

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 ІЗОТОВИЧ

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

РЕФЕРАТ ДИСЕРТАЦІЇ

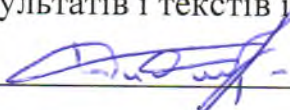
**ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ: ЕТІОЛОГІЧНІ,
СТРУКТУРНІ ТА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ
ФІБРОЗНИХ ЗМІН (КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

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

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) – це поліетіологічна група хвороб, які характеризуються значною поширеністю, мінімальними клінічними проявами на початкових етапах розвитку та можливістю регресу патологічного процесу [Z.M. Younossi із співавт., 2020; S. Petta із співавт., 2020; M. Durazzo із співавт., 2019]. ХДЗП є основним глобальним тягарем для здоров'я і становлять приблизно 2 мільйони смертей на рік у всьому світі [S.K. Asrani із співавт., 2019]. Соціальне значення питань діагностики та лікування ХДЗП [Шипулін В.П. із співавт., 2020; Сірчак Є.С. із співавт., 2020] 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 (алкоголізм, безконтрольне вживання гепатотоксичних лікарських засобів, вірусна інфекція, складні соціально-економічні умови та екологічні проблеми) [L. Pimpin із співавт., 2018; S.H. Park із співавт., 2020; S.K. Asrani із співавт., 2019]. Згідно з епідеміологічними дослідженнями захворюваність на ХДЗП по всьому світі варіює від 28,01 до 52,34 на 1000 осіб на рік, поширеність у популяції становить 10-40% [J.M. Paik із співавт., 2020].

Фіброз печінки є головним патогенетичним процесом прогресування ХДЗП. Незважаючи на різний механізм первинного ураження печінки та специфічні реакції клітин, прогресування фіброзу печінки має спільні закономірності для основних етіологій захворювання печінки. Наукові відкриття протягом останнього десятиліття змінили розуміння механізмів фіброзу печінки. Видалення або елімінація збудника, контроль або лікування вірусної інфекції [Рябоконт О.В. із співавт., 2019; Riabokon Yu.Yu. із співавт., 2019] підтвердило, що фіброз печінки є зворотним [N. Roehlen із співавт., 2020].

Оцінка фіброзу при хронічних захворюваннях печінки має вирішальне значення для прогнозу і тактики терапії, в тому числі для початку противірусного лікування [Ю.М. Степанов зі співавт., 2020]. Біопсія печінки є еталонним стандартом для оцінки некрозапалення та фіброзу. Їй як інвазивній процедурі властиві обмеження, а необхідність її повторного застосування зумовило необхідність розробки та застосування кількох малоінвазивних та неінвазивних тестів як альтернативи біопсії печінки. Такі тести, здебільшого, включають біологічні (алгоритми сироваткових біомаркерів) або фізичні (оцінка жорсткості тканини за допомогою зображень) оцінки [L. Niederreiter, 2018].

Незважаючи на численні доклінічні [О. Molokanova, 2018] та клінічні когортні обстеження, на сьогодні не існує антифіброзних препаратів, схвалених у США управлінням із контролю за харчовими продуктами та ліками (FDA) [D. Schuppan зі співавт., 2018]. Тому актуальним залишається пошук ефективних способів медикаментозної корекції фіброзу печінки із застосуванням експериментальних моделей з 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 цитокинової 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 анти фіброзного 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), ліпидограма, 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).

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 ЦК є найвищим при АХП та ТГ порівняно як зі здоровими людьми, так і з хворими на НАЖХП. Виявлено прямі кореляційні зв'язки рівня ЦК 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 фруктозоіндукованого 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 $TNF\alpha/IL-10$ та $\alpha 1$ -кислий глікопептид; у хворих на ХГС досліджувати ГПб/з/ГПв, ФЛ, рівень CD4+ лімфоцитів, IL-6, у хворих на АХП – $TNF\alpha$, ГПб/з та ГАГ; у хворих на ТГ – вміст СМП, співвідношення IL-6/IL-10, коефіцієнт CD4+/CD8+.

