показники жорсткості печінки за даними зсувнохвильової еластометрії у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології

За результатами зсувнохвильової еластографії печінки, дані якої наведені в таблиці 5.15, виявлено, що у пацієнтів із ХГС та АХП встановлено суттєве зростання жорсткості паренхіми печінки за показником модуля Юнга в 1,9 раза ($p<0,05$) та в 1,4 раза ($p<0,05$) порівняно з групою здорових осіб, в 1,7 раза ($p<0,05$) та в 1,3 раза ($p<0,05$) порівняно з групою хворих на НАЖХП. При цьому при метаболічному та токсичному ураженні печінки спостерігали тенденцію до збільшення жорсткості паренхіми печінки ($p>0,05$). Аналогічна картина спостерігалася і щодо такого показника ЗХЕ, як швидкість розповсюдження зсувної хвилі.

Таблиця 5.15 – Показники жорсткості паренхіми печінки за даними ЗХЕ у хворих на ХДЗП різної етіології, Ме (Q1; Q3)

Показник, од.виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
модуль Юнга, кПа	5,06 (4,82; 5,89)	5,43 (4,57; 6,22)	9,49* [#] (6,50; 10,11)	7,20* [#] (5,84; 13,82)	6,20 (5,00; 8,20)
швидкість розповсюджен- ня зсувної хвилі, м/с	1,23 (1,13; 1,37)	1,33 (1,24; 1,44)	1,73* [#] (1,44; 1,94)	1,56* [#] (1,39; 2,21)	1,38 (1,20; 1,50)
Примітка 1. * – $p<0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. [#] – $p<0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою НАЖХП.					

На рисунках 5.27 та 5.28 подано еластограми печінки у хворих на АХП, ХГС та НАЖХП.

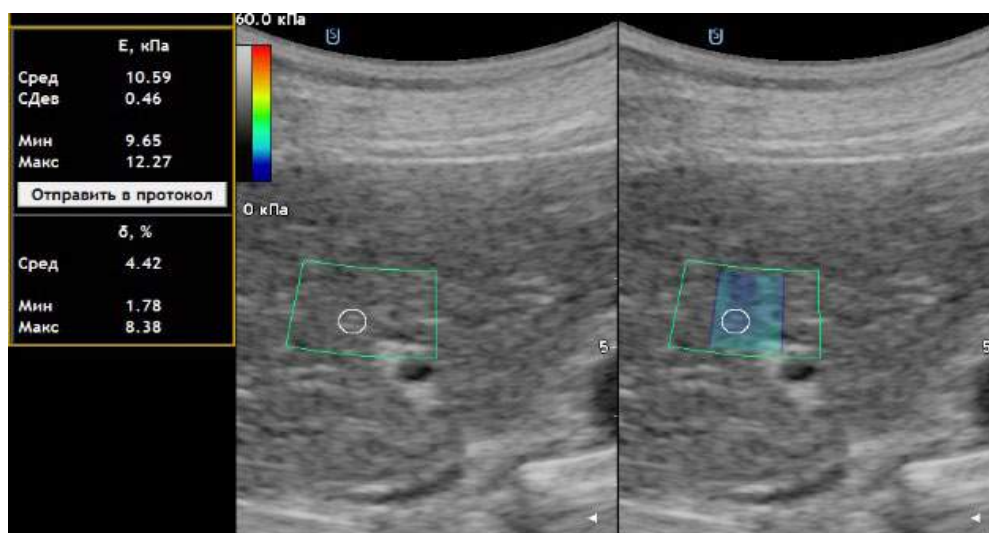


Рисунок 5.27 – Еластограма печінки хворого з АХП

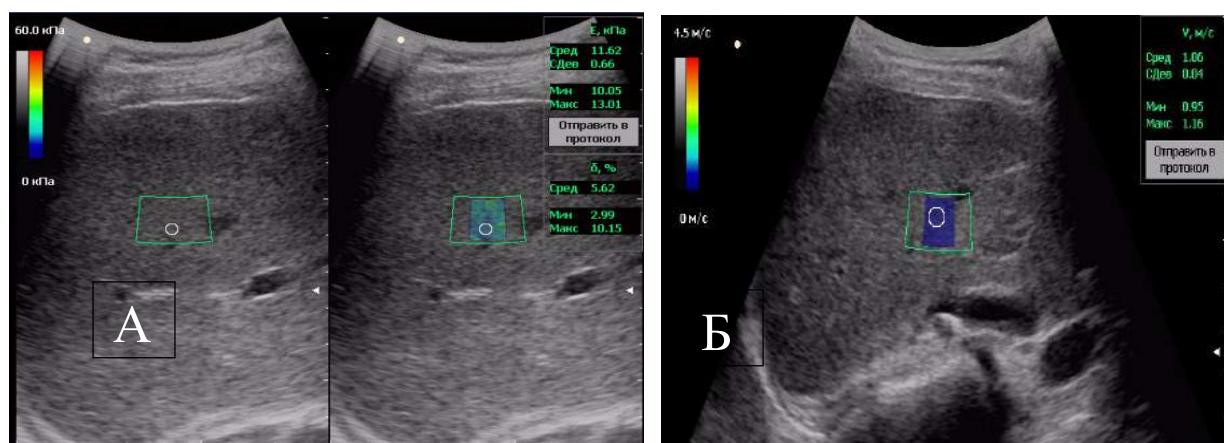


Рисунок 5.28 – Еластограма печінки хворого на ХГС (А) і НАЖХП (Б)

Загалом у 270 (74,2%) хворих на ХДЗП за даними ЗХЕ спостерігалися фіброзні зміни печінки, причому при алкогольній та вірусній етіології фіброз печінки зустрічався в 1,4 раза частіше порівняно з групою пацієнтів із метаболічним генезом: 47 (83,9%) – з АХП та 119 (83,3%) – із ХГС проти 64 (59,3%) – з НАЖХП ($\chi^2=9,16$, $p<0,01$ та $\chi^2=16,69$, $p<0,01$, відповідно).

Аналіз частоти розподілу пацієнтів із ХДЗП різної етіології за стадіями фіброзних змін печінки показав, що у хворих на НАЖХП майже половина обстежених мали показники ЗХЕ, які відповідали 1 стадій фіброзу (F1) за шкалою Metavir, що суттєво відрізняло цю групу від хворих на ХГС ($\chi^2=21,90$, $p<0,01$), АХП ($\chi^2=9,21$, $p<0,01$) та ТГ ($\chi^2=8,31$, $p<0,01$). У 2 рази частіше серед

обстежених на АХП та ХГС показники ЗХЕ відповідали 2 стадії фіброзу печінки ($\chi^2=6,42$, $p=0,01$ та $\chi^2=6,83$, $p<0,01$ порівняно з НАЖХП). Значення показника модуля Юнга від 8,7 кПа (F3-4) частіше спостерігали у хворих із ХГС – 56 (39,2%) та АХП – 19 (33,9%) порівняно з групою ТГ – 14 (24,5%), ($\chi^2=10,29$, $p=0,001$ та $p>0,05$, відповідно), тоді як у осіб із НАЖХП виражений фіброз був відсутній (табл. 5.16).

Отже, за даними ЗХЕ жорсткість паренхіми печінки у всіх групах перевищувала показники контролю, проте порівняно з пацієнтами з НАЖХП та ТГ у хворих на АХП та ХГС виявлено суттєве збільшення жорсткості печінки, що в третині випадків відповідали 3 та 4 стадіям фіброзу печінки.

Таблиця 5.16 – Розподіл хворих на ХДЗП різної етіології за стадіями фіброзу печінки за даними ЗХЕ

Ступінь фіброзу	Хворі на НАЖХП (n=108)		Хворі на ХГС (n=143)		Хворі на АХП (n=56)		Хворі на ТГ (n=57)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
F0	44	40,7	24	16,7*	9	16,1*	17	29,8
F1	53	49,1	29	20,3*	13	23,2*	14	24,6*
F2	11	10,2	34	23,8*	15	26,8*	12	21,1
F3	0	0	38	26,6*	8	14,3*	6	10,5* #
F4	0	0	18	12,6*	11	19,6*	8	14,0*
Примітка 1. * – $p<0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою НАЖХП.								
Примітка 2. # – $p<0,05$ – вірогідність різниці показників груп ХГС та ТГ.								

Таким чином, показник жорсткості паренхіми печінки визначений за допомогою ЗХЕ при ХГС та АХП вищий, ніж при НАЖХП ($p<0,05$), що підтверджує й вища частота реєстрації фіброзу печінки F3-4 стадій (39,2% та 33,9% проти відсутності; $p<0,05$).

5.2.4 Порівняння результатів визначення ступеня фіброзу печінки за даними транз'єнтної еластографії та зсувнохвильової еластометрії у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології

Нами було розроблено способи діагностики фіброзу печінки у хворих на НАЖХП (патент №142186) та ХГС (патент №140554). Для цього проведено визначення діагностичної цінності показника жорсткості паренхіми печінки за даними ЗХЕ щодо оцінки фіброзної трансформації – у 24 хворих на НАЖХП та 42 пацієнтів із ХГС.

У групі хворих із фіброзними змінами при метаболічній етіології ХДЗП медіана показника жорсткості паренхіми печінки склала 7,21 (6,86; 7,45) кПа, що в 1,3 раза вище, ніж у групі без фіброзу печінки – 5,39 (5,12; 5,53) кПа – за Kruskal-Wallis тестом вірогідність різниці склала 0,0062 (рис. 5.29).

За даними ROC-аналізу у хворих на НАЖХП значення 5,56 кПа було пороговим, що відокремлювало відсутність фіброзу F0 від фіброзу F1 (чутливість – 90,0% та специфічність – 83,3%), (табл. 5.17, рис. 5.30).

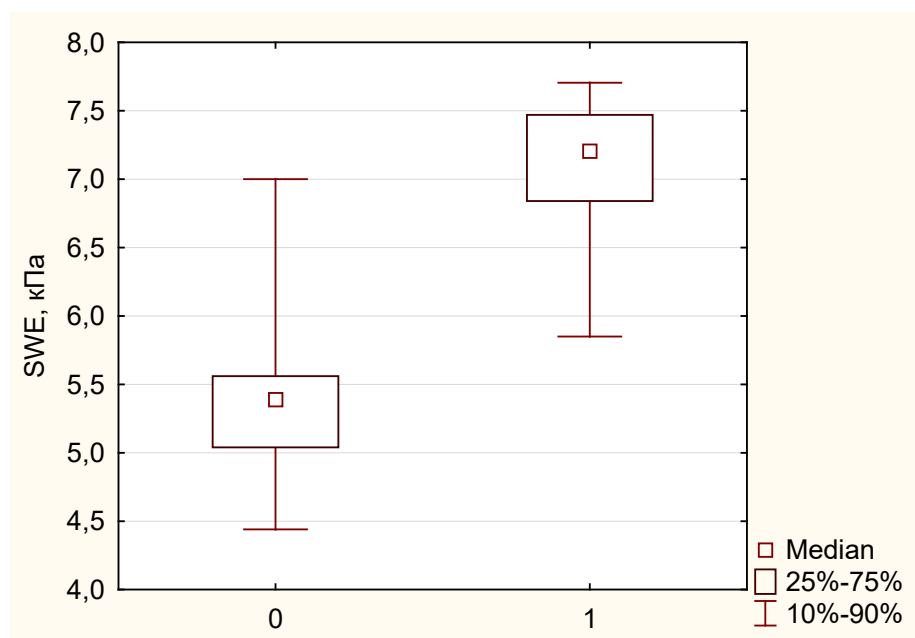


Рисунок 5.29 – Показник жорсткості паренхіми печінки (SWE) в обстежених хворих на НАЖХП залежно від фіброзної трансформації

Примітка. 0 – група хворих без фіброзу печінки; 1 – група пацієнтів із фіброзом

Таблиця 5.17 – Результати щодо оцінки фіброзу печінки у хворих на НАЖХП методом SWE

Показник, одиниця вимірювання	Модуль Юнга (Есер.)
Порогове значення, кПа	>5,56
Чутливість,%	90,0
Специфічність,%	83,3
PPV,%	90,0
NPV,%	83,3
AUC	0,867
95% ДІ	0,606-0,982
P (AUC)	< 0,01
Примітка. NPV – негативна прогностична цінність, PPV – позитивна прогностична цінність, AUC – площа під ROC-кривою, 95% ДІ – 95,0% довірчий інтервал для AUC	

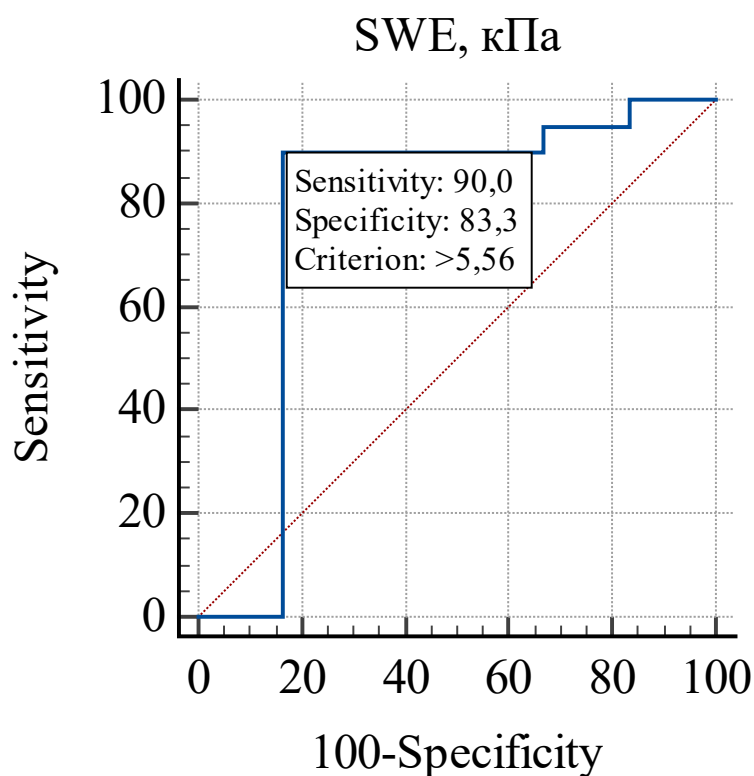


Рисунок 5.30 – ROC-крива SWE для оцінки діагностичної моделі визначення фіброзу печінки у хворих на НАЖХП

Визначено високу якість діагностичної моделі щодо модуля Юнга для

диференційної діагностики фіброзу печінки при НАЖХП, бо площа AUC дорівнює 0,867 (95% ДІ 0,606-0,982) $p<0,01$)).

У групі пацієнтів із ХГС при наявності фіброзних змін печінки медіана показника жорсткості паренхіми склала 7,82 (7,24; 11,79) кПа, що в 1,4 раза вище, ніж в групі без фіброзу печінки – 5,42 (5,11; 6,59) кПа – за Kruskal-Wallis тестом вірогідність різниці склала 0,0014 (рис. 5.31).

За даними ROC-аналізу у хворих на ХГС значення 6,63 кПа визначено пороговим, що відокремлює відсутність фіброзу F0 від фіброзу F1 (чутливість – 94,7% та специфічність – 85,7%), (табл. 5.18, рис. 5.32).

Встановлено високу якість діагностичної моделі щодо модуля Юнга для диференційної діагностики фіброзу печінки при ХГС, бо площа AUC дорівнює 0,872 (95% ДІ 0,683-0,970, $p<0,01$)).

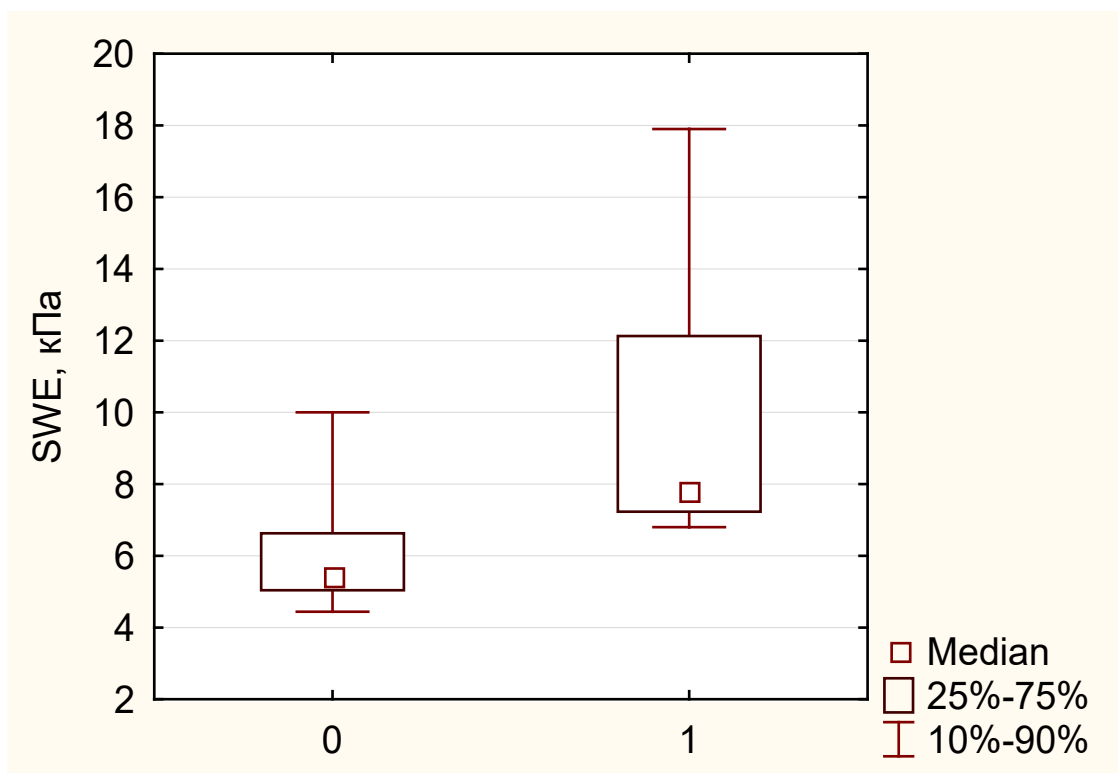


Рисунок 5.31 – Показник жорсткості паренхіми печінки (SWE) в обстежених хворих на ХГС залежно від фіброзної трансформації

Примітка. 0 – група хворих без фіброзу печінки; 1 – група пацієнтів із фіброзом

Таблиця 5.18 – Результати щодо оцінки фіброзу печінки у хворих на ХГС методом SWE

Показник, одиниця вимірювання	Модуль Юнга (Есер.)
Порогове значення, кПа	>6,63
Чутливість,%	94,7
Специфічність,%	85,7
PPV,%	94,7
NPV,%	85,7
AUC	0,872
95% ДІ	0,683-0,970
P (AUC)	< 0,0001
Примітка. NPV – негативна прогностична цінність, PPV – позитивна прогностична цінність, AUC – площа під ROC-кривою, 95% ДІ – 95,0% довірчий інтервал для AUC.	

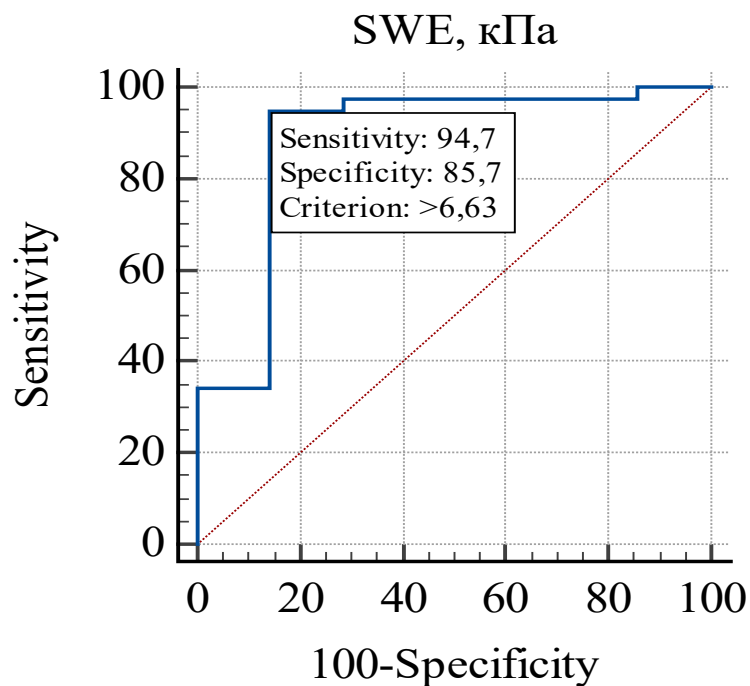


Рисунок 5.32 – ROC-крива SWE для оцінки діагностичної моделі визначення фіброзу печінки у хворих на ХГС

З метою визначення діагностичної цінності показника жорсткості паренхіми печінки за даними транзієнтної еластографії та зсувнохвильової

еластометрії для оцінки фіброзної трансформації проведено оцінку у 75 хворих на ХДЗП, з яких у 14 (18,7%) пацієнтів за морфологічними даними фіброз був відсутній.

Згідно з результатами транз'єнтної еластографії у хворих із фіброзними змінами печінки медіана жорсткості паренхіми склала 7,60 кПа (6,70; 9,80), тоді як у пацієнтів без фіброзу печінки цей показник був вірогідно у 1,3 раза нижчим, складаючи 5,85 кПа (5,05; 6,20) – за Kruskal-Wallis тестом вірогідність різниці була нижчою за 0,01 (рис. 5.33).

Згідно з результатами зсувнохвильової еластометрії у хворих із фіброзними змінами печінки медіана жорсткості паренхіми склала 6,70 кПа (6,35; 7,56), тоді як у пацієнтів без фіброзу печінки цей показник був вірогідно у 1,2 раза нижчим, складаючи 5,59 кПа (5,50; 5,66) – за Kruskal-Wallis тестом вірогідність різниці була нижчою за 0,01 (рис. 5.34).

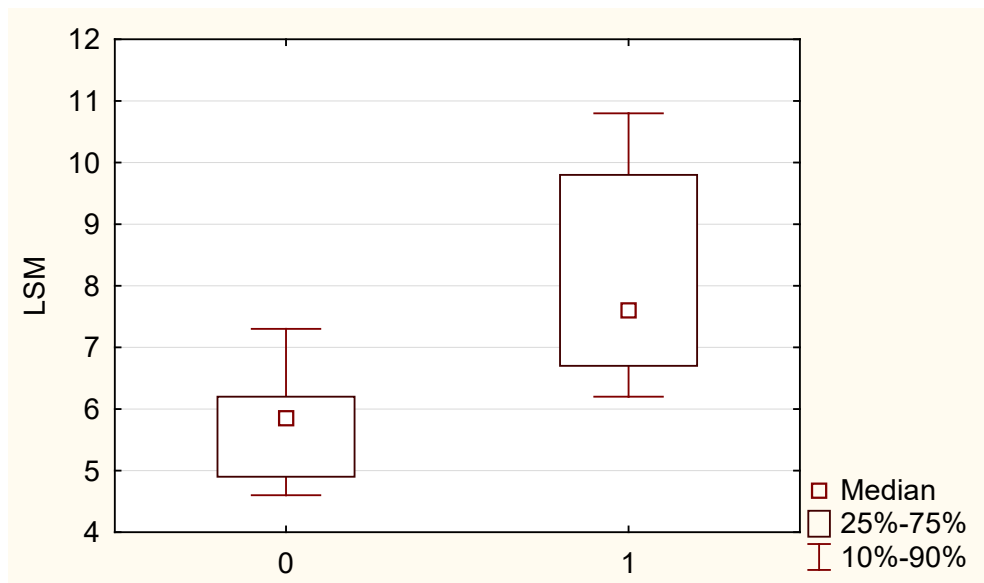


Рисунок 5.33 – Показник жорсткості паренхіми печінки (LSM) в обстежених хворих на ХДЗП залежно від фіброзної трансформації

Примітка. 0 – група хворих без фіброзу печінки; 1 – група пацієнтів із фіброзом

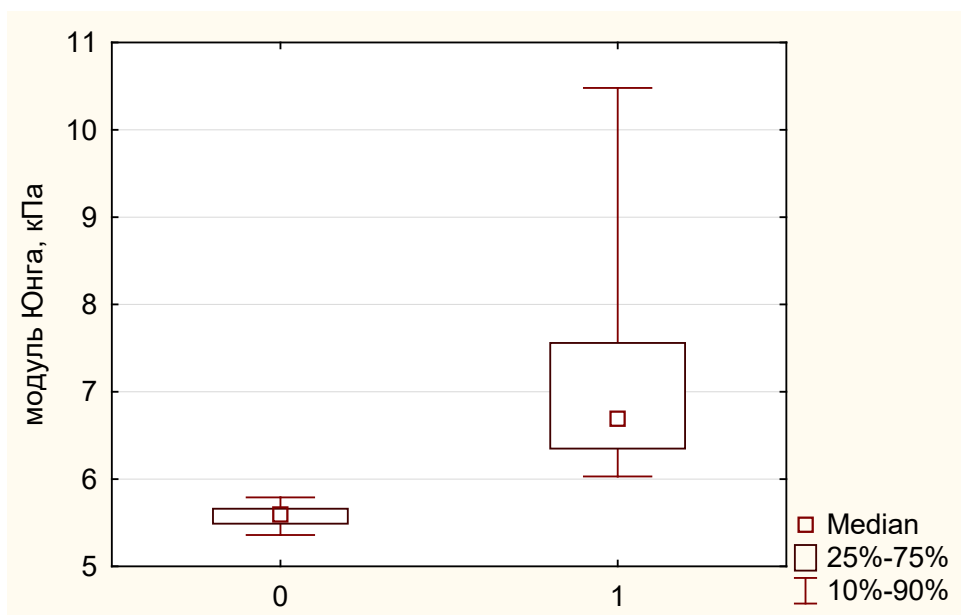


Рисунок 5.34 – Показник жорсткості паренхіми печінки за даними SWE в обстежених хворих на ХДЗП залежно від фіброзної трансформації
Примітка. 0 – група хворих без фіброзу печінки; 1 – група пацієнтів із фіброзом

При проведенні ROC-аналізу встановлено хорошу якість діагностичної моделі при оцінці показника жорсткості паренхіми печінки за даними TE: площа під ROC-кривою склала 0,881 (95% ДІ 0,785–0,944; $p < 0,0001$), (рис. 5.35).

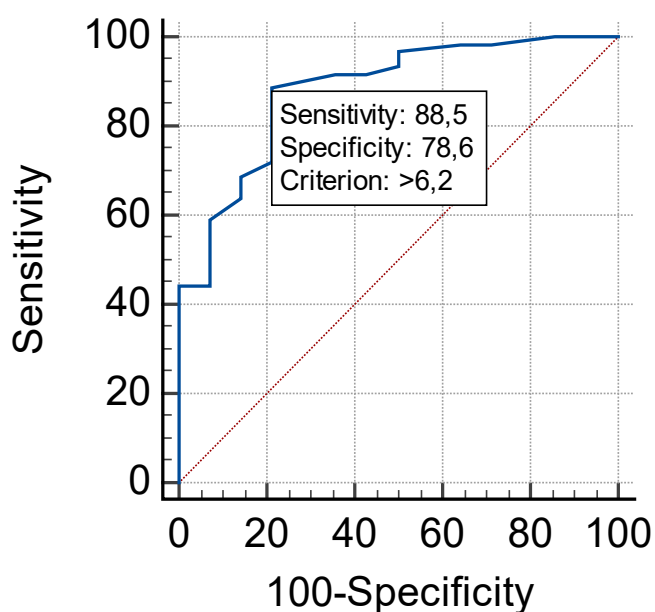


Рисунок 5.35 – ROC-крива TE для оцінки діагностичної моделі визначення фіброзу печінки у хворих на ХДЗП

Порогове значення LSM, за яким пацієнта можна віднести до групи з фіброзом печінки при ХДЗП, складає 6,2 кПа (чутливість – 88,5%, специфічність – 78,6%). Водночас більш високу якість діагностичної моделі для диференційної діагностики фіброзу печінки при ХДЗП встановлено для модуля Юнга за даними SWE. Площа під ROC-кривою склала 0,901 (95% ДІ 0,893–0,968; $p < 0,01$) (рис. 5.36). Порогове значення модуля Юнга, за яким у пацієнта з ХДЗП можна діагностувати фіброз печінки, склало 5,79 кПа (чутливість 100,0%, специфічність 85,7%).

Незважаючи на хорошу якість транзйентної еластографії при оцінці фіброзних змін печінки, специфічність та чутливість даної методики дещо нижчі, ніж при SWE (табл. 5.19).

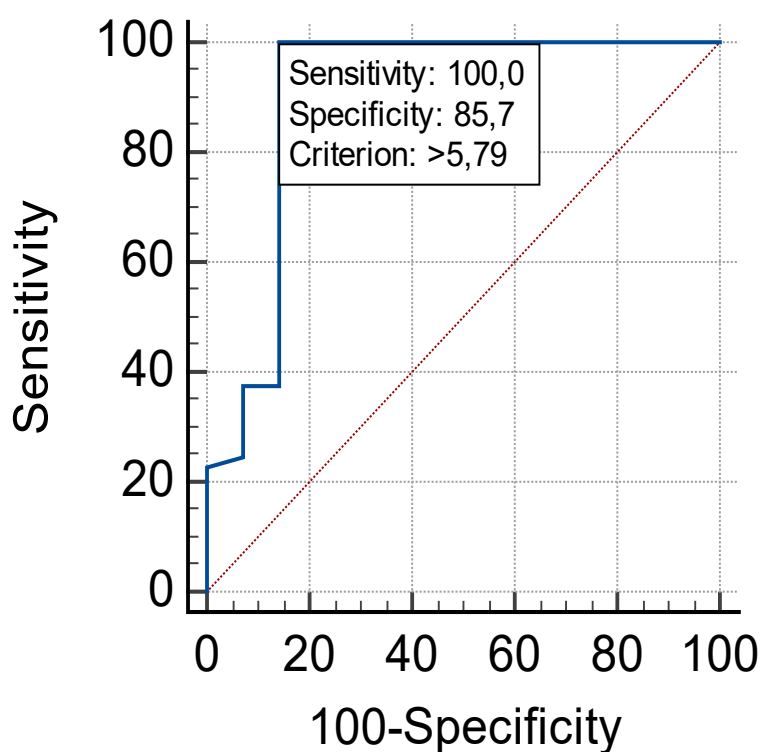


Рисунок 5.36 – ROC-крива щодо визначення порогового значення показника жорсткості печінки за даними SWE для діагностики фіброзу печінки у хворих на ХДЗП

Таблиця 5.19 – Валідність показників транз'єнтної та зсувнохвильової еластографії для оцінки фіброзних змін печінки при ХДЗП

Показник, одиниця виміру	Транз'єнтна еластографія LSM, кПа	SWE, модуль Юнга, кПа
Порогове значення, кПа	>6,2	>5,79
Чутливість, %	88,5	100,0
Специфічність, %	78,6	85,7
PPV, %	94,7	96,8
NPV, %	61,1	100,0
AUC	0,881	0,901
95% ДІ	0,785-0,944	0,810-0,958
p	<0,01	<0,01
Примітка. NPV – негативна прогностична цінність, PPV – позитивна прогностична цінність, AUC – площа під ROC-кривою, 95% ДІ – 95,0% довірчий інтервал для AUC.		

Отже, при можливості вибору між транз'єнтною еластографією або зсувнохвильовою еластографією перевагу слід надавати зсувнохвильовій еластографії, адже значно менше факторів впливають на кінцевий результат.

Таким чином, за даними ЗХЕ у хворих на НАЖХП показник жорсткості паренхіми печінки >5,56 кПа (AUC=0,867; $p<0,001$) та у пацієнтів із ХГС >6,63 кПа (AUC=0,872; $p<0,0001$) дозволяє достовірно підтвердити наявність фіброзу печінки. Рівень жорсткості паренхіми печінки при застосуванні ТЕ >6,2 кПа або показник жорсткості паренхіми печінки визначений ЗХЕ >5,79 кПа свідчать про наявність фіброзу печінки у хворих на ХДЗП незалежно від етіології. Проте визначення фіброзу печінки у хворих на ХДЗП методом ЗХЕ є більш ефективним, ніж методом ТЕ за рахунок вищої чутливості (100% проти 88,5%) та специфічності (85,7% проти 78,6%).

5.3 Порівняння інформативності сироваткових маркерів фіброзу печінки з існуючими традиційними у зівставленні з результатами зсувнохвильової еластографії печінки

У кожній групі пацієнтів із ХДЗП був проведений кореляційний аналіз між показниками жорсткості печінки та лабораторними показниками з метою отримання найбільш показових зв'язків.

Встановлено, що в групі хворих на НАЖХП жорсткість печінки знаходилась у прямій кореляції з індексом НОМА-ІР ($r=+0,71$, $p<0,05$), коефіцієнтом атерогенності ($r=+0,37$, $p<0,05$), рівнем ФЛ ($r=+0,33$, $p<0,05$), індексом маси тіла ($r=+0,51$, $p<0,05$), $\alpha 1$ -кислим глікопептидом ($r=+0,69$, $p<0,05$), співвідношенням $\text{TNF}\alpha/\text{ІЛ-10}$ ($r=+0,64$, $p<0,05$). Зворотній зв'язок показника жорсткості печінки за даними 2D-ЗХЕ виявлено зі вмістом вільних жирних кислот ($r=-0,57$, $p<0,05$), рівнем поліненасичених жирних кислот ($r=-0,42$, $p<0,05$), концентрацією СД8+ лімфоцитів ($r=-0,40$, $p<0,05$) та рівнем СД4+ лімфоцитів ($r=-0,34$, $p<0,05$), (рис. 5.37)

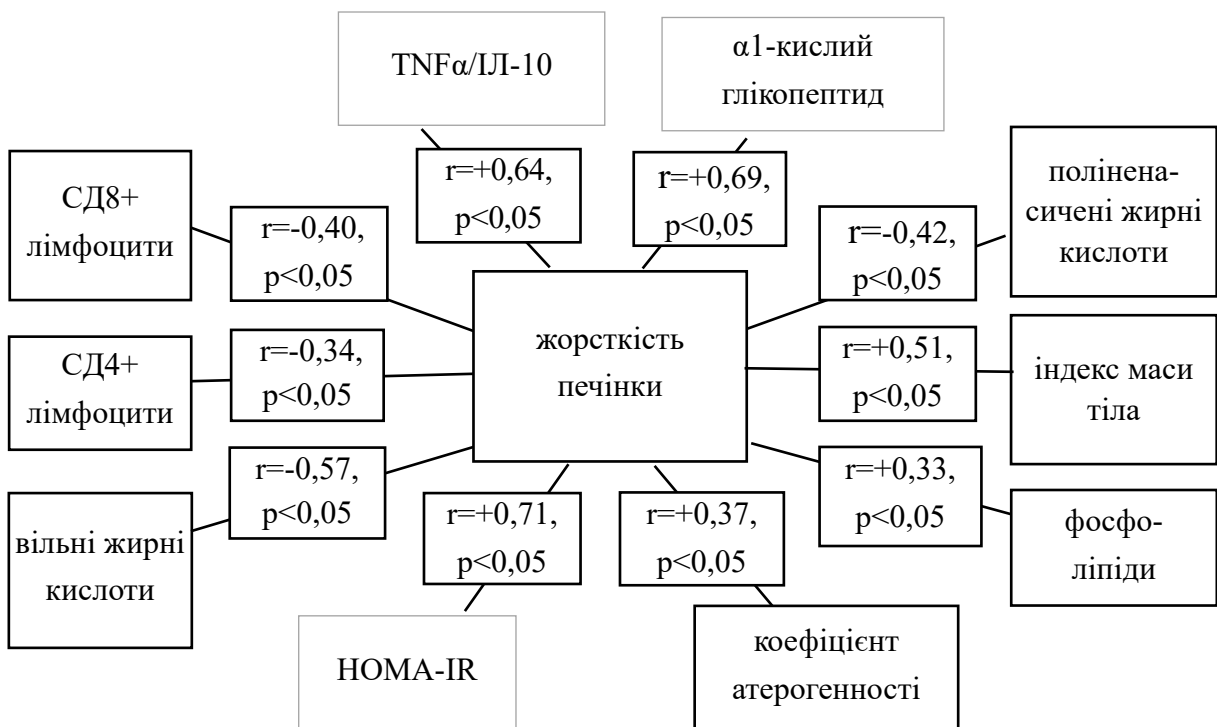


Рисунок 5.37 – Кореляційні зв'язки лабораторних показників із жорсткістю печінки (2D-ЗХЕ) у хворих на НАЖХП

У результаті аналізу визначених показників у хворих на НАЖХП залежно від фіброзної трансформації печінки встановлені вірогідні зміни щодо значення коефіцієнта співвідношення $\text{TNF}\alpha/\text{ІЛ-10}$, індексу НОМА-ІР та рівня $\alpha 1$ -кислого глікопептиду, які у хворих із фіброзом печінки були вищими у 5,6 раза ($p<0,05$), в 1,7 раза ($p<0,05$) та в 1,4 разі ($p<0,05$) порівняно з пацієнтами без фіброзу (табл. 5.20).

Таблиця 5.20 – Вміст показників запалення та вуглеводного обміну залежно від фіброзної трансформації печінки у хворих на НАЖХП, Ме (Q1; Q3)

Показник, одиниці виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	
		без фіброзу (n=44)	з фіброзом (n=64)
$\alpha 1$ -кислий глікопептид, г/л	0,38 (0,34; 0,58)	0,36 (0,31; 0,38)	0,49 [#] * (0,45; 0,67)
НОМА-ІР, ум.од.	2,1 (1,4; 2,8)	4,40 [#] (3,03; 5,08)	7,60 [#] * (5,40; 11,10)
$\text{TNF}\alpha/\text{ІЛ-10}$, ум.од.	0,07 (0,06; 0,09)	0,82 [#] (0,80; 1,06)	4,60 [#] * (3,98; 5,97)
Примітка 1. [#] – $p<0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. * – $p<0,05$ – вірогідність різниці порівняно з хворими без фіброзу печінки.			

За результатами ROC-аналізу діагностично значущими маркерами ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на НАЖХП є значення НОМА-ІР понад 6,4 (чутливість – 71,4%, специфічність – 88,5%), $\text{TNF}\alpha/\text{ІЛ-10}$ понад 0,77 (чутливість – 63,6%, специфічність – 79,4%), вміст $\alpha 1$ -кислого глікопептиду понад 0,43 г/л (чутливість – 75,5%, специфічність – 82,5%) (рис. 5.38).

Визначено, що для оцінки ризику фіброзу у хворих на НАЖХП високу площу під ROC-кривою мають НОМА-ІР ($\text{AUC}=0,796$; $p<0,01$), $\text{TNF}\alpha/\text{ІЛ-10}$ ($\text{AUC}=0,778$; $p<0,01$) та $\alpha 1$ -кислий глікопептид ($\text{AUC}=0,799$; $p<0,01$) (табл. 5.21).

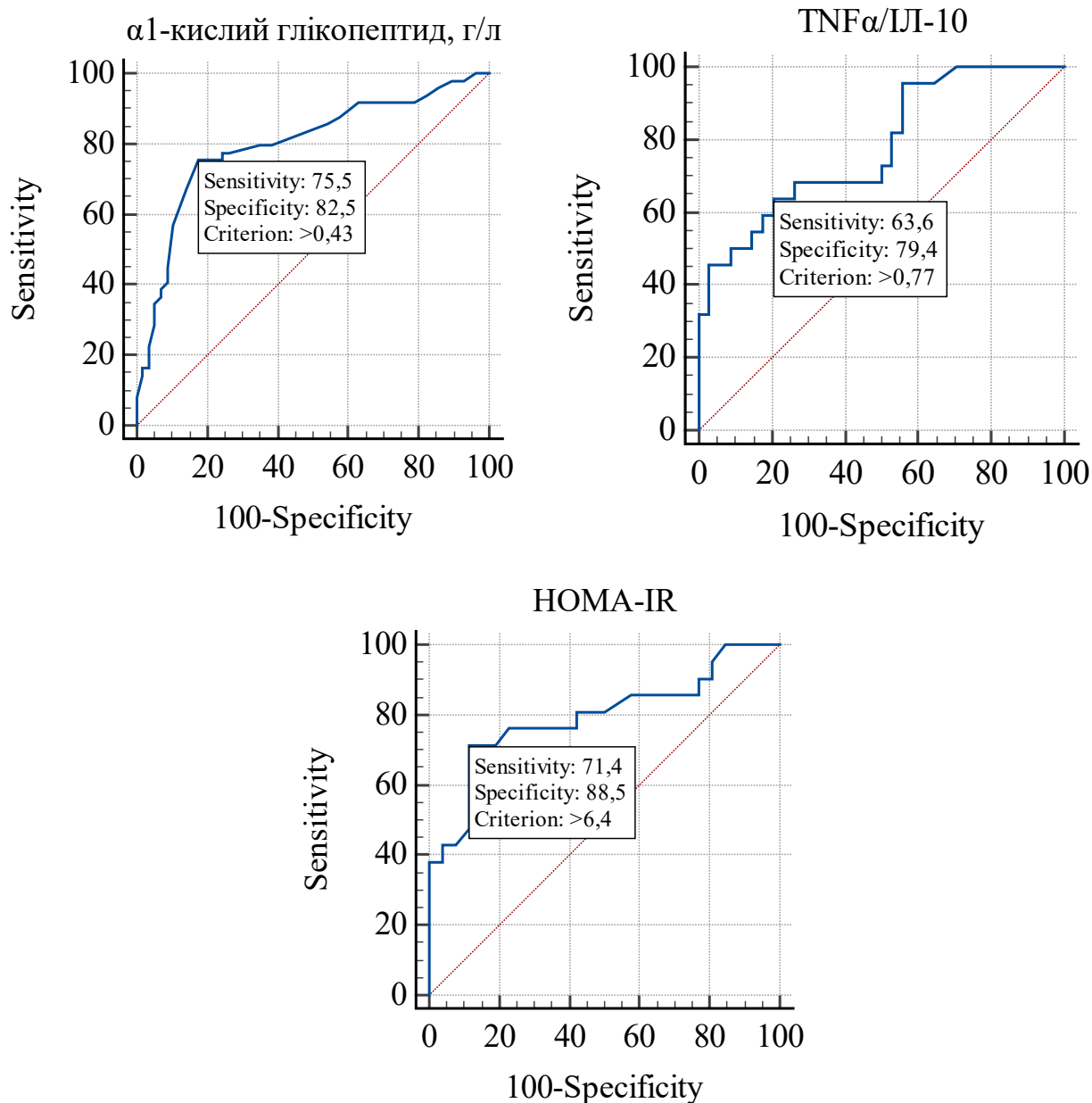


Рисунок 5.38 – ROC-криві HOMA-IR, TNF α /ІЛ-10 та $\alpha 1$ -кислого глікопептиду для оцінки діагностичної моделі визначення фіброзу печінки у хворих на НАЖХП

Валідність лабораторних показників для оцінки фіброзу у хворих на НАЖХП наведено у таблиці нижче.

Таблиця 5.21 – Валідність лабораторних показників для оцінки фіброзу у хворих на НАЖХП

Показник	α 1-кислий глікопептид	НОМА-IR	TNF α /ІЛ-10
Порогове значення	>0,43 г/л	>6,4	>0,77
Чутливість,%	75,5	71,4	63,6
Специфічність,%	82,5	88,5	79,4
PPV,%	78,6	83,4	66,7
NPV,%	79,6	79,3	77,1
AUC (95% ДІ)	0,799 (0,710-0,871)	0,796 (0,653-0,899)	0,778 (0,647-0,878)
p	<0,01	<0,01	<0,01
Примітка. NPV – негативна прогностична цінність, PPV – позитивна прогностична цінність, AUC – площа під ROC-кривою, 95% ДІ – 95,0% довірчий інтервал для AUC.			

За результатами ROC-аналізу показників традиційних індексів оцінки фіброзу з'ясувалось, що кращий результат має індекс AAR при пороговому значенні >0,85, AUC 0,762 ($p<0,01$), але його валідність гірша відносно: α 1-кислого глікопептиду, НОМА-IR та TNF α /ІЛ-10 (табл. 5.22).

За результатами кореляційного аналізу у групі хворих на ХГС встановлено, що жорсткість печінки знаходилась у прямій кореляції з коефіцієнтом ГПб/з / ГПв ($r=+0,76$, $p<0,05$), ІЛ-6 ($r=+0,68$, $p<0,05$), вмістом γ -глутамілтрансферази ($r=+0,58$, $p<0,05$), рівнем лужної фосфатази ($r=+0,54$, $p<0,05$), ФЛ ($r=+0,61$, $p<0,05$), значенням TNF- α ($r=+0,53$, $p<0,05$). Водночас виявлена зворотня кореляція показника жорсткості печінки за даними ЗХЕ з відсотковим вмістом CD4+ ($r=-0,67$, $p<0,05$), протромбіновим індексом ($r=-0,48$, $p<0,05$), МНС ($r=-0,47$, $p<0,05$), рівнем ГПб/з ($r=-0,44$, $p<0,05$), (рис. 5.39).

Таблиця 5.22 – Валідність традиційних індексів для оцінки фіброзу у хворих на НАЖХП

Показник	AAR	APRI	FIB-4	Forns index
Порогове значення	>0,85	>0,39	>0,92	>7,50
Чутливість,%	75,0	36,1	58,3	69,4
Специфічність,%	69,6	95,7	87,0	69,0
AUC	0,762	0,692	0,687	0,605
p	<0,001	0,006	0,009	0,171
Примітка. AUC – площа під ROC-кривою.				