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 «X Український гастроентерологічний тиждень» (27-

28 вересня 2018 р., м. Дніпро); X Міжнародному медичному форумі в рамках симпозіуму «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 симпозіуму «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 симпозіуму «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 машинописного 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота складалася з двох напрямків – клінічного та експериментального. Перший напрямок передбачав покращення результативності інвазивних, малоінвазивних та неінвазивних підходів до визначення фіброзних змін у печінці у хворих на ХДЗП залежно від етіології захворювання. Другий напрямок передбачав на підставі розроблених експериментальних моделей запропонувати нові способи лікування, спрямовані 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 НАЖХП, 143 пацієнти з ХГС, 56 хворих на АХП, 57 пацієнтів із ТГ. Дані лабораторних та інструментальних досліджень порівнювали з показниками групи 20 здорових осіб.

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. Діагностували НАЖХП (МКХ-10: шифр К 76.0) на підставі наявності стеатозу печінки $> 1,69$ дБ/см за даними УЗД опції – показника коефіцієнта затухання амплітуди ультразвуку (КЗАУ), тобто стеатометрії, надмірної ваги тіла та вісцерального розподілу жирової тканини, інсулінорезистентності та гіперліпідемії. ХГС

(МКХ-10: шифр В 18.2) підтверджували виявленням РНК вірусу гепатиту С в крові методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

Діагноз АХП (МКХ-10: шифр К70.0-9) підтверджувався встановленням факту тривалого зловживання алкоголем. Згідно з даними ВООЗ 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) підтверджувався даними щодо прийому трьох або більше синтетичних фармакологічних препаратів не менше, ніж 6 місяців, та при досягненні одного з трьох таких порогових значень: 1) ≥ 5 x підвищення вищих граничних норм (ВГН) при АЛТ або $R \geq 5$; 2) ≥ 2 x ВГН при ЛФ або $R \leq 2$; > 2 і < 5]; 3) одночасне підвищення загального білірубину в 2 рази порівняно з ВГН або $R > 2$ та < 5] (де R є співвідношення АЛТ і ЛФ, виражене як кратне ВГН), 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 гепатиту 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.

У всіх хворих оцінювали спектр скарг хворого, анамнез захворювання, дані об'єктивного обстеження, наявність супутньої патології, проводився фізикальний огляд пацієнтів.

Цитолітичний синдром вивчали за активністю АЛТ, АСТ, вмісту

загального білірубину у сироватці крові, що 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, вміст якого досліджували оптичним методом за Г.Р. Клаусом згідно з інструкціями до наборів фірми «Diagon» (Угорщина). Показники імунозапального синдрому містили тимолову пробу та загальний білок. Рівень глюкози сироватки крові визначали за глюкозооксидантним уніфікованим методом згідно з інструкціями до наборів фірми «EliTech» (Франція).

Оцінку ліпідного спектру сироватки крові здійснювали за допомогою 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 Римінгтоном, ГПб/з та ГПв – за М.А. Осадчуком. Про активацію запального процесу у хворих свідчила зміна рівня $\alpha 1$ -кислого глікопептиду, який визначали за А. Weimer; наявність ендогенної інтоксикації визначали за вмістом СМП у сироватці крові за В.В. Ніколайчуком.

Хроматографічне дослідження ВЖК у сироватці крові було проведено з використанням апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень на базі газового хроматографа «CHROMATEK-CRYSTAL 5000». Ідентифікацію фракцій ВЖК виявляли згідно зі стандартом метильованих жирних кислот фірми «RESTEK» (США).

Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми “Сорбент ТМ” до молекул СДЗ, СД19, СД4,

CD8, CD16 за допомогою лімфоцитотоксичного тесту (стандартний метод NIH США) з використанням моноклональних антитіл. ЦІК визначали за методом V. Haskova. ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α , інсулін визначали імуноферментним методом ELISA. 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. Для оцінки інсулінорезистентності визначали індекс HOMA-IR.

У всіх хворих проводилося УЗД на апараті Toshiba Xario (Японія) з використанням В-режиму, дуплексного та триплексного режимів, кольорової та імпульснохвильової доплерографії. Зсувнохвильову еластографію печінки, стеатометрію печінки та оцінку локальної жорсткості судинної стінки проводили на УЗ апараті Soneus P7 (Україна). Дослідження еластичності печінки та оцінку САР здійснювали на апараті FibroScan 502 Touch F 60156 (Франція). Для діагностики СНБР виконувався дихальний водневий тест із глюкозою з використанням газоаналізатора «Gastro» (Великобританія).

75 хворим на ХДЗП була зроблена ЧПТБП. Оцінка ступеня активності гепатиту і стадії вираженості фіброзу проводилася за шкалою METAVIR. Комп'ютерна морфометрія використовувалася як додатковий метод об'єктивізації морфологічного дослідження. З метою комп'ютерної морфометрії біоптати фотографували і здійснювали вимірювання за допомогою програми ImageJ 1.45S (розроблена в «National Institutes of Health», USA). Для виявлення проліферуючих клітин у печінці використовували антитіла до ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA). Комп'ютерний індекс фіброзу (КІФ) – це отримане на цифровому зображенні співвідношення площі колагену до загальної площі біоптату. Дослідження напівтонких зрізів проводили методом високороздільної світлової мікроскопії.

Усі клінічні 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 зі вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів

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

Експериментальні 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 із біоетики при президіях НАН і АМН України, Центральної біоетичної комісії МОЗ України, Державного фармакологічного центру МОЗ України (2006 р.).

Статистичний аналіз даних виконували у програмах SPSS 13.0, Statistica 10.0, MedCalc Statistical Software 17.2. 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 Стьюдента, медіанних – U-критерію Мана-Уїтні, Крускал-Воліс тест. Для порівняння розподілу часток двох змінних використовували тест χ^2 . Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз виконували за Спірменом. Для оцінки

діагностичної значимості кількісних ознак щодо ймовірності настання результату застосовувався метод аналізу ROC-кривих. Якість прогностичної моделі оцінювалася, виходячи зі значень площі під ROC-кривою (AUC) і рівня статистичної значущості. Також розраховували порогове значення, чутливість, специфічність, негативну прогностичну цінність (NPV) та позитивну прогностичну цінність (PPV) показника.

Результати дослідження.

I напрямок дослідження. Дизайн першого (клінічного) напрямку дослідження представлено на рисунку 1.



Рисунок 1 –Дизайн дослідження хворих на ХДЗП

Проаналізована клінічна характеристика хворих на ХДЗП, біохімічні показники функціонального стану та фіброзоутворення в печінці залежно від

етіологічного фактору. Скарги на біль в лівому підребер'ї частіше виникали у хворих на АХП, складаючи 44,6%. Пацієнти з НАЖХП із однаковою частотою (36,2%) скаржилися на біль в епігастрію та по ходу кишківника. У групі ТГ больовий синдром в лівому підребер'ї турбував лише чверть хворих, у епігастрію та по ходу кишківника – в поодиноких випадках. Хворі на ХГС в 42,0% випадків визначали біль в епігастрію.

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 його значення – 293,60 мкмоль/л, що в 2,2 раза було більше, ніж у групі здорових осіб ($p < 0,01$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Біохімічні показники крові хворих на ХДЗП, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Біохімічний показник, од.виміру	Група здорових осіб (n=20)	НАЖХП (n=108)	ХГС (n=143)	АХП (n=56)	ТГ (n=57)
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; 0,77)	39,55 ^{**} (32,64; 48,80)	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 показників порівняно з групою здорових осіб.

Примітка 2. # – $p < 0,05$ – вірогідність змін показників хворих порівняно з групою НАЖХП.

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

У пацієнтів із 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 – 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 показники 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 цього показника в групі 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 в пацієнтів усіх 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 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 ($p < 0,05$).

Проаналізовано показники клітинної імунної відповіді у хворих на ХДЗП різного генезу. 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.

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. 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.

Проаналізовано параметри цитокинової 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 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 та групою хворих на ТГ, ХГС відповідно.

Співвідношення про- та протизапальних цитокінів (коефіцієнт TNF- α /ІЛ-10) зростає в 11,4 раза ($p < 0,05$) у хворих на ХГС, 10,4 раза ($p < 0,05$) – НАЖХП та в 10,9 раза ($p < 0,05$) – АХП порівняно з групою здорових осіб.

Проведено аналіз стану кишкової мікробіоти у взаємозв'язку з параметрами цитокинової регуляції та профіброгенними показниками у хворих на ХДЗП різного генезу. Аналіз показників ВДТ із навантаженням глюкозою обстежених хворих 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. З метою визначення ступеня тяжкості СНБР був

проведений порівняльний аналіз, з якого видно, що середній рівень виділення водню у всіх групах був вищим порівняно з показниками групи здорових осіб.