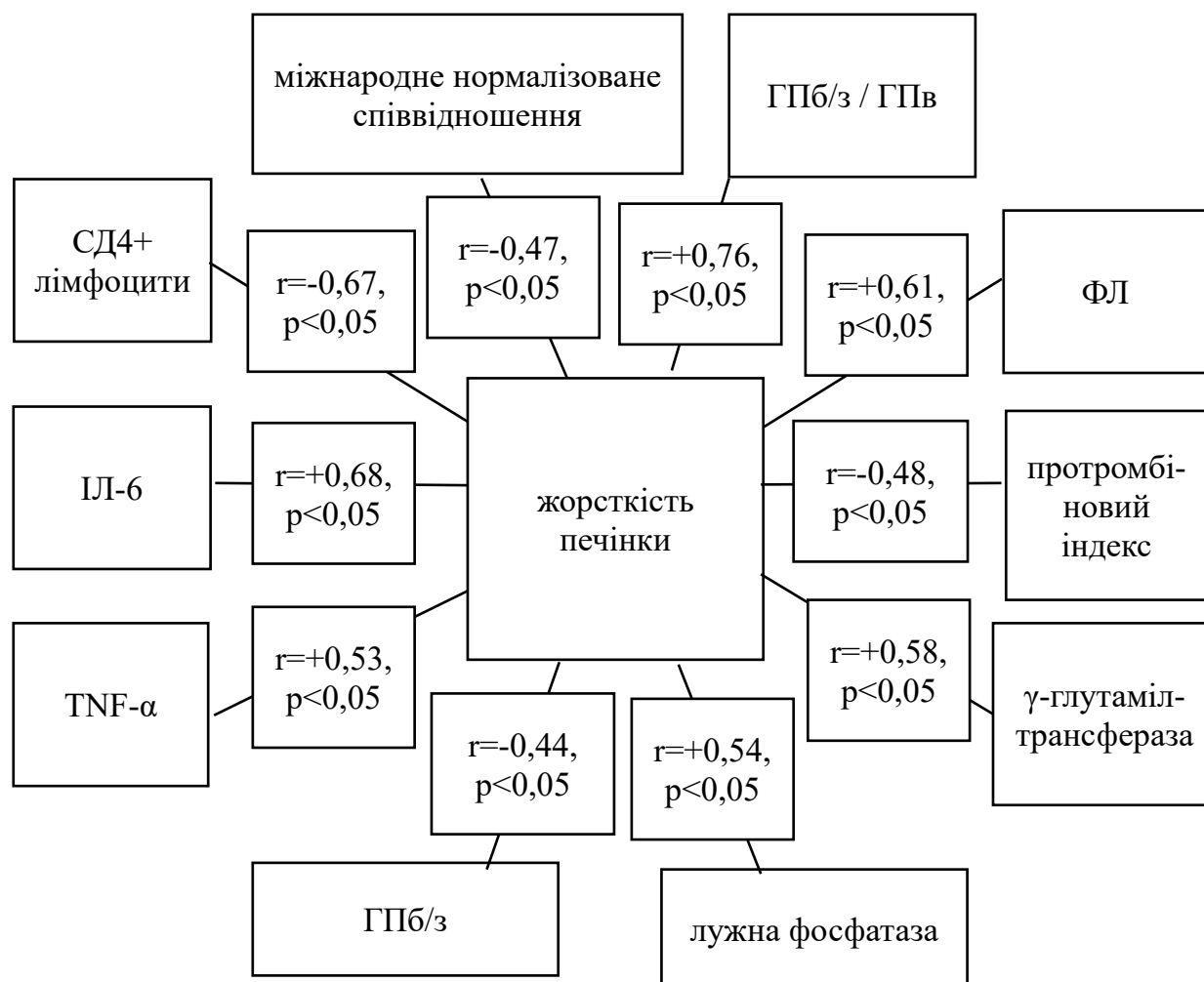


Рисунок 5.39 – Кореляційні зв'язки лабораторних показників із жорсткістю печінки (2D-3XE) у хворих на ХГС

У групі з ХГС встановлено, що у хворих із фіброзом печінки коефіцієнт співвідношення ГПб/з / ГПв в 1,4 раза ($p<0,05$) вищий, ніж у хворих без фіброзу. Рівні ІЛ-6 та ФЛ також були вищими в 2,2 раза ($p<0,05$) та 1,4 раза ($p<0,05$) у хворих із фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу. Водночас відсотковий вміст СД4+ був нижчий в 1,3 раза ($p<0,05$) у хворих із фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу (табл. 5.23).

Таблиця 5.23 – Рівень біохімічних та імунологічних показників залежно від фіброзної трансформації печінки у хворих на ХГС, Ме (Q1; Q3)

Показник, од. виміру	Група здорових осіб (n=20)	ХГС (n=143)	
		без фіброзу (n=24)	з фіброзом (n=119)
ГПб/з/ГПв	14,98 (11,72; 19,98)	37,83 [#] (32,09; 49,26)	49,10 [#] * (44,06; 61,35)
ФЛ, ммоль/л	1,90 (1,59; 2,18)	1,69 (1,43; 2,48)	2,39 [#] * (2,07; 2,72)
ІЛ-6, пг/мл	2,40 (0,20; 5,20)	3,70 (3,30; 4,80)	8,10 [#] * (6,60; 12,10)
СД4+, %	38,00 (35,00; 41,00)	34,50 (24,00; 36,50)	26,00 [#] * (24,00; 30,00)
Примітка 1. [#] – $p<0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. * – $p<0,05$ – вірогідність різниці порівняно з хворими без фіброзу печінки.			

За результатами регресійного аналізу у хворих на ХГС коефіцієнт співвідношення ГПб/з/ГПв, значення якого перевищує 48 (чутливість – 66,7%, специфічність – 82,1%), вміст фосфоліпідів (ФЛ) понад 1,87 од/л (чутливість – 85,7%, специфічність – 70,0%), рівень СД4+ лімфоцитів менший або дорівнює 32% (чутливість – 97,0%, специфічність – 60,0%), рівень ІЛ-6 понад 5,2 пг/мл (чутливість – 93,7%, специфічність – 83,0%) вказує на ризик розвитку фіброзу печінки (рис. 5.40).

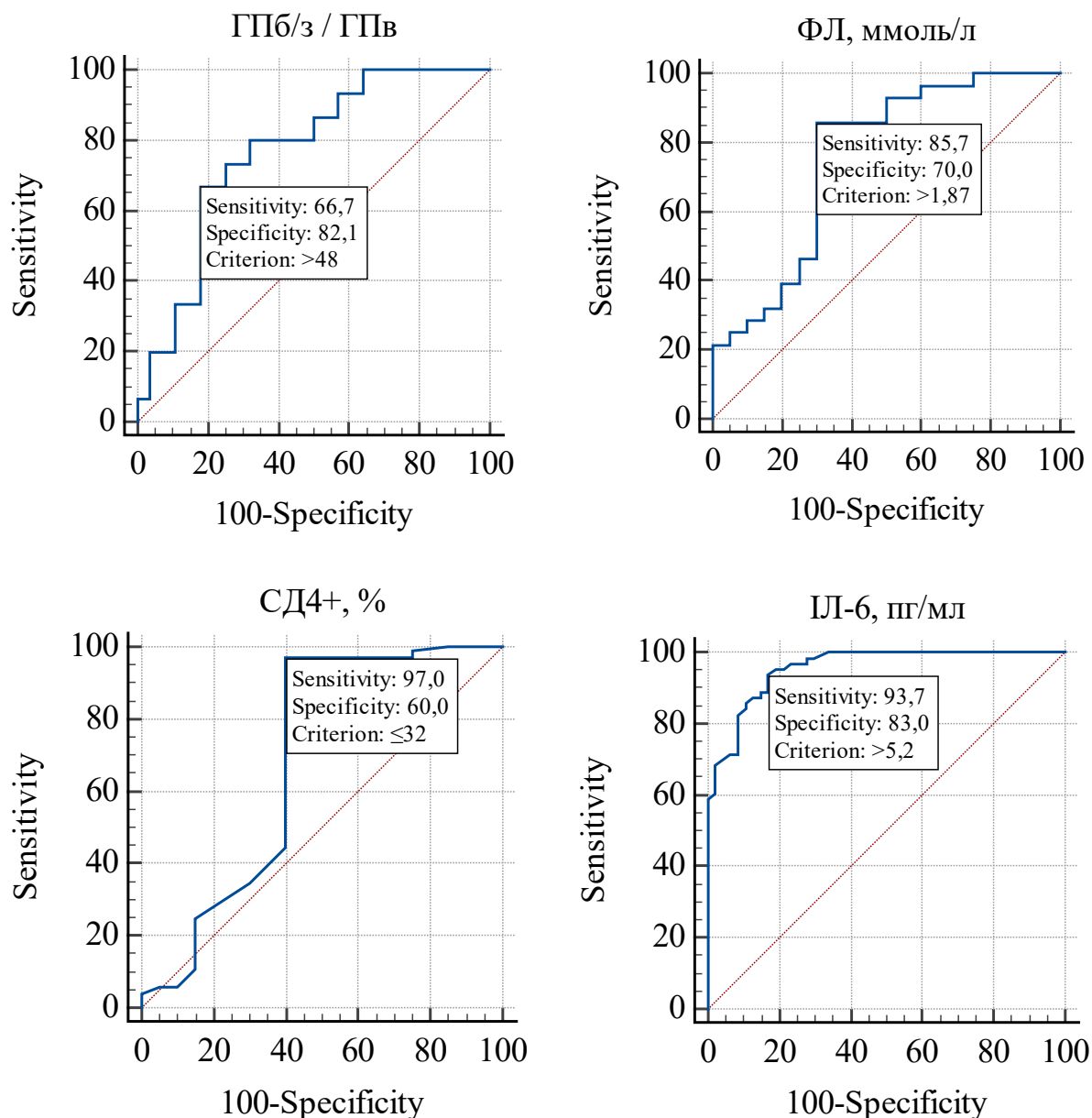


Рисунок 5.40 – ROC-криві рівня коефіцієнта ГПб/з / ГПв, ФЛ, CD4+ та ІЛ-6 для оцінки діагностичної моделі визначення фіброзу печінки у хворих на ХГС

Рівень коефіцієнта ГПб/з/ГПв, вміст ФЛ, рівень CD4+ лімфоцитів та ІЛ-6 показали високу площу під ROC-кривою і дорівнює 0,769 ($p<0,01$), 0,755 ($p<0,01$), 0,683 ($p=0,04$), 0,935 ($p<0,01$), відповідно, що дозволяє використовувати їх для оцінки ризику розвитку фіброзної трансформації печінки у хворих на ХДЗП вірусної етіології (табл. 5.24).

Таблиця 5.24 – Валідність лабораторних показників для оцінки фіброзу у хворих на ХГС

Показник	Коефіцієнт ГПб/з / ГПв	ФЛ, ммоль/л	ІЛ-6, пг/мл	СД4+, %
Порогове значення	>48	>1,87	>5,2	≤32
Чутливість, %	66,7	85,7	93,7	97,0
Специфічність, %	82,1	70,0	83,0	60,0
PPV, %	85,4	80,0	88,1	92,5
NPV, %	61,2	77,8	90,6	79,8
AUC	0,769	0,755	0,956	0,683
95% ДІ	0,615-0,884	0,610-0,868	0,899-0,986	0,592-0,765
p	<0,01	<0,01	<0,01	0,04
Примітка. NPV – негативна прогностична цінність, PPV – позитивна прогностична цінність, AUC – площа під ROC-кривою, 95% ДІ – 95,0% довірчий інтервал для AUC.				

За результатами ROC-аналізу встановлено, що кращий результат має Forns індекс, хоча його валідність нижче коефіцієнта ГПб/з/ГПв, ФЛ, ІЛ-6, СД4+ лімфоцитів (табл. 5.25).

Таблиця 5.25 – Валідність традиційних індексів для оцінки фіброзу у хворих на ХГС

Показник	AAR	APRI	FIB-4	Forns index
Порогове значення	>0,84	>0,21	>0,65	>6,83
Чутливість, %	42,9	100,0	92,9	75,0
Специфічність, %	86,7	33,3	46,7	60,0
AUC	0,517	0,649	0,669	0,677
p	0,916	0,114	0,068	0,054
Примітка. AUC – площа під ROC-кривою.				

Проведений в групі АХП кореляційний аналіз показників показав, що жорсткість печінки знаходиться в прямій кореляції зі вмістом $\text{TNF-}\alpha$ ($r=+0,73$, $p<0,05$), ЛФ ($r=+0,43$, $p<0,05$), γ -глутамілтрансферази ($r=+0,45$, $p<0,05$), ГАГ ($r=+0,65$, $p<0,05$), ІЛ-6 ($r=+0,26$, $p<0,05$), ГПб/з ($r=+0,62$, $p<0,05$), СД8+ лімфоцитів ($r=+0,48$, $p<0,05$), значенням НОМА-ІР ($r=+0,33$, $p<0,05$) та частотою виявлення СНБР ($r=+0,51$, $p<0,05$). У той же час у цій групі визначено зворотній зв'язок жорсткості печінки з рівнем пальмітинової насиченої жирної кислоти ($r=-0,52$, $p<0,05$) та значенням протромбінового індексу ($r=-0,44$, $p<0,05$), (рис. 5.41).

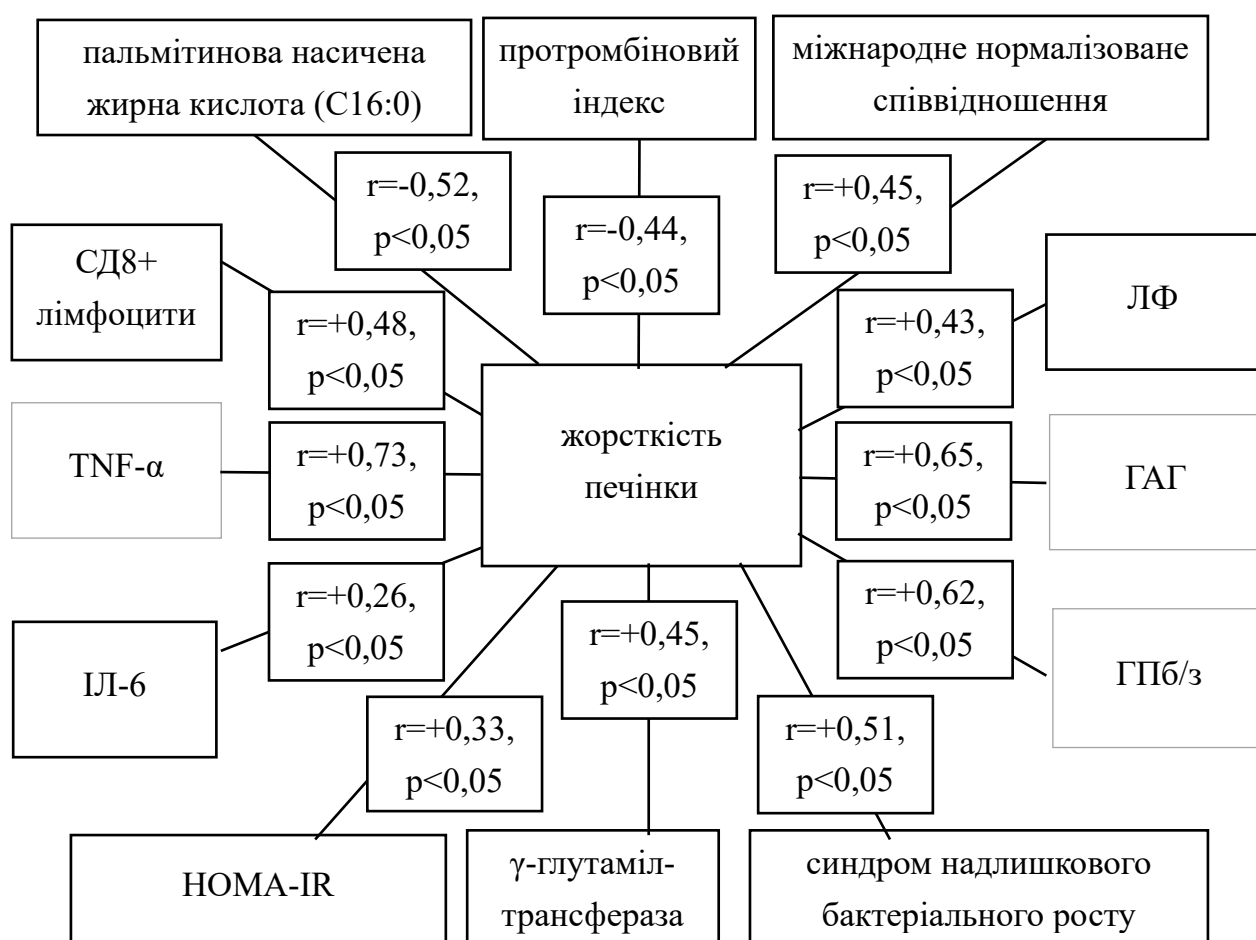


Рисунок 5.41 – Кореляційні зв'язки лабораторних показників із жорсткістю печінки (2D-ЗХЕ) у хворих на АХП

При оцінці визначених показників у хворих на АХП залежно від наявності чи відсутності фіброзної трансформації печінки встановлено, що у пацієнтів із фіброзом печінки рівні TNF- α , ГАГ та ГПб/з були вірогідно в 2,1 раза ($p<0,05$), в 1,5 раза ($p<0,05$) та в 1,6 раза ($p<0,05$) вищими, ніж у хворих без фіброзу (табл. 5.26).

Таблиця 5.26 – Рівень показників запалення та фіброзу залежно від фіброзної трансформації печінки у хворих на АХП, Ме (Q1; Q3)

Показник, одиниці виміру	Група здорових осіб (n=20)	АХП (n=56)	
		без фіброзу (n=9)	з фіброзом (n=47)
TNF- α , пг/мл	0,50 (0,10; 2,80)	1,10 (0,90; 2,20)	2,40 [#] * (2,20; 3,80)
ГПб/з, мкмоль/л	136,68 (131,93; 139,89)	159,78 [#] (140,93; 183,25)	285,04 [#] * (247,21; 300,12)
ГАГ, ммоль/л	3,74 (0,52; 3,06)	4,20 [#] (3,36; 5,35)	6,19 [#] * (4,43; 7,11)
Примітка 1. [#] – $p<0,05$ – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. * – $p<0,05$ – вірогідність різниці порівняно з хворими без фіброзу.			

Проведення ROC-аналізу дозволило встановити діагностично значущі маркери визначення фіброзу печінки у хворих на ХДЗП алкогольного генезу, якими є рівень TNF α понад 1,4 пг/мл (чутливість – 90,5%, специфічність – 87,5%), ГПб/з понад 225 мкмоль/л (чутливість – 87,0%, специфічність – 90,7%, ГАГ понад 4,73 ммоль/л (чутливість – 68,6%, специфічність – 68,2%) (рис. 5.42, табл. 5.27). Встановлено хорошу якість діагностичної моделі рівнів TNF α , ГПб/з та ГАГ для оцінки фіброзної трансформації печінки у хворих на ХДЗП алкогольного генезу, бо площа під ROC-кривою дорівнює 0,878 ($p<0,01$), 0,917 ($p<0,01$) та 0,714 ($p<0,01$), відповідно.

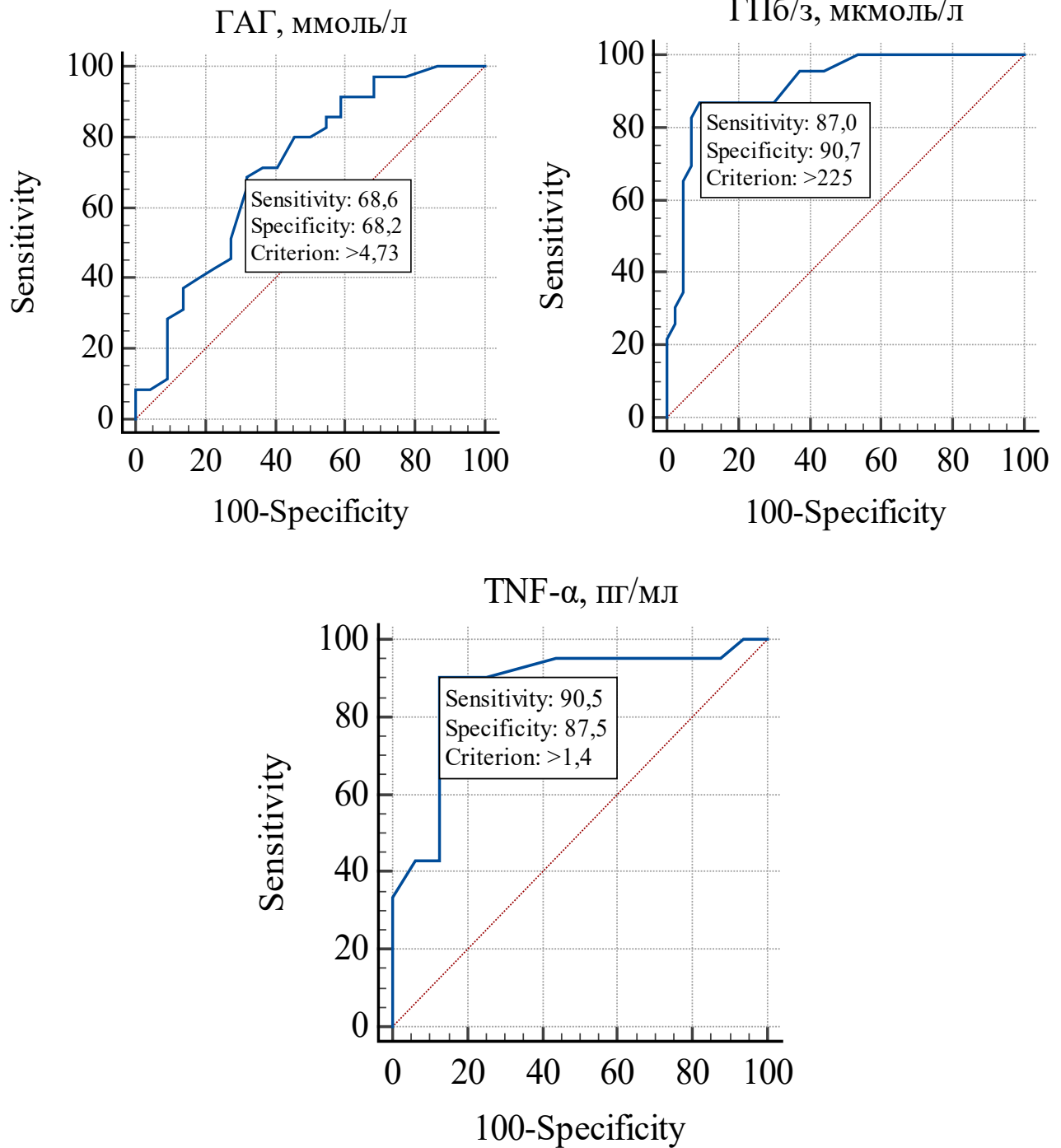


Рисунок 5.42 – ROC-криві TNF- α , ГПб/з та ГАГ для оцінки діагностичної моделі ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на АХП

Результати ROC-аналізу показників традиційних індексів оцінки фіброзу підтвердили кращий результат індексу AAR при пороговому значенні 0,74, AUC 0,667 ($p < 0,01$), але його валідність гірша відносно: ГПб/з, ГАГ, TNF- α (табл. 5.28).

Таблиця 5.27 – Валідність лабораторних показників для оцінки фіброзу у хворих на АХП

Показник	TNF- α , пг/мл	ГПб/з, мкмоль/л	ГАГ, ммоль/л
Порогове значення	>1,4	>225	>4,73
Чутливість,%	90,5	87,0	68,6
Специфічність,%	87,5	90,7	68,2
PPV,%	86,1	83,3	77,4
NPV,%	91,5	92,9	57,7
AUC (95% ДІ)	0,878 (0,728–0,962)	0,917 (0,823-0,971)	0,714 (0,579-0,826)
p	<0,01	<0,01	<0,01
Примітка. NPV – негативна прогностична цінність, PPV – позитивна прогностична цінність, AUC – площа під ROC-кривою, 95% ДІ – 95,0% довірчий інтервал для AUC.			

Таблиця 5.28 – Валідність традиційних індексів для оцінки фіброзу у хворих на АХП

Показник	AAR	APRI	FIB-4	Forns index
Порогове значення	>0,74	>0,89	>0,90	>6,92
Чутливість,%	83,3	70,0	73,9	65,2
Специфічність,%	60,0	40,0	60,0	60,0
AUC	0,667	0,617	0,653	0,647
p	0,375	0,521	0,387	0,440
Примітка. AUC – площа під ROC-кривою.				

За результатами кореляційного аналізу у групі хворих на ТГ встановлено, що жорсткість печінки знаходилася в прямій кореляції з коефіцієнтом ІЛ-6/ІЛ-10 ($r=+0,67$, $p<0,05$), коефіцієнтом ГПб/з / ГПв ($r=+0,76$, $p<0,05$), рівнем СМП ($r=+0,70$, $p<0,05$), АСТ ($r=+0,36$, $p<0,05$), МНС ($r=+0,50$, $p<0,05$), вмістом загального білірубину ($r=+0,34$, $p<0,05$), ЦІК ($r=+0,51$, $p<0,05$), частотою виявлення СНБР ($r=+0,68$, $p<0,05$). Водночас визначена зворотна кореляція показника жорсткості печінки за даними ЗХЕ з коефіцієнтом

CD4+/CD8+ ($r=-0,72$, $p<0,05$), вмістом вільних жирних кислот ($r=-0,65$, $p<0,05$), рівнем ліпопротеїнів дуже низької щільності ($r=-0,46$, $p<0,05$) та холестеролу ($r=-0,43$, $p<0,05$), (рис. 5.43).

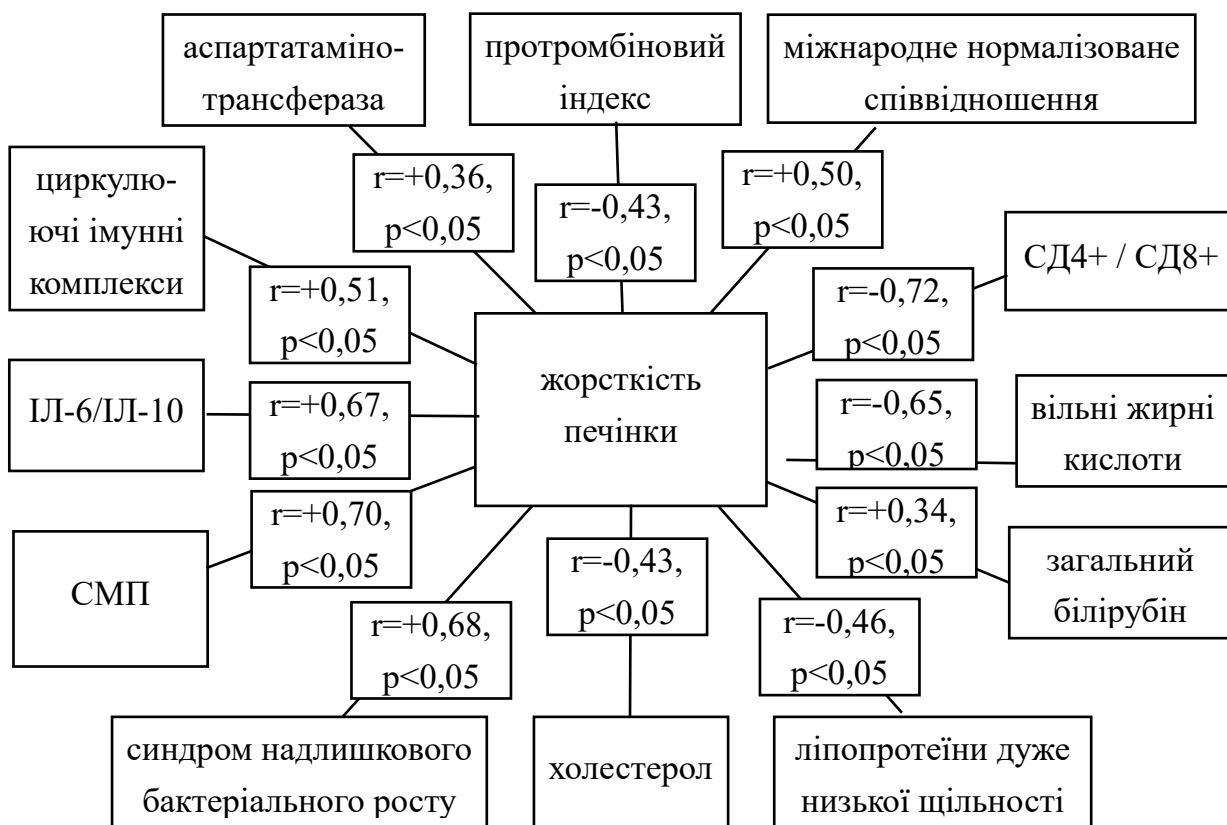


Рисунок 5.43 – Кореляційні зв'язки лабораторних показників із жорсткістю печінки (2D-3ХЕ) у хворих на ТГ

У групі з ТГ встановлено, що у хворих із фіброзом печінки значення коефіцієнта ІЛ-6/ІЛ-10 та рівень СМП були в 5,9 раза ($p<0,05$) та в 1,5 раза ($p<0,05$) вищими, ніж у хворих без фіброзу, а значення коефіцієнта CD4+/CD8+, навпаки, в 1,6 раза ($p<0,05$) нижчим у хворих із фіброзом, ніж у пацієнтів без фіброзу (табл. 5.29).

Таблиця 5.29 – Рівень біохімічних та імунологічних показників залежно від фіброзної трансформації печінки у хворих на ТГ, Me (Q1; Q3)

Показник, од. виміру	Група здорових осіб (n=30)	ТГ (n=57)	
		без фіброзу (n=17)	з фіброзом (n=40)
CD4+/CD8+	1,8 (1,65; 2,17)	2,05 (1,73; 2,80)	1,30 [#] * (1,03; 1,68)
ІЛ-6/ІЛ-10	0,29 (0,05; 0,38)	0,29 (0,18; 0,57)	1,70 [#] * (1,04; 2,31)
СМП, мг/л	531,25 418,75;675,00)	574,17 (452,96; 669,87)	836,56 [#] * (778,32; 937,81)
Примітка 1. [#] – p<0,05 – вірогідність різниці порівняно з групою здорових осіб. Примітка 2. * – p<0,05 – вірогідність різниці порівняно з хворими без фіброзу печінки.			

За результатами ROC-аналізу маркерами ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на ТГ визначені такі показники, як вміст СМП понад 701,8 мг/л (чутливість – 84,6%, специфічність – 80,6%), коефіцієнт співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 вищий 0,71 (чутливість – 80,0%, специфічність – 87,5%), коефіцієнт співвідношення CD4+/CD8+ нижчий або дорівнює 1,5 (чутливість – 66,7%, специфічність – 83,3%) (рис. 5.44).

Проведення ROC-аналізу дозволило встановити високу якість діагностичної моделі коефіцієнта співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 та СМП для оцінки ризику розвитку фіброзної трансформації печінки у хворих на ТГ, бо площа під ROC-кривою дорівнювала 0,916 (p<0,01) та 0,815 (p<0,01), а також для коефіцієнта співвідношення CD4+/CD8+ – площа під ROC-кривою становила 0,785 (p<0,01), (табл. 5.30).

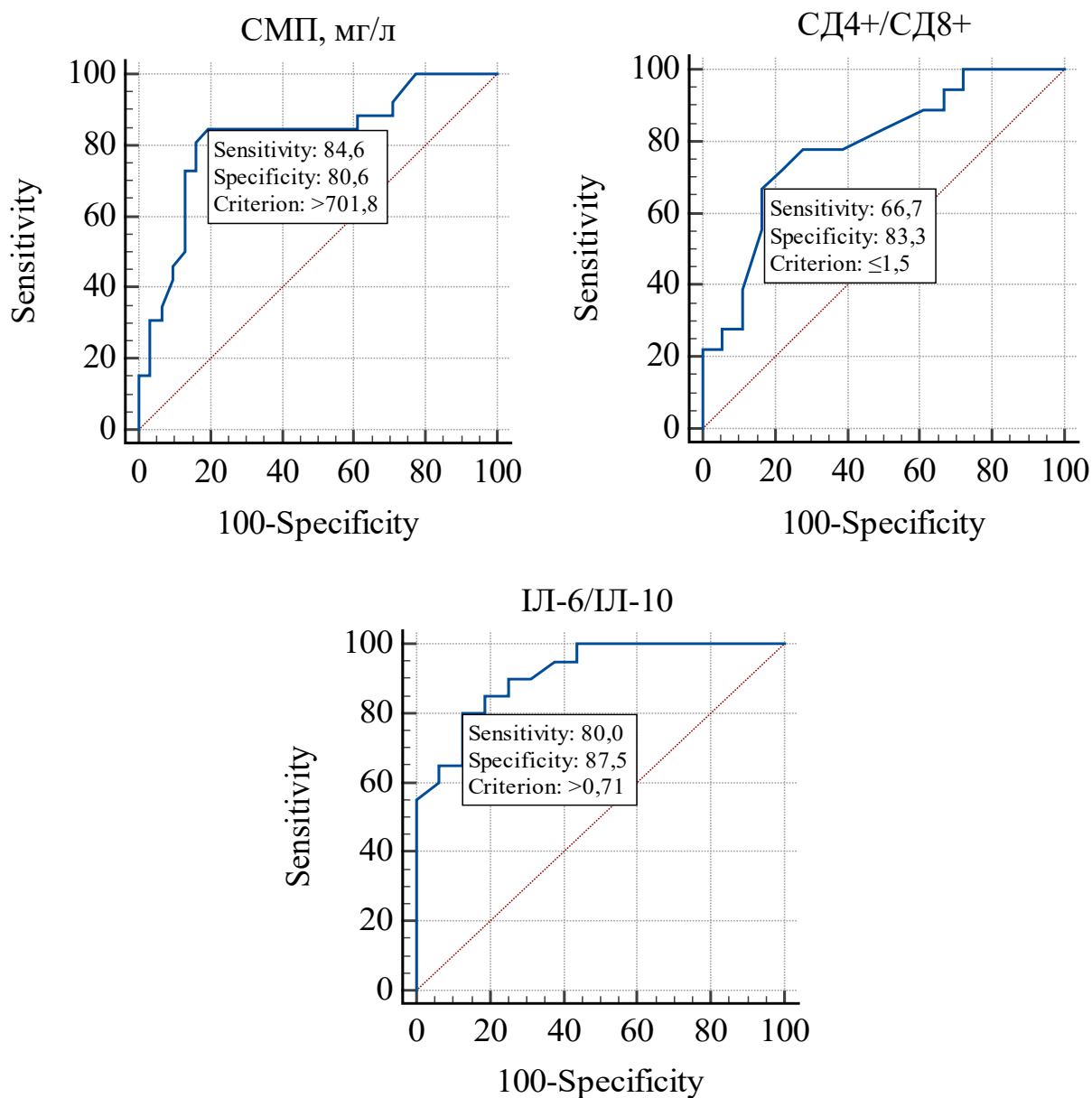


Рисунок 5.44 – ROC-криві СМП, коефіцієнтів співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 та CD4+/CD8+ для оцінки діагностичної моделі фіброзу печінки у хворих на ТГ

ROC-аналіз показників традиційних індексів оцінки фіброзу показав, що кращий результат має індекс Forns при пороговому значенні >8,11, AUC 0,687 ($p < 0,001$), але його валідність гірша відносно індексів CD4+/CD8+, ІЛ-6/ІЛ-10, рівня СМП (табл. 5.31).

Таблиця 5.30 – Валідність лабораторних показників для оцінки прогресування фіброзу у хворих на ТГ

Показник	СД4+/СД8+	ІЛ-6/ІЛ-10	СМП, мг/л
Порогове значення	$\leq 1,5$	$>0,71$	$>701,8$
Чутливість, %	66,7	80,0	84,6
Специфічність, %	83,3	87,5	80,6
PPV, %	80,0	88,9	78,6
NPV, %	71,4	77,7	86,2
AUC (95% ДІ)	0,785 (0,617-0,904)	0,916 (0,774-0,982)	0,815 (0,690-0,906)
p	$p < 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$
Примітка. NPV – негативна прогностична цінність, PPV – позитивна прогностична цінність, AUC – площа під ROC-кривою, 95% ДІ – 95,0% довірчий інтервал для AUC.			

Таблиця 5.31 – Валідність традиційних індексів для оцінки прогресування фіброзу у хворих на ТГ

Показник	AAR	APRI	FIB-4	Forns index
Порогове значення	$>0,81$	$>0,20$	$>1,39$	$>8,11$
Чутливість, %	50,0	90,0	60,0	90,0
Специфічність, %	83,3	33,3	83,3	50,0
AUC	0,550	0,550	0,650	0,687
p	0,532	0,764	0,317	0,262
Примітка. AUC – площа під ROC-кривою.				

Таким чином, розроблені нові диференційовані для різної етіології ХДЗП сироваткові маркери діагностики фіброзу печінки мають вищі рівні чутливості та специфічності, ніж існуючі традиційні маркери. У хворих на НАЖХП значення НОМА-ІР $>6,4$ (AUC=0,796, $p < 0,01$), або коефіцієнт $\text{TNF}\alpha/\text{ІЛ-10}$ $>0,77$ (AUC=0,778, $p < 0,01$, або $\alpha 1$ -кислий глікопептид $>0,43$ г/л (AUC=0,799, $p < 0,01$) свідчать про наявність фіброзу печінки. У хворих на ХГС коефіцієнт ГПб/з/ГПв >48 (AUC=0,769, $p < 0,01$), або ФЛ $>1,87$

од/л (AUC=0,755, $p<0,01$), або рівень CD4+ лімфоцитів $\leq 32\%$ (AUC=0,683, $p<0,01$), або ІЛ-6 $>5,2$ пг/мл (AUC=0,956, $p<0,01$) вказують на наявність фіброзу печінки. У хворих на АХП вміст $\text{TNF}\alpha >1,4$ пг/мл (AUC=0,878, $p<0,01$), або ГПб/з >225 мкмоль/л (AUC=0,917, $p<0,01$), або ГАГ $>4,73$ ммоль/л (AUC=0,714, $p<0,01$) вказують на наявність фіброзу печінки. При ТГ вміст СМП $>701,8$ мг/л (AUC=0,815, $p<0,01$), або ІЛ-6/ІЛ-10 $>0,71$ (AUC=0,916, $p<0,01$), або коефіцієнт CD4+/CD8+ $\leq 1,5$ (AUC=0,785, $p<0,01$) свідчать про наявність фіброзу печінки.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [292, 295, 297, 300, 301, 306, 308, 310, 311, 315, 317, 319, 320, 321, 324, 325, 330, 331, 332, 335, 336, 339, 340, 344, 345, 346, 347, 348, 349].

РОЗДІЛ 6

**ДИНАМІКА СОНОЕЛАСТОГРАФІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТА
ПОКАЗНИКІВ ФІБРОГЕНЕЗУ ПІД ВПЛИВОМ
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ФРУКТОЗО-
ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ**

Дизайн експериментального дослідження фруктозо-індукованого ураження печінки (ФІУП) наведено на рисунку 6.1.



Рисунок 6.1 – Схема дизайну дослідження ФІУП

При проведенні гістологічного аналізу було встановлено, що будова печінки щурів контрольної групи відповідає гістологічним нормам, без порушень архітекτονіки. Печінка має дольки, які складаються з радіально розташованих печінкових балок, що мають вигляд анастомозувальних тяжів гепатоцитів. Між балками можна побачити синусоїдні капіляри печінки. Ядра кліток печінки округлої форми. Структуровано відмічається балочна цитоархітектоніка дольки. Іноді в полі зору зустрічаються декомплексовані відносно печінкових пластинок 1-2 клітини з еозинофільною цитоплазмою. Це апоптозні клітини, які відображають процес фізіологічної загибелі гепатоцитів (рис. 6.2).

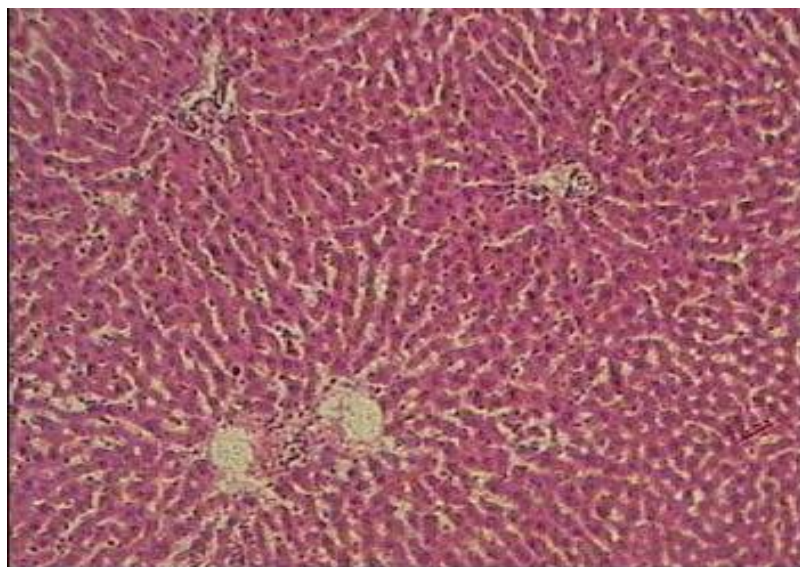
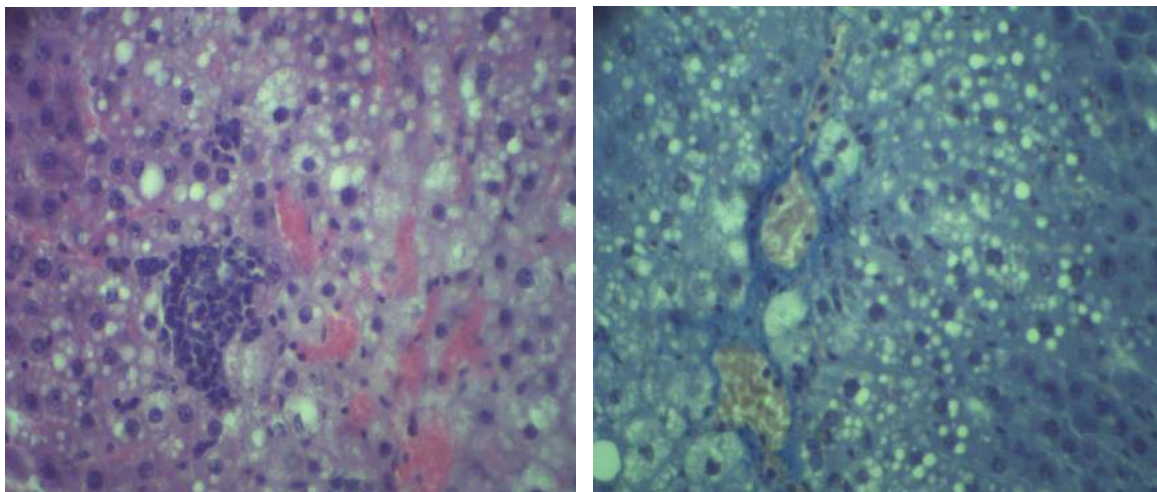


Рисунок 6.2 – Печінка щура контрольної групи. Фарбування гематоксилін-еозином, зб. x100

При проведенні морфологічних досліджень було виявлено, що при моделюванні порушень структури печінки у дослідних щурів (група І) відмічався розвиток стеатозу з дрібнокраплинною жировою дистрофією, розсіяною по всій площині часток, та розширенням синусоїдів, перигепатоцелюлярний та прикапілярний фіброз у зоні ураження (рис. 6.3). Збережена частина печінкових часток охоплює 1/3 їх площі.



А)

Б)

Рисунок 6.3 – Жирова дистрофія печінки та запалення. Фіброз навколо синусоїдів, а також гепатоцилюлярний фіброз. А) Фарбування гематоксиліном та еозином, зб. х400. Б) Фарбування за Маллорі в мод. Слінченка, зб. х400

Після 30 днів відміни фруктози, після формування аліментарних порушень жировий гепатоз зберігся у 5 щурів (рис. 6.4). Спостерігаються депозитування жиру в цитоплазмі гепатоцитів печінкової частки.

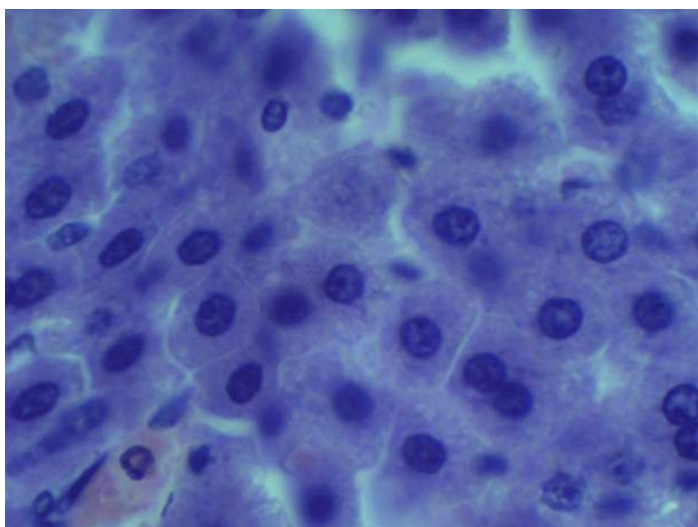


Рисунок 6.4 – Печінка щура групи відміни фруктози. Жирові краплини в цитоплазмі гепатоцитів. Фарбування толуїдиновим синім, зб. х400

У 3 із 7 щурів (43,0% випадків) при корекції стеатозу коензимом Q10 цитоплазма гепатоцитів не містить ліпідних вакуолей (рис. 6.5).