Проаналізовано морфологічні та морфометричні зміни в печінці у хворих на ХДЗП різної етіології. 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, осередки некрозу, збільшення кількості лімфоїдних фолікулів та жирова дистрофія, яка найчастіше супроводжує помірне фіброзування та в більшості випадків являє собою 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 – багаточисленні фіброзні септи та помірна активність гепатиту. Група ТГ була презентована лише одним випадком (перипортальний фіброз, незначна активність).

Комп'ютерний індекс фіброзу печінки при морфометричному дослідженні при НАЖХП засвідчив найменші значення, а при алкогольному ураженні печінки цей показник був найвищий (табл. 2).

Таблиця 2 – Морфометричні показники у хворих на ХДЗП різної етіології

Показник	НАЖХП (n=24)	ХГС (n=42)	АХП (n=8)
Індекс фіброзу	0,04±0,01	0,08±0,02	0,13±0,01 ^{*#}
Примітка 1. [*] – p<0,01 – достовірна різниця порівняно з НАЖХП.			
Примітка 2. [#] – p<0,05 – достовірна різниця порівняно з ХГС.			

Порогове значення КІФ печінки, за яким пацієнта при ХДЗП відносять до групи з фіброзом, складає 0,017 (чутливість – 85,2%, специфічність – 100,0%) (рис. 2).

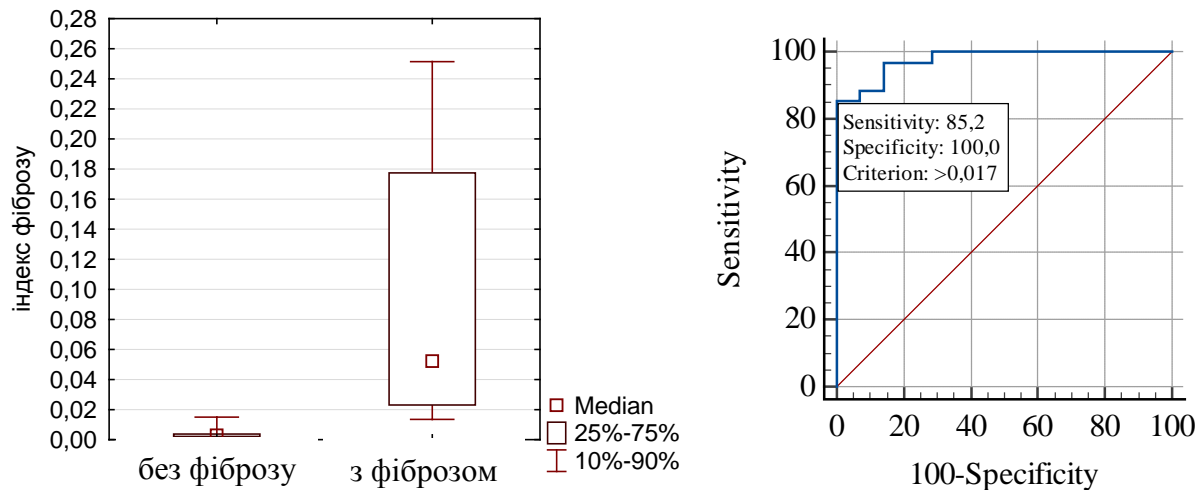


Рисунок 2 – Значення КІФ та ROC-кривої для оцінки діагностичної моделі визначення фіброзу печінки у хворих на ХДЗП

За даними транз'єнтної 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 (табл. 3).

Таблиця 3 – Показник жорсткості паренхіми печінки за даними транз'єнтної 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 з показниками групи здорових осіб. Примітка 2. # – $p < 0,05$ – вірогідність різниці з показниками хворих на НАЖХП.					

Водночас найбільші значення LSM мали пацієнти з АХП та ХГС –

(13,00±2,80) кПа та (12,10±2,20) кПа, що в 2,7 та 2,5 раза були вищими за значення групи здорових осіб – (4,80±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±3,10) кПа, що в 2,1 раза перевищував дані групи здорових осіб ($p>0,05$).

При оцінці частоти стадій фіброзу печінки за даними ТЕ обстежених хворих встановлено, що в групах пацієнтів із НАЖХП та ТГ найчастіше спостерігалася мінімальна стадія фіброзних змін – в 66,7% та 57,9% випадках, відповідно. Майже половина обстежених із алкогольним ураженням печінки мала 4 стадію фіброзу, серед пацієнтів із ХГС майже з однаковою частотою спостерігалися F2 та F4 стадії фіброзу.

За результатами ЗХЕ печінки видно, що у пацієнтів із 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. При метаболічному та токсичному ж ураженні печінки спостерігали тенденцію до збільшення жорсткості паренхіми печінки ($p>0,05$) (табл. 4).

Таблиця 4 – Показники жорсткості паренхіми печінки за даними ЗХЕ у хворих на ХДЗП різної етіології, Me (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)
Примітка 1. * – $p<0,05$ – вірогідність різниці з показниками групи здорових осіб. Примітка 2. # – $p<0,05$ – вірогідність різниці з показниками хворих на НАЖХП.					

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 виявив, що у хворих на НАЖХП майже половина обстежених мали показники ЗХЕ, які відповідали ступеню 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 на 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 групи здорових осіб, 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.

Проведено визначення діагностичної цінності показника жорсткості паренхіми печінки за даними ЗХЕ для 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. 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%). Визначено високу якість діагностичної моделі щодо модуля Юнга для диференційної діагностики фіброзу печінки при НАЖХП, бо площа АUC дорівнює 0,867 (95% ДІ 0,606-0,982, $p<0,01$) (табл. 5).

Таблиця 5 – Результати ROC-аналізу щодо оцінки фіброзу печінки у хворих на НАЖХП та ХГС методом ЗХЕ (модуль Юнга (Есер.))

Показник, одиниця вимірювання	НАЖХП	ХГС
Порогове значення, кПа	>5,56	>6,63
Чутливість,%	90,0	94,7
Специфічність,%	83,3	85,7
PPV,%	90,0	94,7
NPV,%	83,3	85,7
AUC	0,867	0,872
95% ДІ	0,606-0,982	0,683-0,970
P (AUC)	< 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.		

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 у групі без фіброзу печінки – 5,42 (5,11; 6,59) кПа – за Kruskal-Wallis тестом вірогідність різниці склала 0,0014. 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%). Встановлено високу якість діагностичної моделі щодо модуля Юнга для диференційної діагностики фіброзу печінки при ХГС через те, що площа AUC дорівнює 0,872 (95% ДІ 0,683-0,970, $p < 0,01$).

Отримані дані порівняння результатів визначення фіброзу печінки за даними ТЕ і ЗХЕ у 75 хворих на ХДЗП різної етіології, з яких у 14 (18,7%) пацієнтів за морфологічними даними фіброз був відсутній. Згідно з результатами ТЕ у хворих із фіброзними змінами печінки медіана жорсткості паренхіми склала 7,60 (6,70; 9,80) кПа, тоді як у пацієнтів без фіброзу печінки цей показник був вірогідно у 1,3 раза нижчим, складаючи 5,85 (5,05; 6,20) кПа – за Kruskal-Wallis тестом вірогідність різниці була нижчою за 0,0001. Відповідно до результатів ЗХЕ у хворих із фіброзними змінами печінки

медіана ЖПП склала 6,70 (6,35; 7,56) кПа, тоді як у пацієнтів без фіброзу печінки цей показник був вірогідно у 1,2 раза нижчим, складаючи 5,59 (5,50; 5,66) кПа – 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; $p < 0,01$) (табл. 6).

Таблиця 6 – 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.		

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 диференційованої діагностики фіброзу печінки при ХДЗП 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.

Отже, при можливості вибору між ТЕ або ЗХЕ, перевагу слід надавати ЗХЕ, бо валідність ЗХЕ відносно ТЕ вища та при застосуванні ТЕ на кінцевий результат впливає товщина підшкірно-жирової клітковини.

Зроблено порівняння інформативності сироваткових маркерів фіброзу печінки з існуючими традиційними у зіставленні з результатами зсувнохвильової еластографії 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. Новими сироватковими маркерами діагностики наявності фіброзу печінки у хворих на ХГС є коефіцієнт співвідношення ГПб/з/ГПв, вміст ФЛ, рівень ІЛ-6, СД4+. Новими сироватковими маркерами діагностики наявності фіброзу печінки у хворих на АХП є рівень TNF α , вміст ГПб/з та ГАГ. 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+. Нові сироваткові маркери верифікації фіброзу при НАЖХП, ХГС, АХП та ТГ, кращі за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR.

II напрямок дослідження. Проведено експериментальне моделювання фруктозо-індукованого ураження печінки протягом 20 тижнів та оцінена динаміка морфологічних, соноеластографічних параметрів та показників фіброгенезу в гомогенаті печінки на тлі медикаментозної корекції (рис. 3).