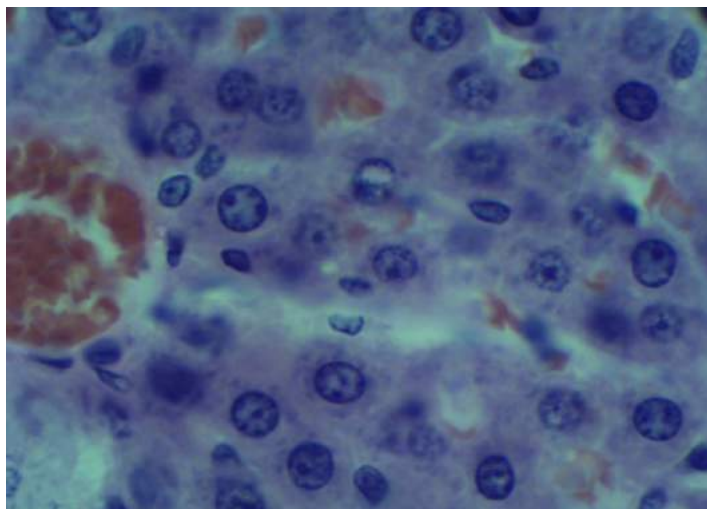


Рисунок 6.5 – Відсутність жирових краплин у цитоплазмі гепатоцитів.
Фарбування гематоксилін-еозином, зб. х400

Згідно з результатами дослідження у 1 із 7 щурів (14,3%) за дії метадоксину після 30 діб корекції гепатоцити не містили ліпідів.

Характеристика маркерів фіброзу при моделюванні фруктозо-індукованого ураження печінки та корекції виявлених порушень подана в таблиці 6.1, з якої видно, що при моделюванні ФІУП спостерігалось збільшення коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв у 2,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою за рахунок зниження у 1,9 раза ($p < 0,01$) рівня ГПв та підвищення рівня ГПб/зв в 1,2 раза ($p < 0,05$). У групах корекції відмічалось зниження коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв: у групі з додаванням коензиму Q10 значення показника відповідало контролю, в групі з вживанням метадоксину цей показник був нижчим у 3 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою моделювання ФІУП та в 2,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою відміни фруктози.

Встановлено зниження рівня ГАГ після 30 днів корекції в групі з відміною фруктози в 1,5 раза ($p < 0,05$), в III групі – в 1,9 раза ($p < 0,01$) та в IV групі – в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою моделювання ФІУП.

Таблиця 6.1 – Показники маркерів фіброзу в гомогенаті печінки щурів при моделюванні та корекції ФІУП ($M \pm m$)

Показник, од.виміру	Контроль (n=7)	I група (n=7)	II група (n=7)	III група (n=7)	IV група (n=7)
ГПв, мкмоль/г тканини	118,56± 9,36	62,01± 5,30**	70,37± 6,23** \$	130,51± 11,0##	100,62± 6,78## °
ГПб/зв, мкмоль/г тканини	624,25± 17,77	720,73± 15,65*	588,57± 54,48#	491,07± 86,71#	506,70± 79,31#
ГПб/зв / ГПв	5,27± 1,89	11,62± 1,81*	8,36± 1,90\$	3,76± 0,84#	5,03± 0,91#
ГАГ, ммоль/г тканини	7,33± 0,96	8,70± 0,78	5,47± 0,91#	4,72± 0,53* ##	6,39± 0,58# \$
Примітка 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – вірогідність змін показників дослідних щурів порівняно з контролем. Примітка 2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – вірогідність змін показників дослідних щурів порівняно з I групою. Примітка 3. \$ – $p < 0,05$; \$\$ – $p < 0,01$ – вірогідність змін показників порівняно з III групою. Примітка 4. ° – $p < 0,05$ – вірогідність змін показників II та IV груп.					

Вживання щурами 20%-вого водного розчину фруктози як єдиного джерела питва протягом 20 тижнів характеризувалось підвищеним вмістом фракцій ВЖК в 5,7 раза в гомогенаті печінки до ($5,600 \pm 0,200$) мкг/мкл проти ($0,984 \pm 0,217$) мкг/мкл групи контролю ($p < 0,01$), (табл. 6.2).

У щурів групи самореабілітації реєструвалося зниження у 1,5 раза рівня ВЖК порівняно з групою моделювання ФІУП. При корекції ФІУП у експериментальних щурів коензимом Q10 підвищений синтез ВЖК у гомогенаті печінки у 57,1% щурів зменшувався в 1,8 раза порівняно з групою моделювання ФІУП. Проте зниження вмісту було менш вираженим при корекції стеатозу коензимом Q10 порівняно до щурів, які отримували метадоксин, в групі яких рівень ВЖК був у 1,5 раза ($p < 0,01$) нижчим, ніж у групі самореабілітації.

Таблиця 6.2 – Спектр вільних жирних кислот у гомогенаті печінки щурів при моделюванні та корекції ФІУП ($M \pm m$), (мкг/мкл/г білку)

Показник	Контроль (n=7)	I група (n=7)	II група (n=7)	III група (n=7)	IV група (n=7)
ВЖК	0,984± 0,217	5,600± 0,200**	3,650± 0,170** ## \$	2,380± 0,540* ##	3,070± 0,420** ##
Σ НВЖК	0,977± 0,218	4,010± 0,110**	3,090± 0,090** ## \$\$	0,150± 0,040* ##	0,570± 0,120** ## \$ °
Σ ННВЖК	0,007± 0,003	1,570± 0,090**	2,550± 0,240** #	2,030± 0,580*	2,500± 0,190** #
Σ МНВЖК	0,006± 0,003	0,161± 0,023**	0,061± 0,010** #	0,031± 0,007* ##	0,060± 0,018* ##
Σ ПНВЖК	0,002± 0,001	0,417± 0,100**	0,516± 0,120** \$	0,150± 0,040* #	0,100± 0,020** # °
Примітка 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – вірогідність змін показників дослідних щурів порівняно з контролем. Примітка 2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – вірогідність змін показників дослідних щурів порівняно з I групою. Примітка 3. \$ – $p < 0,05$; \$\$ – $p < 0,01$ – вірогідність змін показників порівняно з III групою. Примітка 4. ° – $p < 0,05$ – вірогідність змін показників II та IV груп.					

Рівень НВЖК при моделюванні ФІУП підвищувався у 4 рази ($p < 0,01$) порівняно з контролем, але вже при корекції метадоксином він знижувався у 26,7 рази ($p < 0,01$) порівняно з I групою та був у 20 разів ($p < 0,01$) нижчим, ніж у групі самореабілітації. Корекція коензимом Q10 призводила також до зниження рівня НВЖК у 7 разів ($p < 0,01$) порівняно з I групою та у 5,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою самореабілітації, проте був у 3,8 рази ($p < 0,05$) вищим, ніж у III групі ($p < 0,05$).

Сумарний рівень ННВЖК збільшувався при моделюванні ФІУП у 224 рази ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. При корекції ФІУП рівень ННВЖК був у 1,6 рази вищим ($p < 0,05$) у II та IV групах порівняно з групою моделювання ФІУП.

Навпаки сумарний вміст МНВЖК після 30-добової корекції

зменшувався в II групі у 2,6 раза ($p<0,05$), в III групі – в 5,2 раза ($p<0,01$) та в IV групі – в 2,7 раза ($p<0,05$) порівняно з групою моделювання ФІУП, в якій відзначено збільшення рівня МНВЖК у 26,8 раза ($p<0,01$) відносно групи контролю.

Після моделювання ФІУП мало місце підвищення у 208,5 раза ($p<0,01$) порівняно з контролем рівня ПНВЖК. Відміна фруктози не призводила до значних змін рівня ПНВЖК, тоді як у групах із додаванням метадоксину та коензиму Q10 відзначено вірогідне зниження сумарного вмісту цих ВЖК як щодо групи моделювання ФІУП, так і до групи з відміною фруктози.

За даними соноеластографії щурів I групи показник жорсткості печінки склав ($5,60\pm 0,28$) кПа, що на 17,0% ($p<0,05$) вище, ніж у інтактних щурів (табл. 6.3).

У щурів II групи, що знаходились 30 діб на стандартному раціоні після завершення моделювання ФІУП, показники еластичності паренхіми печінки були в межах ($5,12\pm 0,23$) кПа, що відповідає зниженню жорсткості на 8,6% ($p>0,05$) порівняно з I групою.

Дія коензиму Q10 та метадоксину у щурів порівняно до щурів групи самореабілітації призвела до зменшення жорсткості паренхіми печінки на 16,2% ($p<0,05$) та 23,4% ($p<0,01$), відповідно.

Таблиця 6.3 – Характеристика еластичності печінки щурів при моделюванні ФІУП та його корекції ($M\pm m$)

Показник, одиниця виміру	Контроль (n=7)	I група (n=7)	II група (n=7)	III група (n=7)	IV група (n=7)
модуль Юнга, кПа	$4,79\pm 0,19$	$5,60\pm 0,28^*$	$5,12\pm 0,20$	$4,41\pm 0,22^{\# \$}$	$4,15\pm 0,18^{\#\# \$}$
Примітка 1. * – $p<0,05$ – вірогідність змін показників дослідних щурів порівняно з контролем.					
Примітка 2. # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$ – вірогідність змін показників дослідних щурів порівняно з I групою.					
Примітка 3. \$ – $p<0,05$ – вірогідність змін показників порівняно з II групою.					

Еластограма паренхіми печінки щурів IV групи, які якості корекцію отримували коензим Q10, представлена на рисунку 6.6.

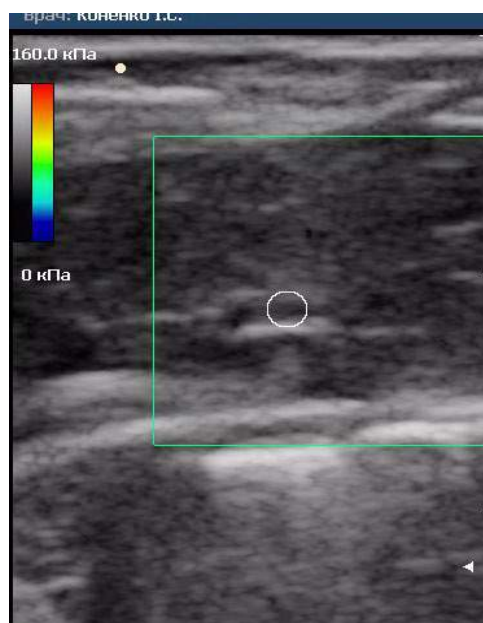


Рисунок 6.6 – Еластографія хвилі зсуву печінки щурів під впливом коензиму Q10

Таким чином, при фруктозо-індукованому ураженні печінки в групі відміни фруктози спостерігалось зниження ГПб/зв, ГАГ та коефіцієнту ГПб/зв/ГПв в гомогенаті печінки ($p < 0,05$), це супроводжується активацією фібролізу, що підтверджує підвищення ГПв ($p > 0,05$). Активація фібролізу та уповільнення фіброгенезу відбувається лише за умов поєднання відміни фруктози із лікуванням метадоксином або коензимом Q10, що підтверджується статистично значущою динамікою всіх досліджених параметрів, зниженням жорсткості печінки у щурів цих груп порівняно з групою змодельованого ФІУП ($p < 0,05$) та відміною фруктози ($p < 0,05$).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [309, 334, 350].

РОЗДІЛ 7

**ДИНАМІКА СОНОЕЛАСТОГРАФІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТА
ПОКАЗНИКІВ ФІБРОГЕНЕЗУ ПІД ВПЛИВОМ
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ АЛКОГОЛЬНОГО ТА
ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ**

7.1 Оцінка різних варіантів медикаментозного втручання у щурів із експериментальним хронічним алкогольним ураженням печінки

Дизайн експериментального дослідження ХАУП наведено на рисунку 7.1.

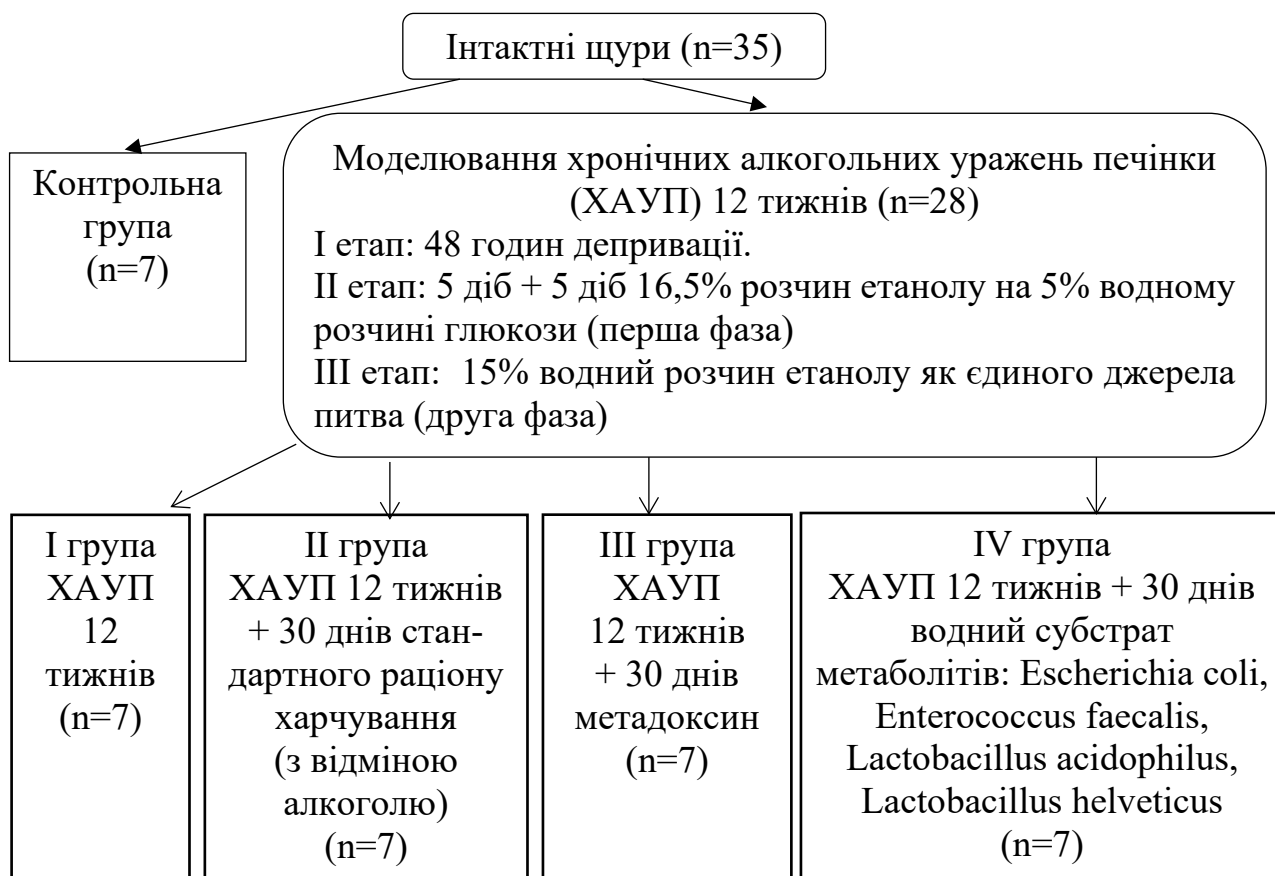
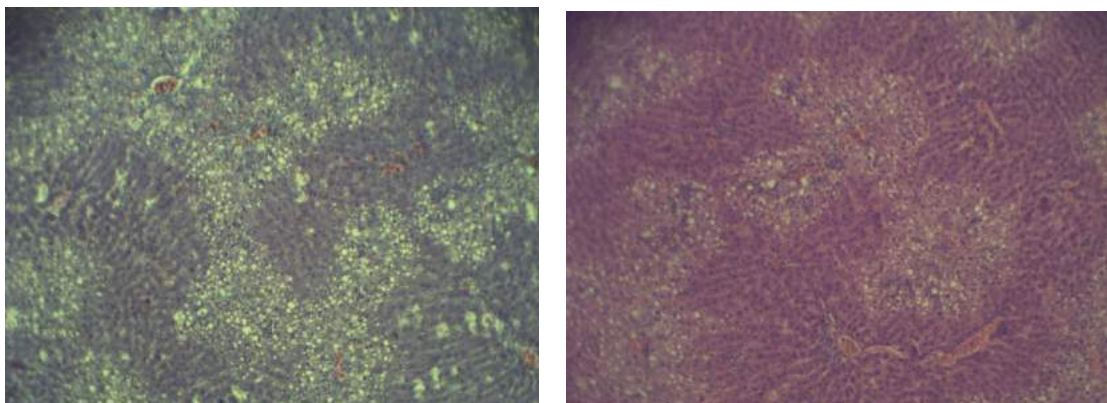


Рисунок 7.1. Схема дизайну дослідження ХАУП

При введенні етанолу як єдиного джерела питва морфологічна картина печінки щурів групи І така: в цитоплазмі поодиноких гепатоцитів виявлені

дрібні крапельки жиру (жирова дистрофія в поєднанні з білковою дистрофією гепатоцитів), пресинусоїдний та перигепатоцеллюлярний фіброз (рис. 7.2).



А)

Б)

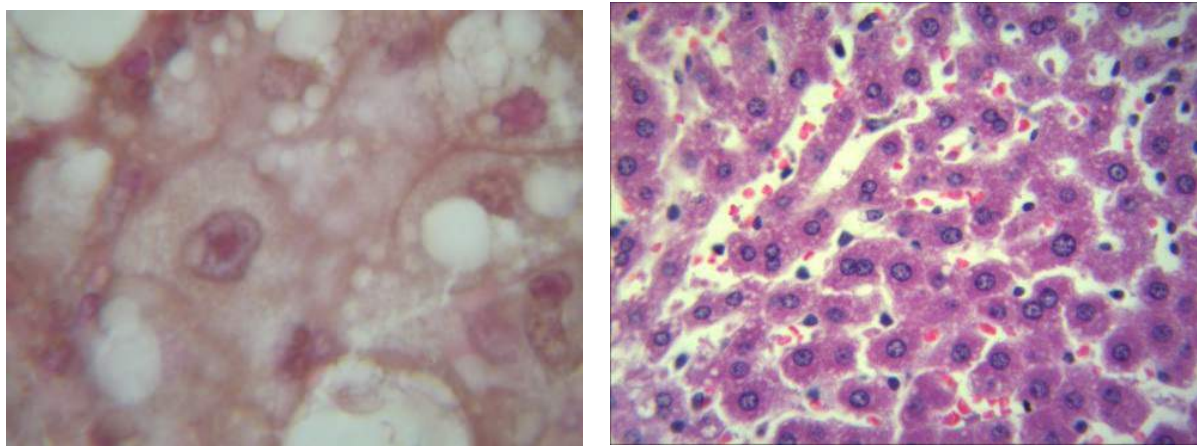
Рисунок 7.2 – Печінка щурів при 12-тижневій ХАУП.

А) Фарбування за Малорі в модифікації Слінченка, зб. x100

Б) Фарбування гематоксиліном та еозином, зб. x100

Про ушкодження тканин печінки свідчить стан апоптозу. Гепатоцити в стані апоптозу зменшені в розмірах, мають округлу форму, еозинофільну цитоплазму і гіперхромне ядро. У експериментальних щурів були виявлені ознаки жирової дистрофії печінки. Зокрема, в зразках біопсій були виявлені дрібні групи гепатоцитів, які у своєму складі містили нейтральні жири у вигляді дрібних крапель (рис. 7.3). Потрібно відмітити, що в печінці більшості дослідних щурів переважає змішаний мікро-макроезичулярний стеатоз гепатоцитів перипортальних та проміжних зон печінкових дольок.

Балонні гепатоцити значно більші, ніж оточуючі гепатоцити; вони характеризувались прозорою цитоплазмою з тонкими або розпливчастими еозинофільними нитками, а також сплющеним, маленьким гіперхромним ядром; біля таких клітин були наявні нечисленні лімфоцити і поліморфноядерні лейкоцити.



А)

Б)

Рисунок 7.3 – Балонна дистрофія печінки щурів при алкогольній інтоксикації

А) Фарбування гематоксиліном та еозином, зб. x200

Б) Фарбування за Малорі в модифікації Слінченка, зб. x200

Гістологічна структура печінки щурів групи II після відміни алкоголю характеризувалася частковою дисконкомплексацією печінкових балок, помірним набряком паренхіми. 71,4% гепатоцитів були з помірно вираженою жировою дистрофією, зменшення жирової дистрофії було лише у 2 щурів із 7, що склало 28,6%. У перипортальній зоні визначалася помірно виражена лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація, переважно осередкового характеру (рис. 7.4). Залишаються ознаки фіброзу.

Після додавання до корму щурів препарату метадоксин ознаки жирової дистрофії зменшилися на 57,1%, тобто стеатоз виявлено у 3 щурів із 7.

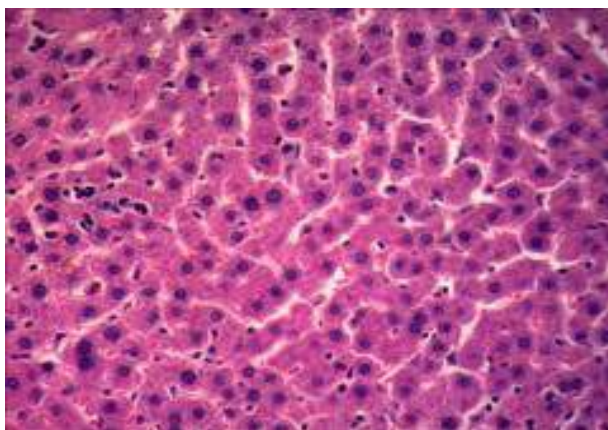


Рисунок 7.4 – Гістоструктура печінки щурів після самореабілітації при ХАУП. Фарбування за Малорі в мод. Слінченка, зб. x200

Гістологічна структура печінки щурів після застосування метадоксину (група III) характеризувалася помірно вираженим набряком паренхіми, відсутністю дисконкомплексації балок, з помірними розширеннями просторів Діссе. Зустрічались окремі гепатоцити з ознаками гідропічної і жирової дистрофії. В частини портальних трактів виявлялася помірна запальна лімфоїдна інфільтрація. Місцями зустрічалися поодинокі внутрішньодолькові осередки запалення (рис. 7.5). Ознак фіброзу не було.

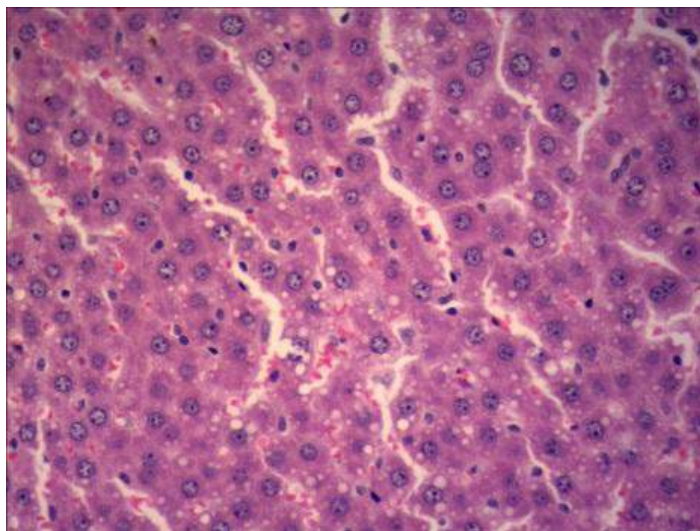


Рисунок 7.5 – Гістоструктура печінки щурів після застосування метадоксину при ХАУП. Фарбування за Малорі в мод. Слінченка, зб. x200

У щурів, що отримували пребіотик (група IV), спостерігалось зменшення жирової дистрофії в тканинах печінки на 28,6% (стеатоз залишався у 5 щурів із 7). Морфологічна картина печінки характеризується такими змінами: незначним набряком паренхіми, розширенням просторів Діссе, незначною дисконкомплексацією печінкових балок. У частині портальних трактів – помірна запальна лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація, іноді з поширенням у перипортальній зоні, поодинокі осередки запалення зустрічалися всередині дольок (рис. 7.6). Проявів пресинукоїдного та перигепатоцелюлярного фіброзу не було.

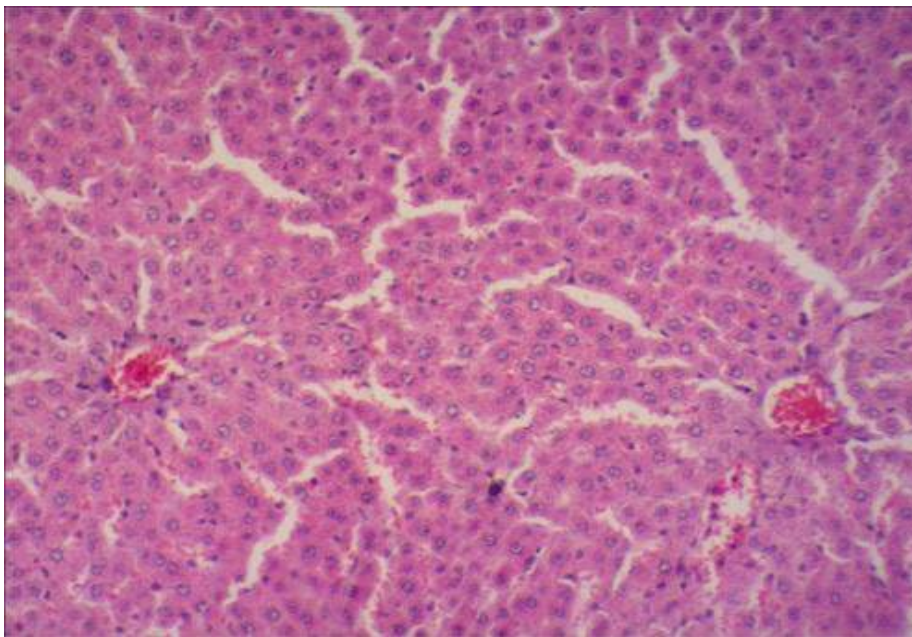


Рисунок 7.6 – Гістоструктура печінки щурів після застосування пребіотику при ХУАП. Фарбування за Малорі в мод. Слінченка, зб. x200

Характеристика маркерів фіброзу при моделюванні хронічного алкогольного ураження протягом 12 тижнів та корекції виявлених порушень подана в таблиці 7.1. Встановлено достовірне зниження рівня ГПв у I групі у 2,1 раза ($p<0,01$), ГПб/зв – у 1,6 раза ($p<0,05$), а також збільшення коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв – у 1,3 раза ($p<0,05$) та ГАГ – у 1,7 раза ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою.

У групі з відміною алкоголю відзначено збільшення в 1,8 раза рівня ГПв ($p<0,05$), у 1,4 раза – ГПб/зв ($p<0,05$) з одночасним зниженням коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв – в 1,2 раза ($p<0,05$) та ГАГ – у 2 рази ($p<0,05$) порівняно з I групою.

За умов уведення щурам метадоксину та пребіотику при моделюванні ХАУП упродовж 12 тижнів відзначено збільшення рівня ГПв у 1,8 раза ($p<0,01$) з одночасним зниженням коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв у 1,7 раза ($p<0,01$) та 2,1 раза ($p<0,01$) порівняно з I групою. Рівень ГАГ зменшувався в III групі в 2,2 раза ($p<0,01$) та в IV групі – у 2,9 раза ($p<0,01$) відносно I групи.

Таблиця 7.1 – Показники маркерів фіброзу в гомогенаті печінки щурів при моделюванні та корекції ХАУП, (М±m)

Показник, од.виміру	Контроль (n=7)	I група (n=7)	II група (n=7)	III група (n=7)	IV група (n=7)
ГПв, мкмоль/ г тканини	118,56± 9,36	56,36± 4,38**	100,63± 11,73 [#]	105,67± 15,68 [#]	106,20± 36,55
ГПб/зв, мкмоль/ г тканини	624,25± 17,77	394,22± 80,78*	549,98± 47,79	422,34± 76,27*	318,6± 63,73**
ГПб/зв / ГПв	5,19± 0,11	6,74± 0,38*	5,42± 0,19 [#] \$\$	3,88± 0,29** ##	3,26± 0,27** ## \$ \$ °°
ГАГ, ммоль/ г тканини	4,27± 0,53	7,33± 0,96*	3,66± 0,45 [#]	3,32± 0,14 ^{##}	2,54± 0,16* ## \$ °
Примітка 1. * – p<0,05; ** – p<0,01 – вірогідність змін показників порівняно з контролем. Примітка 2. [#] – p<0,05; ^{##} – p<0,01 – вірогідність змін показників порівняно з I групою. Примітка 3. \$ – p<0,05; \$\$ – p<0,01 – вірогідність змін показників порівняно з III групою. Примітка 4. ° – p<0,05; °° – p<0,01 – вірогідність змін показників II та IV груп.					

При дослідженні вмісту вільних жирних кислот у гомогенаті печінки в загальних групах виявили підвищення їх сумарного вмісту в I групі у 1,8 раза (p<0,05) порівняно зі значенням контрольної групи за рахунок підвищеного синтезу ННВЖК, МНВЖК та ПНВЖК (табл. 7.2). При цьому сумарний рівень НВЖК залишався в межах контрольної групи, вміст ННВЖК підвищувався у 118 разів (p<0,01), МНВЖК – у 137 разів (p<0,01) та ПНВЖК – у 394 – порівняно з контрольною групою (p<0,01).

За умов корекції ХАУП було виявлено достовірне збільшення рівня сумарного вмісту ВЖК у II групі – у 1,7 раза (p<0,05), у III групі – у 1,9 раза (p<0,01) та в IV групі – у 2,0 рази (p<0,05) порівняно з I групою.

Також відмічається збільшення понад у 2 рази (p<0,05) сумарної концентрації НВЖК в усіх групах корекції порівняно з I групою.

Таблиця 7.2 – Спектр вільних жирних кислот у гомогенаті печінки щурів при моделюванні та корекції ХАУП, ($M \pm m$), (мкг/мкл)

Показник	Контроль (n=7)	I група (n=7)	II група (n=7)	III група (n=7)	IV група (n=7)
ВЖК	0,984± 0,217	1,803± 0,279*	2,970± 0,410** #	3,450± 0,170** ##	3,690± 0,450** #
Σ НВЖК	0,977± 0,218	0,978± 0,122	2,550± 0,550* #	2,620± 0,600* #	2,260± 0,540* #
Σ ННВЖК	0,007± 0,003	0,825± 0,173**	0,420± 0,050** # \$	0,830± 0,180**	0,930± 0,190** °
Σ МНВЖК	0,006± 0,003	0,821± 0,174**	0,410± 0,050** #	0,790± 0,340*	0,850± 0,160** °
Σ ПНВЖК	0,002± 0,001	0,788± 0,168**	0,350± 0,040** #	0,610± 0,270*	0,580± 0,070** °
Примітка 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – вірогідність змін показників порівняно з контролем. Примітка 2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – вірогідність змін показників порівняно з I групою. Примітка 3. \$ – $p < 0,05$ – вірогідність змін показників порівняно з III групою. Примітка 4. ° – $p < 0,05$ – вірогідність змін показників II та IV груп.					

В групі з відміною алкоголю встановлено найменші рівні ННВЖК, МНВЖК та ПНВЖК як стосовно до групи моделювання ХАУП, так і до інших груп корекції.

За даними ЗХЕ щурів після 12 тижнів хронічної алкоголізації (I група) жорсткість печінки зростала порівняно з контролем на 29,9% ($p < 0,05$), (табл. 7.3).

При оцінці жорсткості печінки у щурів залежно від способу корекції визначено зниження цього показника при додаванні пребіотика до раціону щурам на 11,6% ($p < 0,05$) порівняно з I групою, тоді як у групі самореабілітації значення модуля Юнга збільшилося на 9,8%, а при додаванні метадоксину – залишилося без змін.

Таблиця 7.3 – Жорсткість паренхіми печінки у щурів при моделюванні та за умов корекції ХАУП ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=7)	I група (n=7)	II група (n=7)	III група (n=7)	IV група (n=7)
Е, кПа	4,25± 0,12	5,52± 0,25**	6,06± 0,23**	5,43± 0,19** \$	4,88± 0,17* # \$ °
Примітка 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – вірогідність змін порівняно з групою контролю. Примітка 2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – вірогідність змін порівняно з I групою. Примітка 3. \$ – $p < 0,05$ – вірогідність змін показників порівняно з II групою. Примітка 4. ° – $p < 0,05$ – вірогідність змін показників порівняно з III групою.					

На рисунку 7.7 подано еластограму щура групи самореабілітації.



Рисунок 7.7 – Еластограма печінки щура групи самореабілітації

Таким чином, при експериментальному хронічному алкогольному ураженні печінки після припинення дії етіологічного фактору за умов відміни алкоголю в гомогенаті печінки відбувається уповільнення фібротичних змін та активація фібролізу, що підтверджується збільшенням ГПв (в 1,8 раза, $p < 0,05$), ГПб/зв (у 1,4 раза $p < 0,05$) з одночасним зниженням коефіцієнта ГПб/зв/ГПв (в 1,2 раза, $p < 0,05$) порівняно з групою змодельованого ХАУП. При цьому найбільший регрес сонографічних змін у печінці при ХАУП досягається при поєднанні відміни алкоголю з пребіотиком, що підтверджує достовірно нижчий коефіцієнт ГПб/зв/ГПв у гомогенаті печінки та зниження жорсткості печінки ($p < 0,05$) порівняно як із групою змодельованого ХАУП, відміни алкоголю, так із групою із застосуванням метадоксину.

7.2 Оцінка медикаментозного втручання у щурів з експериментальним тетрахлорметан індукованим фіброзом печінки

Дизайн експериментального дослідження тетрахлорметан індукованого фіброзу подано на рисунку 7.8.

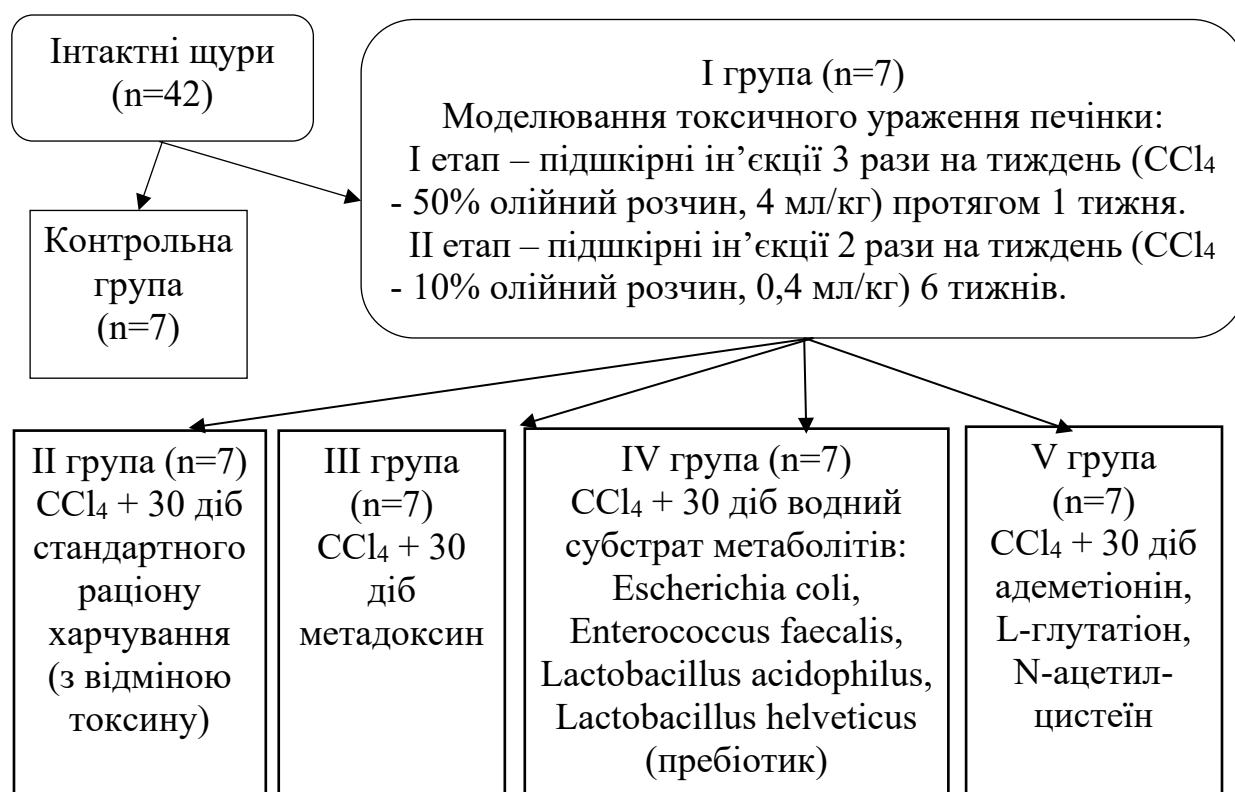


Рисунок 7.8 – Дизайн експериментального дослідження токсичного ураження печінки

При проведенні гістологічного аналізу було встановлено, що після 7-тижневого введення токсиканту CCl₄ спостерігалось ураження паренхіми перипортальної зони всіх портальних трактів (рис. 7.9). Між печінковими дольками відзначалось поширення сполучної тканини (було виявлено у 3 щурів), а також вузлова трансформація паренхіми з формуванням хибних дольок, які були розділені між собою фіброзними тяжами. Відмічався більш помітний набряк біля портальних трактів. Окремі гепатоцити були гіпертрофовані та мали більш темне ядро (морфологічна ознака

поліплоїдизації), що вказує на активацію регенеративних процесів під впливом токсиканту.

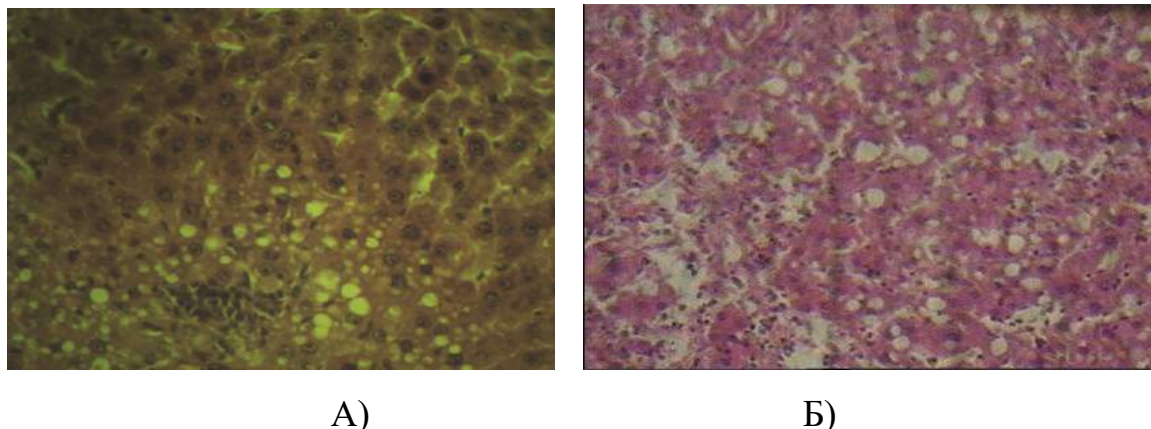


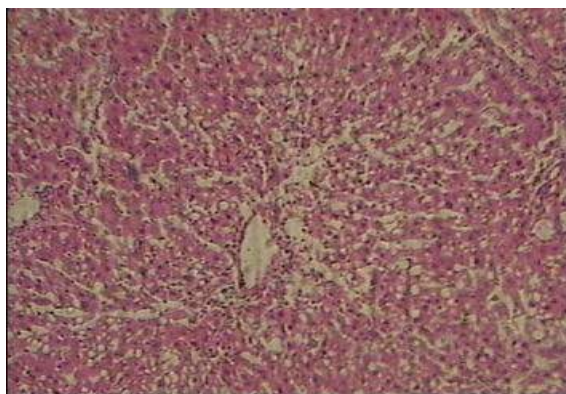
Рисунок 7.9 – Модель токсичного фіброзу CCl_4 . Перигепатоцелюлярний та прикапілярний фіброз у зоні ураження. Накопичення клітин запалення.

А) Фарбування за Малорі в мод. Слінченка, зб. $\times 100$

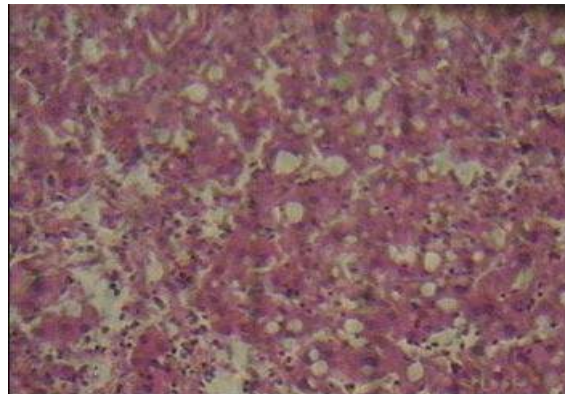
Б) Фарбування гематоксиліном та еозином, зб. $\times 100$

Після 7-тижневого введення токсиканту CCl_4 спостерігалася також жирова дистрофія гепатоцитів з основною локалізацією в центролобулярних зонах. При цьому для клітин, які розташовані біля центральних вен, була характерна крупнокрапельна жирова дистрофія. У гепатоцитах проміжної зони реєструвалась дрібнокрапельна жирова та гідропічна білкова дистрофії. Ознаки ексудативного запалення з лейкоцитарною інфільтрацією майже не зустрічалися, що свідчить про тривалий вплив токсиканту на орган, тобто хронічне запалення.

У середніх зонах печінкових ацинусів (група II) видно злиття уражених паренхіматозних клітин, відмічається наявність жирової дистрофії. В цих зонах у клітинах ядра можуть бути зміщені до периферії або зовсім відсутні. Такі морфологічні ознаки свідчать про наявність жирової трансформації гепатоцитів. (рис. 7.10). Інфільтрат виходить за межі прикордонної пластинки. Формуються осередкові ступінчасті некрози з тенденцією до утворення мостоподібних портопортальних некрозів.



А)



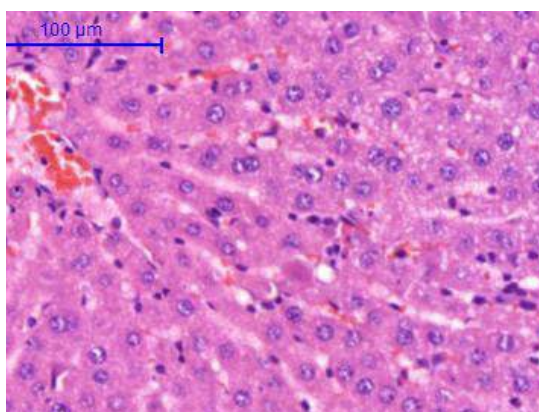
Б)

Рисунок 7.10 – Печінка щурів групи II.

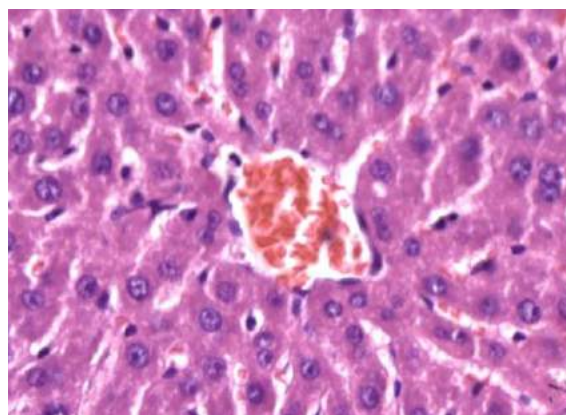
А) Фарбування гематоксилін-еозином, зб. x100.

Б) Фарбування гематоксилін-еозином, зб. x 400

На основі аналізу гістологічних змін у тканинах печінки у щурів з CCl_4 -індукованою гепатотоксичністю, яким як корекцію додавали метадоксин (група III), встановлено, що ознаки токсичного гепатиту менш виражені, ступінь деструкції гепатоцитів був меншим та мав вигляд некрозів і вакуолярної дистрофії одиничних клітин, в паренхімі органу відмічались лімфоцити. У центральній частині дольок спостерігалися дистрофічні зміни. Відносно неушкоджені печінкові клітини були в периферичній частині дольок. Морфологічні прояви фіброзу зменшилися (рис. 7.11).



А)



Б)

Рисунок 7.11 – Печінка щурів за дії тетрахлорметану при корекції

метадоксином. А) Фарбування гематоксилін-еозином, зб. x100.

Б) Фарбування гематоксилін-еозином, зб. x 400

При гістологічному дослідженні печінки щурів групи корекції пребіотиком (група IV) паренхіма печінки зберігала фізіологічну структуру (рис. 7.12).

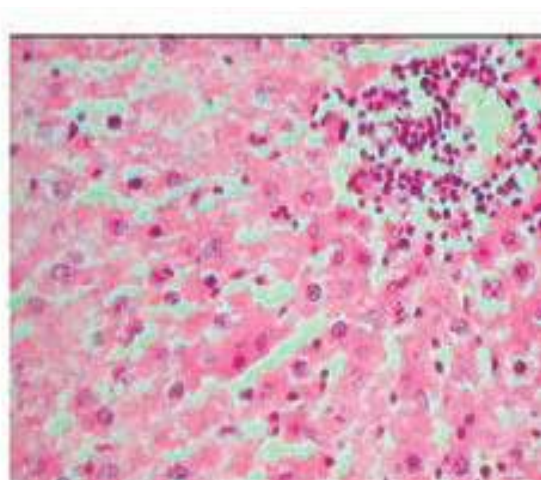


Рисунок 7.12 – Печінка щурів за дії тетрахлорметану при корекції пребіотиком. Фарбування гематоксилін-еозином, зб. х 400

Печінкові пластинки мали радіальну спрямованість, центральні вени, гілки ворітної вени, синусоїди залишалися помірно кровонаповненими. Міждолькова сполучна тканина була виражена досить слабо. У центральних венах місцями спостерігалось накопичення еритроцитів. Гепатоцити мали середній і великий розмір, характеризувались добре вираженою мембраною. Ядра були округлої форми, розташовані в центрі клітин.

У групі щурів із ураженням печінки тетрахлорметаном, які отримували як корекцію комплекс адеметіонін, L-глутатіон, N-ацетилцистеїн, відмічалось помірне порушення балочної структури гепатоцитів. Спостерігалася деяка декомплектація печінкових балок переважно в перипортальних (перших) зонах ацинуса. Кількість гепатоцитів із жировою дистрофією значно менша. Якщо до корекції жирова дистрофія зустрічалася переважно у вигляді крупно- та середньокрапельних жирових включень, то після впливу препарату жирова дистрофія мала вигляд дрібних жирових крапель (рис. 7.13).