Після моделюванні ФГУП при проведенні морфологічних досліджень було виявлено порушення структури печінки у дослідних щурів (група І). Спостерігався розвиток стеатозу з дрібнокраплинною жировою дистрофією, розсіяною по всій площині часток та розширенням синусоїдів, перигепатоцелюлярний та прикапілярний фіброз у зоні ураження.

У гомогенаті печінки 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 ($p < 0,05$).



Рисунок 3 – Дизайн експериментального дослідження фруктозо-індукованого ураження печінки

У групах корекції було наявне 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 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою відміни фруктози.

Встановлено зниження рівня ГАГ після 30 днів корекції в групі з відміною фруктози в 1,5 рази ($p < 0,05$), в групі із застосуванням метадоксину – в 1,9 рази ($p < 0,01$) та в IV групі – в 1,4 рази ($p < 0,05$) 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% ($p < 0,05$) вищий, ніж у контрольній групі.

У щурів II групи, що знаходились 30 діб на стандартному раціоні харчування 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 днів після завершення моделювання призвела до зміни показника жорсткості, який склав $(4,41 \pm 0,22)$ кПа, що було на 28,0% ($p < 0,01$) менше, 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% ($p < 0,05$).

Таким чином, при фруктозо-індукованому ураженні печінки припинення дії етіологічного фактору, а саме відміна фруктози призводить до зниження ($p < 0,05$) ГПб/зв та ГАГ в гомогенаті печінки, проте не супроводжуються активацією фібролізу, що підтверджує відсутність статистично значущих змін ГПв та коефіцієнта ГПб/зв/ГПв при порівнянні I та II групи 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 групою відміни фруктози ($p < 0,05$).

Проведено експериментальне моделювання на щурах хронічного алкогольного ураження печінки та оцінені різні варіанти медикаментозної корекції (рис. 4).

Після моделювання ХАУП морфологічна картина печінки щурів у групі I в цитоплазмі поодиноких гепатоцитів виявлені дрібні крапельки жиру (жирова дистрофія в поєднанні з білковою дистрофією гепатоцитів), пресинусоїдний та перигепатоцелюлярний фіброз.

Характеристика маркерів фіброзу в гомогенаті печінки при моделюванні ХАУП протягом 12 тижнів та корекції виявлених порушень встановило 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.

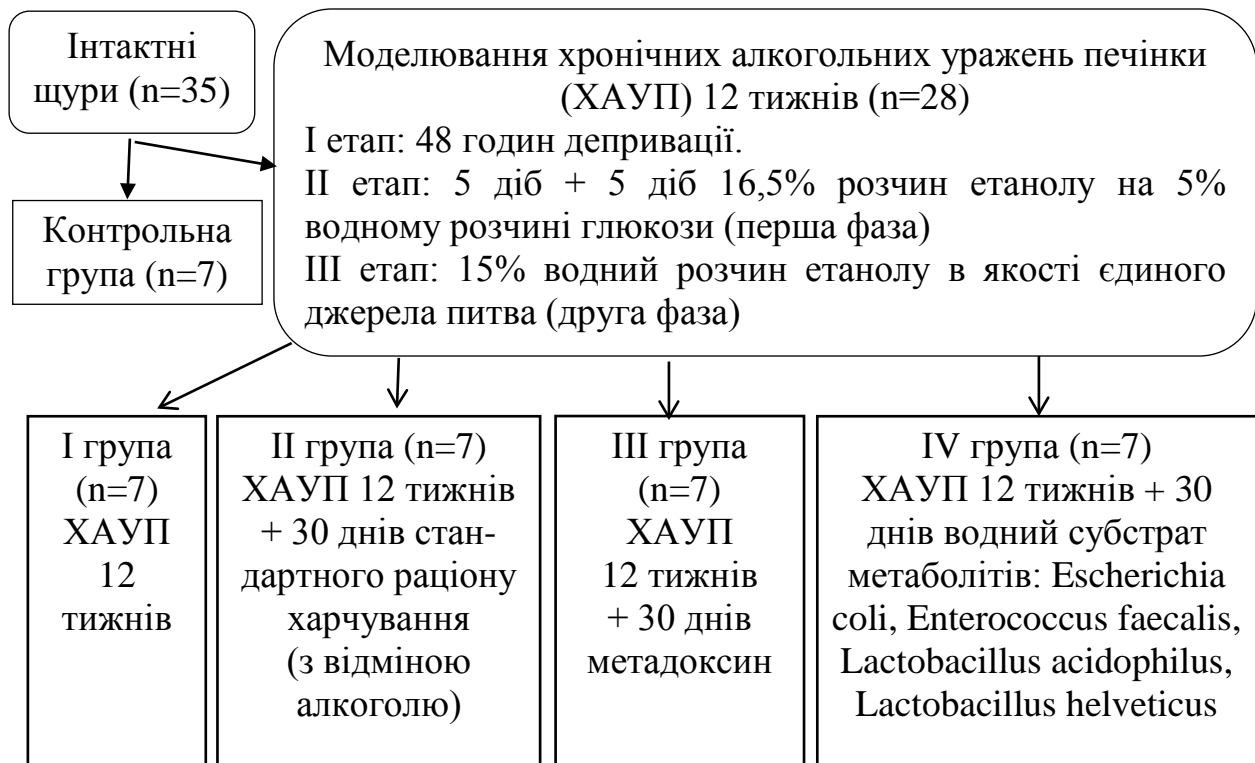


Рисунок 4 – Дизайн експериментального дослідження ХАУП

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.

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 у 1,8 раза

($p < 0,05$), ГПб/зв у 1,4 раза ($p < 0,05$) з одночасним зниженням коефіцієнта ГПб/зв/ГПв у 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, так і з групами відміни алкоголю та із застосуванням метадоксину.

Дизайн експериментального моделювання на щурах тетрахлорметан індукованого фіброзу та корекції виявлених порушень подано на рисунку 5.