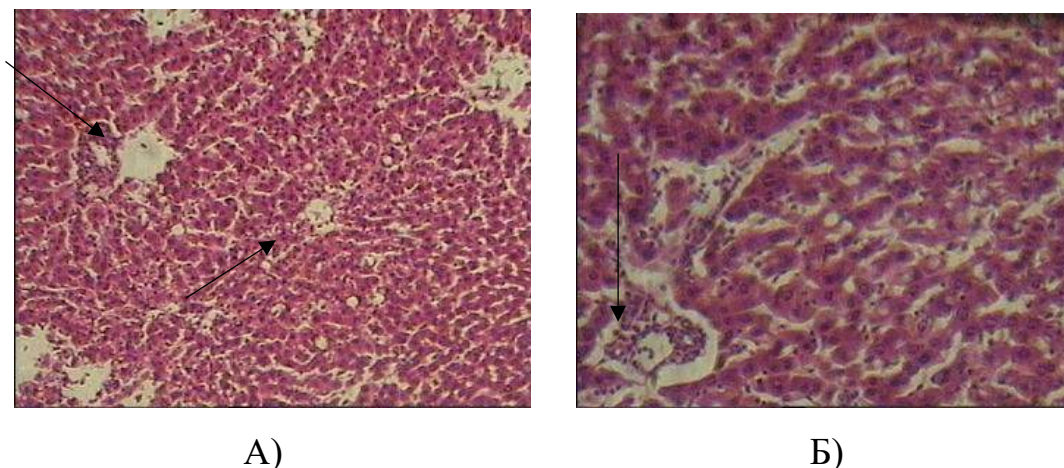


Рисунок 7.13 – Печінка щурів за дії тетрахлорметану при корекції комплексом адеметіонін, L-глутатіон, N-ацетилцистеїн. Стрілками вказана жирова дистрофія. А) Фарбування гематоксилін-еозином, зб. x100
Б) Фарбування гематоксилін-еозином, зб. x 400

Розширення синусоїдів, повнокров'я центральних вен та судин портальних трактів виражені помірно. Морфологічні ознаки перигепатоцелюлярного та пресинусоїдного фіброзу зменшилися.

При оцінці маркерів фіброзу при моделюванні тетрахлорметан індукованого фіброзу встановлено достовірне збільшення у 2,4 раза ($p < 0,05$) коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв, рівня ГАГ – у 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (табл. 7.4).

У групі самореабілітації встановлено достовірно зниження майже у 3 рази ($p < 0,05$) рівнів ГПб/зв та ГАГ порівняно з I групою.

При корекції препаратами рівень ГПв знижувався у групі з додаванням пребіотику як щодо групи контролю, так і групи самореабілітації у 1,7 раза, ($p < 0,01$) та 1,4 раза ($p < 0,01$), відповідно. Рівень ГПб/зв в IV групі був зниженим у 1,7 раза, ($p < 0,01$) порівняно з групою контролю. В III групі спостерігалось підвищення показника ГПб/зв у 1,4 раза, ($p < 0,01$), а в V групі відзначено тенденцію до підвищення порівняно з групою відміни токсину. Коефіцієнт співвідношення ГПб/зв / ГПв знижувався в усіх групах корекції, але найбільше зменшення його порівняно з I групою відзначено в групі з відміною токсину та в V групі.

Таблиця 7.4 – Показники маркерів фіброзу в гомогенаті печінки щурів з тетрахлорметан індукованим фіброзом, (M±m)

Показник, од.виміру	Контроль (n=7)	I група (n=7)	II група (n=7)	III група (n=7)	IV група (n=7)	V група (n=7)
ГПв, мкмоль/ г тканини	115,22± 10,54	90,60± 25,78	99,70± 18,94	111,50± 15,88	70,40± 19,30*	117,53± 21,48
ГПб/зв, мкмоль/ г тканини	620,37± 21,33	1199,75± 219,19*	421,6± 94,66*#	610,4± 89,33#	373,41± 55,72**# \$	468,83± 81,95#
ГПб/зв / ГПв	5,37± 0,61	12,73± 2,44*	4,26± 1,65#	5,51± 2,09#	5,29± 1,71#	3,83± 1,96#
ГАГ, ммоль/ г тканини	5,34± 0,41	7,44± 0,88*	2,44± 0,29*##	1,53± 0,18**##	0,76± 0,25**## \$ ° ~	2,75± 0,81*#
Примітка 1. * – p<0,05; ** – p<0,01 – вірогідність змін порівняно з контролем. Примітка 2. # – p<0,05; ## – p<0,01 – вірогідність змін показників порівняно з I групою. Примітка 3. \$ – p<0,05 – вірогідність змін показників порівняно з III групою. Примітка 4. ° – p<0,05 – вірогідність змін показників порівняно з V групою. Примітка 5. ~ – p<0,01 – вірогідність змін показників II та IV груп.						

Рівень ГАГ достовірно знижувався у групі з відміною токсину у 2,8 раза (p<0,01) порівняно з контрольною групою щурів. При корекції спостерігалось зниження показника в усіх групах: у III групі у 4,5 раза (p<0,01), у IV – у 9 разів (p<0,01) та у V – у 2,5 раза (p<0,01) порівняно з показниками контрольної групи. У той же час ГАГ порівняно до групи з відміною токсину у групах корекції мав різноспрямований характер: знижувався у III групі у 1,6 раза (p<0,01) та у IV групі – у 3,2 раза (p<0,05), що може свідчити про низький міжклітинний катаболізм сполучної тканини; проте мав тенденцію до підвищення у V групі.

При оцінці вмісту ВЖК в гомогенаті печінки щурів виявлено зниження сумарного вмісту ВЖК в I групі – в 5,3 раза (p<0,01) порівняно з контрольною групою. При цьому 30 добова відміна токсину поєднана з уживанням метадоксину, пребіотику та адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну

призводила до підвищення сумарного вмісту ВЖК в II групі – в 3,5 раза ($p<0,01$), в III групі – в 2,8 раза ($p>0,05$), в IV групі – в 5,8 раза ($p<0,01$) і в V групі – в 2,2 раза ($p<0,01$) порівняно з контрольною групою (табл. 7.5).

Таблиця 7.5 – Спектр ВЖК у гомогенаті печінки щурів із експериментальним тетрахлорметан індукованим фіброзом ($M\pm m$)

Показник, мкг/мкл	Конт- роль (n=7)	I група (n=7)	II група (n=7)	III група (n=7)	IV група (n=7)	V група (n=7)
ВЖК	1,003± 0,217	6,900± 0,200**	3,493± 0,659*##	2,842± 0,850*##	5,867± 1,231**\$°	2,225± 0,220*##
ΣНВЖК	0,986± 0,218	4,120± 0,311**	2,653± 0,399*#	1,848± 0,480#	4,020± 0,860*\$°	1,710± 0,270##
ΣННВЖ К	0,018± 0,003	1,870± 0,611*	0,841± 0,260*	0,994± 0,595	1,849± 0,599*°	0,514± 0,070**#
ΣМНВЖ К	0,013± 0,003	1,102± 0,367*	0,823± 0,264*	0,302± 0,07**#	1,011± 0,319**# \$°	0,304± 0,110*
ΣПНВЖ К	0,004± 0,0001	0,948± 0,243*	0,018± 0,004*# \$	0,692± 0,256*	0,838± 0,253*° ~	0,210± 0,092*#
Примітка 1. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ – вірогідність змін порівняно з контролем. Примітка 2. # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$ – вірогідність змін показників порівняно з I групою. Примітка 3. \$ – $p<0,05$ – вірогідність змін показників порівняно з III групою. Примітка 4. ° – $p<0,05$ – вірогідність змін показників порівняно з V групою. Примітка 5. ~ – $p<0,05$ – вірогідність змін показників II та IV груп.						

Сумарний вміст НВЖК вірогідно збільшувався в II групі в 2,7 раза ($p<0,01$), в III групі – 1,9 раза ($p>0,05$), IV групі – в 4,1 раза ($p<0,05$), V групи – в 1,7 раза ($p<0,05$) порівняно з контролем. Сумарний вміст ННВЖК в печінці експериментальних щурів вірогідно збільшувався порівняно з групою контролю в усіх групах корекції тетрахлорметан індукованого фіброзу: в II групі – 46,7 раза ($p<0,01$), в III групі у 55,2 раза ($p>0,05$), в IV групі – в 102,7 раза ($p<0,05$), в V групі – в 28,6 раза ($p<0,01$).

Сумарний вміст МНВЖК також вірогідно збільшувався в усіх дослідних

групах корекції тетрахлорметан індукованого фіброзу: в II групі – у 63,3 раза ($p<0,01$), III групі – у 23,2 раза ($p<0,01$), в IV групі – у 77,8 раза ($p<0,01$), в V групі – у 23,4 раза ($p<0,05$) порівняно з групою контролю. Аналогічні зміни встановлені і для сумарного вмісту поліненасичених ВЖК (ПНВЖК): збільшення в II групі – у 4,5 раза ($p<0,01$), в III групі – у 173 рази ($p>0,05$), в IV групі – у 209,5 раза ($p<0,05$) і в V групі – у 52,5 раза ($p<0,05$) порівняно з групою контролю.

Міжгруповий аналіз підтвердив вірогідну різницю показників, пов'язану зі зниженням сумарного рівня НВЖК та МНВЖК після корекції адеметіонін, L-глутатіон, N-ацетилцистеїном порівняно зі щурами після відміни токсину: в 2,7 ($p<0,05$) та 11,7 ($p<0,05$) раза відповідно для двох показників, тоді як сумарний рівень ПНВЖК, навпаки, збільшувався після корекції цим комплексом – в 3,6 раза ($p<0,01$) порівняно з даними без корекції. Корекція метадоксином значно знижувала середній сумарний вміст МНВЖК в 3,3 раза ($p<0,05$) порівняно з групою з додаванням пребіотику.

За даними ЗХЕ виявлено, що у щурів групи з відміною токсину жорсткість печінки складала ($7,20\pm0,18$) кПа, що на 50,6% ($p<0,01$) більше від значень контрольної групи (табл. 7.6).

У щурів III групи, де 30-добова реабілітація поєднана зі вживанням метадоксину, значення жорсткості паренхіми печінки були нижчими на 16,0% ($p<0,01$) порівняно з групою відміни токсину, проте все ще вищими за значення у щурів контрольної групи на 42,0% ($p<0,01$) та складали ($6,05\pm0,13$) кПа.

Дослідження жорсткості паренхіми печінки у щурів IV групи, де 30-добова реабілітація поєднана зі вживанням пребіотику виявило зниження показника ($5,88\pm0,18$ кПа) на 18,0% ($p<0,01$) порівняно з групою відміни токсину та на 5,6% ($p>0,05$) порівняно з I групою, проте показники все ще були вищими на 39,0% ($p<0,01$) порівняно з показниками у щурів контрольної групи.

Таблиця 7.6 – Жорсткість паренхіми печінки у щурів при моделюванні та за умов корекції тетрахлорметан індукованого фіброзу ($M \pm m$)

Показ- ник, од.виміру	Конт- роль (n=7)	I група (n=7)	II група (n=7)	III група (n=7)	IV група (n=7)	V група (n=7)
Е, кПа	4,78± 0,14	6,23± 0,21**	7,20± 0,18** #	6,05± 0,13** \$	5,88± 0,18** \$	5,40± 0,27* # \$ °
Примітка 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – вірогідність змін порівняно з групою контролю. Примітка 2. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – вірогідність змін порівняно з I групою. Примітка 3. \$ – $p < 0,05$ – вірогідність змін показників порівняно з II групою. Примітка 4. ° – $p < 0,05$ – вірогідність змін показників порівняно з III групою. Примітка 5. ~ – $p < 0,05$ – вірогідність змін показників IV та V груп.						

На рисунку 7.14 наведена еластограма печінки щура IV групи.

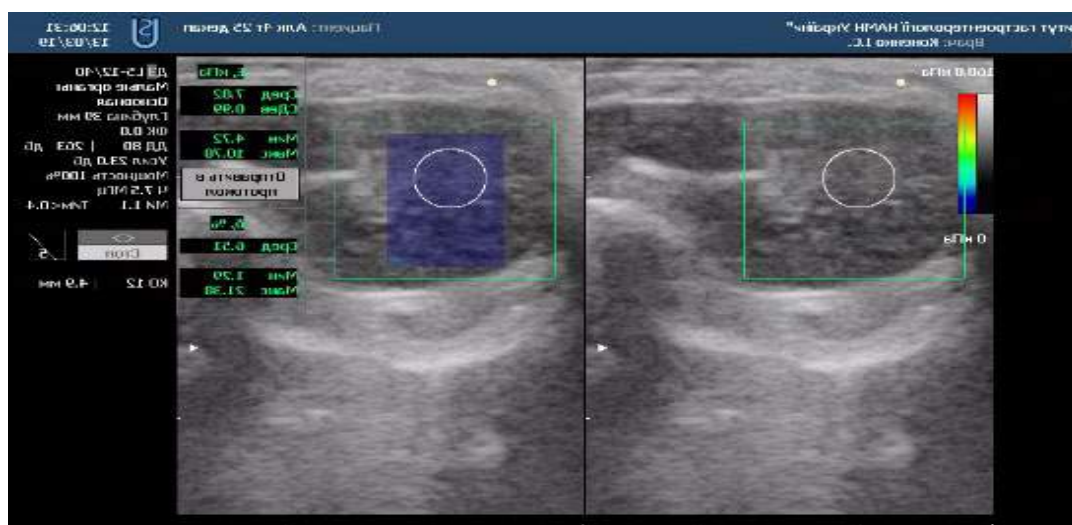


Рисунок 7.14 – Еластограма печінки щура IV групи

За даними зсувнохвильової еластографії печінки щурів V групи показник жорсткості паренхіми знаходився на рівні ($5,40 \pm 0,27$) кПа, що на 13,3% ($p > 0,05$) та на 25,0% ($p < 0,01$) менше, ніж у щурів I групи та групи з відміною токсину, проте все ще вище інтактних значень на 27,0% ($p < 0,05$). На рисунку 7.15 наведено еластограму печінки щура V групи.

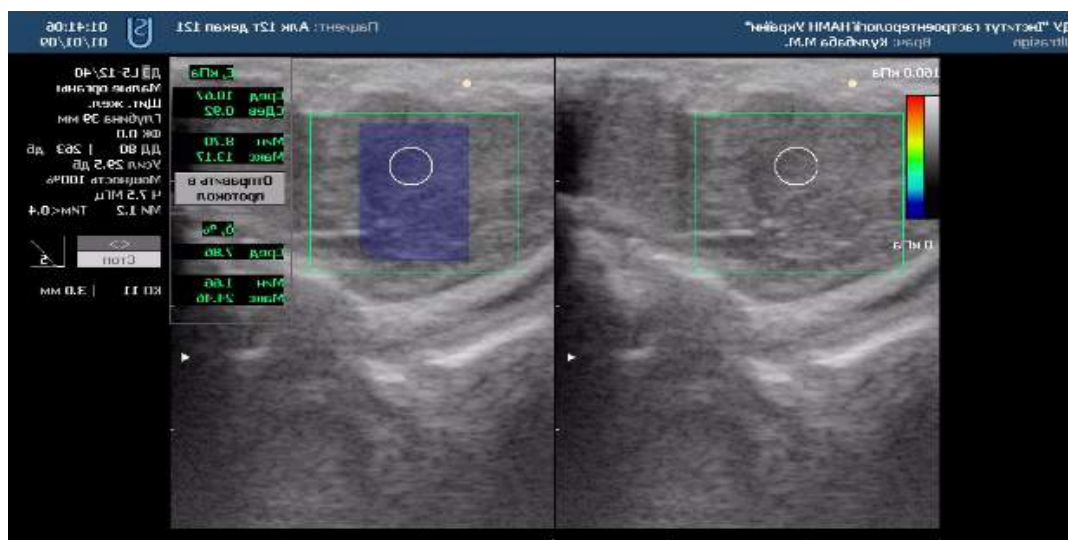


Рисунок 7.15 – Еластограма печінки щура V групи

Сонографічне дослідження жорсткості паренхіми печінки у щурів IV групи, де 30-добова відміна токсину поєднана зі вживанням пребіотику, не виявило змін показника коефіцієнта затухання порівняно з групою відміни токсину, вони залишалися вищими від значень у контрольній групі на 48,2% ($p < 0,05$).

Таким чином, при тетрахлорметан індукованому фіброзі печінки щурів після припинення дії етіологічного фактору за умов відміни токсину уповільнення фібротичних змін у печінці підтверджується зниженням ГП б/зв (в 2,8 раза, $p < 0,05$), ГАГ (в 3 рази, $p < 0,01$) та коефіцієнту ГПб/зв / ГПв (в 2,8 раза, $p < 0,05$) в гомогенаті печінки. Найбільший регрес сонографічних змін у печінці щурів досягається при поєднанні відміни токсину з комплексним амінокислотним гепатопротектором (адеметіонін, L-глутатіон редукований, N-ацетилцистеїн), що за результатами ЗХЕ підтверджує нижчий показник жорсткості печінки ($p < 0,05$) порівняно зі змодельованими ТІУП та з групою відміни токсину у щурів.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [298, 299, 303, 342, 343, 351, 352].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) – це поліетіологічна група хвороб, які характеризуються значною поширеністю, мінімальними клінічними проявами на початкових етапах розвитку, що зумовлює труднощі ранньої діагностики й, відповідно, своєчасного лікування, а у частини хворих швидким прогресуванням фіброзу печінки з формуванням її цирозу або гепатоцелюлярної карциноми [1, 2, 3]. ХДЗП є основним глобальним тягарем для здоров'я і становлять приблизно 2 мільйони смертей на рік у всьому світі [7]. Соціальне значення питань діагностики та лікування ХДЗП обумовлено значним збільшенням кількості хворих зі вказаною патологією, особливо серед осіб працездатного віку, зростанням відсотку смертності від ускладнень, а також посиленням впливу різноманітних факторів ризику (гепатотоксичні дози алкоголю, безконтрольний прийом лікарських засобів із небажаним гепатотоксичним ефектом, вірусні інфекції, особливості харчування, екологічні чинники тощо) [8-10]. При цьому на сьогодні залишаються недостатньо вивченими клініко-біохімічні характеристики перебігу ХДЗХ залежно від етіологічного чинника.

Фіброз печінки є головним патогенетичним процесом прогресування ХДЗП. Наукові відкриття протягом останнього десятиліття змінили розуміння механізмів фіброзу печінки та розглядають клітинні драйвери, механістичні концепції та реверсію фіброзу [9]. Фактично, трансформуючий фактор росту бета (TGF- β), тромбоцитарний фактор росту (PDGF) і інфламмасомний шлях (NLRP3)-Caspase1, а також передача сигналів WNT/ β -катеніну вважаються ключовими сигнальними шляхами, пов'язаними з активацією зірчастих клітин печінки (ЗКП) та прогресуванням фіброзу [12-14]. Залишаються до кінця не з'ясованими зв'язок та взаємний вплив клітинних драйверів, сигнальних шляхів, цитокінової регуляції, клітинної імунної відповіді та їх вплив на профіброгенні показники та маркери фіброзу печінки.

У світі використовують інвазивні, малоінвазивні та неінвазивні методи верифікації фіброзу печінки. Інвазивні – це черезшкірна трепанбіопсія печінки, яка вважається «золотим стандартом» діагностики та визначення стадії ХДЗП, насамперед НАЖХП, яка дає оцінку фіброзу (стадії за Metavir F0-F4), запаленню (ступінь активності за Metavir A0-A3) та стеатозу печінки, але обмежена розміром зразка та нерівномірним розподілом цих змін у печінці [17]. Проблема в тому, що фіброгенез – це безперервний процес, тобто «континуум», а оцінка стадійна за Metavir – дискретна, тобто покрокова. Тому, багато помилок виникають при оцінці перехідних стадій F0-F1, F1-F2, F2-F3, F3-F4. Вирішення цієї проблеми вкрай актуальне, зокрема із залученням морфометричних підходів для з'ясування порогових значень фіброзу печінки.

В останні роки широко застосовуються неінвазивні (інструментальні) методи верифікації фіброзу печінки: ТЕ за допомогою апарата ФІБРОСКАН, та ультразвукова опція ЗХЕ або SWE [18, 19]. Порівняння неінвазивних методів між собою вкрай обмежене [20], тому важливо зіставити макроструктурні показники печінки за допомогою ТЕ та ЗХЕ у хворих на ХДЗП, отримати порогові значення фіброзу та визначити більш ефективний неінвазивний метод діагностики.

Широко застосовуються малоінвазивні (сироваткові) методи верифікації фіброзу печінки. Численні автори запропонували системи оцінки без біопсії (BFSS) як інструменти для скринінгу фіброзу при ХДЗП [21-23]. Але немає єдиної точки зору щодо ефективності застосування малоінвазивних маркерів та їх упровадження замість біопсії печінки. Тому важливою залишається розробка нових диференційованих сироваткових маркерів діагностики фіброзу печінки у хворих на ХДЗП та порівняння їх інформативності з існуючими традиційними.

Відкриття останніх років дозволили змінити уявлення про патогенетичні механізми фіброзоутворення та відкрили перспективний напрямок досліджень щодо пошуку способів лікування, спрямованих на регрес фіброзу печінки [29-

31]. Було доведено, що при припиненні дії етіологічного фактору, наприклад елімінація вірусу гепатиту С, фіброз печінки є зворотнім процесом, однак цей регрес відбувається дуже повільно та не у всіх пацієнтів [11]. Дані сучасної наукової літератури свідчать, що антифіброзну терапію можна розділити на агенти, які опосередковують її антифіброзну дію за допомогою 1) захисту гепатоцитів, 2) інгібування активації ЗКП і розвитку фіброзного рубця або 3) імунної модуляції [32, 33]. Таким чином, існує величезна нереалізована медична потреба в антифіброзній терапії для запобігання прогресування захворювання печінки [11, 34].

Однак, незважаючи на численні доклінічні [35-37] та клінічні когортні випробування [38-41], на сьогодні не існує антифіброзних препаратів, схвалених у США управлінням із контролю за харчовими продуктами та ліками (FDA) [32, 41]. Тому актуальним залишається пошук ефективних способів медикаментозної корекції фіброзу печінки із застосуванням експериментальних моделей [32, 42, 43] з обов'язковим врахуванням етіологічного фактору.

На основі аналізу фахових літературних джерел була сформульована мета дослідження: підвищити ефективність діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки шляхом обґрунтування нових диференційованих інформативних інвазивного, малоінвазивного та неінвазивного підходів із урахуванням етіологічних факторів та на підставі розроблених експериментальних моделей запропонувати нові способи лікування, спрямовані на регрес фіброзу печінки.

Були сформульовані завдання дослідження:

1. Встановити клініко-біохімічні характеристики перебігу ХДЗП залежно від етіологічного чинника.
2. Дослідити профіброгенні показники фіброзу печінки у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного фактору.
3. Проаналізувати ймовірну залежність клітинної імунної відповіді та вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у хворих на ХДЗП залежно від

етіологічного чинника.

4. Визначити показники стану кишкової мікробіоти за допомогою водневого дихального тесту (ВДТ) у хворих на ХДЗП різного генезу та оцінити їх взаємозв'язки з показниками клітинного імунітету та змінами в печінці.

5. Порівняти стан параметрів цитокінової регуляції у хворих на ХДЗП різної етіології та оцінити їх взаємозв'язки з профіброгенними показниками.

6. Проаналізувати морфологічні зміни та морфометричні показники печінки у хворих на ХДЗП за даними біопсії печінки залежно від етіологічного чинника.

7. Порівняти макроструктурні показники печінки, які відображають фіброзні зміни в ній, за допомогою транз'єнтної еластографії (ТЕ) та зсувнохвильової еластографії (ЗХЕ) у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного фактору та визначити найбільш ефективний неінвазивний метод діагностики цих змін.

8. Розробити нові диференційовані сироваткові маркери діагностики фіброзу печінки у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного чинника та порівняти їх інформативність із існуючими традиційними.

9. Визначити динаміку показників фіброгенезу в гомогенаті печінки та сонографічних параметрів ЗХЕ при різних варіантах антифіброзного лікування в умовах експериментального фруктозо-індукованого ураження печінки (ФІУП).

10. Оцінити ефективність антифіброзної дії різних варіантів лікування при експериментальному хронічному алкогольному ураженні печінки (ХАУП) за динамікою показників фіброгенезу в гомогенаті печінки та сонографічних параметрів ЗХЕ.

11. Порівняти ефективність різних варіантів антифіброзного лікування при експериментальному тетраклорметан індукованому ураженні (ТІУП) печінки за динамікою показників фіброгенезу в гомогенаті печінки та сонографічних параметрів ЗХЕ.

Об'єкт дослідження: хронічні дифузні захворювання печінки

(неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), хронічний гепатит С (ХГС), алкогольна хвороба печінки (АХП), токсичний гепатит медикаментозного генезу (ТГ).

Предмет дослідження: комплекс клінічних проявів, біохімічних змін, що відображають активність фіброзних параметрів та процесу фібролізу, клітинного імунітету, цитокінового балансу, кишкового біоценозу, сонографічних параметрів фіброзу печінки у хворих на ХДЗП (НАЖХП, ХГС, АХП, ТГ). Комплекс змін в умовах експерименту параметрів фіброгенезу та фібролізу печінки в гомогенаті печінки щурів, динаміка сонографічних ознак фіброзу печінки за даними ЗХЕ при різних варіантах медикаментозної корекції.

Для досягнення мети і реалізації завдань дисертаційної роботи були застосовані методи: загальноклінічні (аналіз скарг, анамнез, об'єктивний статус); біохімічні (печінковий комплекс, гідроксипролін вільний (ГПв), гідроксипролін білковозв'язаний (ГПб/з), ліпідограма, коагулограма, α 1-кислий глікопептид, середньомолекулярні пептиди (СМП), глікозаміноглікани (ГАГ), вільні жирні кислоти (ВЖК), інсулін, катепсини В та L, α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулін); імунологічні (СД4, СД8, СД19, СД16, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-10 (ІЛ-10), ЦК, фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α)); інструментальні (ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, доплерографія портальної системи, ТЕ, ЗХЕ та коефіцієнт згасання амплітуди ультразвуку (КЗАУ) печінки, ВДТ із глюкозою на наявність синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР); морфологічні (черезшкірна пункційна трепанбіопсія печінки (ЧПТБП) – морфологія, морфометрія, напівтонкі зрізи); статистичні (параметрична і непараметрична статистика, кореляційний та регресійний аналізи).

Всі обстежені хворі були розподілені на групи залежно від етіологічних факторів: 108 пацієнтів із НАЖХП, 143 пацієнти з ХГС, 56 хворих на АХП, 57 пацієнтів із ТГ.

Критерії включення: вік хворих від 18 до 75 років, наявність

інформаційної згоди, виконання всіх необхідних лікувально-діагностичних процедур, встановлений діагноз: НАЖХП, ХГС, АХП та ТГ. Діагноз НАЖХП (МКХ-10: шифр К 76.0): ставили за наявності стеатозу печінки $>1,69$ дБ/см за даними УЗД опції – показника коефіцієнта затухання амплітуди ультразвуку (стеатометрія), надмірної ваги тіла та вісцерального розподілу жирової тканини, інсулінорезистентності та гіперліпідемії. Діагноз ХГС (МКХ-10: шифр В 18.2): ставили при виявленні РНК вірусу гепатиту С методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Діагноз АХП (МКХ-10: шифр К70.0-9) підтверджувався встановленням факту тривалого зловживання алкоголем. Згідно з даними ВООЗ [287] високий рівень споживання-для жінок понад 840 мл 40 об% алкоголю на тиждень. Для чоловіків: понад 1260 мл 40 об% алкоголю на тиждень та обов'язковими результатами діагностичних тестів CAGE (загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність клінічно значущих проблем, зумовлених вживанням алкоголю) або AUDIT розроблений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (оцінка ≥ 8 для чоловіків віком до 60 років, або ≥ 4 для жінок, підлітків або чоловіків старше 60 років свідчить про позитивний результат скринінгу). Діагноз ТГ (МКХ-10: шифр К 71) прийом двох або більше синтетичних фармакологічних препаратів не менше, ніж 6 місяців, та при досягненні одного з трьох таких порогових значень: 1) ≥ 5 x підвищення ВГН при АЛТ або $R \geq 5$; 2) ≥ 2 x ВГН при ЛФ або $R \leq 2$; > 2 і < 5 ; 3) одночасне підвищення загального білірубіну в 2 рази порівняно з ВГН або $R > 2$ та < 5] (де R є співвідношення АЛТ і ЛФ, виражене як кратне ВГН) [288], інші етіологічні чинники відсутні.

Критерії виключення: вік хворих до 18 років та більше 75 років, відсутність інформаційної згоди, наявність коморбідної патології печінки, інфікування іншими вірусами (крім вірусу С), ВІЛ, наявність декомпенсованої соматичної патології, онкологічні захворювання, вагітність. Також до дослідження не залучались пацієнти з позапечінковою портальною гіпертензією, застоюною гепатопатією, гематологічними та лімфопроліферативними захворюваннями; тромбозами ворітної та

селезінкової вен, синдромом Бадда-Кіарі, неконтрольованим діабетом.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень порівнювали з показниками групи 20 здорових осіб.

Усі дослідження були виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією та законодавством України. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні з дотриманням усіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Проаналізовані клінічна характеристика хворих на ХДЗП, біохімічні показники функціонального стану та фіброзоутворення в печінці залежно від етіологічного фактору. Більшість обстежених хворих на ХДЗП, незалежно від етіологічного чинника, була працездатного віку, що зумовлює актуальність дослідження. Серед пацієнтів з АХП, ТГ та ХГС ожиріння діагностовано лише в поодиноких випадках, тоді як половина обстежених з НАЖХП мали ожиріння I та II ступенів, що збігається з даними авторів [3, 5].

Обстежені скаржилися на біль у лівому підребер'ї, який частіше виникав у хворих на АХП, складаючи 44,6%. Пацієнти з НАЖХП з однаковою частотою (36,2%) скаржилися на біль в епігастрії та по ходу кишківника. У групі ТГ больовий синдром у лівому підребер'ї турбував лише чверть хворих, в епігастрії та по ходу кишківника – в поодиноких випадках. Хворі на ХГС в 42,0% випадків визначали біль в епігастрії, що також відмічено авторами [6, 203, 235].

Хворі на АХП та ХГС в анамнезі частіше відзначали хронічний панкреатит – 62,5% випадків ($\chi^2=7,09$; $p<0,05$ порівняно з групою ТГ; $\chi^2=7,81$; $p<0,05$ порівняно з групою ХГС). Третина хворих на НАЖХП та АХП відзначила в анамнезі ГЕРХ та майже половина пацієнтів цих груп – хронічний гастродуоденіт. Тоді як серед пацієнтів із ТГ кислотозалежні захворювання відмітила п'ята частина респондентів. Серед ендокринної патології у четвертій частині обстежених із НАЖХП верифіковано цукровий діабет, що в 3,3 та 6,6

раза перевищує частоту сполученої ендокринної патології серед пацієнтів із АХП та ТГ ($\chi^2=9,40$; $p<0,01$ та $\chi^2=20,87$; $p<0,01$, відповідно). Захворювання серцево-судинної системи, зокрема, гіпертонічна хвороба, діагностовано в 36,1% випадків групи хворих на НАЖХП, що в 2,9 раза частіше порівняно з пацієнтами з АХП ($\chi^2=5,80$; $p<0,05$) та у 3,4 раза порівняно з хворими на ТГ ($\chi^2=7,10$; $p<0,05$). У двох пацієнтів з АХП верифіковано печінкову енцефалопатію та портальну гіпертензію. Всі обстежені хворі мали коморбідну патологію, і це не дивно, тому що ХДЗП – це не тільки хвороби печінки, а хвороби всього організму людини, такої думки дотримуються й інші автори [2, 165, 237].

Ми намагались оцінити сироваткові маркери фіброзу при хронічних захворюваннях печінки, адже вони мають важливе значення не тільки для прогнозу, а й для тактики лікування. Проведено порівняння показників фіброзоутворення в печінці у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного фактору. При оцінці малоінвазивних сироваткових маркерів фіброзу встановлено, що у хворих на АХП виявлено підвищення вмісту в сироватці крові ГПб/з в 53 випадках (94,6%), внаслідок чого в цій групі спостерігали найвищі значення медіани ГПб/з – 293,60 мкколь/л, що в 2,2 раза перевищувало значення цього показника в групі здорових осіб ($p<0,01$). У пацієнтів з НАЖХП, ХГС та ТГ також мало місце підвищення вмісту в сироватці крові ГПб/з в 1,9 раза ($p<0,01$ порівняно з групою здорових осіб), при цьому збільшення рівня ГПб/з при НАЖХП відзначено в 90 випадках (83,3%), при ХГС – в 143 випадках (89,5%) та при ТГ – в 48 випадках (84,2%). Рівень продуктів розпаду сполучної тканини (ГПв) згідно з медіанними значеннями при НАЖХП та ТГ знаходився в межах фізіологічної норми, однак при внутрішньогруповому аналізі було виявлено підвищення рівня ГПв в групі НАЖХП у майже половини випадків – 52 (48,8%) хворих та в групі ТГ у третини випадків – 20 (35,1%) пацієнтів. Водночас лише у чверті хворих на ХДЗП вірусної етіології – 36 випадків (25,2%) – мало місце зниження вмісту ГПв, внаслідок чого медіана цього показника в групі ХГС в 1,4 раза була

нижчою за значення в групі здорових осіб ($p<0,05$). Аналогічні зміни в показниках фіброгенезу відмічено також іншими науковцями [7, 9].

При алкогольному ураженні печінки встановлено найбільше зниження рівня продуктів розпаду сполучної тканини – 68 випадків (47,6%), через що значення вмісту ГПв при АХП в 1,5 раза перевищувало медіану групи здорових осіб ($p<0,05$).

За результатами розрахунку коефіцієнта ГПб/зв/ГПв, що дозволяє охарактеризувати прогресування фіброзних змін у печінці, було виявлено вірогідне підвищення цього значення у пацієнтів всіх груп порівняно з групою здорових осіб: НАЖХП – в 1,5 раза ($p<0,01$); АХП – в 1,4 раза ($p<0,01$); ТГ – в 1,7 раза ($p<0,01$), проте найбільш суттєве підвищення – в 2,6 раза – було виявлено у 100% пацієнтів на ХГС, у яких медіана склала 39,55 (32,64; 48,80) проти 14,98 (11,72; 19,98) у групі здорових осіб ($p<0,01$).

Про активацію процесів фіброзу в печінці свідчив підвищений вміст ГАГ в сироватці крові при ХГС та АХП до 4,80 (3,52; 4,78) ммоль/л та 4,35 (4,12; 5,12) ммоль/л, що вірогідно відрізнявся від показників групи здорових осіб ($p<0,05$). Активація процесів фіброзу підтверджується авторами [11, 12].

Проаналізовано активність цистеїнових катепсинів В, L, вміст інгібіторів протеолізу $\alpha 1$ -антитрипсину та $\alpha 2$ -макроглобуліну в плазмі крові хворих на ХДЗП залежно від етіологічного фактору. Аналіз активності катепсину L (в умовних одиницях абсорбції/год/мл) у плазмі крові пацієнтів із ХДЗП показав зниження цього показника в 1,3 раза ($p<0,05$) у групі хворих на НАЖХП, в 1,4 раза ($p<0,05$) у хворих на АХП та ТГ відносно групи здорових осіб: становило, відповідно, $0,56\pm 0,02$; $0,53\pm 0,03$; $0,53\pm 0,02$ та $0,72\pm 0,02$.

Встановлено статистично значущі відмінності активності досліджуваних цистеїнових ензимів протеолізу у плазмі крові різних груп пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки. Порівняно з групою практично здорових донорів найбільші відмінності зафіксовано в групах хворих на АХП та ТГ.

За отриманими в роботі даними, в пацієнтів із ХДЗП рівень $\alpha 1$ -антитрипсину у плазмі крові загалом коливався в межах від 27,3 до 78,7 мкмоль/л. Підвищення рівня встановлено у 52,6% (10 із 19) хворих. Статистично значуще ($p < 0,05$) зростання концентрації $\alpha 1$ -антитрипсину зафіксовано в групах пацієнтів із НАЖХП (на 19,3%), ТГ (на 21,8%), АХП (на 18,5%).

Зниження рівня $\alpha 2$ -макроглобуліну було виявлено у хворих досліджуваних груп. Максимальне зменшення вмісту (на 32,9%) зафіксовано у пацієнтів із НАЖХП; розбіжності показників $\alpha 2$ -макроглобуліну у цій групі та групі практично здорових донорів були статистично значущими ($p < 0,05$). В інших групах пацієнтів із ХДЗП відзначено статистично незначуще зниження рівня інгібітора. При оцінці відмінності кількісних значень не виявлено статистично значущих розбіжностей між досліджуваними групами, що відмічалось також іншими авторами [14, 17].

Для уточнення наукових даних щодо особливостей імунологічних змін у взаємозв'язку з фіброзоутворенням у печінці у хворих на ХДЗП різної етіології нами проаналізовано показники клітинної імунної відповіді. У 85,2% хворих на НАЖХП, у 71,4% – на АХП, у 75,4% – на ТГ та у 71,3% пацієнтів із ХГС спостерігаємо значне зниження Т-хелперної субпопуляції. Треба відзначити, що вірогідне зниження медіани відносних показників CD4+ лімфоцитів в 1,5 раза ($p < 0,05$) встановлено у хворих на НАЖХП, в 1,4 раза ($p < 0,05$) – у пацієнтів з АХП порівняно з групою здорових осіб.

У хворих на АХП та ХГС встановлено вірогідне зниження відносної кількості CD16+ лімфоцитів в 1,5 раза ($p < 0,05$) та в 1,4 раза ($p < 0,05$) відносно групи здорових осіб, відповідно. Тоді як у хворих на НАЖХП та ТГ визначена тенденція до зниження його рівня.

Встановлено збільшення відносного та абсолютного вмісту CD22+ клітин у хворих на АХП та ХГС вказує на активацію гуморальної ланки імунітету, тоді як у хворих на НАЖХП та ТГ це збільшення було невірогідне. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем CD22+ лімфоцитів та

тривалістю захворювання ($r=-0,21$, $p<0,05$), віком хворих ($r=-0,21$, $p<0,05$). Важливе прогностичне значення в перебігу процесу має співвідношення лімфоцитів CD4/CD8 – імунорегуляторний індекс. Порушення (зниження) індексу імунорегуляції встановлено у 59,3% хворих на НАЖХП, у 55,4% – на АХП, у 40,4% – на ТГ та у 76,2% пацієнтів із ХГС.

У хворих на ХДЗП вірусної етіології CD4+ клітини стимулюють продукцію антитіл В-лімфоцитами ($r=+0,67$, $p<0,01$) і активують CD8+ Т-клітини ($r=+0,81$, $p<0,01$), специфічні для вірус інфікованих клітин.

Нами доведено, що у всіх хворих на ХДЗП незалежно від етіологічного чинника має місце пригнічення клітинного імунітету, яке характеризується нижчим вмістом CD3 та CD4 лімфоцитів, ніж у здорових людей за відсутності змін вмісту CD8 лімфоцитів, та зниженням імунорегуляторного індексу при НАЖХП та ХГС. Уточнено, що вміст ЦІК є найвищим при АХП та ТГ порівняно як зі здоровими людьми, так і з хворими на НАЖХП. Виявлено прямі кореляційні зв'язки рівня ЦІК з активністю АЛТ та АСТ у групі хворих на НАЖХП.

Таким чином, враховуючи, що клітинний імунітет здійснюється сенсibilізованими Т-лімфоцитами, а у обстежених груп хворих Т-клітини знижені, можна вважати, що у них імунна відповідь має депресивний характер. Імунна система може бути пригнічена в результаті інтоксикації організму, а саме, алкоголь ($r=-0,33$, $p<0,05$) та токсичне ураження ($r=-0,34$, $p<0,05$) сприяють зниженню рівня Т-лімфоцитів у обстежених нами хворих на ХДЗП. Зміни показників клітинної імунної відповіді у хворих на ХДЗП відображені також іншими авторами [75, 76].

Проаналізовано параметри цитокінової регуляції у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного фактору та їх взаємозв'язок із профіброгенними показниками фіброзу печінки. Рівень цитокінів при ХДЗП має значні відмінності, так TNF- α вірогідно перевищує значення здорових осіб при ХГС (в 11,0 разів, $p<0,05$), НАЖХП (в 3,0 рази, $p<0,05$), АХП (в 4,2 раза, $p<0,05$) та ТГ (в 2,6 раза, $p<0,05$). Концентрація ІЛ-6 у хворих на АХП була вірогідно

вище в 2,2 раза ($p<0,05$), в 2,9 раза ($p<0,05$), в 2,6 раза ($p<0,05$) та в 2,1 раза ($p<0,05$) порівняно з групою здорових осіб, хворих на НАЖХП, ТГ, ХГС, відповідно.

Співвідношення про- та протизапальних цитокінів (коефіцієнт $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}$) зростає в 11,4 раза ($p<0,05$) у хворих на ХГС, 10,4 раза ($p<0,05$) у хворих на НАЖХП та в 10,9 раза ($p<0,05$) у хворих на АХП порівняно з групою здорових осіб. Підвищений рівень прозапальних цитокінів (IL-6 та $\text{TNF-}\alpha$) у крові хворих на ХДЗП не індукує секрецію протизапальних цитокінів (IL-10), що призводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу та прогресування ХДЗП.

Отримані наукові дані свідчать, що імуносупресія за клітинною ланкою поєднується з ознаками цитокінового дисбалансу, виразність якого залежить від етіології ХДЗП. При ХГС зміни цих параметрів є найбільш вираженими за рахунок вищого вмісту прозапальних цитокінів IL-6 та $\text{TNF-}\alpha$ порівняно з ХДЗП невірусної етіології. Доведено взаємозв'язки вмісту IL-10 з параметрами, що відображають формування фіброзних змін у печінці, а саме: при АХП з маркером ендотоксикозу – СМП, при ТГ – з рівнем НОМА-IR. Описані особливості параметрів цитокінової регуляції у хворих на ХДЗП в цілому збігаються з результатами досліджень інших авторів [11, 68].

Проведено аналіз стану кишкової мікробіоти у взаємозв'язку із параметрами цитокінової регуляції та профіброгенними показниками у хворих на ХДЗП різного генезу. Встановлено, що зміни у стані мікрофлори тонкої кишки спостерігались у 124 (61,7%) хворих на ХДЗП з найбільшою частотою спостереження в групі пацієнтів із ТГ (73,2%). Найменшу кількість хворих із СНБР відзначено серед обстежених із НАЖХП (52,1%). Аналіз показників ВДТ із навантаженням глюкозою обстежених хворих продемонстрував, що найбільш виразні зміни концентрації водню у повітрі, що видихається, спостерігались у хворих на ТГ та АХП на відміну від хворих на НАЖХП та ХГС. З метою визначення ступеня тяжкості СНБР був проведений порівняльний аналіз, з якого видно, що середній рівень виділення водню у всіх

групах був вищим щодо нормальних показників. У спектрі виявлених порушень у порівняльному аналізі між групами слід зазначити найбільш вірогідне зростання концентрації водню в повітрі, що видихають хворі, на $(123,7 \pm 13,7)$ ppm у хворих на ТГ, що свідчило про переважання тяжкого ступеня СНБР (3 ступінь) у цих хворих. При проведенні порівняльного аналізу між нозологіями цей показник був вірогідно меншим у хворих на НАЖХП та ХГС – $(39,7 \pm 3,5)$ ppm ($p < 0,01$) та $(41,6 \pm 6,1)$ ppm ($p < 0,01$), відповідно, що відповідало легкому перебігу (1 ступінь) СНБР. Різке підвищення рівня градієнту водню на $(89,7 \pm 8,5)$ ppm від вихідного рівня у перші 30 хвилин дослідження у хворих із алкогольним чинником хвороби демонструвало переважання середнього ступеня тяжкості (2 ступінь). Отже, алкогольний та токсичний чинники ураження печінки значно впливають на збільшення кількості хворих із порушеною мікробіотою в тонкому кишківнику (до 64,2% хворих на АХП та до 73,2% хворих на ТГ). У хворих на ХДЗП із фіброзуванням печінки збільшується частота виявлених випадків СНБР, що підтверджується позитивною кореляцією між показником жорсткості паренхіми печінки за даними транзієнтної еластографії (LSM, kПа) та рівнем водню за даними ВДТ ($r = +0,51$; $p < 0,05$). Порушення в мікробіоті тонкого кишківника хворих на ХДЗП також відмічали автори [80, 83].

Враховуючи, що біопсія печінки є еталонним стандартом для оцінки некрозапалення та фіброзу печінки, нами проаналізовано морфологічні та морфометричні зміни в печінці у хворих на ХДЗП різної етіології. Типова морфологічна картина при НАЖХП становила осередки крупнокрапельної жирової дистрофії на тлі відсутності фіброзу або тонких фіброзних септ та незначного накопичення клітин запалення. Для ХГС були характерні найбільш виражені показники активності гепатиту: інфільтрація портальних трактів від помірної до вираженої, інтрачасточкова інфільтрація, осередки некрозу, збільшення кількості лімфоїдних фолікулів та жирова дистрофія, яка найчастіше супроводжує помірне фіброзування та в більшості випадків репрезентує осередки змішаного стеатозу, що розташовані всередині часточок

і не зачіпають прикордонну пластинку. Типова морфологічна картина при АХП характеризується в першу чергу значною дезорганізацією ліпідних включень та помітними змінами гістологічної будови за рахунок запалення та гідропічної дистрофії. Для хворих на НАЖХП найбільш характерними були початкові ознаки фіброзування та активність гепатиту від незначної до помірної, для групи ХГС – септування та широкий спектр активності від незначної до вираженої, для пацієнтів із АХП – численні фіброзні септи та помірна активність гепатиту. Група ТГ була представлена лише одним випадком (перипортальний фіброз, незначна активність).