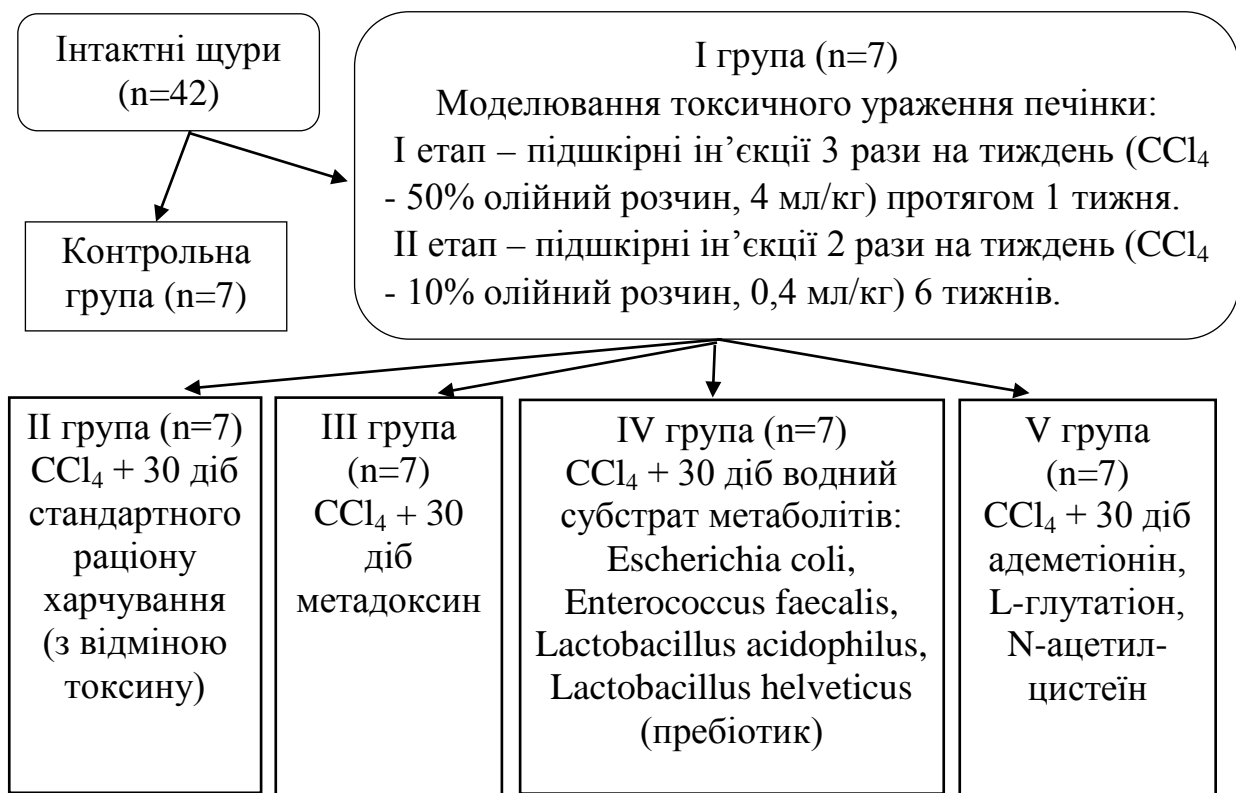


Рисунок 5 – Дизайн експериментального дослідження тетрахлорметан індукованого ураження печінки

Після моделювання ТІУП у морфологічній картині печінки щурів спостерігається ураження паренхіми перипортальної зони всіх портальних трактів. Між печінковими дольками відзначалося поширення сполучної тканини, вузлова трансформація паренхіми з формуванням хибних дольок, які були розділені між собою фіброзними тяжами.

При оцінці маркерів фіброзу в гомогенаті печінки 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 достовірне 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 відносно групи контролю, так і групи II у 1,7 раза ($p < 0,01$) та 1,4 раза ($p < 0,01$) відповідно. Рівень ГПб/зв у IV групі був знижений у 1,7 раза ($p < 0,001$) 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 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% ($p < 0,001$) більше 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 у щурів контрольної групи на 42,0% ($p < 0,01$) та складала $(6,05 \pm 0,13)$ 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% ($p < 0,01$) менше, ніж у щурів I групи та групи II, проте все ще вище інтактних значень на 27,0% ($p < 0,05$).

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 прогресуванню 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%; $p < 0,05$). 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 ($r=+0,93$; $p<0,05$); 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-ІР ($r = -0,69$; $p < 0,05$).

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 $\text{ГПб/зв}/\text{ГПв}$ 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 ФІУП ($p<0,05$) 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 $\text{ГПб/зв}/\text{ГПв}$ (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 $\text{ГПб/зв}/\text{ГПв}$ 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 раза, $p < 0,05$), ГАГ (в 3 рази, $p < 0,01$) та коефіцієнта 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 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 $TNF\alpha/IL-10 > 0,77$, 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 CD4+ лімфоцитів $\leq 32\%$, або IL-6 $> 5,2$ пг/мл;

– у хворих на АХП – показник $TNF\alpha > 1,4$ 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 IL-6/IL-10 $> 0,71$, або коефіцієнт CD4+/CD8+ $\leq 1,5$.

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 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 методоксином або пребіотиком, при ТГ – з комплексним амінокислотним гепатопротектором. Ефективність лікування слід оцінювати за динамікою показника жорсткості печінки при застосуванні ЗХЕ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ 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). Цитокини, 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, цитокинової 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., 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. 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. Діденко 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., 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. 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. *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. І., Коненко, І. С., Ягмур, В. Б., & Петишко, О. П. (2017). Локальна жорсткість сонних артерій у пацієнтів с хронічними дифузними захворюваннями печені. *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). Еластографія печені у больних с ожирением и хронической патологией печені, 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 НСV-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., Диденко, В. И., Коненко, И. С., Дементий, 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. (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, 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. (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).

Перелік умовних скорочень

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
АХП	– алкогольна хвороба печінки
ВГН	– вищі граничні норми
ВДТ	– водневий дихальний тест
ВЖК	– вільні жирні кислоти
ГАГ	– глікозоаміноглікани
ГПб/з	– гідроксипролін білково-зв'язаний
ГПв	– гідроксипролін вільний
ЖПП	– жорсткість паренхіми печінки
ЗХЕ	– зсувнохвильова еластографія
ЗХС	– загальний холестерол
КЗАУ	– коефіцієнт затухання амплітуди ультразвуку
КІФ	– комп'ютерний індекс фіброзу
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
СМП	– середньомолекулярні пептиди
СНБР	– синдром надлишкового бактеріального росту
ТАГ	– триацилгліцериди

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
ЦІК	– циркулюючий імунний комплекс
СД3	– Т-клітини
СД4	– Т-хелпери
СД8	– Т-цитотоксичні клітини
СД16	– натуральні кілери
СД19	– В-клітини
ІЛ-6	– інтерлейкін-6
ІЛ-10	– інтерлейкін-10
LSM	– показник жорсткості печінки при ТЕ