Комп'ютерний індекс фіброзу печінки при морфометричному дослідженні при НАЖХП показав найменші значення, а при алкогольному ураженні печінки цей показник був найвищий. Порогове значення КІФ печінки, за яким пацієнта при ХДЗП відносять до групи з фіброзом, складає 0,017 (чутливість – 85,2%, специфічність – 100,0%). Таким чином, ми доповнили наукові дані щодо особливостей морфологічних та морфометричних показників у хворих на ХДЗП залежно від етіології захворювання. У хворих на АХП морфометричний показник індексу фіброзу печінки є вищим, порівняно як з хворими на НАЖХП, так і з хворими на ХГС. Визначено межовий рівень комп'ютерного індексу фіброзу (КІФ), який підтверджує наявність фіброзу печінки у хворих незалежно від етіології ХДЗП. Особливості морфологічних змін у печінці у хворих на ХДЗП також зафіксовані іншими авторами [118, 27, 124, 183, 153].

Біопсії як інвазивній процедурі властиві обмеження, а необхідність повторного застосування призвело до розробки та застосування малоінвазивних маркерів та неінвазивних методів як альтернативи біопсії печінки. Актуальним є поглиблення уявлення щодо результативності неінвазивних підходів для визначення фіброзних змін у печінці у хворих на ХДЗП залежно від етіології захворювання. Тому нами здійснена оцінка жорсткості печінки за даними транзієнтної еластографії у хворих на ХДЗП різної етіології. Розроблені та запропоновані до практичного застосування

диференційовані показники жорсткості паренхіми печінки за допомогою ТЕ при ХДЗП різної етіології. За даними транзйентної еластографії (ТЕ) показники жорсткості печінки у хворих на ХДЗП коливались від 2,40 кПа до 46,40 кПа, а середнє значення склало $(10,30 \pm 1,60)$ кПа. За даними однофакторного дисперсійного аналізу виявлені достовірні відмінності між групами хворих на ХДЗП різної етіології ($p < 0,05$). Причому, у хворих на НАЖХП було діагностовано найменші значення показника LSM – $(5,70 \pm 1,90)$ кПа. Водночас найбільші значення жорсткості печінки мали пацієнти з АХП та ХГС – $(13,00 \pm 2,80)$ кПа та $(12,10 \pm 2,20)$ кПа, що в 2,7 та 2,5 раза були вищими за значення групи здорових осіб – $(4,80 \pm 1,10)$ кПа ($p < 0,05$) та в 2,3 та 2,1 раза перевищували показники при НАЖХП ($p < 0,05$). У пацієнтів із ТГ показник LSM становив $(10,20 \pm 3,10)$ кПа, що в 2,1 раза перевищував групи здорових осіб ($p > 0,05$). При оцінці частоти стадій фіброзу печінки за даними транзйентної еластографії обстежених хворих встановлено, що в групах пацієнтів з НАЖХП та ТГ найчастіше спостерігалася мінімальна стадія фіброзних змін – в 66,7% та 57,9% випадках, відповідно. При оцінці частоти стадій фіброзу печінки за даними транзйентної еластографії обстежених хворих на ХДЗП різної етіології встановлено, що в групах пацієнтів із НАЖХП та ТГ найчастіше спостерігалася мінімальна стадія фіброзних змін – в 66,7% та 57,9% випадках, відповідно. Отже, у хворих на НАЖХП було діагностовано найменші значення показника LSM, що зумовлено відсутністю у більшості пацієнтів фіброзних змін печінки. Водночас найбільші значення жорсткості печінки спостерігалися в пацієнтів із АХП та ХГС, причому, майже половина обстежених із алкогольним ураженням печінки мала 4 стадію фіброзу, серед пацієнтів із вірус асоційованим ураженням печінки з подібною частотою спостерігалися F2 та F4 стадії фіброзу. При ТГ найчастіше виявляли 2 стадію фіброзу в третини випадків цієї групи. Особливості застосування ТЕ у хворих на ХДЗП збігаються з результатами, отриманими іншими авторами [161-163].

Розроблені та запропоновані до практичного застосування диференційовані показники жорсткості паренхіми печінки за допомогою ЗХЕ

при ХДЗП різної етіології. У пацієнтів із ХГС та АХП встановлено суттєве зростання жорсткості паренхіми печінки за показником модуля Юнга в 1,9 раза ($p < 0,05$) та в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою здорових осіб, в 1,7 раза ($p < 0,05$) та в 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою хворих на НАЖХП. При метаболічному та токсичному ураженні печінки спостерігали тенденцію до збільшення жорсткості паренхіми печінки ($p > 0,05$). Аналогічна картина спостерігалася і щодо такого показника ЗХЕ, як швидкість розповсюдження зсувної хвилі. Загалом, у 270 (74,2%) хворих на ХДЗП, за даними ЗХЕ, спостерігалися фіброзні зміни печінки, причому при алкогольній та вірусній етіології фіброз печінки зустрічався в 1,4 раза частіше порівняно з групою пацієнтів із метаболічним генезом: 47 (83,9%) – з АХП та 119 (83,3%) – з ХГС проти 64 (59,3%) – з НАЖХП ($\chi^2 = 9,16$, $p < 0,01$ та $\chi^2 = 16,69$, $p < 0,01$, відповідно). Аналіз частоти розподілу пацієнтів із ХДЗП різної етіології за стадіями фіброзних змін печінки показав, що у хворих на НАЖХП майже половина обстежених мала показники ЗХЕ, які відповідали 1 стадії фіброзу (F1) за шкалою Metavir, що суттєво відрізняло цю групу від хворих на ХГС ($\chi^2 = 21,9$, $p < 0,01$), АХП ($\chi^2 = 9,21$, $p < 0,01$) та ТГ ($\chi^2 = 8,31$, $p < 0,01$). У 2 рази частіше серед обстежених на АХП та ХГС показники ЗХЕ відповідали 2 стадії фіброзу печінки ($\chi^2 = 6,42$, $p = 0,01$ та $\chi^2 = 6,83$, $p < 0,01$ порівняно з НАЖХП). Значення показника модуля Юнга від 8,70 кПа (F3-4) частіше спостерігали у хворих із ХГС – 56 (39,2%) та АХП – 19 (33,9%) порівняно з групою ТГ – 14 (24,5%), ($\chi^2 = 10,29$, $p < 0,01$ та $p > 0,05$), тоді як у осіб із НАЖХП виражений фіброз був відсутній.

Отже, за даними ЗХЕ жорсткість паренхіми печінки у всіх групах перевищувала показники контролю, проте порівняно з пацієнтами з НАЖХП та ТГ у хворих на АХП та ХГС виявлено суттєве збільшення жорсткості печінки, що в третини випадків відповідали 3 та 4 стадіям фіброзу печінки. Аналогічні результати застосування ЗХЕ у хворих на ХДЗП отримані також іншими авторами [20, 47].

Дуже важливо для клінічного застосування довести, який неінвазивний

метод (ТЕ або ЗХЕ) більш чутливий та специфічний у хворих на ХДЗП у діагностиці ступеню виразності фіброзу. Нами отримані порівняння результатів визначення фіброзу печінки за даними ТЕ та ЗХЕ у хворих на ХДЗП різної етіології. З метою визначення діагностичної цінності показника жорсткості паренхіми печінки за результатами ТЕ та ЗХЕ для визначення фіброзної трансформації проведено оцінку у 75 хворих на ХДЗП, із яких у 14 (18,7%) пацієнтів за морфологічними даними фіброз був відсутній. Згідно з результатами ТЕ у хворих з фіброзними змінами печінки медіана жорсткості паренхіми склала 7,60 кПа (6,70; 9,80), тоді як у пацієнтів без фіброзу печінки цей показник був вірогідно у 1,3 рази нижчим, складаючи 5,85 кПа (5,05; 6,20) – за Kruskal-Wallis тестом вірогідність різниці була нижчою за 0,0001.

Нами розроблені та запропоновані диференційовані, з урахуванням етіології ХДЗП, межові рівні жорсткості паренхіми печінки для ЗХЕ при визначенні фіброзу печінки у хворих на НАЖХП (Патент України на корисну модель №142186) та пацієнтів із ХГС (Патент України на корисну модель №140554). Отримані та рекомендовані до практичного застосування порогові значення ЖПП для ТЕ та для ЗХЕ при визначенні наявності фіброзу печінки у хворих на ХДЗП незалежно від етіології захворювання. Згідно з результатами ЗХЕ у хворих із фіброзними змінами печінки медіана жорсткості паренхіми склала 6,70 кПа (6,35; 7,56), тоді як у пацієнтів без фіброзу печінки цей показник був вірогідно у 1,2 рази нижчим, складаючи 5,59 кПа (5,50; 5,66) – за Kruskal-Wallis тестом вірогідність різниці була нижчою за 0,01. При проведенні ROC-аналізу встановлено хорошу якість діагностичної моделі при оцінці показника жорсткості паренхіми печінки за даними ТЕ: площа під ROC-кривою склала 0,881 (95% ДІ 0,785–0,944; $p < 0,01$). Порогове значення LSM, за яким пацієнта можна віднести до групи з фіброзом печінки при ХДЗП, складає 6,20 кПа (чутливість – 88,5%, специфічність – 78,6%). Водночас більш високу якість діагностичної моделі для диференційної діагностики фіброзу печінки при ХДЗП встановлено для модуля Юнга за даними SWE. Площа під ROC-кривою склала 0,901 (95% ДІ 0,893–0,968; $p < 0,01$). Порогове значення модуля

Юнга, за яким у пацієнта з ХДЗП можна діагностувати фіброз печінки, склало 5,79 кПа (чутливість 100,0%, специфічність 85,7%). Упровадження в практику системи охорони здоров'я визначеного діагностичного критерію дозволяє вже на первинній ланці сформувати групу ризику пацієнтів, яким рекомендовано динамічний моніторинг із подальшою можливістю дослідження для з'ясування етіологічного фактору структурних змін – фіброзу печінки.

Незважаючи на хорошу якість ТЕ при оцінці фіброзних змін печінки, специфічність та чутливість даної методики дещо нижчі, ніж при ЗХЕ. Аналогічні результати отримані також іншими авторами [20,189,190]. Отже, при можливості вибору між транзійною еластографією або зсувнохвильовою еластографією, перевагу слід надавати зсувнохвильовій еластографії, через те, що значно менше факторів впливають на кінцевий результат.

На сьогодні дуже важливою залишається розробка нових диференційованих підходів щодо діагностики фіброзу печінки у хворих на ХДЗП з урахуванням етіології захворювання шляхом визначення рівня сироваткових біомаркерів, які за чутливістю та специфічністю переважають існуючі традиційні. Нами зроблено порівняння інформативності сироваткових маркерів фіброзу печінки з існуючими традиційними у зіставленні з результатами ЗХЕ печінки. Новими сироватковими маркерами діагностики наявності фіброзу печінки у хворих на НАЖХП є рівень НОМА-IR, TNF α /ІЛ-10 та вміст α 1-кислого глікопептиду, які кращі за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR. Новими сироватковими маркерами діагностики наявності фіброзу печінки у хворих на ХГС є коефіцієнт співвідношення ГПб/з/ГПв, вміст ФЛ, рівень ІЛ-6, СД4+, які кращі за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR. Новими сироватковими маркерами діагностики наявності фіброзу печінки у хворих на АХП є рівень TNF α , вміст ГПб/з та ГАГ, які кращі за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR. Новими сироватковими маркерами діагностики наявності фіброзу печінки у

хворих на ТГМ є такі показники, як вміст СМП, коефіцієнт співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 та СД4+/СД8+, які кращі за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR.

Таким чином, рекомендовано для оцінки наявності фіброзу печінки у хворих на НАЖХП визначати НОМА-IR, коефіцієнт $\text{TNF}\alpha/\text{ІЛ-10}$ та $\alpha 1$ -кислий глікопептид; у хворих на ХГС досліджувати ГПб/з/ГПв, ФЛ, рівень СД4+ лімфоцитів, ІЛ-6, у хворих на АХП – $\text{TNF}\alpha$, ГПб/з та ГАГ; у хворих на ТГ – вміст СМП, співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10, коефіцієнт СД4+/СД8+. Особливості застосування традиційних сироваткових маркерів у хворих на ХДЗП в цілому збігаються з результатами, отриманими іншими авторами [151, 154, 174, 184].

Незважаючи на численні доклінічні [35, 36] та клінічні когортні випробування [38, 40], на сьогодні не існує антифіброзних препаратів, схвалених у США управлінням із контролю за харчовими продуктами та ліками (FDA) [32, 41]. Тому актуальним залишається пошук ефективних способів медикаментозної корекції фіброзу печінки із застосуванням експериментальних моделей з обов'язковим врахуванням етіологічного фактору.

Тому нами розроблено й запропоновано «Спосіб моделювання фруктозо-індукованого стеатозу печінки в експерименті» (патент України на корисну модель №135184).

Проведено експериментальне моделювання фруктозо-індукованого ураження печінки: динаміка морфологічних, соноеластографічних параметрів та показників фіброгенезу в гомогенаті печінки на тлі медикаментозної корекції. При моделюванні ФІУП спостерігалось збільшення коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв у 2,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою за рахунок зниження у 1,9 раза ($p < 0,01$) рівня ГПв та підвищення рівня ГПб/зв в 1,2 раза ($p < 0,05$). У групах корекції спостерігалось зниження коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв: у групі з додаванням коензиму Q10 значення показника відповідало контролю, в групі зі вживанням метадоксину цей показник був нижчим у 3 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою моделювання

ФІУП та в 2,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою відміни фруктози.

Встановлено зниження рівня ГАГ після 30 днів корекції в II групі в 1,5 раза ($p < 0,05$), в III групі – в 1,9 раза ($p < 0,01$) та в IV групі – в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою моделювання ФІУП. За даними ЗХЕ встановлено, що в контрольній групі показник жорсткості паренхіми печінки щурів знаходився на рівні ($4,78 \pm 0,17$) кПа. При моделюванні ФІУП у щурів I групи показник жорсткості печінки склав ($5,60 \pm 0,28$) кПа, що на 17,0% ($p < 0,05$) вище, ніж у контрольній групі.

У щурів II групи, що знаходились 30 діб на стандартному раціоні після завершення моделювання ФІУП, показники еластичності паренхіми печінки були в межах ($5,12 \pm 0,23$) кПа, що відповідає зниженню жорсткості на 8,6% ($p > 0,05$) порівняно з I групою.

Дія метадоксину протягом 30 діб після завершення моделювання призвела до зміни показника жорсткості, який склав ($4,41 \pm 0,22$) кПа, що став на 28,0% ($p < 0,01$) меншим, ніж до початку реабілітації та на 23,4% ($p < 0,01$) – порівняно з II групою.

Дія коензиму Q10 порівняно до щурів групи II призвела до зменшення жорсткості паренхіми печінки на 16,2% ($p < 0,05$).

При фруктозо-індукованому ураженні печінки припинення дії етіологічного фактору та відміна фруктози призводять до зниження ($p < 0,05$) ГП б/зв та ГАГ в гомогенаті печінки, проте й не супроводжуються активацією фібролізу, що підтверджує відсутність статистично значущих змін ГПв та коефіцієнта ГПб/зв/ГПв при порівнянні I та II груп щурів ($p > 0,05$). Активація фібролізу та уповільнення фіброгенезу відбувається лише за умов поєднання відміни фруктози з лікуванням метадоксином або коензимом Q10, що підтверджується статистично значущою динамікою всіх досліджених параметрів у щурів III та IV груп порівняно з II групою ($p < 0,05$). Отримані нами дані збігаються з результатами досліджень інших авторів, а саме, що впровадження експериментальних тваринних моделей фіброзу печінки допоможуть з'ясувати інтимні особливості розвитку та регресу фіброзу

печінки [262].

Нами розроблено й запропоновано «Спосіб моделювання алкогольного стеатогепатозу» (патент України на корисну модель №106382). Проведено експериментальне моделювання на щурах хронічного алкогольного ураження печінки та отримано оцінку різних варіантів медикаментозної корекції. Характеристика маркерів фіброзу при моделюванні хронічного алкогольного ураження протягом 12 тижнів та корекції виявлених порушень довела достовірне зниження рівня ГПв у I групі у 2,1 раза ($p < 0,01$), ГПб/зв – у 1,6 раза ($p < 0,05$), ГАГ – у 1,7 раза ($p < 0,05$), а також збільшення коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. У групі II відзначено збільшення в 1,8 раза рівня ГПв ($p < 0,05$), у 1,4 раза – ГПб/зв ($p < 0,05$) з одночасним зниженням коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв та ГАГ у 1,2 раза порівняно з I групою. За умов введення щурам метадоксину та пребіотику при моделюванні ХАУП 12 тижнів відзначено збільшення рівня ГПв у 1,8 раза ($p < 0,01$) з одночасним зниженням коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв у 1,7 раза ($p < 0,01$) та 2,1 раза ($p < 0,01$) порівняно з I групою. Рівень ГАГ зменшувався в обох групах, але достовірно в IV групі – у 1,7 раза ($p < 0,01$) щодо I групи.

За даними ЗХЕ щурів після 12 тижнів хронічної алкоголізації (I група) жорсткість печінки зростала порівняно з контролем на 29,9% ($p < 0,05$). При оцінці жорсткості печінки у щурів залежно від способу корекції визначено зниження цього показника при додаванні пребіотику до раціону щурам на 11,6% ($p < 0,05$) порівняно з I групою, тоді як у групі II значення модуля Юнга збільшилося на 9,8%, а при додаванні метадоксину – залишилося без змін. U. Latief зі співавт. застосували кілька фітопрепаратів, які потенційно мають багатовимірний захисний вплив на прогресування фіброзу печінки, але не ті, що досліджували ми.

Нами розроблено й запропоновано «Спосіб моделювання гострого токсичного гепатиту в експерименті» (патент України на корисну модель №101314). Проведено експериментальне моделювання на щурах

тетрахлорметан індукованого фіброзу та корекції виявлених порушень. При оцінці маркерів фіброзу при моделюванні тетрахлорметан індукованого фіброзу (група I) встановлено достовірне збільшення у 2,4 раза ($p < 0,05$) коефіцієнта співвідношення ГПб/зв/ГПв, рівня ГАГ – у 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

У групі II встановлено достовірно зниження майже у 3 рази ($p < 0,05$) рівнів ГПб/зв та ГАГ порівняно з I групою.

При корекції препаратами рівень ГПв знижувався в групі з додаванням пребіотику як щодо групи контролю, так і групи II у 1,7 раза ($p < 0,01$) та 1,4 раза ($p < 0,01$), відповідно. Рівень ГПб/зв в IV групі був знижений у 1,7 раза ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю. В III групі спостерігалось підвищення показнику ГПб/зв у 1,4 раза ($p < 0,01$), а в V групі відзначено тенденцію до підвищення порівняно з групою II. Коефіцієнт співвідношення ГПб/зв/ГПв знижувався в усіх групах корекції, але найбільше зменшення його порівняно з I групою відзначено в групах II та V.

За даними ЗХЕ виявлено, що у щурів групи II жорсткість печінки складала ($7,20 \pm 0,18$) кПа, що на 50,6% ($p < 0,001$) більша від значень контрольної групи. У щурів III групи, де 30-добова реабілітація поєднана зі вживанням метадоксину, значення жорсткості паренхіми печінки були нижчими на 16,0% ($p < 0,01$) порівняно з групою II, проте все ще вищими за значення в щурів контрольної групи на 42,0% ($p < 0,01$) та складали ($6,05 \pm 0,13$) кПа. Дослідження жорсткості паренхіми печінки у щурів IV групи, де 30-добова реабілітація поєднана зі вживанням пребіотику виявило зниження показника ($5,88 \pm 0,18$ кПа) на 18,0% ($p < 0,01$) порівняно з групою II та на 5,6% ($p > 0,05$) порівняно з I групою, проте значення все ще були вищими на 39,0% ($p < 0,01$) порівняно з показниками у щурів контрольної групи. За даними зсувнохвильової еластографії печінки щурів V групи показник жорсткості паренхіми знаходився на рівні ($5,40 \pm 0,27$) кПа, що на 13,3% ($p > 0,05$) та на 25,0% ($p < 0,01$) менший, ніж у щурів I групи та групи II, проте все ще вищий інтактних значень на 27,0% ($p < 0,05$). Інші автори відзначають, що

моделювання фіброзу, індукованого застосуванням тетрахлорметану, є широко визнаним експериментальним підходом [58].

Нами на експериментальних моделях доведено можливість досягнення антифіброзного ефекту при невірусному генезі ураження печінки після припинення дії етіологічного фактору та запропоновано нові способи лікування, спрямовані на регрес фіброзу печінки.

Таким чином, у ході виконання роботи була досягнута мета та отримані відповіді на завдання дослідження. Встановлені клініко-біохімічні характеристики, профіброгенні показники фіброзу печінки у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного фактору. Проаналізована залежність клітинної імунної відповіді, вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), стан кишкової мікробіоти, параметри цитокінової регуляції у хворих на ХДЗП різної етіології та оцінено їх взаємозв'язки. Визначені морфологічні зміни та морфометричні показники печінки за даними ЧПТБП. Порівняно макроструктурні показники печінки, які відображають фіброзні зміни, за допомогою ТЕ та ЗХЕ у хворих на ХДЗП та визначено найбільш ефективний неінвазивний метод. Розроблені нові диференційовані сироваткові маркери верифікації фіброзу печінки у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного чинника та порівняно їх інформативність із існуючими традиційними. Визначено динаміку показників фіброгенезу в гомогенаті печінки та сонографічних параметрів ЗХЕ при різних варіантах антифіброзного лікування в умовах експериментального ФІУП, ХАУП, ТІУП.

За результатами дослідження сформульовано висновки і практичні рекомендації.

ВИСНОВКИ

Хронічні дифузні захворювання печінки характеризуються значною поширеністю, мінімальними клінічними проявами на початкових етапах, прогресуванням фіброзу печінки з формуванням цирозу, що зумовлює зростання смертності від ускладнень. На сьогодні залишаються недостатньо вивченими клініко-біохімічні характеристики перебігу ХДЗХ різної етіології, не визначені найбільш інформативні інвазивні, малоінвазивні та неінвазивні маркери фіброзу печінки. Існує нагальна потреба в розробці антифіброзної терапії для запобігання прогресування ХДЗП із урахуванням етіологічного чинника. У дисертаційній роботі представлено розв'язання актуальної проблеми сучасної внутрішньої медицини щодо удосконалення підходів до діагностики фіброзу печінки у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного фактору та запропоновано нові способи лікування, спрямовані на регрес фіброзу печінки, на підставі розроблених експериментальних моделей.

1. Встановлені клініко-біохімічні особливості перебігу ХДЗХ залежно від етіологічного чинника. Так, у скаргах пацієнтів із ТГ переважає біль у правому підребер'ї (70,5%), АХП – здуття живота (65,8%), ХГС – біль в епігастрії (42,0%), НАЖХП – відрижка (57,4%). Цитолітичний синдром спостерігався при ХГС та ТГ частіше, ніж при НАЖХП із підвищенням АЛТ (86,0% та 86,0% проти 53,7%; $p<0,05$) та АСТ (71,3% та 70,2% проти 38,3%; $p<0,05$). Синдром внутрішньопечінкового холестазу виявлявся частіше у хворих на АХП та ТГ, ніж при НАЖХП, за рахунок підвищення ЛФ (28,6% та 33,3% проти 4,6%; $p<0,01$) та ГГТП у хворих на АХП (76,8%; $p<0,05$). Порухення в ліпідному обміні характеризувались вищим вмістом ТАГ у хворих на НАЖХП та АХП, ніж у хворих на ХГС ($p<0,05$), а при АХП – вищим рівнем КА, ніж у хворих на НАЖХП та ХГС ($p<0,05$). Збільшення вмісту ВЖК відмічено при АХП та ТГ порівняно з ХГС та НАЖХП ($p<0,05$), а також збільшення вмісту МНЖК порівняно з ХГС ($p<0,05$). У хворих на НАЖХП

індекс НОМА-IR корелює з ТАГ ($r=+0,55$; $p<0,05$) та ЛФ ($r=+0,93$; $p<0,05$); а при ТГ – із КА ($r=+0,54$; $p<0,01$).

2. У хворих на ХДЗП, незалежно від етіологічного фактору, підвищені профіброгенні показники ГП б/з та ГАГ ($p<0,05$) за відсутності достовірних змін антифібротичного показника ГПв, при цьому рівень ГПб/з при АХП вищий, ніж при НАЖХП ($p<0,05$). У хворих на НАЖХП та ТГ вміст СМП вищий, ніж у здорових осіб, та при ХГС ($p<0,05$). Встановлені закономірності підтверджують корелятивні зв'язки НОМА-IR з ГПб/зв ($r=+0,49$; $p<0,05$) в групі НАЖХП та із СМП ($r=-0,79$, $p<0,05$) у групі АХП. У хворих на ХДЗП невірусної етіології активація фіброгенезу підтверджується підвищенням профіброгенних факторів $\alpha 1$ -антитрипсину при НАЖХП, АХП, ТГ та $\alpha 2$ -макроглобуліну при НАЖХП, що поєднується зі зниженням активності антифіброгенного ферменту катепсину L ($p<0,05$). Прогресування фіброзних змін у печінці підтверджується підвищенням коефіцієнта ГПб/зв/ГПв порівняно зі здоровими особами, у пацієнтів із НАЖХП (в 1,5 раза; $p<0,001$), АХП (в 1,4 раза; $p<0,001$), ТГ (в 1,7 раза; $p<0,001$), з найвищим рівнем у хворих на ХГС (в 2,6 раза; $p<0,001$), медіана якого перевищувала відповідне значення у хворих на ХДЗП невірусної етіології всіх груп ($p<0,001$).

3. У хворих на ХДЗП, незалежно від етіології, вміст СД3 та СД4 лімфоцитів нижчий, ніж у здорових осіб ($p<0,05$), за відсутності змін вмісту СД8 лімфоцитів ($p>0,05$), а зниження імунорегуляторного індексу має місце лише при НАЖХП та ХГС ($p<0,05$). У хворих на НАЖХП, АХП та ХГС рівень СД16 лімфоцитів нижчий, а при АХП рівень СД22 лімфоцитів вищий, ніж у здорових осіб ($p<0,05$). Вміст ЦІК є найвищим у хворих на АХП та ТГ порівняно як зі здоровими особами ($p<0,05$), так і з хворими на НАЖХП ($p<0,05$). Встановлені закономірності при НАЖХП підтверджують кореляції між рівнем ЦІК та активністю цитолітичних ферментів: АЛТ ($r=+0,47$; $p<0,05$) та АСТ ($r=+0,68$; $p<0,01$).

4. Встановлено порушення стану кишкової мікробіоти у хворих на АХП та ТГ як порівняно зі здоровими особами ($p<0,05$), так і з хворими на НАЖХП

та ХГС ($p < 0,05$). За наявності СНБР ступінь його виразності є найвищим у хворих на АХП та ТГ ($p < 0,05$). Відмічено взаємозв'язок ступеня виразності СНБР із порушеннями клітинного імунітету у хворих на НАЖХП, що підтверджує його зворотня кореляція з СД4+ ($r = -0,34$; $p < 0,001$). Встановлено взаємозв'язок ступеня виразності СНБР у хворих на АХП із показниками дистального затухання ультразвуку ($r = +0,65$; $p < 0,05$) та ГАГ ($r = +0,38$; $p < 0,05$).

5. У хворих на ХДЗП з різними етіологічними чинниками зміни параметрів цитокінової регуляції є найбільш вираженими за рахунок збільшення вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-6, TNF- α та співвідношення TNF- α /ІЛ-10 порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$). У хворих на ХДЗП невірусної етіології рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 нижчий, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$) та хворих на ХГС за відсутності значущої різниці. Взаємозв'язки змін параметрів цитокінової регуляції з іншими параметрами, що відображають формування фібротичних змін у печінці, підтверджують кореляційні зв'язки ІЛ-10 при АХП з СМП ($r = -0,41$; $p < 0,05$), а при ТГ з рівнем НОМА-IR ($r = -0,69$; $p < 0,05$).

6. Морфологічні зміни у хворих на ХДЗП мають особливості: при НАЖХП спостерігалися осередки крупнокрапельної жирової дистрофії на тлі відсутності фіброзу або тонких фіброзних септ та незначного накопичення клітин запалення; при ХГС була наявна жирова дистрофія, яка найчастіше супроводжувалася помірним фіброзуванням, але в більшості випадків являла собою осередки дрібнокрапельного або змішаного стеатозу, що розташовані всередині часточок і не зачіпають прикордонну пластинку. Типова морфологічна картина при АХП характеризувалася в першу чергу вираженим фіброзуванням у ділянці портальних трактів, проліферацією жовчних протоків, змішаним стеатозом зі значною дезорганізацією ліпідних включень. Морфометричний показник КІФ печінки є вищим при АХП, порівняно як з хворими на НАЖХП (в 3,3 рази; $p < 0,01$), так і з хворими на ХГС (в 2 рази; $p < 0,05$). КІФ печінки $> 0,017$ підтверджує наявність фіброзу печінки у хворих на ХДЗП незалежно від етіології захворювання ($AUC = 0,901$; $p < 0,001$).

7. Показник жорсткості паренхіми печінки, визначений за допомогою ТЕ, у хворих на ХГС та АХП вищий, ніж при НАЖХП та ТГ ($p<0,05$), що підтверджує й вища частота реєстрації стадії фіброзу печінки F4 (28,7% та 42,9% проти 8,3% та 3,5%; $p<0,05$) відповідно. Рівень жорсткості паренхіми печінки при застосуванні $TE > 6,2$ кПа свідчить про наявність фіброзу печінки у хворих на ХДЗП незалежно від етіології ($AUC=0,881$; $p<0,0001$).

Показник жорсткості паренхіми печінки, визначений за допомогою ЗХЕ, при ХГС та АХП вищий, ніж при НАЖХП ($p<0,05$), що підтверджує й вища частота реєстрації фіброзу печінки F3-4 стадій (39,2% та 33,9% проти відсутності, $p<0,05$), відповідно. Показник жорсткості паренхіми печінки, визначений $ЗХЕ > 5,79$ кПа, підтверджує наявність фіброзу печінки у хворих на ХДЗП незалежно від етіології з ($AUC=0,901$, $p<0,001$). За даними ЗХЕ у хворих на НАЖХП показник жорсткості паренхіми печінки $> 5,56$ кПа ($AUC=0,867$; $p<0,001$) та у пацієнтів із ХГС $> 6,63$ кПа ($AUC=0,872$; $p<0,0001$) дозволяє достовірно підтвердити наявність фіброзу печінки. Визначення фіброзу печінки у хворих на ХДЗП методом ЗХЕ є більш ефективним, ніж методом ТЕ за рахунок вищої чутливості (100% проти 88,5%) та специфічності (85,7% проти 78,6%).

8. Розроблено нові диференційовані сироваткові маркери наявності фіброзу печінки для різної етіології ХДЗП:

- у хворих на НАЖХП показники $НОМА-IR > 6,4$ ($AUC=0,796$; $p<0,0001$), коефіцієнт $TNF\alpha/IL-10 > 0,77$ ($AUC=0,778$; $p<0,0001$), $\alpha 1$ -кислий глікопептид $> 0,43$ г/л ($AUC=0,799$; $p<0,0001$) свідчать про високу вірогідність наявності фіброзу печінки;

- у хворих на ХГС коефіцієнт $ГПб/з/ГПв > 48$ ($AUC=0,769$; $p<0,0001$), $ФЛ > 1,87$ од/л ($AUC=0,755$; $p<0,0001$), рівень $CD4+$ лімфоцитів $\leq 32\%$ ($AUC=0,683$; $p<0,001$), $IL-6 > 5,2$ пг/мл ($AUC=0,956$; $p<0,0001$) вказують на наявність фіброзу печінки;

– у хворих на АХП показники $\text{TNF}\alpha > 1,4$ пг/мл ($\text{AUC}=0,878$, $p<0,0001$), $\text{ГПб/з} > 225$ мкмоль/л ($\text{AUC}=0,917$, $p<0,0001$), $\text{ГАГ} > 4,73$ ммоль/л ($\text{AUC}=0,714$; $p=0,004$) свідчать про наявність фіброзу печінки;

– у хворих на ТГ вміст СМП $> 701,8$ мг/л ($\text{AUC}=0,815$; $p<0,001$), $\text{ІЛ-6/ІЛ-10} > 0,71$ ($\text{AUC}=0,916$; $p<0,0001$), коефіцієнт $\text{СД4+}/\text{СД8+} \leq 1,5$ ($\text{AUC}=0,785$; $p<0,0002$) дозволяють верифікувати фіброз печінки.

Розроблені нові сироваткові маркери фіброзу печінки мають вищі рівні чутливості та специфічності, ніж існуючі традиційні маркери Forns index, APRI, FIB-4, AAR.

9. При фруктозо-індукованому ураженні печінки в групі відміни фруктози відмічено зниження ГП б/зв, ГАГ та коефіцієнта ГПб/зв/ГПв у гомогенаті печінки ($p<0,05$), це супроводжується активацією фібролізу, що підтверджує підвищення ГПв ($p>0,05$). Активація фібролізу та уповільнення фіброгенезу відбувається лише за умов поєднання відміни фруктози з лікуванням метадоксином або коензимом Q10, що підтверджується статистично значущою динамікою всіх досліджених параметрів, зниженням жорсткості печінки у щурів цих груп порівняно з групами змодельованого ФГУП ($p<0,05$) та відміни фруктози ($p<0,05$).

10. При експериментальному хронічному алкогольному ураженні печінки після припинення дії етіологічного фактору за умов відміни алкоголю в гомогенаті печінки відбувається уповільнення фібротичних змін та активація фібролізу, що підтверджується збільшенням ГПв (в 1,8 раза, $p<0,05$), ГПб/зв (у 1,4 раза $p<0,05$) з одночасним зниженням коефіцієнта ГПб/зв/ГПв (в 1,2 раза, $p<0,05$) порівняно з групою змодельованого ХАУП. При цьому найбільший регрес сонографічних змін у печінці при ХАУП досягається при поєднанні відміни алкоголю з пребіотиком, що підтверджує достовірно нижчий коефіцієнт ГПб/зв/ГПв у гомогенаті печінки та зниження жорсткості печінки ($p<0,05$) порівняно як з групою змодельованого ХАУП, так і з групами відміни алкоголю і застосування метадоксину.

11. При тетрахлорметан індукованому фіброзі печінки щурів після припинення дії етіологічного фактору за умов відміни токсину уповільнення фібротичних змін у печінці підтверджується зниженням ГП б/зв (в 2,8 рази, $p < 0,05$), ГАГ (в 3 рази, $p < 0,01$) та коефіцієнта ГПб/зв/ГПв (в 2,8 рази, $p < 0,05$) в гомогенаті печінки. Найбільший регрес сонографічних змін у печінці щурів досягається при поєднанні відміни токсину з комплексним амінокислотним гепатопротектором (адеметіонін, L-глутатіон редукований, N-ацетилцистеїн), що за результатами ЗХЕ підтверджує нижчий показник жорсткості печінки ($p < 0,05$) порівняно зі змодельованим ТІУП та групою відміни токсину у щурів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблено нові диференційовані сироваткові маркери наявності фіброзу печінки для різної етіології ХДЗП. Про високу вірогідність фіброзу печінки свідчить визначення одого з показників:

– у хворих на НАЖХП – рівень НОМА-IR $>6,4$, або коефіцієнт $\text{TNF}\alpha/\text{ІЛ-10} > 0,77$, або $\alpha 1$ -кислий глікопептид $> 0,43$ г/л;

– у хворих на ХГС – коефіцієнт ГПб/з/ГПв > 48 , або ФЛ $> 1,87$ од/л, або рівень СД4+ лімфоцитів $\leq 32\%$, або ІЛ-6 $> 5,2$ пг/мл;

– у хворих на АХП – показник $\text{TNF}\alpha > 1,4$ пг/мл, або ГПб/з > 225 мкмоль/л, або ГАГ $> 4,73$ ммоль/л;

– у хворих на ТГ – вміст СМП $>701,8$ мг/л, або ІЛ-6/ІЛ-10 $> 0,71$, або коефіцієнт СД4+/СД8+ $\leq 1,5$.

Наявність хоча б однієї умови потребує від лікаря поглибленого обстеження та динамічного спостереження хворого.

2. При інвазивній діагностиці фіброзу печінки шляхом морфометричного дослідження у хворих на ХДЗП слід визначати КІФ печінки. За умов його рівня $> 0,017$ слід діагностувати фіброз печінки незалежно від етіологічного чинника ХДЗП.

3. При виборі інструментального методу діагностики ступеня виразності фіброзу печінки у хворих на ХДЗП, незалежно від етіології захворювання, рекомендовано застосовувати розроблені диференційовані межові рівні показника жорсткості паренхіми печінки для ТЕ та ЗХЕ. Наявність фіброзу печінки при використанні ТЕ підтверджує рівень $\text{LSM} > 6,2$ кПа, а при використанні ЗХЕ – показник жорсткості паренхіми печінки $> 5,79$ кПа. При описі результатів ЗХЕ практичним лікарям доцільно додавати цифрове підтвердження фіброзу печінки.

4. Для діагностики наявності фіброзу печінки рекомендовано надавати перевагу ЗХЕ, ніж ТЕ, з урахуванням її більшої чутливості та специфічності, зокрема й при визначеній етіології ХДЗП. За даними ЗХЕ рекомендовано

диференційовано діагностувати наявність фіброзу печінки з використанням показника жорсткості паренхіми печінки, а саме при його значенні $> 5,56$ кПа у хворих на НАЖХП та $> 6,63$ кПа у пацієнтів із ХГС.

5. У клінічній практиці доцільною є апробація диференційованого застосування патогенетичних медикаментозних засобів, які мають антифібротичну дію при ХДЗП невірусної етіології. Після припинення дії етіологічного фактору самореабілітацію доцільно поєднувати з медикаментозною терапією при НАЖХП метадоксином або коензимом Q10, при АХП метадоксином або пребіотиком, при ТГ – з комплексним амінокислотним гепатопротектором. Ефективність лікування слід оцінювати за динамікою показника жорсткості печінки при застосуванні ЗХЕ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tomic, D., Kemp, W. W., & Roberts, S. K. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 30(10), 1103–1115. doi: 10.1097/MEG.0000000000001235
2. Dietrich, P., & Hellerbrand, C. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 28(4), 637–653. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.008>
3. Trovato, F. M., Castrogiovanni, P., Malatino, L., & Musumeci, G. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevention: role of Mediterranean diet and physical activity. *Hepatobiliary surgery and nutrition*, 8(2), 167–169. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2018.12.05>
4. Younossi, Z. M., Stepanova, M., Younossi, Y., Golabi, P., Mishra, A., Rafiq, N., & Henry, L. (2020). Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*, 69(3), 564–568. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318813>
5. Rahadini, A., & Rahadina, A. (2021). Does nafld fibrosis score predict mortality risk among mafld patients?: a systematic review and meta-analysis. *Bali Medical Journal*, 10, 595–599. doi: 10.15562/bmj.v10i2.2359
6. Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., & Kamath, P. S. (2019). Burden of liver diseases in the world. *Journal of hepatology*, 70(1), 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
7. Шипулін, В., & Мельник, Н. (2020). Проблематика прихильності до лікування пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Клінічна та профілактична медицина*, 2(12), 62–70. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.03](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.03)
8. Sirchak, Y., Griga, V., Petrichko, O., & Pichkar Y. (2021). Efficiency of using *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with non-alcoholic fatty liver

disease. *Gastroenterology*, 54(1), 8–17. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.1.2020.199136>

9. Riabokon, Yu. Yu., Kalashnik, K. V., & Riabokon O. V. (2019). Influence of interleukin-6 gene polymorphism on the efficacy of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C. *Zaporozhye medical journal*, 21(1), 84–89 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155826>.

10. Рябоконт, О. В., Ялова, Г. В., Сіянова, Л. Ю., & Рябоконт, Ю. Ю. (2019). Сучасні можливості протівірусної терапії та власний досвід застосування 3D-режиму в лікуванні хворих на хронічний гепатит С з коморбідною хронічною нирковою недостатністю. *Гепатологія*, 3(45), 22–30. http://hepatology.org.ua/wp-content/uploads/2020/01/gepatologia_45.pdf

11. Roehlen, N., Crouchet, E., & Baumert, T. F. (2020). Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, 9(4), 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>

12. Ying, H. Z., Chen, Q., Zhang, W. Y., Zhang, H. H., Ma, Y., Zhang, S. Z., Fang, J., & Yu, C. H. (2017). PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Molecular medicine reports*, 16(6), 7879–7889. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7641>

13. Xu, F., Liu, C., Zhou, D., & Zhang, L. (2016). TGF- β /SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 64(3), 157–167. <https://doi.org/10.1369/0022155415627681>

14. Nishikawa, K., Osawa, Y., & Kimura, K. (2018). Wnt/ β -Catenin Signaling as a Potential Target for the Treatment of Liver Cirrhosis Using Antifibrotic Drugs. *International journal of molecular sciences*, 19(10), 3103. <https://doi.org/10.3390/ijms19103103>

15. Berger, D., Desai, V., & Janardhan, S. (2019). Con: Liver Biopsy Remains the Gold Standard to Evaluate Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical liver disease*, 13(4), 114–116. <https://doi.org/10.1002/cld.740>

16. de los Ángeles Segura-Azuara, N., Varela-Chinchilla, C. D., & Trinidad-Calderón, P. A. (2022). Liver Fibrosis and MAFLD: from Molecular Aspects to Novel Pharmacological Strategies. *Frontiers in Medicine*, Sec. Gastroenterology. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.774079>

17. Mansour, A. M. F., Bayoumy, E. M., ElGhandour, A. M., El-Talkawy M. D., Badr, S. M. & Ahmed A. E. M. (2020). Assessment of hepatic fibrosis and steatosis by vibration-controlled transient elastography and controlled attenuation parameter versus non-invasive assessment scores in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Egypt Liver Journal*, 10, 33. <https://doi.org/10.1186/s43066-020-00044-w>

18. Ampuero, J., Pais, R., Aller, R., Gallego-Durán, R., Crespo, J., García-Monzón, C., Boursier, J., Vilar, E., Petta, S., Zheng, M. H., Escudero, D., Calleja, J. L., Aspichueta, P., Diago, M., Rosales, J. M., Caballería, J., Gómez-Camarero, J., Lo Iacono, O., Benlloch, S., Albillos, A., ... HEPAmet Registry (2020). Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(1), 216–225.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.051>

19. Bril, F., McPhaul, M. J., Caulfield, M. P., Castille, J. M., Poynard, T., Soldevila-Pico, C., Clark, V. C., Firpi-Morell, R. J., Lai, J., & Cusi, K. (2019). Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 67(2), 303–311. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000864>

20. Керівництво та рекомендації EFSUMB по клінічному використанню ультразвукової еластографії печінки. Ч. 2 : Захворювання печінки. <https://rh.ua/statti/kerivnictvo-ta-rekomendaciyi-efsumb-po-klinichnomu-vikoristannya-ultrazvukovoyi-elastografiyi-pechinki-chastina-2-zaxvoryuvannya-pechinki>

21. Okanou, T., Ebise, H., Kai, T., Mizuno, M., Shima, T., Ichihara, J., & Aoki, M. (2018). A simple scoring system using type IV collagen 7S and aspartate aminotransferase for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis. *Journal of gastroenterology*, 53(1), 129–139. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1355-9>
22. Shah, R. A., & Kowdley, K. V. (2019). Serum ferritin as a biomarker for NAFLD: ready for prime time?. *Hepatology international*, 13(2), 110–112. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09934-7>
23. Arab, J. P., Barrera, F., & Arrese, M. (2018). The Evolving Role of Liver Biopsy in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of hepatology*, 17(6), 899–902. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7188>
24. Ballestri, S., Mantovani, A., Baldelli, E., Lugari, S., Maurantonio, M., Nascimbeni, F., Marrazzo, A., Romagnoli, D., Targher, G., & Lonardo, A. (2021). Liver Fibrosis Biomarkers Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. *Diagnostics (Basel)*, 11(1), 98. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010098>
25. Iqbal, U., Perumpail, B. J., Akhtar, D., Kim, D., & Ahmed, A. (2019). The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 6(1), 41. <https://doi.org/10.3390/medicines6010041>
26. Eguchi, Y., Wong, G., Akhtar, O., & Sumida, Y. (2020). Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in Japan: A targeted literature review. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 50(6), 645–655. <https://doi.org/10.1111/hepr.13502>
27. Papatheodoridi, M., & Cholongitas, E. (2018). Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Current pharmaceutical design*, 24(38), 4574–4586. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190117102111>
28. Leoni, S., Tovoli, F., Napoli, L., Serio, I., Ferri, S., & Bolondi, L. (2018). Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A

systematic review with comparative analysis. *World journal of gastroenterology*, 24(30), 3361–3373. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361>

29. Marcellin, P., Gane, E., Buti, M., Afdhal, N., Sievert, W., Jacobson, I. M., Washington, M. K., Germanidis, G., Flaherty, J. F., Aguilar Schall, R., Bornstein, J. D., Kittrinos, K. M., Subramanian, G. M., McHutchison, J. G., & Heathcote, E. J. (2013). Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet (London, England)*, 381(9865), 468–475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)

30. D'Ambrosio, R., Aghemo, A., Rumi, M. G., Ronchi, G., Donato, M. F., Paradis, V., Colombo, M., & Bedossa, P. (2012). A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 56(2), 532–543. <https://doi.org/10.1002/hep.25606>

31. Levvero, M., Subic, M., Villeret, F., & Zoulim, F. (2018). Perspectives and limitations for nucleo(t)side analogs in future HBV therapies. *Current opinion in virology*, 30, 80–89. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.04.006>

32. Schuppan, D., Ashfaq-Khan, M., Yang, A. T., & Kim, Y. O. (2018). Liver fibrosis: Direct antifibrotic agents and targeted therapies. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*, 68-69, 435–451. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.04.006>

33. Bansal, M. B., & Chamroonkul, N. (2019). Antifibrotics in liver disease: are we getting closer to clinical use?. *Hepatology international*, 13(1), 25–39. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9897-3>

34. Neong, S. F., Adebayo, D., & Wong, F. (2019). An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 13(4), 293–305. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1555469>

35. Jiménez Calvente, C., Sehgal, A., Popov, Y., Kim, Y. O., Zevallos, V., Sahin, U., Diken, M., & Schuppan, D. (2015). Specific hepatic delivery of

procollagen $\alpha 1(I)$ small interfering RNA in lipid-like nanoparticles resolves liver fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 62(4), 1285–1297. <https://doi.org/10.1002/hep.27936>

36. Molokanova, O., Schönig, K., Weng, S. Y., Wang, X., Bros, M., Diken, M., Ohngemach, S., Karsdal, M., Strand, D., Nikolaev, A., Eshkind, L., & Schuppan, D. (2018). Inducible knockdown of procollagen I protects mice from liver fibrosis and leads to dysregulated matrix genes and attenuated inflammation. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*, 66, 34–49. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.002>

37. Sato, Y., Murase, K., Kato, J., Kobune, M., Sato, T., Kawano, Y., Takimoto, R., Takada, K., Miyanishi, K., Matsunaga, T., Takayama, T., & Niitsu, Y. (2008). Resolution of liver cirrhosis using vitamin A-coupled liposomes to deliver siRNA against a collagen-specific chaperone. *Nature biotechnology*, 26(4), 431–442. <https://doi.org/10.1038/nbt1396>

38. van Grunsven L. A. (2017). 3D in vitro models of liver fibrosis. *Advanced drug delivery reviews*, 121, 133–146. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.004>

39. Van de Bovenkamp, M., Groothuis, G. M., Meijer, D. K., & Olinga, P. (2007). Liver fibrosis in vitro: cell culture models and precision-cut liver slices. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 21(4), 545–557. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.12.009>

40. Kim, Y. O., Popov, Y., & Schuppan, D. (2017). Optimized Mouse Models for Liver Fibrosis. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1559, 279–296. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6786-5_19

41. Yanguas, S. C., Cogliati, B., Willebrords, J., Maes, M., Colle, I., van den Bossche, B., de Oliveira, C., Andraus, W., Alves, V., Leclercq, I., & Vinken, M. (2016). Experimental models of liver fibrosis. *Archives of toxicology*, 90(5), 1025–1048. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1543-4>

42. Torok, N. J., Dranoff, J. A., Schuppan, D., & Friedman, S. L. (2015). Strategies and endpoints of antifibrotic drug trials: Summary and recommendations

from the AASLD Emerging Trends Conference, Chicago, June 2014. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 62(2), 627–634. <https://doi.org/10.1002/hep.27720>

43. Popov, Y., & Schuppan, D. (2009). Targeting liver fibrosis: strategies for development and validation of antifibrotic therapies. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 50(4), 1294–1306. <https://doi.org/10.1002/hep.23123>

44. Paik, J. M., Golabi, P., Younossi, Y., Mishra, A., & Younossi, Z. M. (2020). Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 72(5), 1605–1616. <https://doi.org/10.1002/hep.31173>

45. D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology international*, 12(suppl 1), 34–43. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9808-z>

46. Aydın, M. M., & Akçalı, K. C. (2018). Liver fibrosis. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 29(1), 14–21. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17330>

47. Zayadeen, A. R., Hijazeen, S., Smadi, M., Fayyad, L., Halasa, M., AlQusous, S. ... Tulenko, K. (2022). Comparing shear wave elastography with liver biopsy in the assessment of liver fibrosis at King Hussein Medical Center. *Egyptian Liver Journal*. 12, 24. <https://doi.org/10.1186/s43066-022-00186-z>

48. Barr, R. G., Ferraioli, G., Palmeri, M. L., Goodman, Z. D., Garcia-Tsao, G., Rubin, J., Garra, B., Myers, R. P., Wilson, S. R., Rubens, D., & Levine, D. (2016). Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Ultrasound quarterly*, 32(2), 94–107. <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000209>

49. Barr, R. G., Wilson, S. R., Rubens, D., Garcia-Tsao, G., & Ferraioli, G. (2020). Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*, 296(2), 263–274. <https://doi.org/10.1148/radiol.202019243>

50. de Franchis, R., & Baveno VI Faculty (2015). Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology*, 63(3), 743–752. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>

51. Augustin, S., Pons, M., Maurice, J. B., Bureau, C., Stefanescu, H., Ney, M., Blasco, H., Procopet, B., Tsochatzis, E., Westbrook, R. H., Bosch, J., Berzigotti, A., Abraldes, J. G., & Genescà, J. (2017). Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 66(6), 1980–1988. <https://doi.org/10.1002/hep.29363>

52. Abraldes, J. G., Bureau, C., Stefanescu, H., Augustin, S., Ney, M., Blasco, H., Procopet, B., Bosch, J., Genesca, J., Berzigotti, A., & Anticipate Investigators (2016). Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(6), 2173–2184. <https://doi.org/10.1002/hep.28824>

53. Fischer, J., Silva, T. E., Soares E Silva, P. E., Colombo, B. S., Silva, M. C., Wildner, L. M., Bazzo, M. L., Rateke, E. C., Frode, T. S., Mello, S. V., Rosa, J. S., Dantas-Correa, E. B., Narciso-Schiavon, J. L., & Schiavon, L. L. (2017). From stable disease to acute-on-chronic liver failure: Circulating cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis. *Cytokine*, 91, 162–169. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.12.017>

54. López-Vicario, C., Checa, A., Urdangarin, A., Aguilar, F., Alcaraz-Quiles, J., Caraceni, P., Amorós, A., Pavesi, M., Gómez-Cabrero, D., Trebicka, J., Oettl, K., Moreau, R., Planell, N., Arroyo, V., Wheelock, C. E., & Clària, J. (2020). Targeted lipidomics reveals extensive changes in circulating lipid mediators in patients with acutely decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 73(4), 817–828. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.046>

55. Moreau, R., Clària, J., Aguilar, F., Fenaille, F., Lozano, J. J., Junot, C., Colsch, B., Caraceni, P., Trebicka, J., Pavesi, M., Alessandria, C., Nevens, F., Saliba, F., Welzel, T. M., Albillos, A., Gustot, T., Fernández, J., Moreno, C., Baldassarre, M., Zaccherini, G., ... European Foundation for the Study of Chronic

Liver Failure (EF Clif) (2020). Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *Journal of hepatology*, 72(4), 688–701. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.009>

56. Tripathi, D. M., Vilaseca, M., Lafoz, E., Garcia-Calderó, H., Viegas Haute, G., Fernández-Iglesias, A., Rodrigues de Oliveira, J., García-Pagán, J. C., Bosch, J., & Gracia-Sancho, J. (2018). Simvastatin Prevents Progression of Acute on Chronic Liver Failure in Rats With Cirrhosis and Portal Hypertension. *Gastroenterology*, 155(5), 1564–1577. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.022>

57. Pose, E., Solà, E., Lozano, J. J., Juanola, A., Sidorova, J., Zaccherini, G., de Wit, K., Uschner, F., Tonon, M., Kazankov, K., Jiménez, C., Campion, D., Napoleone, L., Ma, A. T., Carol, M., Morales-Ruiz, M., Alessandria, C., Beuers, U., Caraceni, P., Francoz, C., ... investigators of the LIVERHOPE Consortium (2022). Treatment With Simvastatin and Rifaximin Restores the Plasma Metabolomic Profile in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Hepatology communications*, 6(5), 1100–1112. <https://doi.org/10.1002/hep4.1881>

58. Reimer, K. C., Wree, A., Roderburg, C., & Tacke, F. (2020). New drugs for NAFLD: lessons from basic models to the clinic. *Hepatology international*, 14(1), 8–23. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-10001-4>

59. Campana, L., & Iredale, J. P. (2017). Regression of Liver Fibrosis. *Seminars in liver disease*, 37(1), 1–10. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597816>

60. Natarajan, V., Harris, E. N., & Kidambi, S. (2017). SECs (Sinusoidal Endothelial Cells), Liver Microenvironment, and Fibrosis. *BioMed research international*, 2017, 4097205. <https://doi.org/10.1155/2017/4097205>

61. Krenkel, O., & Tacke, F. (2017). Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology*, 17, 306–321. doi: 10.1038/nri.2017.11

62. Mihm, S. (2018). Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 104. doi: 10.3390/ijms19103104

63. Li, J., Zeng, C., Zheng, B., Liu, C., Tang, M., Jiang, Y., Chang, Y., Song, W., Wang, Y., & Yang, C. (2018). HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: a new pathway in liver fibrosis. *Clinical science (London)*, 132(15), 1645–1667. <https://doi.org/10.1042/CS20180177>
64. Musso, G., Cassader, M., Paschetta, E., & Gambino, R. (2018). Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 155(2), 282–302.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.031>
65. Chiappini, F., Coilly, A., Kadar, H., Gual, P., Tran, A., Desterke, C., Samuel, D., Duclos-Vallée, J. C., Touboul, D., Bertrand-Michel, J., Brunelle, A., Guettier, C., & Le Naour, F. (2017). Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Scientific reports*, 7, 46658. <https://doi.org/10.1038/srep46658>
66. Watanabe, Y., Tsuchiya, A., Seino, S., Kawata, Y., Kojima, Y., Ikarashi, S., Starkey Lewis, P. J., Lu, W. Y., Kikuta, J., Kawai, H., Yamagiwa, S., Forbes, S. J., Ishii, M., & Terai, S. (2019). Mesenchymal Stem Cells and Induced Bone Marrow-Derived Macrophages Synergistically Improve Liver Fibrosis in Mice. *Stem cells translational medicine*, 8(3), 271–284. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0105>
67. An, S. Y., Jang, Y. J., Lim, H. J., Han, J., Lee, J., Lee, G., Park, J. Y., Park, S. Y., Kim, J. H., Do, B. R., Han, C., Park, H. K., Kim, O. H., Song, M. J., Kim, S. J., & Kim, J. H. (2017). Milk Fat Globule-EGF Factor 8, Secreted by Mesenchymal Stem Cells, Protects Against Liver Fibrosis in Mice. *Gastroenterology*, 152(5), 1174–1186. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.003>
68. Affo, S., Yu, L. X., & Schwabe, R. F. (2017). The Role of Cancer-Associated Fibroblasts and Fibrosis in Liver Cancer. *Annual review of pathology*, 12, 153–186. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100322>
69. Tsuchida, T., & Friedman, S. L. (2017). Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(7), 397–411. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38>

70. Malehmir, M., Pfister, D., Gallage, S., Szydlowska, M., Inverso, D., Kotsiliti, E., Leone, V., Peiseler, M., Surewaard, B., Rath, D., Ali, A., Wolf, M. J., Drescher, H., Healy, M. E., Dauch, D., Kroy, D., Krenkel, O., Kohlhepp, M., Engleitner, T., Olkus, A., ... Heikenwalder, M. (2019). Platelet GPIIb/IIIa is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. *Nature medicine*, 25(4), 641–655. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0379-5>

71. Lodyga, M., Cambridge, E., Karvonen, H. M., Pakshir, P., Wu, B., Boo, S., Kiebalo, M., Kaarteenaho, R., Glogauer, M., Kapoor, M., Ask, K., & Hinz, B. (2019). Cadherin-11-mediated adhesion of macrophages to myofibroblasts establishes a profibrotic niche of active TGF- β . *Science signaling*, 12(564), eaao3469. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aao3469>

72. Cai, X., Li, Z., Zhang, Q., Qu, Y., Xu, M., Wan, X., & Lu, L. (2018). CXCL6-EGFR-induced Kupffer cells secrete TGF- β 1 promoting hepatic stellate cell activation via the SMAD2/BRD4/C-MYC/EZH2 pathway in liver fibrosis. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(10), 5050–5061. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13787>

73. Bärenwaldt, A., & Läubli, H. (2019). The sialoglycan-Siglec glyco-immune checkpoint - a target for improving innate and adaptive anti-cancer immunity. *Expert opinion on therapeutic targets*, 23(10), 839–853. <https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1667977>

74. Wang, Y., & Zhang, C. (2019). The Roles of Liver-Resident Lymphocytes in Liver Diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 1582. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01582>

75. Li, X., Su, Y., Hua, X., Xie, C., Liu, J., Huang, Y., Zhou, L., Zhang, M., Li, X., & Gao, Z. (2017). Levels of hepatic Th17 cells and regulatory T cells upregulated by hepatic stellate cells in advanced HBV-related liver fibrosis. *Journal of translational medicine*, 15(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1167-y>

76. Faggioli, F., Palagano, E., Di Tommaso, L., Donadon, M., Marrella, V., Recordati, C., Mantero, S., Villa, A., Vezzoni, P., & Cassani, B. (2018). B lymphocytes limit senescence-driven fibrosis resolution and favor

hepatocarcinogenesis in mouse liver injury. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(5), 1970–1985. <https://doi.org/10.1002/hep.29636>

77. Czaja, A. J. (2021). Incorporating mucosal-associated invariant T cells into the pathogenesis of chronic liver disease. *World Journal Gastroenterology*, 27, 3705–3733. doi: 10.3748/wjg.v27.i25.3705

78. Bolte, F. J., & Rehermann. B. (2018). Mucosal-Associated Invariant T Cells in Chronic Inflammatory Liver Disease. *Liver Disease*, 38, 60–65. doi: 10.1055/s-0037-1621709

79. Li, Y., Huang, B., Jiang, X., Chen, W., Zhang, J., Wei, Y., Chen, Y., Lian, M., Bian, Z., Miao, Q., Peng, Y., Fang, J., Wang, Q., Tang, R., Gershwin, M. E., & Ma, X. (2018). Mucosal-Associated Invariant T Cells Improve Nonalcoholic Fatty Liver Disease Through Regulating Macrophage Polarization. *Frontiers in immunology*, 9, 1994. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01994>

80. Mouries, J., Brescia, P., Silvestri, A., Spadoni, I., Sorribas, M., Wiest, R., Miletì, E., Galbiati, M., Invernizzi, P., Adorini, L., Penna, G., & Rescigno, M. (2019). Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *Journal of hepatology*, 71(6), 1216–1228. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.005>

81. Albillos, A., de Gottardi, A., & Rescigno M. (2020). The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *Journal of hepatology*, 72, 558–577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003

82. Mridha, A. R., Wree, A., Robertson, A., Yeh, M. M., Johnson, C. D., Van Rooyen, D. M., Haczeyni, F., Teoh, N. C., Savard, C., Ioannou, G. N., Masters, S. L., Schroder, K., Cooper, M. A., Feldstein, A. E., & Farrell, G. C. (2017). NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *Journal of hepatology*, 66(5), 1037–1046. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.022>

83. Albhaisi, S., Bajaj, J. S., & Sanyal, A. J. (2020). Role of gut microbiota in liver disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 318(1), G84–G98. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00118.2019>

84. Albhaisi, S., & Bajaj, J. S. (2021). The Influence of the Microbiome on NAFLD and NASH. *Clinical liver disease*, 17(1), 15–18. <https://doi.org/10.1002/cld.1010>
85. Bajaj, J. S., Idilman, R., Mabudian, L., Hood, M., Fagan, A., Turan, D., White, M. B., Karakaya, F., Wang, J., Atalay, R., Hylemon, P. B., Gavis, E. A., Brown, R., Thacker, L. R., Acharya, C., Heuman, D. M., Sikaroodi, M., & Gillevet, P. M. (2018). Diet affects gut microbiota and modulates hospitalization risk differentially in an international cirrhosis cohort. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 68(1), 234–247. <https://doi.org/10.1002/hep.29791>
86. Ramai, D., Facciorusso, A., Vigandt, E., Schaf, B., Saadedeen, W., Chauhan, A., di Nunzio, S., Shah, A., Giacomelli, L., & Sacco, R. (2021). Progressive Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cells*, 10(12), 3401. <https://doi.org/10.3390/cells10123401>
87. Dewidar, B., Meyer, C., Dooley, S., & Meindl-Beinker, A. N. (2019). TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. *Cells*, 8(11), 1419. <https://doi.org/10.3390/cells8111419>
88. Ghafoory, S., Varshney, R., Robison, T., Kouzbari, K., Woolington, S., Murphy, B., Xia, L., & Ahamed, J. (2018). Platelet TGF- β 1 deficiency decreases liver fibrosis in a mouse model of liver injury. *Blood advances*, 2(5), 470–480. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010868>
89. Derynck, R., & Budi, E. H. (2019). Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Science signaling*, 12(570), eaav5183. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aav5183>
90. Hernández-Aquino, E., Zarco, N., Casas-Grajales, S., Ramos-Tovar, E., Flores-Beltrán, R. E., Arauz, J., Shibayama, M., Favari, L., Tsutsumi, V., Segovia, J., & Muriel, P. (2017). Naringenin prevents experimental liver fibrosis by blocking TGF β -Smad3 and JNK-Smad3 pathways. *World journal of gastroenterology*, 23(24), 4354–4368. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i24.4354>

91. Moran-Salvador, E., & Mann, J. (2017). Epigenetics and Liver Fibrosis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 4(1), 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.04.007>
92. Del Campo, J. A., Gallego, P., & Grande L. (2018). Role of inflammatory response in liver diseases: Therapeutic strategies. *World journal of gastroenterology*, 10, 1–7. doi: 10.4254/wjh.v10.i1.1
93. Younossi, Z. M., Blissett, D., Blissett, R., Henry, L., Stepanova, M., Younossi, Y., Racila, A., Hunt, S., & Beckerman, R. (2016). The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(5), 1577–1586. <https://doi.org/10.1002/hep.28785>
94. Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J. F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J. G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., Cortez-Pinto, H., ... George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*, 73(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
95. Eguchi, Y., Wong, G., Lee, E. I., Akhtar, O., Lopes, R., & Sumida, Y. (2020). Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in Japan: A focused literature review. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 4(5), 808–817. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12349>
96. Scorletti, E., & Byrne, C. D. (2016). Extrahepatic Diseases and NAFLD: The Triangular Relationship between NAFLD, Type 2-Diabetes and Dysbiosis. *Digestive diseases (Basel)*, 34(Suppl 1), 11–18. <https://doi.org/10.1159/000447276>
97. Wong, M., Huang, J., George, J., Huang, J., Leung, C., Eslam, M., Chan, H., & Ng, S. C. (2019). The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(1), 57–73. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0055-0>

98. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(1), 328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
99. Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., & International Consensus Panel (2020). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999–2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
100. Tilg, H., & Effenberger, M. (2020). From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 17(7), 387–388. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0316-6>
101. Bellentani S. (2017). The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 37 Suppl 1, 81–84. <https://doi.org/10.1111/liv.13299>
102. Segura-Azuara, N., Varela-Chinchilla, C. D., & Trinidad-Calderón, P. A. (2022). MAFLD/NAFLD Biopsy-Free Scoring Systems for Hepatic Steatosis, NASH, and Fibrosis Diagnosis. *Frontiers in medicine*, 8, 774079. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.774079>
103. Younossi, Z. M., Golabi, P., de Avila, L., Paik, J. M., Srishord, M., Fukui, N., Qiu, Y., Burns, L., Afendy, A., & Nader, F. (2019). The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*, 71(4), 793–801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
104. Bernstein, D., & Kovalic, A. J. (2022). Noninvasive assessment of fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease [NAFLD]. *Metabolism open*, 13, 100158. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100158>
105. Schattenberg, J. M., Lazarus, J. V., Newsome, P. N., Serfaty, L., Aghemo, A., Augustin, S., Tsochatzis, E., de Ledinghen, V., Bugianesi, E., Romero-Gomez, M., Bantel, H., Ryder, S. D., Boursier, J., Leroy, V., Crespo, J., Castera, L.,

Floros, L., Atella, V., Mestre-Ferrandiz, J., Elliott, R., ... Ratzliff, V. (2021). Disease burden and economic impact of diagnosed non-alcoholic steatohepatitis in five European countries in 2018: A cost-of-illness analysis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 41(6), 1227–1242. <https://doi.org/10.1111/liv.14825>

106. Zhou, F., Zhou, J., Wang, W., Zhang, X. J., Ji, Y. X., Zhang, P., She, Z. G., Zhu, L., Cai, J., & Li, H. (2019). Unexpected Rapid Increase in the Burden of NAFLD in China From 2008 to 2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 70(4), 1119–1133. <https://doi.org/10.1002/hep.30702>

107. Younossi, Z., Tacke, F., Arrese, M., Chander Sharma, B., Mostafa, I., Bugianesi, E., Wai-Sun Wong, V., Yilmaz, Y., George, J., Fan, J., & Vos, M. B. (2019). Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 69(6), 2672–2682. <https://doi.org/10.1002/hep.30251>

108. Ramai, D., Tai, W., Rivera, M., Facciorusso, A., Tartaglia, N., Pacilli, M., Ambrosi, A., Cotsoglou, C., & Sacco, R. (2021). Natural Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis to Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicines*, 9(2), 184. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020184>

109. Lazarus, J. V., Mark, H. E., Anstee, Q. M., Arab, J. P., Batterham, R. L., Castera, L., Cortez-Pinto, H., Crespo, J., Cusi, K., Dirac, M. A., Francque, S., George, J., Hagström, H., Huang, T. T., Ismail, M. H., Kautz, A., Sarin, S. K., Loomba, R., Miller, V., Newsome, P. N., ... NAFLD Consensus Consortium (2022). Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 19(1), 60–78. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00523-4>

110. Garg, K., Brackett, S., Hirsch, I. B., & Garg, S. K. (2020). NAFLD/NASH and Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 22(S1), S174–S186. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.2513>

111. Pang, Y., Kartsonaki, C., Turnbull, I., Guo, Y., Clarke, R., Chen, Y., Bragg, F., Yang, L., Bian, Z., Millwood, I. Y., Hao, J., Han, X., Zang, Y., Chen, J.,

Li, L., Holmes, M. V., & Chen, Z. (2018). Diabetes, Plasma Glucose, and Incidence of Fatty Liver, Cirrhosis, and Liver Cancer: A Prospective Study of 0.5 Million People. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 68(4), 1308–1318. <https://doi.org/10.1002/hep.30083>

112. Lonardo, A., Nascimbeni, F., Mantovani, A., & Targher, G. (2018). Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence?. *Journal of hepatology*, 68(2), 335–352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.021>

113. Maciejewska-Markiewicz, D., Stachowska, E., Hawryłkiewicz, V., Stachowska, L., & Prowans, P. (2021). The Role of Resolvins, Protectins and Marensins in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Biomolecules*, 11(7), 937. <https://doi.org/10.3390/biom11070937>

114. Schuppan, D., Surabattula, R., & Wang, X. Y. (2018). Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *Journal of hepatology*, 68(2), 238–250. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.012>

115. Khalifa, A., & Rockey, D. C. (2020). The utility of liver biopsy in 2020. *Current opinion in gastroenterology*, 36(3), 184–191. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000621>

116. Liu, L., Liao, J. Z., He, X. X., & Li, P. Y. (2017). The role of autophagy in hepatocellular carcinoma: friend or foe. *Oncotarget*, 8(34), 57707–57722. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17202>

117. Mao, Y., Yu, F., Wang, J., Guo, C., & Fan, X. (2016). Autophagy: a new target for nonalcoholic fatty liver disease therapy. *Hepatic medicine : evidence and research*, 8, 27–37. <https://doi.org/10.2147/HMER.S98120>

118. Berger, D., Desai, V., & Janardhan, S. (2019). Con: Liver Biopsy Remains the Gold Standard to Evaluate Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical liver disease*, 13(4), 114–116. <https://doi.org/10.1002/cld.740>

119. Zhang, J. Z., Cai, J. J., Yu, Y., She, Z. G., & Li, H. (2019). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Update on the Diagnosis. *Gene expression*, 19(3), 187–198. <https://doi.org/10.3727/105221619X15553433838609>

120. Hohenester, S., Baba, H. A., Rust, C., Geier, A., Heider, D., & Sowa, J. P. (2019). Non-invasive assessment of NAFLD as systemic disease-A machine learning perspective. *PloS one*, 14(3), e0214436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214436>
121. Kupčová, V., Fedelešová, M., Bulas, J., Kozmonová, P., & Turecký, L. (2019). Overview of the Pathogenesis, Genetic, and Non-Invasive Clinical, Biochemical, and Scoring Methods in the Assessment of NAFLD. *International journal of environmental research and public health*, 16(19), 3570. <https://doi.org/10.3390/ijerph16193570>
122. Gunn, N. T., & Shiffman, M. L. (2018). The Use of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When to Biopsy and in Whom. *Clinics in liver disease*, 22(1), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.006>
123. Brunt E. M. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease and the ongoing role of liver biopsy evaluation. *Hepatology communications*, 1(5), 370–378. <https://doi.org/10.1002/hep4.1055>
124. Piazzolla, V. A., & Mangia, A. (2020). Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*, 9(4), 1005. <https://doi.org/10.3390/cells9041005>
125. Önnérhag, K., Hartman, H., Nilsson, P. M., & Lindgren, S. (2019). Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scandinavian journal of gastroenterology*, 54(3), 328–334. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1583366>
126. Zhang, F., Liu, T., Gao, P., & Fei, S. (2018). Predictive Value of a Noninvasive Serological Hepatic Fibrosis Scoring System in Cirrhosis Combined with Oesophageal Varices. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2018, 7671508. <https://doi.org/10.1155/2018/7671508>
127. De Silva, S., Li, W., Kemos, P., Brindley, J. H., Mecci, J., Samsuddin, S., Chin-Aleong, J., Feakins, R. M., Foster, G. R., Syn, W. K., & Alazawi, W. (2018). Non-invasive markers of liver fibrosis in fatty liver disease are unreliable in

people of South Asian descent. *Frontline gastroenterology*, 9(2), 115–121.
<https://doi.org/10.1136/flgastro-2017-100865>

128. Bernstein, D., & Kovalic, A. J. (2022). Noninvasive assessment of fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease [NAFLD]. *Metabolism open*, 13, 100158. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100158>

129. Shima, T., Sakai, K., Oya, H., Katayama, T., Mitsumoto, Y., Mizuno, M., Kanbara, Y., & Okanoue, T. (2020). Diagnostic accuracy of combined biomarker measurements and vibration-controlled transient elastography (VCTE) for predicting fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology*, 55(1), 100–112. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01626-1>

130. Caussy, C., Reeder, S. B., Sirlin, C. B., & Loomba, R. (2018). Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 68(2), 763–772. <https://doi.org/10.1002/hep.29797>

131. Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 15(1), 11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>

132. Aydın, M. M., & Akçalı, K. C. (2018). Liver fibrosis. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 29(1), 14–21. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17330>

133. Miele, L., Alberelli, M. A., Martini, M., Liguori, A., Marrone, G., Cocomazzi, A., Vecchio, F. M., Landolfi, R., Gasbarrini, A., Grieco, A., & De Candia, E. (2021). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) severity is associated to a nonhemostatic contribution and proinflammatory phenotype of platelets. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 231, 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.11.003>

134. Schmitz, S. M., Kroh, A., Ulmer, T. F., Andruszkow, J., Luedde, T., Brozat, J. F., Neumann, U. P., & Alizai, P. H. (2020). Evaluation of NAFLD and

fibrosis in obese patients - a comparison of histological and clinical scoring systems. *BMC gastroenterology*, 20(1), 254. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01400-1>

135. Marella, H. K., Reddy, Y. K., Jiang, Y., Ganguli, S., Podila, P., Snell, P. D., Kovalic, A. J., Cholanckeril, G., Singal, A. K., Nair, S., Maliakkal, B., & Satapathy, S. K. (2020). Accuracy of Noninvasive Fibrosis Scoring Systems in African American and White Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical and translational gastroenterology*, 11(4), e00165. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000165>

136. Castera, L., Friedrich-Rust, M., & Loomba, R. (2019). Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 156(5), 1264–1281.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036>

137. Huang, C., Seah, J. J., Tan, C. K., Kam, J. W., Tan, J., Teo, E. K., Kwek, A., Wong, Y. J., Tan, M., Ang, T. L., & Kumar, R. (2021). Modified AST to platelet ratio index improves APRI and better predicts advanced fibrosis and liver cirrhosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 45(4), 101528. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.08.006>

138. Jeong, S., Kim, K., Chang, J., Choi, S., Kim, S. M., Son, J. S., Lee, G., Kim, W., & Park, S. M. (2020). Development of a simple nonalcoholic fatty liver disease scoring system indicative of metabolic risks and insulin resistance. *Annals of translational medicine*, 8(21), 1414. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2951>

139. Tada, T., Kumada, T., Toyoda, H., Saibara, T., Ono, M., & Kage, M. (2018). New scoring system combining the FIB-4 index and cytokeratin-18 fragments for predicting steatohepatitis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 23(4), 328–334. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1425915>

140. Loomba R. (2018). Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions. *Journal of hepatology*, 68(2), 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.028>

141. Cheng, C. H., Chu, C. Y., Chen, H. L., Lin, I. T., Wu, C. H., Lee, Y. K., Hu, P. J., & Bair, M. J. (2020). Subgroup analysis of the predictive ability of aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) for assessing hepatic fibrosis among patients with chronic hepatitis C. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 53(4), 542–549. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.09.002>
142. Liebig, S., Stoeckmann, N., Geier, A., Rau, M., Schattenberg, J. M., Bahr, M. J., Manns, M. P., Jaeckel, E., Schulze-Osthoff, K., & Bantel, H. (2019). Multicenter Validation Study of a Diagnostic Algorithm to Detect NASH and Fibrosis in NAFLD Patients With Low NAFLD Fibrosis Score or Liver Stiffness. *Clinical and translational gastroenterology*, 10(8), e00066. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000066>
143. Dulai, P. S., Singh, S., Patel, J., Soni, M., Prokop, L. J., Younossi, Z., Sebastiani, G., Ekstedt, M., Hagstrom, H., Nasr, P., Stal, P., Wong, V. W., Kechagias, S., Hultcrantz, R., & Loomba, R. (2017). Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 65(5), 1557–1565. <https://doi.org/10.1002/hep.29085>
144. Ballestri, S., Mantovani, A., Baldelli, E., Lugari, S., Maurantonio, M., Nascimbeni, F., Marrazzo, A., Romagnoli, D., Targher, G., & Lonardo, A. (2021). Liver Fibrosis Biomarkers Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(1), 98. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010098>
145. Lee, J., Vali, Y., Boursier, J., Spijker, R., Anstee, Q. M., Bossuyt, P. M., & Zafarmand, M. H. (2021). Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 41(2), 261–270. <https://doi.org/10.1111/liv.14669>

146. Srivastava, A., Jong, S., Gola, A., Gailer, R., Morgan, S., Sennett, K., Tanwar, S., Pizzo, E., O'Beirne, J., Tsochatzis, E., Parkes, J., & Rosenberg, W. (2019). Cost-comparison analysis of FIB-4, ELF and fibroscan in community pathways for non-alcoholic fatty liver disease. *BMC gastroenterology*, 19(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1039-4>
147. De Silva, S., Li, W., Kemos, P., Brindley, J. H., Mecci, J., Samsuddin, S., Chin-Aleong, J., Feakins, R. M., Foster, G. R., Syn, W. K., & Alazawi, W. (2018). Non-invasive markers of liver fibrosis in fatty liver disease are unreliable in people of South Asian descent. *Frontline gastroenterology*, 9(2), 115–121. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2017-100865>
148. Kaswala, D. H., Lai, M., & Afdhal, N. H. (2016). Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Digestive diseases and sciences*, 61(5), 1356–1364. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4079-4>
149. Rosato, V., Masarone, M., Aglitti, A., & Persico, M. (2020). The diagnostic conundrum in non-alcoholic fatty liver disease. *Exploration of Medicine*. 1, 259–286. <https://doi.org/10.37349/emed.2020.00018>
150. Vali, Y., Lee, J., Boursier, J., Spijker, R., Verheij, J., Brosnan, M. J., Anstee, Q. M., Bossuyt, P. M., Zafarmand, M. H., & On Behalf Of The Litmus Systematic Review Team (2021). FibroTest for Evaluating Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 10(11), 2415. <https://doi.org/10.3390/jcm10112415>
151. Lardi, L. L., Lul, R. M., Port, G. Z., Coral, G. P., Peres, A., Dornelles, G. P., Branco, F., Fernandes, S., Leães, C. G., Mattos, A. A., Buss, C., & Tovo, C. V. (2022). Fibromax and inflammatory markers cannot replace liver biopsy in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva gastroenterology*, 68(1), 85–90. <https://doi.org/10.23736/S2724-5985.20.02746-4>
152. Drescher, H. K., Weiskirchen, S., & Weiskirchen, R. (2019). Current Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Cells*, 8(8), 845. <https://doi.org/10.3390/cells8080845>

153. Arab, J. P., Barrera, F., & Arrese, M. (2018). The Evolving Role of Liver Biopsy in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of hepatology*, 17(6), 899–902. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7188>

154. De Silva S, Li W, Kemos P, Brindley JH, Mecci J, Samsuddin S, et al. . Non-invasive markers of liver fibrosis in fatty liver disease are unreliable in people of South Asian descent. *Frontline Gastroenterol.* (2017) 9:flgastro-2017-100865. 10.1136/gutjnl-2017-314472.321

155. Ballestri S, Mantovani A, Baldelli E, Lugari S, Maurantonio M, Nascimbeni F, et al. Liver fibrosis biomarkers accurately exclude advanced fibrosis and are associated with higher cardiovascular risk scores in patients with NAFLD or viral chronic liver disease. *Diagnostics.* (2021) 11:98. doi: 10.3390/diagnostics11010098

156. Neuman, M. G., Cohen, L. B., & Nanau, R. M. (2016). Hyaluronic acid as a non-invasive biomarker of liver fibrosis. *Clinical biochemistry*, 49(3), 302–315. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.019>

157. Zambrano-Huaila, R., Guedes, L., Stefano, J. T., de Souza, A., Marciano, S., Yvamoto, E., Michalczuk, M. T., Vanni, D. S., Rodriguez, H., Carrilho, F. J., Alvares-da-Silva, M. R., Gadano, A., Arrese, M., Miranda, A. L., & Oliveira, C. P. (2020). Diagnostic performance of three non-invasive fibrosis scores (Hepamet, FIB-4, NAFLD fibrosis score) in NAFLD patients from a mixed Latin American population. *Annals of hepatology*, 19(6), 622–626. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.08.066>

158. Vali, Y., Lee, J., Boursier, J., Spijker, R., Löffler, J., Verheij, J., Brosnan, M. J., Böcskei, Z., Anstee, Q. M., Bossuyt, P. M., Zafarmand, M. H., & LITMUS systematic review team(†) (2020). Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*, 73(2), 252–262. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.036>

159. Cariou, B., Byrne, C. D., Loomba, R., & Sanyal, A. J. (2021). Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature

review. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23(5), 1069–1083.
<https://doi.org/10.1111/dom.14322>

160. Mózes, F. E., Lee, J. A., Selvaraj, E. A., Jayaswal, A., Trauner, M., Boursier, J., Fournier, C., Staufer, K., Stauber, R. E., Bugianesi, E., Younes, R., Gaia, S., Lupşor-Platon, M., Petta, S., Shima, T., Okanoue, T., Mahadeva, S., Chan, W. K., Eddowes, P. J., Hirschfield, G. M., ... LITMUS Investigators (2022). Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*, 71(5), 1006–1019.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324243>

161. Yoneda, M., Imajo, K., Takahashi, H., Ogawa, Y., Eguchi, Y., Sumida, Y., Yoneda, M., Kawanaka, M., Saito, S., Tokushige, K., & Nakajima, A. (2018). Clinical strategy of diagnosing and following patients with nonalcoholic fatty liver disease based on invasive and noninvasive methods. *Journal of gastroenterology*, 53(2), 181–196. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1414-2>

162. Sumida, Y., Shima, T., Mitsumoto, Y., Katayama, T., Umemura, A., Yamaguchi, K., Itoh, Y., Yoneda, M., & Okanoue, T. (2020). Epidemiology: Pathogenesis, and Diagnostic Strategy of Diabetic Liver Disease in Japan. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4337.
<https://doi.org/10.3390/ijms21124337>

163. Shukla, N., Angelopoulou, A., & Hodhod, R. (2022). Non-Invasive Diagnosis of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C using Mathematical Modeling and Simulation. *Electronics*, 11(8), 1260.
<https://doi.org/10.3390/electronics11081260>

164. CDC. Hepatitis C-FAQs, Statistics, Data, & Guidelines. Available online: <https://www.cdc.gov/HCV> (accessed on 6 March 2022).

165. Trivedi, H. D., Lin, S. C., & T Y Lau, D. (2017). Noninvasive Assessment of Fibrosis Regression in Hepatitis C Virus Sustained Virologic Responders. *Gastroenterology & hepatology*, 13(10), 587–595.

166. Baumert, T. F., Berg, T., Lim, J. K., & Nelson, D. R. (2019). Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining

Challenges. *Gastroenterology*, 156(2), 431–445.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.024>

167. Baskic, D., Vukovic, V., Popovic, S., Jovanovic, D., Mitrovic, S., Djurdjevic, P., Avramovic, D., Arsovic, A., Bankovic, D., Cukic, J., & Mijailovic, Z. (2019). Chronic Hepatitis C: Conspectus of immunological events in the course of fibrosis evolution. *PloS one*, 14(7), e0219508.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219508>

168. Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Carpenter, D. H., Rinella, M., Harrison, S. A., Loomba, R., Younossi, Z., Neuschwander-Tetri, B. A., Sanyal, A. J., & American Association for the Study of Liver Diseases NASH Task Force (2021). NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 73(5), 2028–2038. <https://doi.org/10.1002/hep.31599>.

169. Kanwal, F., Kramer, J., Asch, S. M., Chayanupatkul, M., Cao, Y., & El-Serag, H. B. (2017). Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*, 153(4), 996–1005.e1.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>

170. Kanwal, F., Kramer, J. R., Asch, S. M., Cao, Y., Li, L., & El-Serag, H. B. (2020). Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 71(1), 44–55.
<https://doi.org/10.1002/hep.30823>

171. Hamdane, N., Jühling, F., Crouchet, E., El Saghire, H., Thumann, C., Oudot, M. A., Bandiera, S., Saviano, A., Ponsolles, C., Roca Suarez, A. A., Li, S., Fujiwara, N., Ono, A., Davidson, I., Bardeesy, N., Schmidl, C., Bock, C., Schuster, C., Lupberger, J., Habersetzer, F., ... Baumert, T. F. (2019). HCV-Induced Epigenetic Changes Associated With Liver Cancer Risk Persist After Sustained Virologic Response. *Gastroenterology*, 156(8), 2313–2329.e7.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.038>

172. Perez, S., Kaspi, A., Domovitz, T., Davidovich, A., Lavi-Itzkovitz, A., Meirson, T., Alison Holmes, J., Dai, C. Y., Huang, C. F., Chung, R. T., Nimer, A., El-Osta, A., Yaari, G., Stemmer, S. M., Yu, M. L., Haviv, I., & Gal-Tanamy, M.

(2019). Hepatitis C virus leaves an epigenetic signature post cure of infection by direct-acting antivirals. *PLoS genetics*, 15(6), e1008181. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008181>

173. Lohmann, V., & Bartenschlager, R. (2019). Indelibly Stamped by Hepatitis C Virus Infection: Persistent Epigenetic Signatures Increasing Liver Cancer Risk. *Gastroenterology*, 156(8), 2130–2133. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.033>

174. Kronfli, N., Young, J., Wang, S., Cox, J., Walmsley, S., Hull, M., Cooper, C., Martel-Laferrriere, V., Wong, A., Pick, N., Klein, M. B., & Canadian Coinfection Cohort Study Investigators (2021). Liver Fibrosis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Hepatitis C Virus (HCV) Coinfection Before and After Sustained Virologic Response: What Is the Best Noninvasive Marker for Monitoring Regression?. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), 468–477. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa702>

175. Singh, S., Facciorusso, A., Loomba, R., & Falck-Ytter, Y. T. (2018). Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(1), 27–38.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.038>

176. Lledó, G. M., Carrasco, I., Benítez-Gutiérrez, L. M., Arias, A., Royuela, A., Requena, S., Cuervas-Mons, V., & de Mendoza, C. (2018). Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection. *AIDS (London)*, 32(16), 2347–2352. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001966>

177. Chan, J., Gogela, N., Zheng, H., Lammert, S., Ajayi, T., Fricker, Z., Kim, A. Y., Robbins, G. K., & Chung, R. T. (2018). Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic HCV Infection Results in Liver Stiffness Regression Over 12 Months Post-

treatment. *Digestive diseases and sciences*, 63(2), 486–492.
<https://doi.org/10.1007/s10620-017-4749-x>

178. Rout, G., Nayak, B., Patel, A. H., Gunjan, D., Singh, V., Kedia, S., & Shalimar (2019). Therapy with Oral Directly Acting Agents in Hepatitis C Infection Is Associated with Reduction in Fibrosis and Increase in Hepatic Steatosis on Transient Elastography. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 9(2), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.06.009>

179. Hsu, W. F., Lai, H. C., Su, W. P., Lin, C. H., Chuang, P. H., Chen, S. H., Chen, H. Y., Wang, H. W., Huang, G. T., & Peng, C. Y. (2019). Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents. *BMC gastroenterology*, 19(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0973-5>

180. Facciorusso, A., Del Prete, V., Turco, A., Buccino, R. V., Nacchiero, M. C., & Muscatiello, N. (2018). Long-term liver stiffness assessment in hepatitis C virus patients undergoing antiviral therapy: Results from a 5-year cohort study. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 33(4), 942–949. <https://doi.org/10.1111/jgh.14008>

181. Rial-Crestelo, D., Sepúlveda, M. A., González-Gasca, F. J., Geijo-Martínez, P., Martínez-Alfaro, E., Barberá, J. R., Yzusqui, M., Casallo, S., García, M., Hornero, C. M., Espinosa-Gimeno, A., & Torralba, M. (2020). Does fibrosis really regress in HIV/hepatitis C virus co-infected patients after treatment with direct antiviral agents?. *AIDS (London)*, 34(3), 427–432. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002433>

182. Chan, J., Gogela, N., Zheng, H., Lammert, S., Ajayi, T., Fricker, Z., Kim, A. Y., Robbins, G. K., & Chung, R. T. (2018). Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic HCV Infection Results in Liver Stiffness Regression Over 12 Months Post-treatment. *Digestive diseases and sciences*, 63(2), 486–492. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4749-x>

183. Вірусний гепатит С. Клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» 2020

184. Rockstroh J. K. (2021). Noninvasive Markers for Monitoring Fibrosis Regression After Hepatitis C Virus Cure: What Do They Promise?. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), 478–479. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa698>

185. Pérez-Is, L., Collazos, J., de la Fuente, B., Morano, L., Rivas-Carmenado, M., Rodriguez, M., Romero-Favela, A., Fonseca-González, G. J., Melón, S., Valle-Garay, E., & Asensi, V. (2022). 24-month decline of non-invasive liver fibrosis markers in HCV-mono and HCV/HIV coinfection after direct-acting antiviral therapy. *Scientific reports*, 12(1), 3828. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07548-y>

186. Deterding, K., Schlevogt, B., Port, K., Cornberg, M., & Wedemeyer, H. (2016). Letter: can persisting liver stiffness indicate increased risk of hepatocellular cell carcinoma after successful anti-HCV therapy? - authors' reply. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 43(4), 546–547. <https://doi.org/10.1111/apt.13499>

187. Lee, H. W., Chon, Y. E., Kim, S. U., Kim, B. K., Park, J. Y., Kim, D. Y., Ahn, S. H., Jung, K. S., Park, Y. N., & Han, K. H. (2016). Predicting Liver-Related Events Using Transient Elastography in Chronic Hepatitis C Patients with Sustained Virological Response. *Gut and liver*, 10(3), 429–436. <https://doi.org/10.5009/gnl15021>

188. Bachofner, J. A., Valli, P. V., Kröger, A., Bergamin, I., Künzler, P., Baserga, A., Braun, D., Seifert, B., Moncsek, A., Fehr, J., Semela, D., Magenta, L., Müllhaupt, B., Terziroli Beretta-Piccoli, B., & Mertens, J. C. (2017). Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 37(3), 369–376. <https://doi.org/10.1111/liv.13256>

189. Fuster, D., García-Calvo, X., Zuluaga, P., Bolao, F., & Muga, R. (2021). Assessment of liver disease in patients with chronic hepatitis C and unhealthy alcohol use. *World journal of gastroenterology*, 27(23), 3223–3237. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3223>
190. Elshaarawy, O., Mueller, J., Guha, I. N., Chalmers, J., Harris, R., Krag, A., Madsen, B. S., Stefanescu, H., Farcau, O., Ardelean, A., Procopet, B., Thiele, M., & Mueller, S. (2019). Spleen stiffness to liver stiffness ratio significantly differs between ALD and HCV and predicts disease-specific complications. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 1(2), 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.05.003>
191. Doyle, M. A., Lee, T., Singer, J., Crawley, A., Klein, M., & Cooper, C. (2019). Evaluation of Safety and Effectiveness of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Switch Followed by Ledipasvir/Sofosbuvir HCV Therapy in HIV-HCV Coinfection. *Open forum infectious diseases*, 6(7), ofz318. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz318>
192. Chang, P. E., Goh, G. B., Ngu, J. H., Tan, H. K., & Tan, C. K. (2016). Clinical applications, limitations and future role of transient elastography in the management of liver disease. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 7(1), 91–106. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i1.91>
193. Njei, B., McCarty, T. R., Luk, J., Ewelukwa, O., Ditah, I., & Lim, J. K. (2016). Use of transient elastography in patients with HIV-HCV coinfection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 31(10), 1684–1693. <https://doi.org/10.1111/jgh.13337>
194. Conti, F., Serra, C., Vukotic, R., Fiorini, E., Felicani, C., Mazzotta, E., D'Errico, A., Verucchi, G., Lenzi, M., & Andreone, P. (2017). Accuracy of elastography point quantification and steatosis influence on assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 37(2), 187–195. <https://doi.org/10.1111/liv.13197>

195. Poznyak, V., & Rekve D. (Eds.). (2018). *Global Status Report on Alcohol and Health 2018*. Geneva: World Health Organization.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>
196. Singal, A. K., & Mathurin, P. (2021). Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *JAMA*, 326(2), 165–176.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.7683>
197. Unalp-Arida, A., & Ruhl, C. E. (2017). Liver fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. *Hepatology*. 66(1), 84–95.
[doi:10.1002/hep.29113](https://doi.org/10.1002/hep.29113).
198. Tapper, E. B., & Parikh, N. D. (2018). Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 362, k2817. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2817>
199. Teschke R. (2018). Alcoholic steatohepatitis (ASH) and alcoholic hepatitis (AH): cascade of events, clinical aspects, and pharmacotherapy options. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(8), 779–793.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1465929>
200. Hagström H. (2017). Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much?. *Current hepatology reports*, 16(2), 152–157.
<https://doi.org/10.1007/s11901-017-0343-0>
201. Teschke R. (2018). Alcoholic Liver Disease: Alcohol Metabolism, Cascade of Molecular Mechanisms, Cellular Targets, and Clinical Aspects. *Biomedicines*, 6(4), 106. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6040106>
202. Buchanan, R., & Sinclair, J. (2021). Alcohol use disorder and the liver. *Addiction (Abingdon)*, 116(5), 1270–1278. <https://doi.org/10.1111/add.15204>
203. Meroni, M., Longo, M., Rametta, R., & Dongiovanni, P. (2018). Genetic and Epigenetic Modifiers of Alcoholic Liver Disease. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3857. <https://doi.org/10.3390/ijms19123857>
204. Jiang, Y., Zhang, T., Kusumanchi, P., Han, S., Yang, Z., & Liangpunsakul, S. (2020). Alcohol Metabolizing Enzymes, Microsomal Ethanol

Oxidizing System, Cytochrome P450 2E1, Catalase, and Aldehyde Dehydrogenase in Alcohol-Associated Liver Disease. *Biomedicines*, 8(3), 50. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8030050>

205. Kong, L. Z., Chandimali, N., Han, Y. H., Lee, D. H., Kim, J. S., Kim, S. U., Kim, T. D., Jeong, D. K., Sun, H. N., Lee, D. S., & Kwon, T. (2019). Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2712. <https://doi.org/10.3390/ijms20112712>

206. Tan, H. K., Yates, E., Lilly, K., & Dhanda, A. D. (2020). Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World journal of hepatology*, 12(7), 332–349. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i7.332>

207. Niederreiter, L. & Til, H. (2018). Cytokines and fatty liver diseases. *Liver Research*, 2(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2018.03.003>

208. Naseem, S., Hussain, T., & Manzoor, S. (2018). Interleukin-6: A promising cytokine to support liver regeneration and adaptive immunity in liver pathologies. *Cytokine & growth factor reviews*, 39, 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.01.002>

209. Barbier, L., Ferhat, M., Salamé, E., Robin, A., Herbelin, A., Gombert, J. M., Silvain, C., & Barbarin, A. (2019). Interleukin-1 Family Cytokines: Keystones in Liver Inflammatory Diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 2014. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02014>

210. Lackner, C., & Tiniakos, D. (2019). Fibrosis and alcohol-related liver disease. *Journal of hepatology*, 70(2), 294–304. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.003>

211. Parola, M., & Pinzani, M. (2019). Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular aspects of medicine*, 65, 37–55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>

212. Castelli A., Montagna C., Lucchini F., Vezzoni P., & Faggioli F. (2018). Cell fusion in the liver, revisited. *World Journal of hepatology*, 10(2), 213–221. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i2.213>.

213. Crabb, D. W., Im, G. Y., Szabo, G., Mellinger, J. L., & Lucey, M. R. (2020). Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 71(1), 306–333. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>
214. Thursz, M., Gual, A., Lackner, C., Mathurin, P., Moreno, C., Spahr, L., ... & Cortez-Pinto, H. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of hepatology*, 69(1), 154–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>
215. Askgaard, G., Leon, D. A., Kjaer, M. S., Deleuran, T., Gerds, T. A., & Tolstrup, J. S. (2017). Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: A nationwide prospective cohort study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 65(3), 929–937. <https://doi.org/10.1002/hep.28943>
216. Singal, A. K., Bataller, R., Ahn, J., Kamath, P. S., & Shah, V. H. (2018). ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *The American journal of gastroenterology*, 113(2), 175–194. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.469>
217. Wilsnack, R. W., Wilsnack, S. C., Gmel, G., & Kantor, L. W. (2018). Gender Differences in Binge Drinking. *Alcohol research : current reviews*, 39(1), 57–76.
218. Harman, D. J., Ryder, S. D., James, M. W., Wilkes, E. A., Card, T. R., Aithal, G. P., & Guha, I. N. (2018). Obesity and type 2 diabetes are important risk factors underlying previously undiagnosed cirrhosis in general practice: a cross-sectional study using transient elastography. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(4), 504–515. <https://doi.org/10.1111/apt.14463>
219. Ntandja Wandji, L. C., Gnemmi, V., Mathurin, P., & Louvet, A. (2020). Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 2(3), 100101. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100101>
220. Åberg, F., Helenius-Hietala, J., Puukka, P., Färkkilä, M., & Jula, A. (2018). Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(6), 2141–2149. <https://doi.org/10.1002/hep.29631>

221. Bortolotti, F., Sorio, D., Bertaso, A., & Tagliaro, F. (2018). Analytical and diagnostic aspects of carbohydrate deficient transferrin (CDT): A critical review over years 2007-2017. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 147, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.09.006>

222. Moreno, C., Mueller, S., & Szabo, G. (2019). Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. *Journal of hepatology*, 70(2), 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.025>

223. Roeb E. (2018). Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*, 68-69, 463–473. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.012>

224. Thiele, M., Madsen, B. S., Hansen, J. F., Detlefsen, S., Antonsen, S., & Krag, A. (2018). Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*, 154(5), 1369–1379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.005>

225. Dietrich, C. F., Bamber, J., Berzigotti, A., Bota, S., Cantisani, V., Castera, L., Cosgrove, D., Ferraioli, G., Friedrich-Rust, M., Gilja, O. H., Goertz, R. S., Karlas, T., de Knegt, R., de Ledinghen, V., Piscaglia, F., Procopet, B., Saftoiu, A., Sidhu, P. S., Sporea, I., & Thiele, M. (2017). EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Leberelastographie, Update 2017 (Langversion). *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart)*, 38(4), e16–e47. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>

226. Nguyen-Khac, E., Thiele, M., Voican, C., Nahon, P., Moreno, C., Boursier, J., Mueller, S., de Ledinghen, V., Stärkel, P., Gyune Kim, S., Fernandez, M., Madsen, B., Naveau, S., Krag, A., Perlemuter, G., Ziol, M., Chatelain, D., & Diouf, M. (2018). Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 3(9), 614–625. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30124-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30124-9)

227. Serra-Burriel, M., Graupera, I., Torán, P., Thiele, M., Roulot, D., Wai-Sun Wong, V., Neil Guha, I., Fabrellas, N., Arslanow, A., Expósito, C., Hernández, R., Lai-Hung Wong, G., Harman, D., Darwish Murad, S., Krag, A., Pera, G., Angeli, P., Galle, P., Aithal, G. P., Caballeria, L., ... investigators of the LiverScreen Consortium (2019). Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *Journal of hepatology*, 71(6), 1141–1151. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.019>

228. Kiani, A., Brun, V., Lainé, F., Turlin, B., Morcet, J., Michalak, S., Le Gruyer, A., Legros, L., Bardou-Jacquet, E., Gandon, Y., & Moirand, R. (2016). Acoustic radiation force impulse imaging for assessing liver fibrosis in alcoholic liver disease. *World journal of gastroenterology*, 22(20), 4926–4935. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i20.4926>

229. Zayed, N., Darweesh, S. K., Mousa, S., Atef, M., Ramzy, E., & Yosry, A. (2019). Liver stiffness measurement by acoustic radiation forced impulse and transient elastography in patients with intrahepatic cholestasis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 31(4), 520–527. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001327>

230. Dhyani, M., Xiang, F., Li, Q., Chen, L., Li, C., Bhan, A. K., Anthony, B., Grajo, J. R., & Samir, A. E. (2018). Ultrasound Shear Wave Elastography: Variations of Liver Fibrosis Assessment as a Function of Depth, Force and Distance from Central Axis of the Transducer with a Comparison of Different Systems. *Ultrasound in medicine & biology*, 44(11), 2209–2222. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.003>

231. Недашківський, С. М. (2019). Медикаментозно зумовлені ураження печінки: принципи діагностики, патологічні зміни й підходи до лікування. *Медицина невідкладних станів*, 2(97), 63–70.

232. World Health Organization. (2014). *Drug safety: adverse drug reactions*. WHO Newsletter No. 293. <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/ru/>

233. Ткач, С. М. (2018). Эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение медикаментозно-индуцированных поражений печени. *Здоров'я України*, 2, 31–33.

234. Марков, Ю. І., Недашківський, С. М., & Лоскутов, О. А. (2018). *Тлумачний словник з клінічної токсикології*. Київ.

235. Mehta, N. (2016). Drug-Induced Hepatotoxicity. *Medscape*. <https://emedicine.medscape.com/article/169814-overview>.

236. Özkan, A., Stolley, D., Cressman, E., McMillin, M., DeMorrow, S., Yankeelov, T. E., & Rylander, M. N. (2020). The Influence of Chronic Liver Diseases on Hepatic Vasculature: A Liver-on-a-chip Review. *Micromachines*, 11(5), 487. <https://doi.org/10.3390/mi11050487>

237. Кушнір, І. Е. (2020). Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування. *Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*, 1(55), 10–12.

238. European Association for the Study of the Liver. (2019). EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*, 70(6), 1222–1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>

239. Ye, H., Nelson, L. J., Gómez Del Moral, M., Martínez-Naves, E., & Cubero, F. J. (2018). Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World journal of gastroenterology*, 24(13), 1373–1385. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i13.1373>

240. Sherman M. (2021). Assessing Toxicity in Drug Trials in Liver Disease. *Seminars in liver disease*, 41(3), 277–284. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723030>

241. Bessone F. (2021). Overview on drug-induced liver injury in Brazil. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 12(5), 100–102. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v12.i5.100>

242. Bessone, F., Hernandez, N., Tagle, M., Arrese, M., Parana, R., Méndez-Sánchez, N., Ridruejo, E., Mendizabal, M., Dagher, L., Contreras, F., Fassio, E., Pessoa, M., Brahm, J., & Silva, M. (2021). Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the

liver. *Annals of hepatology*, 24, 100321.
<https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100321>

243. Björnsson E. S. (2020). Epidemiology, Predisposing Factors, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury. *Clinics in liver disease*, 24(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.08.002>

244. Bessone, F., Dirchwolf, M., Rodil, M. A., Razori, M. V., & Roma, M. G. (2018). Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease - a physiopathological and clinical integrated view. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 48(9), 892–913. <https://doi.org/10.1111/apt.14952>

245. Cho, T., & Uetrecht, J. (2017). How Reactive Metabolites Induce an Immune Response That Sometimes Leads to an Idiosyncratic Drug Reaction. *Chemical research in toxicology*, 30(1), 295–314.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00357>

246. Mihajlovic, M., & Vinken, M. (2022). Mitochondria as the Target of Hepatotoxicity and Drug-Induced Liver Injury: Molecular Mechanisms and Detection Methods. *International journal of molecular sciences*, 23(6), 3315.
<https://doi.org/10.3390/ijms23063315>

247. Weaver, R. J., Blomme, E. A., Chadwick, A. E., Copple, I. M., Gerets, H., Goldring, C. E., Guillouzo, A., Hewitt, P. G., Ingelman-Sundberg, M., Jensen, K. G., Juhila, S., Klingmüller, U., Labbe, G., Liguori, M. J., Lovatt, C. A., Morgan, P., Naisbitt, D. J., Pieters, R., Snoeys, J., van de Water, B., ... Park, B. K. (2020). Managing the challenge of drug-induced liver injury: a roadmap for the development and deployment of preclinical predictive models. *Nature reviews. Drug discovery*, 19(2), 131–148. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0048-x>

248. Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2017). The liver. *Current biology : CB*, 27(21), R1147–R1151. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>

249. Faure, J. E., Dyląg, T., Norstedt, I., & Matthiessen, L. (2018). The European Innovative Medicines Initiative: Progress to Date. *Pharmaceutical medicine*, 32(4), 243–249. <https://doi.org/10.1007/s40290-018-0241-y>

250. Watkins P. B. (2019). Idiosyncratic drug-induced liver injury in patients: Detection, severity assessment, and regulatory implications. *Advances in pharmacology* (San Diego), 85, 165–193. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.02.004>

251. Umbaugh, D. S., & Jaeschke, H. (2021). Biomarkers of drug-induced liver injury: a mechanistic perspective through acetaminophen hepatotoxicity. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 15(4), 363–375. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1857238>

252. Martínez-Chantar, M. L., Delgado, T. C., & Beraza, N. (2021). Revisiting the Role of Natural Killer Cells in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in immunology*, 12, 640869. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.640869>

253. Pan, Y., Cao, M., You, D., Qin, G., & Liu, Z. (2019). Research Progress on the Animal Models of Drug-Induced Liver Injury: Current Status and Further Perspectives. *BioMed research international*, 2019, 1283824. <https://doi.org/10.1155/2019/1283824>

254. Li, W., Zhang, C., & Sun, X. (2018). Mitochondrial Ca²⁺ Retention Capacity Assay and Ca²⁺-triggered Mitochondrial Swelling Assay. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (135), 56236. <https://doi.org/10.3791/56236>

255. Bhosale, G., & Duchen, M. R. (2019). Investigating the Mitochondrial Permeability Transition Pore in Disease Phenotypes and Drug Screening. *Current protocols in pharmacology*, 85(1), e59. <https://doi.org/10.1002/cpph.59>

256. Javadov, S., Chapa-Dubocq, X., & Makarov, V. (2018). Different approaches to modeling analysis of mitochondrial swelling. *Mitochondrion*, 38, 58–70. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.08.004>

257. Tabernilla, A., Dos Santos Rodrigues, B., Pieters, A., Caufriez, A., Leroy, K., Van Campenhout, R., Cooreman, A., Gomes, A. R., Arnesdotter, E., Gijbels, E., & Vinken, M. (2021). In Vitro Liver Toxicity Testing of Chemicals: A Pragmatic Approach. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 5038. <https://doi.org/10.3390/ijms22095038>

258. Takahashi, E., & Yamaoka, Y. (2017). Simple and inexpensive technique for measuring oxygen consumption rate in adherent cultured cells. *The journal of physiological sciences : JPS*, 67(6), 731–737. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0563-7>

259. Haraux, F., & Lombès, A. (2019). Kinetic analysis of ATP hydrolysis by complex V in four murine tissues: Towards an assay suitable for clinical diagnosis. *PloS one*, 14(8), e0221886. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221886>

260. Connolly, N., Theurey, P., Adam-Vizi, V., Bazan, N. G., Bernardi, P., Bolaños, J. P., Culmsee, C., Dawson, V. L., Deshmukh, M., Duchen, M. R., Düssmann, H., Fiskum, G., Galindo, M. F., Hardingham, G. E., Hardwick, J. M., Jekabsons, M. B., Jonas, E. A., Jordán, J., Lipton, S. A., Manfredi, G., ... Prehn, J. (2018). Guidelines on experimental methods to assess mitochondrial dysfunction in cellular models of neurodegenerative diseases. *Cell death and differentiation*, 25(3), 542–572. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0020-4>

261. Lu, W., Wang, L., Chen, L., Hui, S., & Rabinowitz, J. D. (2018). Extraction and Quantitation of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Redox Cofactors. *Antioxidants & redox signaling*, 28(3), 167–179. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7014>

262. Germanguz, I., Aranda, E., Xiong, J. C., Kissel, N., Nichols, A., Gadee, E., & O'Neill, J. D. (2019). Fibrotic Human Lung Extracellular Matrix as a Disease-Specific Substrate for Models of pulmonary Fibrosis. *Journal of Respiratory Medicine and Lung Disease*, 4(1), 1043. <http://www.remedypublications.com/journal-of-respiratory-medicine-and-lung-disease-abstract.php?aid=5093>

263. Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S.L., Diago, M., & Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149, 367–378.

264. Singh, H. D., Otano, I., Rombouts, K., Singh, K. P., Peppas, D., Gill, U. S., Böttcher, K., Kennedy, P., Oben, J., Pinzani, M., Walczak, H., Fusai, G., Rosenberg, W., & Maini, M. K. (2017). TRAIL regulatory receptors constrain human hepatic stellate cell apoptosis. *Scientific reports*, 7(1), 5514. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05845-5>

265. Arabpour, M., Cool, R. H., Faber, K. N., Quax, W. J., & Haisma, H. J. (2017). Receptor-specific TRAIL as a means to achieve targeted elimination of activated hepatic stellate cells. *Journal of drug targeting*, 25(4), 360–369. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2016.1262867>

266. Highton, A. J., Schuster, I. S., Degli-Esposti, M. A., & Altfeld, M. (2021). The role of natural killer cells in liver inflammation. *Seminars in immunopathology*, 43(4), 519–533. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00877-6>

267. Ramachandran, P., Dobie, R., Wilson-Kanamori, J. R., Dora, E. F., Henderson, B., Luu, N. T., Portman, J. R., Matchett, K. P., Brice, M., Marwick, J. A., Taylor, R. S., Efremova, M., Vento-Tormo, R., Carragher, N. O., Kendall, T. J., Fallowfield, J. A., Harrison, E. M., Mole, D. J., Wigmore, S. J., Newsome, P. N., ... Henderson, N. C. (2019). Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. *Nature*, 575(7783), 512–518. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1631-3>

268. Bansal, M. B., & Chamroonkul, N. (2019). Antifibrotics in liver disease: are we getting closer to clinical use?. *Hepatology international*, 13(1), 25–39. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9897-3>

269. Latief, U., & Ahmad, R. (2017). Herbal remedies for liver fibrosis: A review on the mode of action of fifty herbs. *Journal of traditional and complementary medicine*, 8(3), 352–360. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.07.002>

270. Duval, F., Moreno-Cuevas, J. E., González-Garza, M. T., Maldonado-Bernal, C., & Cruz-Vega, D. E. (2015). Liver fibrosis and mechanisms of the protective action of medicinal plants targeting inflammation and the immune

response. *International journal of inflammation*, 2015, 943497. <https://doi.org/10.1155/2015/943497>

271. Wree, A., Mehal, W. Z., & Feldstein, A. E. (2016). Targeting Cell Death and Sterile Inflammation Loop for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Seminars in liver disease*, 36(1), 27–36. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571272>

272. Schwabe, R. F., & Luedde, T. (2018). Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 15(12), 738–752. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0065-y>

273. Thapaliya, S., Wree, A., Povero, D., Inzaugarat, M. E., Berk, M., Dixon, L., Papouchado, B. G., & Feldstein, A. E. (2014). Caspase 3 inactivation protects against hepatic cell death and ameliorates fibrogenesis in a diet-induced NASH model. *Digestive diseases and sciences*, 59(6), 1197–1206. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3167-6>

274. Gracia-Sancho, J., Manicardi, N., Ortega-Ribera, M., Maeso-Díaz, R., Guixé-Muntet, S., Fernández-Iglesias, A., Hide, D., García-Calderó, H., Boyer-Díaz, Z., Contreras, P. C., Spada, A., & Bosch, J. (2019). Emricasan Ameliorates Portal Hypertension and Liver Fibrosis in Cirrhotic Rats Through a Hepatocyte-Mediated Paracrine Mechanism. *Hepatology communications*, 3(7), 987–1000. <https://doi.org/10.1002/hep4.1360>

275. Harrison, S. A., Goodman, Z., Jabbar, A., Vemulapalli, R., Younes, Z. H., Freilich, B., Sheikh, M. Y., Schattenberg, J. M., Kayali, Z., Zivony, A., Sheikh, A., Garcia-Samaniego, J., Satapathy, S. K., Therapondos, G., Mena, E., Schuppan, D., Robinson, J., Chan, J. L., Hagerty, D. T., & Sanyal, A. J. (2020). A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with NASH and F1-F3 fibrosis. *Journal of hepatology*, 72(5), 816–827. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.024>

276. Milosevic, I., Vujovic, A., Barac, A., Djelic, M., Korac, M., Radovanovic Spurnic, A., Gmizic, I., Stevanovic, O., Djordjevic, V., Lekic, N., Russo, E., & Amedei, A. (2019). Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature.

International journal of molecular sciences, 20(2), 395.
<https://doi.org/10.3390/ijms20020395>

277. Ma, Y. Y., Li, L., Yu, C. H., Shen, Z., Chen, L. H., & Li, Y. M. (2013). Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology*, 19(40), 6911–6918.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i40.6911>

278. Ferrere, G., Wrzosek, L., Cailleux, F., Turpin, W., Puchois, V., Spatz, M., Ciocan, D., Rainteau, D., Humbert, L., Hugot, C., Gaudin, F., Noordine, M. L., Robert, V., Berrebi, D., Thomas, M., Naveau, S., Perlemuter, G., & Cassard, A. M. (2017). Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *Journal of hepatology*, 66(4), 806–815.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.008>

279. Chong, L. W., Hsu, Y. C., Lee, T. F., Lin, Y., Chiu, Y. T., Yang, K. C., Wu, J. C., & Huang, Y. T. (2015). Fluvastatin attenuates hepatic steatosis-induced fibrogenesis in rats through inhibiting paracrine effect of hepatocyte on hepatic stellate cells. *BMC gastroenterology*, 15, 22. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0248-8>

280. Arab, J. P., & Shah, V. H. (2016). Statins and portal hypertension: A tale of two models. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 63(6), 2044–2047.
<https://doi.org/10.1002/hep.28567>

281. Karsdal, M. A., Nielsen, S. H., Leeming, D. J., Langholm, L. L., Nielsen, M. J., Manon-Jensen, T., Siebuhr, A., Gudmann, N. S., Rønnow, S., Sand, J. M., Daniels, S. J., Mortensen, J. H., & Schuppan, D. (2017). The good and the bad collagens of fibrosis - Their role in signaling and organ function. *Advanced drug delivery reviews*, 121, 43–56. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.014>

282. Pradere, J. P., Kluwe, J., De Minicis, S., Jiao, J. J., Gwak, G. Y., Dapito, D. H., Jang, M. K., Guenther, N. D., Mederacke, I., Friedman, R., Dragomir, A. C., Aloman, C., & Schwabe, R. F. (2013). Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate

cells in mice. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 58(4), 1461–1473.
<https://doi.org/10.1002/hep.26429>

283. Lefebvre, E., Moyle, G., Reshef, R., Richman, L. P., Thompson, M., Hong, F., Chou, H. L., Hashiguchi, T., Plato, C., Poulin, D., Richards, T., Yoneyama, H., Jenkins, H., Wolfgang, G., & Friedman, S. L. (2016). Antifibrotic Effects of the Dual CCR2/CCR5 Antagonist Cenicriviroc in Animal Models of Liver and Kidney Fibrosis. *PloS one*, 11(6), e0158156.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158156>

284. Mossanen, J. C., Krenkel, O., Ergen, C., Govaere, O., Liepelt, A., Puengel, T., Heymann, F., Kalthoff, S., Lefebvre, E., Eulberg, D., Luedde, T., Marx, G., Strassburg, C. P., Roskams, T., Trautwein, C., & Tacke, F. (2016). Chemokine (C-C motif) receptor 2-positive monocytes aggravate the early phase of acetaminophen-induced acute liver injury. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(5), 1667–1682. <https://doi.org/10.1002/hep.28682>

285. Puengel, T., Krenkel, O., Mossanen, J., Longerich, E., & Trautwein, C. (2016). The dual CCR/CCR5 antagonist Cenicriviroc ameliorates steatohepatitis and fibrosis in vivo by inhibiting the infiltration of inflammatory monocytes into injured liver. *Journal of hepatology*, s159–s182.

286. Duval, F., Moreno-Cuevas, J. E., González-Garza, M. T., Maldonado-Bernal, C., & Cruz-Vega, D. E. (2015). Liver fibrosis and mechanisms of the protective action of medicinal plants targeting inflammation and the immune response. *International journal of inflammation*, 2015, 943497.
<https://doi.org/10.1155/2015/943497>

287. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги алкогольний гепатит. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.11.2014 р. № 826.

288. Ichihara, K., Yamaguchi, C., Araya, Y., Sakamoto, A., & Yoneda, K. (2010). Preparation of fatty acid methyl esters by selective methanolysis of polar glycerolipids. *Lipids*, 45(4), 367–374. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3404-5>

289. Hernandez-Gea, V., & Friedman, S. L. (2011). Pathogenesis of liver fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 425–456. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130246.

290. Büth, H., Wolters, B., Hartwig, B., Meier-Bornheim, R., Veith, H., Hansen, M., Sommerhoff, C. P., Schaschke, N., Machleidt, W., Fusenig, N. E., Boukamp, P., & Brix, K. (2004). HaCaT keratinocytes secrete lysosomal cysteine proteinases during migration. *European Journal of Cell Biology*, 83(11-12), 781–795. DOI: 10.1078/0171-9335-00428

291. Веремеєнко К. Н., Голобородько О. П., & Кізім А. І. (1988). Протеоліз в нормі і при патології. (с. 176–179). Київ: Здоров'я.

292. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С. & Татарчук, О. М. (2019). Взаємозв'язки між ультразвуковими, імунологічними змінами при прогресуванні стеатозу та фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології. *Патологія*, 16(2), 222–230.

293. Dolhikh, H. V., Maslak, H. S., Didenko, V. I., Klenina, I. A., & Dolhikh, A. O. (2020). Levels of isoforms of fibronectin and $\alpha 5$ /CD49e integrin on lymphocytes and in blood plasma in the conditions of chronic diffuse liver diseases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(4), 475–482.

294. Didenko, V. I., Klenina, I. A., Tatarchuk, M., Hrabovska, I., & Petishko, P. (2022). Specificities of lipotoxicity of free fatty acids and cytokine profile in patients with chronic diffuse liver diseases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 13(1), 3–9.

295. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Коненко, І. С., & Петішко, О. П. (2022). Цитокіни, інсулінорезистентність і жорсткість артеріальної стінки в оцінюванні перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки. *Патологія*, 19(1), 5–11.

296. Диденко, В.И. (2013). Современные методы определения фиброза печени. *Гастроентерология*, 2(48), 28–35.

297. Диденко В. И., Ошмянская Н. Ю., & Кленина И. А. (2014). Морфологическая и биохимическая оценка прогрессирования хронического гепатита, ассоциированного с вирусом С. *Гастроентерологія*, 2(52), 37–41.

298. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Руденко, А. І., Макарчук, В. А., Ошмянська, Н. Ю., & Галінський, О. О. (2014). Морфофункціональні зміни печінки щурів з експериментальним гепатитом в умовах дисбалансу оксиду азоту. *Гастроентерологія*, 4(54), 48–54.

299. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Ошмянська, Н. Ю., Кленіна, І. А., Петрова, К. В., Галінський, О. О., & Руденко, А. І. (2015). Алкогольне ураження печінки: морфологічні та біохімічні особливості (експериментальне дослідження). *Гастроентерологія*, 3(57), 66–72.

300. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., Галенко, О. П., & Ошмянська, Н. Ю. (2016). Мікроструктурні зміни гепатоцитів при фіброзуванні печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Гастроентерологія*, 1(59), 66–70.

301. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., Ошмянська, Н. Ю., & Аржанова, Г. Ю. (2016). Морфологічна диференціація жирової дистрофії печінки у хворих на алкогольний та неалкогольний гепатит. *Журнал НАМН України*, 22(3-4), 359–367.

302. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Бабій, С. О., & Карачинова, В. А. (2017). Актуальність визначення спектра жирних кислот у біологічних субстратах у діагностиці гастроентерологічних захворювань. *Гастроентерологія*, 51(2), 51–58.

303. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Динник, О. Б., Коненко, І. С., Ошмянська, Н. Ю., Галінський, О. О., & Руденко, А. І. (2017). Взаємозв'язок між морфологічними змінами печінки та жорсткістю її паренхіми при моделюванні алкогольного та токсичного гепатиту. *Журнал НАМН України*, 23(3-4), 196–204.

304. Татарчук, О. М., Діденко, В. І., Меланіч, С. Л., & Кудрявцева, В. Є. (2018). Імунологічна реактивність у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *52(4)*, 41–46.

305. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Карачинова, В. А., & Ошмянська, Н. Ю. (2018). Спектр жирних кислот сироватки крові пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки залежно від етіології та морфологічних особливостей. *Гастроентерологія*, *52(3)*, 127–134.

306. Stepanov, Yu. M., Didenko, V. I., Konenko, I. S., Klenina, I. A., Yagmur, V. B., & Petishko, O. P. (2019). Role of biochemical and hemodynamic indicators in assessing the progression of liver fibrosis of various origins. *Сучасна гастроентерологія*, *5*, 5–13.

307. Діденко, В. І., Зигало, Е. В., Гайдар, Ю. А., & Ягмур, В. Б. (2019). Синдром надлишкового бактеріального росту у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіології й морфологічних особливостей. *Гастроентерологія*, *53(3)*, 29–38.

308. Didenko, V. I., Konenko, I. S., Yagmur, V. B., Orlovskiy, D. V., Dementii, N. P., & Petishko, O. P. (2019). Noninvasive assessment of liver structural changes in case of diffuse liver diseases. *Гастроентерологія*, *53(4)*, 31–39.

309. Діденко, В. І., Гайдар, Ю. А., Кленіна, І. А., Галінський, О. О., Коненко, І. С., Руденко, А. І., & Грабовська, О. І. (2019). Жорсткість паренхіми печінки щурів при моделюванні стеатозу аліментарного генезу та його корекції. *Проблеми екології та медицини*, *23(5-6)*, 36–41.

310. Stepanov, Y. M., Didenko, V. I., Konenko, I. S., Tatarchuk, O. M., & Petishko, O. P. (2019). Aspects of immunological status and carbon metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease in correlation with its fibrous transformation. *Вісник проблем біології і медицини*, *3(152)*, 196–200.

311. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Татарчук, О. М., & Петішко, О. П. (2019). Зв'язок імунологічних та біохімічних показників у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічних факторів розвитку стеатозу і фіброзу печінки. *Гастроентерологія*, *53(2)*, 115–122.

312. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Татарчук, О. М., & Петішко, О. П. (2020). Особливості імунологічного статусу та вуглеводного обміну на різних стадіях фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит, асоційований із вірусом С. *Гастроентерологія*, 54(1), 27–33.

313. Долгіх Г. В., Маслак, Г. С., Діденко, В. І., Кленіна, І. А., & Абраїмова, О. Є. (2020). Активність катепсинів В, L и Н у плазмі крові у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки. *Медична та клінічна хімія*, 1, 23–35.

314. Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Меланіч, С. Л., & Петішко, О. П. (2020). Особливості показників функціонального стану печінки, імунної ланки, цитокінової регуляції та вуглеводного обміну у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки токсичного генезу. *Гастроентерологія*, 54(2), 21–28.

315. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Татарчук, О. М., Коненко, І. С., & Петішко, О. П. (2020). Діагностичні маркери прогресування фіброзних змін печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання алкогольного генезу. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, 3(5), 47–52.

316. Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Зигало, Е. В., Коненко, І. С., & Ягмур, В. Б. (2021). Взаємний вплив стану клітинної ланки імунітету, цитокінової регуляції та порушень кишкової мікробіоти на процеси фіброзування при хронічних дифузних захворюваннях печінки. *Гастроентерологія*, 55(1), 37–42.

317. Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Петішко, О. П., Коненко, І. С., & Меланіч, С. Л. (2021). Маркери прогресування фіброзних змін печінки в пацієнтів із хронічним токсичним гепатитом медикаментозного генезу. *Гастроентерологія*, 55(2), 39–46.

318. Діденко, В. І., Меланіч, С. Л., Ягмур, В. Б., & Рубан, К. А. (2021). Особливості системи гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Гастроентерологія*, 55(4), 27–30.

319. Діденко, В. І., Коненко, І. С., Дементій, Н. П., & Ягмур, В. Б. (2015). Показники зсувнохвильової еластометрії у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП), що обумовлені вірусом гепатиту С (ВГС). *Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23-24 квіт. 2015 р. (с. 92). Харків.

320. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Дементій, Н. П., Старикова, Л. М., Шантырь, Л. И., & Ягмур, В. Б. (2015). Эластические свойства общих сонных артерий у пациентов с хроническими гепатитами, ассоциированными с вирусом гепатита С (ХГС). *Актуальні питання внутрішньої медицини* : тези наук. доп. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 14-15 трав. 2015 р. (с. 139–140). Дніпропетровськ: Герда.

321. Діденко, В. І., Коненко, І. С., Ягмур, В. Б., & Ошмянська, Н. Ю. Эластография печени у больных с ожирением и хронической патологией печени, ассоциированной с вирусом С. *Новейшие направления в ультразвуковой диагностике* : матеріали наук.-практ. конф. УАФУД з міжнар. участю. (с. 33). Сергіївка.

322. Коненко, І. С., Діденко, В. І., Зав'ялова, І. Ю., Плещенко, М. Л., & Ягмур, В. Б. (2018). Поширеність фіброзу печінки при хронічних дифузних захворюваннях печінки за даними різних досліджень. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 квіт. 2018 р. (с. 113). Харків.

323. Діденко, В. І., Коненко, І. С., Татарчук, О. М., & Петішко, О. П. (2019). Взаємозв'язки імунологічної реактивності і вуглеводного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від її фіброзної трансформації. *Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку* : матеріали наук.-практ. конф з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю від дня народж. акад. Л.Т.Малої, 11-12 квіт. 2019 р. (с. 76). Харків.

324. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., & Недзвецька, Н. В. (2014). Маркери фіброзу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України: матеріали III міжнар. мед. конгресу*, м. Київ, 14-16 жовт. 2014 р. (с. 22–23). Київ.

325. Діденко, В. І., Галенко, О. П., & Гайдар, Ю. А. Розподіл та експресія цитохрому-С, РСПА, та актину в печінці при хронічному вірусному гепатиті «С». *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України: матеріали III міжнар. мед. конгресу*, м. Київ, 14-16 жовт. 2014 р. (с. 23). Київ.

326. Діденко, В. І., Кудрявцева, В. Є., Татарчук, О. М., & Вінник, Н. В. (2014). Зміни цитокинового профілю у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 17-18 жовт. 2014 р. (с. 55–58). Одеса.

327. Demeshkina, L. V., Zygalo, E. V., Didenko, V. I., & Kudryavtseva, V. E. (2014). Hepatitis C virus with and without liver cirrhosis : A study some immunological markers and serum indices. *Challenges and Management of Liver Cirrhosis* : Falk Symposium 195, Konzerthaus Freiburg, Germany, 10-11 october, 2014. (p. 15). Freiburg.

328. Діденко, В. І., & Кудрявцева, В. Є. (2015). Рівень маркерів фіброзу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали IV міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 15-17 квіт. 2015 р. (с. 35). Київ.

329. Діденко, В. І., & Меланіч, С. Л. (2015). Неінвазивна діагностика фіброзу печінки при HCV-інфекції. *Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями* : матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 5 листоп. 2015 р., м. Харків. (с. 68). Харків.

330. Диденко, В. И., & Галенко, А. П. (2015). Связь клеточной пролиферации гепатоцитов и фиброза печени при хроническом вирусе с гепатите «С». *Актуальні питання внутрішньої медицини* : тези наук. доп. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 14-15 трав. 2015 р. (с. 111–112). Дніпропетровськ: Герда.

331. Діденко, В. І. Гайдар, Ю. А., & Аржанова, Г. Ю. (2015). Каріометричні показники на різних стадіях фіброзування печінки у хворих на ХВГС. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали IV міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 15-17 квіт. 2015 р. (с. 38). Київ.

332. Диденко, В. И., Коненко, И. С., & Дементий, Н. П. (2016). Характеристика сдвиговолновой эластографии (СВЭ) печени и селезенки у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), ассоциированными с вирусом гепатита «С» (НСУ). *Актуальні питання внутрішньої медицини* : тези наук. доп. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ, 18-19 квіт. 2016 р. (с. 205–206). Дніпропетровськ.

333. Діденко, В. І., Ягмур, В. Б., Кудрявцева, В. Є., Попок, Д. В., & Недзвецька, Н. В. (2017). Показники фіброгенезу у пацієнтів на неалкогольну жирову хворобу печінки (НЖХП). *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали VI міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 25-27 квіт. 2017 р. (с. 131). Київ.

334. Діденко, В. І., Галинський, О. О., Руденко, А. І., & Зигало, Е. В. (2017). Особливості патоморфологічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки щурів в експерименті на моделях, індукованих аліментарним фактором. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : підсумкова LX наук.-практ. конф. (присвяч. 60-річчю ТДМУ), м. Тернопіль, 14 черв. 2017. (с. 27). Тернопіль.

335. Діденко, В. І., Ошмянська, Н. Ю., Аржанова, Г. Ю., Галенко, О. П., & Петренко, В. Г. (2017). Алкогольний та неалкогольний гепатит: критерії

морфологічної диференціації. *Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар участю, присвяч. пам'яті акад. Л.Т. Малої. 20 квіт. 2017 р. (с. 89). Харків.

336. Діденко, В. И., Коненко, И. С., Ягмур, В. Б., & Петишко, О. П. (2017). Локальная жесткость сонных артерий у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар участю, присвяч. пам'яті акад. Л.Т. Малої. 20 квіт. 2017 р. (с. 87). Харків.

337. Діденко, В. И., Меланін, С. Л., & Кленіна, І. А. (2017). Функціональний стан печінки у хворих зі стеатозом печінки різної етіології. *Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар участю, присвяч. пам'яті акад. Л.Т. Малої. 20 квіт. 2017 р. (с. 88). Харків.

338. Діденко, В. И., & Кленіна, І. А. (2018). Порівняльна характеристика вільних жирних кислот сироватки крові в пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки. *Медичні перспективи*, 23(2, ч. 1), 85.

339. Діденко, В. И., & Коненко, І. С. (2018). Зсувнохвильова еластографія (ЗХЕ) печінки і селезінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України* : матеріали VII міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 25-27 квіт. 2018 р. (с. 91). Київ.

340. Діденко, В. И., Кленіна, І. А., Грабовська, О. І., & Рубан, К. А. (2019). Кореляційні взаємозв'язки між імунологічними та біохімічними показниками ліпідного обміну у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки в залежності від етіологічного фактора, розвитку стеатозу та фіброзу печінки. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони*

здоров'я України : матеріали VIII міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 17-19 квіт. 2019 р. (с. 48–49). Київ.

341. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Зигало, Е. В., & Петішко, О. П. (2020). Метаболізм жирних кислот у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від порушень мікробіоценозу. *Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя* : матеріали наук. симп. 3 міжнар. участю, 4 листоп. 2020 р. (с. 35). Харків.

342. Діденко, В. І., Коненко, І. С., & Галінський, О. О. (2015). Особливості змін жорсткості паренхіми печінки щура в залежності від умов дослідження в експерименті. *Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23-24 квіт. 2015, м. Харків. (с. 91). Харків.

343. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Петрова, Е. В., & Галінський, О. О. (2015). Біохімічні особливості фосфоліпідного складу гепатоцитів при алкогольному ураженні печінки. *Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23-24 квіт. 2015 р., м. Харків. (с. 90). Харків.

344. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Коненко, І. С., & Петішко, О. П. (2014). *Діагностичні маркери прогресування фіброзних змін у хворих на хронічний токсичний гепатит алкогольного та медикаментозного генезу* : методичні рекомендації. Дніпро.

345. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., & Ошмянська, Н. Ю. (2014). *Застосування комп'ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози* : методичні рекомендації. Дніпропетровськ.

346. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., & Ошмянська, Н. Ю. (2014). *Кількісна гістологічна оцінка стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози методом комп'ютерної морфометрії* : інформаційний лист № 342-2014. Київ.

347. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Ягмур, В. Б., & Петішко, О. П. (2019). Спосіб діагностики стеатозу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Патент України на корисну модель 136479. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1374102/>

348. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Ягмур, В. Б., Петішко, О. П., & Орловський, Д. В. (2020). Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. Патент України на корисну модель 140554. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1419342/>

349. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., & Ягмур, В. Б. (2020). Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Патент України на корисну модель 142186. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1436833/>

350. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Гайдар, Ю. А., Кленіна, І. А., Руденко, А. І., Милостива, Д. Ф., Грабовська, О. І., & Галінський, О. О. Спосіб моделювання фруктозно-індукованого стеатозу печінки в експерименті. Патент України на корисну модель 135184. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1365829/>

351. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Руденко, А. І., Ошмянська, Н. Ю., Галінський, О. О., & Кленіна, І. А. Спосіб моделювання алкогольного стеатогепатозу. Патент України на корисну модель 106382.

352. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Руденко, А. І., Ошмянська, Н. Ю., Кленіна, І. А., Макачук, В. А., & Галінський, О. О. (2015). Спосіб моделювання гострого токсичного гепатиту в експерименті. Патент України на корисну модель 101314. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/869879/>

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Заступник директора з лікувальної
 роботи клініки ДУ «Інститут
 гастроентерології НАМН України»
 Г.І. Бочаров
 « 29 грудня 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ №

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Спосіб визначення структурних змін печінки неінвазивними методами.

2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділ захворювань печінки та підшлункової залози, 49074, Україна, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96.

3. **Джерело інформації:** Діденко В.І., Коненко І.С., Ягмур В.Б., Орловський Д.В., Дементій Н.П., Петішко О.П. Неінвазивна оцінка структурних змін печінки при її дифузних захворюваннях. Гастроентерологія=Gastroenterology. 2019. № 53(4). С. 31-39.

4. **Місце впровадження:** ___ відділення захворювань печінки _____

5. **Термін впровадження:** 08.01.20 - 28.12.20 р. _____

6. **Загальна кількість спостережень:** 40 хворих _____

7. **Ефективність наукової розробки:**

- за даними авторів розробки: застосування способу дозволило визначити структурні зміни печінки неінвазивними методами у 80% обстежених.

- за даними організації, що впровадила розробку: застосування способу дозволило визначити структурні зміни печінки неінвазивними методами у 75% обстежених.

Відповідальний за впровадження

(підпис)

Меланіч С.Л.
(ПІБ)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Кіровоградська обласна лікарня
м. Кіровоград, проспект Університетський, 2/5
Головний лікар
Андрєєва Л. М.

“10” _____ 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 4

1. *Назва наукової розробки, яка впроваджується в практику:* “Комп’ютерна морфометрія для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози”.
2. *Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:* 49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Газети Правда, 96, м. Дніпропетровськ, лабораторія патоморфології.
3. *Форма впровадження:* Методичні рекомендації «Застосування комп’ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози» авторів Степанова Ю.М., Гайдара Ю.А., Діденко В.І., Ошмянської Н.Ю.
4. *Місце та термін впровадження:* м. Кіровоград, 2014-2015 рр. Кіровоградська обласна лікарня, патологоанатомічне відділення, м. Кіровоград, проспект Університетський, 2/5.
5. *Ефективність наукової розробки у відповідності з критеріями, викладеними у формі впровадження:* метод комп’ютерної морфометрії дає можливість об’єктивно та достовірно провести клініко-анатомічний аналіз процесів декомпенсації при хронічних захворюваннях печінки та підшлункової залози для патогенетичного обґрунтування розповсюдженості та характеру фіброзної трансформації. Ці дані мають практичне значення для прогнозування розвитку цирозу печінки та екзокринної та ендокринної недостатності підшлункової залози.

Відповідальні за впровадження в організацій-виконавця:

Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Діденко В.І., Ошмянська Н.Ю.

Відповідальні за впровадження в організацій, де воно проводиться:

Головний позаштатний спеціаліст

Департаменту охорони здоров’я

Кіровоградської обласної державної адміністрації

зі спеціальності “Патологічна анатомія”



Немазенко С. Є.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Заст. гол. лікаря з мед. науки

Романенко Н.М.

(підпис)

(ПІБ)

2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 100

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується: Спосіб оцінки стадії фіброзу печінки у хворих на дифузні захворювання печінки.

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділ захворювань печінки та підшлункової залози. 49074, Україна, м. Дніпропетровськ, Пр. ім. газети «Правда», 96.

3. Джерело інформації: Кількісна гістологічна оцінка стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози методом комп'ютерної морфометрії / Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Діденко В.І., Ошмянська Н.Ю. – Інформаційний лист МОЗУ– Укрмедпатент-інформ, 2014. – 3с.

4. Місце впровадження: гастроентерологічне відділення

5. Термін впровадження: 26.02.15 - 10.12.15.

6. Загальна кількість спостережень: 26

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки: застосування комп'ютерного індексу фіброзу дозволило оцінити обсяг фіброзної трансформації, встановити стадію фіброзу печінки та покращити якість діагностики дифузних захворювань печінки на 95 %.

- за даними організації, що впровадила розробку:

90%.

Відповідальний за впровадження

Луган
(підпис)

Луганський В.М.
(ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

(підпис)

« 02 »



2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 73

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується: Спосіб оцінки стадії фіброзу печінки у хворих на дифузні захворювання печінки.

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділ захворювань печінки та підшлункової залози, 49074, Україна, м. Дніпропетровськ, Пр. ім. газети «Правда», 96.

3. Джерело інформації: Кількісна гістологічна оцінка стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози методом комп'ютерної морфометрії / Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Діденко В.І., Ошмянська Н.Ю. – Інформаційний лист МОЗУ– Укрмедпатент-інформ, 2014. – 3с.

4. Місце впровадження: Школярівський обласний клінічний лікарняний центр ім. П.Ф. Верещагінського гастроентерологічного відділення

5. Термін впровадження: Жовтень-серпень 2015 року

6. Загальна кількість спостережень: 7

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки: застосування комп'ютерного індексу фіброзу дозволило оцінити обсяг фіброзної трансформації, встановити стадію фіброзу печінки та покращити якість діагностики дифузних захворювань печінки на 95 %.

- за даними організації, що впровадила розробку:

застосування комп'ютерного індексу фіброзу дозволило встановити стадію фіброзу печінки та покращити якість діагностики на 95%

Відповідальний за впровадження

(підпис)

(ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Посадова особа, яка затверджує акт в
 організації, де здійснюється впровадження
 Головний лікар ЦМКЛ м.Ужгород
 П.Курах
 «15» _____ 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 52

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується: Спосіб оцінки жорсткості паренхіми печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки.

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділ захворювань печінки та підшлункової залози. 49074, Україна, м. Дніпропетровськ, Пр. ім. газети «Правда», 96.

3. Джерело інформації: Диденко В.И. Современные методы определения фиброза печени / В.И. Диденко // Гастроэнтерология. Гепатология. - Казахстан, 2013. - № 13 (29). - С. 84-89.

4. Місце впровадження:

Гістосекторологічне відділення ЦМКЛ м. Ужгород

5. Термін впровадження: з 2013 р. по теперішній час

6. Загальна кількість спостережень: 24

7. Ефективність наукової розробки: 88%

- за даними авторів розробки: проведення еластометрії дозволило оцінити жорсткість паренхіми печінки, встановити стадію фіброзу та підвищити якість діагностики цирозу печінки на 85%.

- за даними організації, що впровадила розробку:

підвищити ефективність на 88%

Відповідальний за впровадження

«15» 10 2015 р.

Зав. гастроентерологічним відділенням
 ЦМКЛ м.Ужгород, А.С.Січка

А.С.Січка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний
ЗКА і.м. А. Ковалев
В.І. Диденко
 (підпис)
 « 10 » 11 2015 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 53

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується: Спосіб оцінки жорсткості паренхіми печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки.

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділ захворювань печінки та підшлункової залози. 49074, Україна, м. Дніпропетровськ, Пр. ім. газети «Правда», 96.

3. Джерело інформації: Диденко В.І. Современные методы определения фиброза печени / В.І. Диденко // Гастроентерология. Гепатология. – Казахстан, 2013. – № 13 (29). – С. 84–89.

4. Місце впровадження: Відділення експериментальної гастроентерології та підшлункової залози ЗКА і.м. А. Ковалева

5. Термін впровадження: з 2013р. по теперешній час

6. Загальна кількість спостережень: 48

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки: проведення еластометрії дозволило оцінити жорсткість паренхіми печінки, встановити стадію фіброзу та підвищити якість діагностики цирозу печінки на 85%.

- за даними організації, що впровадила розробку:

на 92%

Відповідальний за впровадження

(підпис)

Кривчук І.Б.
 (ПІБ)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Заступник головного лікаря
 Київської міської лікарні №1
 Л. В. Антонова

організації, де здійснюється впровадження
 “20” жовтня 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ №15

1. *Назва наукової розробки, яка впроваджується в практику:* “Застосування комп’ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози”.
2. *Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:* 49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Газети Правда, 96, м. Дніпропетровськ, лабораторія патоморфології.
3. *Форма впровадження:* Інформаційний лист «Кількісна гістологічна оцінка стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози методом комп’ютерної морфометрії» авторів Степанова Ю.М., Гайдара Ю.А., Діденко В.І., Ошмянської Н.Ю.
4. *Місце та термін впровадження:* м. Київ, 2014-2015 рр., патологоанатомічне відділення Київської міської клінічної лікарні №1
5. *Ефективність наукової розробки у відповідності з критеріями, викладеними у формі впровадження:* запропонований метод дає можливість достовірно проводити диференційну морфологічну діагностику хронічного гепатиту, фіброзу та цирозу печінки, а також хронічних дифузних захворювань підшлункової залози і може бути використаний як об’єктивний критерій клініко-морфологічного перебігу захворювання та ефективності лікування хворих.

6. *Зауваження, пропозиції, висновки:* немає

Відповідальні за впровадження в організацій-виконавця:

Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Діденко В.І., Ошмянська Н.Ю.

Відповідальні за впровадження в організацію, де воно проводиться:

Завідувач патологоанатомічним відділенням
 Київської міської клінічної лікарні №1
 професор

 С. Г. Гичка

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник директора з наукової роботи
ДУ «Інститут медицини праці НАМН
України»
член-кореспондент НАМНУ,
професор В. І. Чернюк

організація, де здійснюється
впровадження

“ 18 ” листопада 20 15 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ №16

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується в практику: “Застосування комп’ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози”.

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: 49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Газети Правда, 96, м. Дніпропетровськ, лабораторія патоморфології.

3. Форма впровадження: Інформаційний лист «Кількісна гістологічна оцінка стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози методом комп’ютерної морфометрії» авторів Степанова Ю.М., Гайдара Ю.А., Діденко В.І., Ошмянської Н.Ю.

4. Місце та термін впровадження: Лабораторія медико-біологічних критеріїв професійних впливів ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», 01033, місто Київ, вул. Саксаганського – 75. (2014-2015 рр.)

5. Ефективність наукової розробки у відповідності з критеріями, викладеними у формі впровадження: Спосіб комп’ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози використано при визначенні тяжкості клінічного перебігу дифузних захворювань печінки та підшлункової залози у працівників які зазнають виробничого впливу на організм шкідливих речовин з ефектом їх гепатотоксичної дії.

6. Зауваження, пропозиції, висновки: немає

Відповідальні за впровадження в організацію-виконавця:

Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Діденко В.І., Ошмянська Н.Ю.

Відповідальні за впровадження в організацію, де воно проводиться:

Завідувач лабораторії медико-біологічних
критеріїв професійних впливів ДУ «Інститут
медицини праці НАМН України»
д.мед.н., с.н.с.

старший науковий співробітник
лабораторії к.б.н.

 Луговський С.П.

 Діденко М.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор СумДУ
 _____ доц. В.Д. Карпуша
 «17.03» 2015р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ *N 11*

1. **Пропозиція для впровадження:** «Застосування комп'ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози».
2. **Установа-розробник:** 49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Газети Правда, 96, м. Дніпропетровськ, лабораторія патоморфології.
3. **Джерело інформації:** Інформаційний лист «Кількісна гістологічна оцінка стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози методом комп'ютерної морфометрії» авторів Степанова Ю.М., Гайдара Ю.А., Діденко В.І., Ошмянської Н.Ю.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету м. Суми, вул. Привокзальна, 31.
5. **Включено:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
6. **Результати впровадження:** запропонований метод комп'ютерної морфометрії досить простий у використанні та не потребує спеціальних навичок. Показник комп'ютерного індексу фіброзу в тканинах печінки та підшлункової залози корелює зі стадією фіброзу цих органів, що відповідає засадам доказової медицини. Запропонований метод має науково-практичне значення для об'єктивного та достовірного патогенетичного обґрунтування розповсюдженості та характеру фіброзної трансформації при хронічних захворюваннях печінки та підшлункової залози.
7. **Термін впровадження:** лютий-березень 2015 року.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра патологічної анатомії.
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії (протокол № 6 від 03.03.2015 року).

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри патологічної анатомії
 медичного інституту СумДУ
 д.м.наук, професор



А.М.Романук

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького МОЗ
України, доктор мед. наук, професор, член-
кореспондент НАМН України Гжегодський М.Р.

" 12 " січня

2014 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

N 2

- Назва наукової розробки, яка впроваджується в практику:** Застосування комп'ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози”.
- Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** 49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Газети Правда, 96, м. Дніпропетровськ, лабораторія патоморфології.
- Форма впровадження:** Методичні рекомендації «Застосування комп'ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози» авторів Степанова Ю.М., Гайдара Ю.А., Діденко В.І., Ошмянської Н.Ю.
- Місце та термін впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра патологічної анатомії та судової медицини, м. Львів, вул. Пекарська 52, 2014 р.
- Ефективність наукової розробки у відповідності з критеріями, викладеними у формі впровадження:** до курсу лекцій та практичних занять впроваджені наступні дані: клініко-морфологічне значення кількісного морфометричного дослідження з використанням комп'ютерного індексу фіброзу при хронічних фіброзуючих захворюваннях печінки та підшлункової залози. Ці дані дають можливість прогнозування перебігу вищезазначених захворювань та мають практичне значення для патогенетичного обґрунтування розвитку цирозу печінки та екзокринної і ендокринної недостатності підшлункової залози.
- Зауваження, пропозиції, висновки:** немає.

Відповідальні за впровадження в організації-виконавця:

Степанова Ю.М., Гайдара Ю.А., Діденко В.І., Ошмянська Н.Ю.

Відповідальний за впровадження в організації, де воно проводиться:

Завідувач кафедри патологічної анатомії
та судової медицини Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького МОЗ України
доктор мед. наук, професор

Поспішіль Ю.О.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова

проф. д.мед.н. В.В. Петрушенко

“14” 03 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ *№3*

1. *Назва наукової розробки, яка впроваджується в практику:* “Комп’ютерна морфометрія для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки”.
2. *Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:* 49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Газети Правда, 96, м. Дніпропетровськ, лабораторія патоморфології.
3. *Форма впровадження:* Методичні рекомендації «Застосування комп’ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози » авторів Степанова Ю.М., Гайдара Ю.А., Діденко В.І., Ошмянської Н.Ю.
4. *Місце та термін впровадження:* м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра гістології, цитології та ембріології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Упродовж 2015 р.
5. *Ефективність наукової розробки у відповідності з критеріями, викладеними у формі впровадження:* поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів щодо особливостей прижиттєвої морфологічної діагностики хронічного гепатиту, фіброзу та цирозу печінки. В учбовому процесі на засадах доказової медицини впроваджено клініко-морфологічне значення для оцінки тяжкості перебігу захворювання та в перспективі визначення критеріїв контролю за ефективністю лікування хворих.

6. *Зауваження, пропозиції, висновки:* клас

Відповідальні за впровадження в організації-виконавця:

Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Діденко В.І., Ошмянська Н.Ю.

Відповідальні за впровадження в організації, де воно проводиться:

завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології,

Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

доктор медичних наук, професор

М.С. Пушкар

М.С. Пушкар

П.І.Б. _____

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету
 Доцент Г.В.Геруш
 “15” листопада 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ *N5*

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується в практику:** “Комп’ютерна морфометрія для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози”.
2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** 49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Газети Правда, 96, м. Дніпропетровськ, лабораторія патоморфології.
3. **Форма впровадження:** Методичні рекомендації «Застосування комп’ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози» авторів Степанова Ю.М., Гайдара Ю.А., Діденко В.І., Ошмянської Н.Ю.
4. **Місце та термін впровадження:** м. Чернівці, 2014-2015 рр., кафедра патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету.
5. **Ефективність наукової розробки у відповідності з критеріями, викладеними у формі впровадження:** в навчальний процес на практичних заняттях з секційного курсу впроваджено клініко-морфологічну оцінку фіброзної трансформації печінки та підшлункової залози з застосуванням методу комп’ютерної морфометрії при хронічних захворюваннях цих органів. Запропонований метод дозволяє встановити кореляцію між стадією розвитку фіброзу та функціональними змінами в органах для визначення тяжкості захворювання, а також має практичне значення для об’єктивного та достовірного патогенетичного обґрунтування лікувальних заходів.
6. **Зауваження, пропозиції, висновки:** немає

Відповідальні за впровадження в організації-виконавця:

Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Діденко В.І., Ошмянська Н.Ю. *Л.М.*

Відповідальні за впровадження в організації, де воно проводиться:

Завідувач кафедри, професор

Давиденко І.С.

Доцент

Тюленєва О.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор НМАПО
імені П.Л.Шупика
член-кор НАМН України
проф. Вдовиченко Ю.П.
2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Комп’ютерна морфометрія для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки”.
2. Установа, що пропонує впровадження: 49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Газети Правда, 96, м. Дніпропетровськ, лабораторія патоморфології.
3. Джерело інформації: Методичні рекомендації «Застосування комп’ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози» / Ю.М. Степанов, Ю.А.Гайдар, В.І. Діденко, Н.Ю. Ошмянської.
4. Впроваджено: на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П.Л.Шупика (робочий план циклів інтернатури, спеціалізації та ПАЦ “Патологічна анатомія”.
5. Термін впровадження: січень – березень 2015 року.
6. Ефективність впровадження: поглиблення знань слухачів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів щодо особливостей прижиттєвої морфологічної діагностики хронічного гепатиту, фіброзу та цирозу печінки. На засадах доказової медицини впроваджено в учбовий процес результати кількісної комп’ютерної гістологічної оцінки для об’єктивного та достовірного клініко-морфологічного обґрунтування тяжкості перебігу хронічного гепатиту, фіброзу і цирозу печінки та визначення критеріїв контролю за ефективністю лікування хворих.
7. Зауваження та пропозиції: немає

“12” березня 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної
та топографічної анатомії
НМАПО імені П.Л.Шупика
доктор медичних наук,

професор  В.П.Сільченко

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Національний медичний університет

імені О.О. Богомольця

01601, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13

**Проректор з науково-педагогічної,
лікувальної роботи та післядипломної освіти**

професор О. М. Науменко



20 15 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва наукової розробки, яка впроваджується в практику:* “Комп’ютерна морфометрія для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози”.
2. *Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:* 49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Газети Правда, 96, м. Дніпропетровськ, лабораторія патоморфології.
3. *Форма впровадження:* Методичні рекомендації «Застосування комп’ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози» авторів Степанова Ю.М., Гайдара Ю.А., Діденко В.І., Ошмянської Н.Ю.
4. *Місце та термін впровадження:* м. Київ, 2015 р. Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра патологічної анатомії
5. *Ефективність наукової розробки у відповідності з критеріями, викладеними у формі впровадження:* в навчальний процес на практичних заняттях з секційного курсу впроваджено патогістологічну оцінку фіброзної трансформації печінки та підшлункової залози методом комп’ютерної морфометрії при хронічних захворюваннях цих органів. Метод комп’ютерної морфометрії дає можливість об’єктивно та наглядно провести клініко-анатомічний аналіз процесів декомпенсації при хронічних захворюваннях печінки та підшлункової залози для патогенетичного обґрунтування розповсюдженості та характеру фіброзної трансформації. Ці дані мають практичне значення для визначення методів патогенетичної комплексної терапії хворих в залежності від стадії фіброзу печінки.
6. *Зауваження, пропозиції, висновки:* немає

Відповідальні за впровадження в організації-виконавця:

Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Діденко В.І., Ошмянська Н.Ю.

Відповідальні за впровадження в організації, де воно проводиться:

Доцент кафедри патологічної анатомії
НМУ імені О.О. Богомольця

М. Б. Хомінська

ЗАТВЕРДЖУЮ

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ *н/с*

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Застосування комп'ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози».
2. Ким і коли запропонований Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Діденко В.І., Ошмянська Н.Ю. (49074, м. Дніпропетровськ, просп. Газети Правда, 96, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», лабораторія патоморфології), 2014 р.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Методичні рекомендації «Застосування комп'ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози» авторів Степанова Ю.М., Гайдара Ю.А., Діденко В.І., Ошмянської Н.Ю.
4. Де і коли впроваджено: Харківський національний медичний університет, 2014 р.
5. Результати застосування методу за період з жовтня 2014 по лютий 2015 р.: Впровадження у навчальний процес на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Кількісне морфометричне дослідження з використанням комп'ютерного індексу фіброзу при хронічних фіброзуючих захворюваннях печінки та підшлункової залози дає можливість прогнозування перебігу вищезазначених захворювань та має практичне значення для прогнозування розвитку цирозу печінки та екзокринної і ендокринної недостатності підшлункової залози.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний(і) за впровадження: в.о. завідувача кафедри патологічної анатомії д. мед. н., проф. І.В. Сорокіна

20.01.2015
(дата)

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 21

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Спосіб діагностики стеатозу печінки.

2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділ захворювань печінки та підшлункової залози. 49074, Україна, м. Дніпропетровськ, пр. ім. газети «Правда», 96.

3. **Джерело інформації:** Современные достижения в оценке стеатоза печени / В.И. Диденко // Гастроентерология. – 2015, – № 3 (57). – С. 94–100.

4. **Місце впровадження:** навчально-науковий медичний центр НАМН

5. **Термін впровадження:** 10.09.16 – 20.12.16

6. **Загальна кількість спостережень:** 32

7. **Ефективність наукової розробки:**

- за даними авторів розробки: комплексне застосування неінвазивних та інвазивних методів досліджень дозволило покращити діагностику стеатозу печінки на 79%.

- за даними організації, що впровадила розробку: 80%

Відповідальний за впровадження

(підпис)

(ПІБ)

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Didenko, V. I., Klenina, I. A., Tatarchuk, M., Hrabovska, I., & Petishko, P. (2022). Specificities of lipotoxicity of free fatty acids and cytokine profile in patients with chronic diffuse liver diseases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 13(1), 3–9. doi: <https://doi.org/10.15421/022201> (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).

2. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Коненко, І. С., & Петішко, О. П. (2022). Цитокіни, інсулінорезистентність і жорсткість артеріальної стінки в оцінюванні перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки. *Патологія*, 19(1), 5–11. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.245985> (Здобувачем проведено обстеження, підготовлено первинну документацію та базу даних, проведено збір та проміжний аналіз даних).

3. Dolhikh, H. V., Maslak, H. S., Didenko, V. I., Klenina, I. A., & Dolhikh, A. O. (2020). Levels of isoforms of fibronectin and $\alpha 5/CD49e$ integrin on lymphocytes and in blood plasma in the conditions of chronic diffuse liver diseases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(4), 475–482. doi: <https://doi.org/10.15421/022073> (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

4. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С. & Татарчук, О. М. (2019). Взаємозв'язки між ультразвуковими, імунологічними змінами при прогресуванні стеатозу та фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні

захворювання печінки різної етіології. *Патологія*, 16(2), 222–230. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.2.177167> (Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).

5. Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Зигало, Е. В., Коненко, І. С., & Ягмур, В. Б. (2021). Взаємний вплив стану клітинної ланки імунітету, цитокинової регуляції та порушень кишкової мікробіоти на процеси фіброзування при хронічних дифузних захворюваннях печінки. *Гастроентерологія*, 55(1), 37–42. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229433> (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).

6. Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Петішко, О. П., Коненко, І. С., & Меланіч, С. Л. (2021). Маркери прогресування фіброзних змін печінки в пацієнтів із хронічним токсичним гепатитом медикаментозного генезу. *Гастроентерологія*, 55(2), 39–46. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233629> (Здобувачем розроблено критерії включення пацієнтів в дослідження, проведено клінічне спостереження, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).

7. Діденко, В. І., Меланіч, С. Л., Ягмур, В. Б., & Рубан, К. А. (2021). Особливості системи гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Гастроентерологія*, 55(4), 27–30. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233629> (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено клінічне спостереження хворих, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

8. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Татарчук, О. М., & Петішко, О. П. (2020). Особливості імунологічного статусу та вуглеводного обміну на різних стадіях фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит, асоційований із вірусом С. *Гастроентерологія*, 54(1), 27–33. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.1.2020.199137> (Здобувачем

сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення).

9. Долгіх, Г. В., Маслак, Г. С., Діденко, В. І., Кленіна, І. А., & Абраїмова, О. Є. (2020). Активність катепсинів В, L и Н у плазмі крові у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки. *Медична та клінічна хімія*, 1, 23–35. doi: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.11052> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

10. Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Меланіч, С. Л., & Петішко, О. П. (2020). Особливості показників функціонального стану печінки, імунної ланки, цитокінової регуляції та вуглеводного обміну у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки токсичного генезу. *Гастроентерологія*, 54(2), 21–28. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.2.2020.206226> *(Здобувачем розроблено критерії включення пацієнтів в дослідження, проведено клінічне спостереження, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).*

11. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Татарчук, О. М., Коненко, І. С., & Петішко, О. П. (2020). Діагностичні маркери прогресування фіброзних змін печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання алкогольного генезу. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, 3(5), 47–52. doi: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11295> *(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічне їх обстеження, статистична обробка результатів, їх узагальнення, сформульовані висновки).*

12. Stepanov, Yu. M., Didenko, V. I., Konenko, I. S., Klenina, I. A., Yagmur, V. B., & Petishko, O. P. (2019). Role of biochemical and hemodynamic indicators in assessing the progression of liver fibrosis of various origins. *Сучасна гастроентерологія*, 5, 5–13. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-5-5> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих даних, підготовлено*

статтю до друку).

13. Діденко, В. І., Зигало, Е. В., Гайдар, Ю. А., & Ягмур, В. Б. (2019). Синдром надлишкового бактеріального росту у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіології й морфологічних особливостей. *Гастроентерологія*, 53(3), 29–38. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.3.2019.181468> (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено клінічне спостереження хворих, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

14. Didenko, V. I., Konenko, I. S., Yagmur, V. B., Orlovskyi, D. V., Dementii, N. P., & Petishko, O. P. (2019). Noninvasive assessment of liver structural changes in case of diffuse liver diseases. *Гастроентерологія*, 53(4), 31–39. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.4.2019.182402> (Здобувачем розроблено критерії включення в дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).

15. Діденко, В. І., Гайдар, Ю. А., Кленіна, І. А., Галінський, О. О., Коненко, І. С., Руденко, А. І., & Грабовська, О. І. (2019). Жорсткість паренхіми печінки щурів при моделюванні стеатозу аліментарного генезу та його корекції. *Проблеми екології та медицини*, 23(5-6), 36–41. doi: <https://doi.org/10.31718/mer.2019.23.5-6.06> (Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення).

16. Stepanov, Y. M., Didenko, V. I., Konenko, I. S., Tatarchuk, O. M., & Petishko, O. P. (2019). Aspects of immunological status and carbon metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease in correlation with its fibrous transformation. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(152), 196–200. doi: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-196-200> (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

17. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Татарчук, О. М., & Петішко, О. П. (2019). Зв'язок імунологічних та біохімічних показників у хворих на хронічні

дифузні захворювання печінки залежно від етіологічних факторів розвитку стеатозу і фіброзу печінки. *Гастроентерологія*, 53(2), 115–122. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.2.2019.168985> (Здобувачем розроблено критерії включення в дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).

18. Татарчук, О. М., Діденко, В. І., Меланіч, С. Л., & Кудрявцева, В. Є. (2018). Імунологічна реактивність у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. 52(4), 41–46. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154142> (Здобувачем проведено аналіз літератури, розроблено концепцію дослідження, виконано статистичну обробку результатів, сформульовано висновки).

19. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Карачинова, В. А., & Ошмянська, Н. Ю. (2018). Спектр жирних кислот сироватки крові пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки залежно від етіології та морфологічних особливостей. *Гастроентерологія*, 52(3), 127–134. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154142> (Здобувачем розроблено критерії включення в дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).

20. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Бабій, С. О., & Карачинова, В. А. (2017). Актуальність визначення спектра жирних кислот у біологічних субстратах у діагностиці гастроентерологічних захворювань. *Гастроентерологія*, 51(2), 51–58. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.2.2017.101706> (Здобувачем розроблено критерії включення та виключення з дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку)

21. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Динник, О. Б., Коненко, І. С., Ошмянська, Н. Ю., Галінський, О. О., & Руденко, А. І. (2017). Взаємозв'язок між морфологічними змінами печінки та жорсткістю її паренхіми при моделюванні алкогольного та токсичного гепатиту. *Журнал НАМН України*, 23(3-4), 196–204. http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2017_23_3-4_7 (Здобувачем

сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).

22. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., Галенко, О. П., & Ошмянська, Н. Ю. (2016). Мікроструктурні зміни гепатоцитів при фіброзуванні печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Гастроентерологія*, 1(59), 66–70. http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2016_1_11 (Здобувачем проведено аналіз літератури, сформульовано мету, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

23. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., Ошмянська, Н. Ю., & Аржанова, Г. Ю. (2016). Морфологічна диференціація жирової дистрофії печінки у хворих на алкогольний та неалкогольний гепатит. *Журнал НАМН України*, 22(3-4), 359–367. http://www.irbis-nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_3-4_10 (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено літературний огляд, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

24. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Ошмянська, Н. Ю., Кленіна, І. А., Петрова, К. В., Галінський, О. О., & Руденко, А. І. (2015). Алкогольне ураження печінки: морфологічні та біохімічні особливості (експериментальне дослідження). *Гастроентерологія*, 3(57), 66–72. http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2015_3_11 (Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).

25. Диденко В. И., Ошмянская Н. Ю., & Кленина И. А. (2014). Морфологическая и биохимическая оценка прогрессирования хронического гепатита, ассоциированного с вирусом С. *Гастроентерологія*, 2(52), 37–41. <https://gastro.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/download/107/107/384> (Здобувачем проведено аналіз літератури, сформульовано мету, виконано статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).

26. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Руденко, А. І., Макаруч, В. А., Ошмянська, Н. Ю., & Галінський, О. О. (2014). Морфофункціональні зміни печінки щурів з експериментальним гепатитом в умовах дисбалансу оксиду азоту. *Гастроентерологія*, 4(54), 48–54. http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2014_4_10 (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті).

27. Діденко, В.І. (2013). Современные методы определения фиброза печени. *Гастроентерологія*, 2(48), 28–35. http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2013_2_6

Опубліковані праці апробаційного характеру:

28. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Зигало, Е. В., & Петішко, О. П. (2020). Метаболізм жирних кислот у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від порушень мікробіоценозу. *Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя* : матеріали наук. симп. з міжнар. участю, м. Харків, 4 листоп. 2020 р. (с. 35). Харків. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

29. Діденко, В. І., Коненко, І. С., Татарчук, О. М., & Петішко, О. П. (2019). Взаємозв'язки імунологічної реактивності і вуглеводного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від її фіброзної трансформації. *Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку* : матеріали наук.-практ. конф з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю від дня народж. акад. Л.Т.Малої, м. Харків, 11-12 квіт. 2019 р. (с. 76). Харків. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

30. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Грабовська, О. І., & Рубан, К. А. (2019). Кореляційні взаємозв'язки між імунологічними та біохімічними показниками ліпідного обміну у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки в залежності від етіологічного фактора, розвитку стеатозу та фіброзу печінки.

Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України : матеріали VIII міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 17-19 квіт. 2019 р. (с. 48–49). Київ. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

31. Коненко, І. С., Діденко, В. І., Зав'ялова, І. Ю., Плещенко, М. Л., & Ягмур, В. Б. (2018). Поширеність фіброзу печінки при хронічних дифузних захворюваннях печінки за даними різних досліджень. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар участю, м. Харків, 20 квіт. 2018 р. (с. 113). Харків. (Здобувачем сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).

32. Діденко, В. І., & Кленіна, І. А. (2018). Порівняльна характеристика вільних жирних кислот сироватки крові в пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки. *Медичні перспективи*, 23(2, ч. 1), 85. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

33. Діденко, В. І., & Коненко, І. С. (2018). Зсувнохвильова еластографія (ЗХЕ) печінки і селезінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України* : матеріали VII міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 25-27 квіт. 2018 р. (с. 91). Київ. (Здобувачем проведено огляд літературних даних, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

34. Діденко, В. І., Ягмур, В. Б., Кудрявцева, В. Є., Попок, Д. В., & Недзвецька, Н. В. (2017). Показники фіброгенезу у пацієнтів на неалкогольну жирову хворобу печінки (НЖХП). *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали VI міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 25-27 квіт. 2017 р. (с. 131). Київ. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

35. Діденко, В. І., Галинський, О. О., Руденко, А. І., & Зигало, Е. В.

(2017). Особливості патоморфологічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки щурів в експерименті на моделях, індукованих аліментарним фактором. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : підсумкова LX наук.-практ. конф. (присвяч. 60-річчю ТДМУ), м. Тернопіль, 14 черв. 2017 р. (с. 27). Тернопіль. *(Здобувачем сформульовано мету дослідження, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

36. Діденко, В. І., Ошмянська, Н. Ю., Аржанова, Г. Ю., Галенко, О. П., & Петренко, В. Г. (2017). Алкогольний та неалкогольний гепатит: критерії морфологічної диференціації. *Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар участю, присвяч. пам'яті акад. Л.Т. Малої, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. (с. 89). Харків. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

37. Діденко, В. И., Коненко, И. С., Ягмур, В. Б., & Петишко, О. П. (2017). Локальная жесткость сонных артерий у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар участю, присвяч. пам'яті акад. Л.Т. Малої, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. (с. 87). Харків. *(Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

38. Діденко, В. І., Меланін, С. Л., & Кленіна, І. А. (2017). Функціональний стан печінки у хворих зі стеатозом печінки різної етіології. *Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар участю, присвяч. пам'яті акад. Л.Т. Малої, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. (с. 88). Харків. *(Здобувачем проведено огляд літературних даних, створено базу даних, виконано статистичну обробку,*

підготовлено тези до друку).

39. Діденко, В. І., Коненко, І. С., Ягмур, В. Б., & Ошмянська, Н. Ю. (2017). Эластография печени у больных с ожирением и хронической патологией печени, ассоциированной с вирусом С. *Новейшие направления в ультразвуковой диагностике* : матеріали наук.-практ. конф. УАФУД з міжнар. участю, м. Сергіївка, 6-7 черв. 2017 р. (с. 33). Сергіївка. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

40. Діденко, В. І., Коненко, І. С., & Дементий, Н. П. (2016). Характеристика сдвиговолновой эластографии (СВЭ) печінки и селезінки у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), ассоциированными с вирусом гепатита «С» (НСУ). *Актуальні питання внутрішньої медицини* : тези наук. доп. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ, 18-19 квіт. 2016 р. (с. 205–206). Дніпропетровськ. *(Здобувачем проведено огляд літературних даних, створено базу даних, виконано статистичну обробку, підготовлено тези до друку).*

41. Діденко, В. І., & Кудрявцева, В. Є. (2015). Рівень маркерів фіброзу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали IV міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 15-17 квіт. 2015 р. (с. 35). Київ. *(Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

42. Діденко, В. І., & Меланіч, С. Л. (2015). Неінвазивна діагностика фіброзу печінки при HCV-інфекції. *Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями* : матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, м. Харків, 5 листоп. 2015 р. (с. 68). Харків. *(Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

43. Діденко, В. І., & Галенко, А. П. (2015). Связь клеточной

пролиферации гепатоцитов и фиброза печени при хроническом вирусе с гепатите «С». *Актуальні питання внутрішньої медицини* : тези наук. доп. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 14-15 трав. 2015 р. (с. 111–112). Дніпропетровськ. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

44. Діденко, В. І. Гайдар, Ю. А., & Аржанова, Г. Ю. (2015). Каріометричні показники на різних стадіях фіброзування печінки у хворих на ХВГС. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали IV міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 15-17 квіт. 2015 р. (с. 38). Київ. *(Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

45. Діденко, В. І., Коненко, І. С., Дементій, Н. П., & Ягмур, В. Б. (2015). Показники зсувнохвильової еластометрії у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП), що обумовлені вірусом гепатиту С (ВГС). *Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23-24 квіт. 2015 р. (с. 92). Харків. *(Здобувачем призначений план діагностики, проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

46. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Дементій, Н. П., Старикова, Л. М., Шантырь, Л. І., & Ягмур, В. Б. (2015). Эластические свойства общих сонных артерий у пациентов с хроническими гепатитами, ассоциированными с вирусом гепатита С (ХГС). *Актуальні питання внутрішньої медицини* : тези наук. доп. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 14-15 трав. 2015 р. (с. 139–140). Дніпропетровськ. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки)*

47. Діденко, В. І., Коненко, І. С., & Галінський, О. О. (2015). Особливості змін жорсткості паренхіми печінки щура в залежності від умов дослідження в

експерименті. *Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23-24 квіт. 2015, м. Харків. (с. 91). Харків. (Здобувачем сформульовано мету дослідження, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

48. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., Петрова, Е. В., & Галінський, О. О. (2015). Біохімічні особливості фосфоліпідного складу гепатоцитів при алкогольному ураженні печінки. *Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23-24 квіт. 2015 р. (с. 90). Харків. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено методологію дослідження, проведено узагальнення даних, підготовлено тези до друку).

49. Діденко, В. І., Кленіна, І. А., & Недзвецька, Н. В. (2014). Маркери фіброзу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали III міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 14-16 жовт. 2014 р. (с. 22–23). Київ. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

50. Діденко, В. І., Галенко, О. П., & Гайдар, Ю. А. (2014). Розподіл та експресія цитохрому-С, РСРА, та актину в печінці при хронічному вірусному гепатиті «С». *Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України* : матеріали III міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 14-16 жовт. 2014 р. (с. 23). Київ. (Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).

51. Діденко, В. І., Кудрявцева, В. Є., Татарчук, О. М., & Вінник, Н. В. (2014). Зміни цитокинового профілю у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 17-18 жовт. 2014 р. (с. 55–58). Одеса. (Здобувачем проведено відбір

пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів).

52. Demeshkina, L. V., Zygalov, E. V., Didenko, V. I., & Kudryavtseva, V. E. (2014). Hepatitis C virus with and without liver cirrhosis : A study some immunological markers and serum indices. *Challenges and Management of Liver Cirrhosis* : Falk Symposium 195, Konzerthaus Freiburg, Germany, 10-11 october, 2014. (p. 15). Freiburg. *(Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

53. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Ягмур, В. Б., Петішко, О. П., & Орловський, Д. В. (2020). Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. Патент України на корисну модель 140554. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1419342/> *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних)*

54. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., & Ягмур, В. Б. (2020). Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Патент України на корисну модель 142186. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1436833/> *(Здобувачем проведено відбір хворих до обстеження, клінічне спостереження за пацієнтами, аналіз отриманих даних)*

55. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Гайдар, Ю. А., Кленіна, І. А., Руденко, А. І., Милостива, Д. Ф., Грабовська, О. І., & Галінський, О. О. (2019). Спосіб моделювання фруктозно-індукованого стеатозу печінки в експерименті. Патент України на корисну модель 135184. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1365829/> *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку).*

56. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Коненко, І. С., Ягмур, В. Б., & Петішко, О. П. (2019). Спосіб діагностики стеатозу печінки у хворих на

неалкогольну жирову хворобу печінки. Патент України на корисну модель 136479. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1374102/> (Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних).

57. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Руденко, А. І., Ошмянська, Н. Ю., Галінський, О. О., & Кленіна, І. А. (2016). Спосіб моделювання алкогольного стеатогепатозу. Патент України на корисну модель 106382. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/835386/> (Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та впровадження в практичну роботу)

58. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Руденко, А. І., Ошмянська, Н. Ю., Кленіна, І. А., Макаруч, В. А., & Галінський, О. О. (2015). Спосіб моделювання гострого токсичного гепатиту в експерименті. Патент України на корисну модель 101314. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/869879/> (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку)

59. Степанов, Ю. М., Діденко, В. І., Татарчук, О. М., Коненко, І. С., & Петішко, О. П. (2021). *Діагностичні маркери прогресування фіброзних змін у хворих на хронічний токсичний гепатит алкогольного та медикаментозного генезу : методичні рекомендації*. Дніпро. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано узагальнення результатів, підготовлено методичні рекомендації до друку).

60. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., & Ошмянська, Н. Ю. (2014). *Застосування комп'ютерної морфометрії для гістологічної оцінки стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози : методичні рекомендації*. Дніпропетровськ. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено аналіз літературних даних, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки, підготовлено методичні рекомендації до друку).

61. Степанов, Ю. М., Гайдар, Ю. А., Діденко, В. І., & Ошмянська, Н. Ю. (2014). *Кількісна гістологічна оцінка стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки та підшлункової залози методом комп'ютерної морфометрії* : інформаційний лист № 342-2014. Київ. (Здобувачем сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано узагальнення результатів, підготовлено інформаційний лист до друку).

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Науково-практичний міждисциплінарний семінар «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань печінки та підшлункової залози», м. Дніпропетровськ, Україна, 2013 р. (*Усна доповідь*)
2. Науково-практичний семінар «Сучасні аспекти лікування захворювань печінки та підшлункової залози», м. Львів, Україна, 2013 р. (*Усна доповідь*)
3. Науково-практичний семінар, присвячений дню терапевта та гастроентеролога «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань печінки та підшлункової залози», м. Донецьк, Україна, 2013 р. (*Усна доповідь*)
4. IV Міжнародний медичний форум в рамках симпозіуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Київ, Україна, 2013 р. (*Усна доповідь*)
5. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики, лікування і санаторно-курортної реабілітації при захворюваннях органів травлення», ДП санаторій «Новомосковський», Україна, 2013 р. (*Усна доповідь*)
6. I Наукова сесія Інституту гастроентерології НАМНУ «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології», м. Дніпропетровськ, Україна, 2013 р. (*Усна доповідь*)
7. V Міжнародний медичний форум в рамках симпозіуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Київ, Україна, 2014 р. (*Усна доповідь, публікація*)
8. VI Міжнародний медичний форум в рамках симпозіуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Київ, Україна, 2015 р. (*Усна доповідь, публікація*)
9. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Миколаїв, Україна, 2015 р. (*Усна*

доповідь)

10. III Наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології», м. Дніпропетровськ, Україна, 2015 р. (*Усна доповідь*)

11. VIII Український гастроентерологічний тиждень, м. Дніпропетровськ, Україна, 2015 р. (*Усна доповідь*)

12. VII Міжнародний медичний форум в рамках симпозиуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Київ, Україна, 2016 р. (*Усна доповідь*)

13. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Миколаїв, Україна, 2016 р. (*Усна доповідь*)

14. Науково-практична конференція «Діагностика, лікування та реабілітація гастроентерологічних хворих в сучасних умовах», ДП санаторій «Новомосковський» ЗАТ «Укрпрофоздоровниця», 2016 р. (*Усна доповідь*)

15. IV наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології», м. Дніпро, Україна, 2016 р. (*Усна доповідь*)

16. VIII Міжнародний медичний форум в рамках симпозиуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Київ, Україна, 2017 р. (*Усна доповідь, публікація*)

17. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Миколаїв, Україна, 2017 р. (*Усна доповідь*)

18. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Черкаси, Україна, 2017 р. (*Усна доповідь*)

19. IX Міжнародний медичний форум в рамках симпозиуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Київ, Україна, 2018 р. (*Усна доповідь, публікація*)

20. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення» м. Миколаїв, Україна, 2018 р. (*Усна доповідь*)

21. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Х Український гастроентерологічний тиждень», м. Дніпро, Україна, 2018 р. (*Усна доповідь*)

22. X Міжнародний медичний форум в рамках симпозіуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Київ, Україна, 2019 р. (*Усна доповідь, публікація*)

23. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Миколаїв, Україна, 2019 р. (*Усна доповідь*)

24. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Черкаси, Україна, 2019 р. (*Усна доповідь*)

25. Науково-практична конференція «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря», м. Дніпро, Україна, 2019 р. (*Усна доповідь*)

26. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики, лікування та реабілітації хворих з захворюваннями шлунково-кишкового тракту», санаторій «Курорт Орлівщина», Україна, 2019 р. (*Усна доповідь*)

27. XI Міжнародний медичний форум в рамках симпозіуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Київ, Україна, 2020 р. (*Усна доповідь*)

28. VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», м. Дніпро, Україна, 2020 р. (*Усна доповідь*)

29. XII міжнародний медичний форум в рамках симпозіуму «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення», м. Київ, Україна, 2021 р. (*Усна доповідь*)

30. IX наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», м. Дніпро, Україна, 2021 р. (Стендова доповідь)

31. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики, лікування та реабілітації гастроентерологічних хворих», санаторій «Курорт Орлівщина», Україна, 2021 р. (Усна доповідь)

ДОДАТОК Г

КОПІЇ ПАТЕНТІВ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **140554** (13) **U**

(51) МПК (2020.01)

A61B 5/00**G01N 29/00**

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2019 05179	(72) Винахідник(и):
(22) Дата подання заявки: 16.05.2019	Степанов Юрій Миронович (UA),
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.03.2020	Діденко Володимир Ізотович (UA),
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2020, Бюл.№ 5	Коненко Ірина Сергіївна (UA),
	Ягмур Вікторія Борисівна (UA),
	Петішко Оксана Павлівна (UA),
	Орловський Денис Володимирович (UA)
	(73) Власник(и):
	ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
	ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ",
	просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074
	(UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**(57) Реферат:**

Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С включає проведення ультразвукового дослідження печінки та аналіз одержаних результатів. Додатково проводять зсувнохвильову еластометрію, виконуючи щонайменше три виміри величини пружності паренхіми в кПа, у різних сегментах печінки. При пороговому значенні в межах 6,63-8,81 кПа - діагностують ранній фіброз, вище за 8,81 кПа - пізній фіброз.

UA 140554 U

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 142186

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА
НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи
і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні
моделі **25.05.2020.**

Заступник Міністра розвитку
економіки, торгівлі та сільського
господарства України

Д.О. Романович





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **142186** (13) **U**
 (51) МПК (2020.01)
A61B 5/00
G01N 29/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2019 09127	(72) Винахідник(и):
(22) Дата подання заявки: 05.08.2019	Степанов Юрій Миронович (UA),
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2020	Діденко Володимир Ізотович (UA), Коненко Ірина Сергіївна (UA), Ягмур Вікторія Борисівна (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2020, Бюл.№ 10	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки включає ультразвукове дослідження печінки та подальший аналіз одержаних результатів. Додатково проводять зсувнохвильову еластометрію, виконуючи щонайменше три виміри величини пружності паренхіми в кПа, у різних сегментах печінки і, якщо порогове значення в межах 5,56-7,87 кПа, діагностують ранній фіброз, вище за 7,87 кПа - пізній фіброз.

UA 142186 U



(11) **101314**(19) **UA**(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)(21) Номер заявки: **u 2014 14081**(22) Дата подання заявки: **29.12.2014**(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну модель: **10.09.2015**(46) Дата публікації відомостей
про видачу патенту та
номер бюлетеня: **10.09.2015,
Бюл. № 17**

(72) Винахідники:

**Степанов Юрій Миронович,
UA,
Діденко Володимир
Ізотович, UA,
Руденко Анатолій Іванович,
UA,
Ошмянська Наталія Юріївна,
UA,
Кленіна Інна Анатоліївна,
UA,
Макарчук Вікторія
Анатоліївна, UA,
Галінський Олексій
Олексійович, UA**

(73) Власник:

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"ІНСТИТУТ
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАМН
УКРАЇНИ",
пр. Правди, 96, м.
Дніпропетровськ, 49074, UA**

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб моделювання гострого токсичного гепатиту в експерименті, який включає введення лабораторним тваринам тетрахлористого вуглецю, який **відрізняється** тим, що тетрахлористий вуглець вводять однократно після п'ятидобового введення нітропрусиду натрію.



(11) **106382**(19) **UA**(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)(21) Номер заявки: **u 2015 10268**(22) Дата подання заявки: **20.10.2015**(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну модель: **25.04.2016**(46) Дата публікації відомостей
про видачу патенту та
номер бюлетеня: **25.04.2016,
Бюл. № 8**

(72) Винахідники:

**Степанов Юрій Миронович,
UA,
Діденко Володимир
Ізотович, UA,
Руденко Анатолій Іванович,
UA,
Ошмянська Наталія Юріївна,
UA,
Галінський Олексій
Олексійович, UA,
Кленіна Інна Анатоліївна, UA**

(73) Власник:

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"ІНСТИТУТ
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАМН
УКРАЇНИ",
пр. Газети "Правда", 96, м.
Дніпропетровськ, 49074, UA**

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТОЗУ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб моделювання алкогольного стеатогепатозу в експерименті на лабораторних тваринах, що включає введення водного розчину етанолу, який відрізняється тим, що спочатку водний розчин етанолу вводять внутрішньочеревно в наркотичній дозі, а потім для попередження самореабілітації тварин переводять на напівпримусову алкоголізацію за допомогою етанолвмісного єдиного джерела питва.



(11) **135184**(19) **UA**(51) МПК (2019.01)
A61K 31/00
A61P 1/16 (2006.01)(21) Номер заявки: **u 2018 12333**(22) Дата подання заявки: **12.12.2018**(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну модель: **25.06.2019**(46) Дата публікації відомостей
про видачу патенту та
номер бюлетеня: **25.06.2019,**
Бюл. № 12(72) Винахідники:
Степанов Юрій Миронович,
UA,
Діденко Володимир
Ізотович, UA,
Гайдар Юрій Адольфович,
UA,
Кленіна Інна Анатоліївна,
UA,
Руденко Анатолій Іванович,
UA,
Милостива Дар'я Федорівна,
UA,
Грабовська Олена Іванівна,
UA,
Галінський Олексій
Олексійович, UA(73) Власник:
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"ІНСТИТУТ
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
просп. Слобожанський, 96, м.
Дніпро, 49074, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ФРУКТОЗНО-ІНДУКОВАНОГО СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб моделювання стеатозу печінки в експерименті на лабораторних тваринах, при якому тваринам порушують аліментарний раціон, який відрізняється тим, що спочатку тварин утримують в умовах 48-годинної харчової депривації, потім протягом 20 тижнів як єдине джерело питва тваринам дають 20 % водний розчин фруктози.

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 136479

**СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА
НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **27.08.2019**.

Заступник Міністра економічного
розвитку і торгівлі України



Ю.П. Бровченко





УКРАЇНА

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(19) **UA** (11) **136479** (13) **U**
(51) МПК (2019.01)
A61B 8/00
A61B 8/12 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2019 00966**
(22) Дата подання заявки: **30.01.2019**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **27.08.2019**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.08.2019, Бюл. № 16**

(72) Винахідник(и):
Степанов Юрій Миронович (UA),
Діденко Володимир Ізотович (UA),
Коненко Ірина Сергіївна (UA),
Ягмур Вікторія Борисівна (UA),
Петішко Оксана Павлівна (UA)
(73) Власник(и):
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074
(UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ**(57) Реферат:**

Спосіб діагностики стеатозу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки включає апаратне ультразвукове дослідження біологічної тканини печінки та подальше аналізування одержаних результатів. Додатково проводять стеатометрію, виконуючи 8 вимірів величини коефіцієнта затухання ультразвуку у різних сегментах печінки, і, якщо середню величину коефіцієнта визначають у діапазоні 1,69-2,09 дБ/см, діагностують перший ступінь стеатозу печінки. При значеннях 2,10-2,49 дБ/см - другий ступінь стеатозу печінки, і понад 2,50 дБ/см - третій ступінь стеатозу печінки.

U
UA 136479