

Взаємозв'язки між ультразвуковими, імунологічними змінами при прогресуванні стеатозу та фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології

Ю. М. Степанов^{A,F}, В. І. Діденко^{A,B,E,F}, І. С. Коненко^{B-E}, О. М. Татарчук^{*B-E}

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

жирова дистрофія печінки, стеатометрія, еластометрія, імунітет, цитокини.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 2(46). – С. 222–230

DOI:
10.14739/2310-1237.
2019.2.177167

*E-mail:
om_tat@ukr.net

Мета роботи – визначити взаємозв'язки між ультразвуковими та імунологічними змінами при прогресуванні стеатозу та фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) різної етіології.

Матеріали та методи. Обстежили 120 хворих на ХДЗП віком від 19 до 78 років (середній вік – $47,91 \pm 1,23$ року): 77 жінок (64,2 %) та 43 чоловіки (35,8 %). Хворих поділили на групи залежно від етіологічного фактора розвитку стеатозу та фіброзу печінки. У I групу ввійшли 24 особи, які хворі на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) зі стеатозом; II – 37 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ); III – 21 пацієнт із хронічним вірусним гепатитом, що асоційований з вірусом С (ХГС); IV – 18 осіб з алкогольною хворобою печінки (АХП), V група – 20 пацієнтів із токсичним гепатитом (ТГ) (медикаментозним). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб. Здійснили сонографічні дослідження органів черевної порожнини, визначення коефіцієнта затухання (КЗ) амплітуди ультразвуку (стеатометрію) та зсувнохвильову еластометрію (ЗХЕ) печінки, селезінки. Визначили вміст основних показників клітинного імунітету й рівень інтерлейкіну (ІЛ) 6, ІЛ-10, фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), інсуліну та індексу НОМА-IR. Виконали кореляційний аналіз між ультразвуковими та імунологічними показниками в обстежених хворих.

Результати. У хворих на ХДЗП зміни структури печінки у вигляді неоднорідності виявили в 97 (80,8 %) випадках ($p < 0,001$). Максимальні показники ЗХЕ печінки спостерігали в пацієнтів з АХП ($18,10 \pm 2,68$ кПа), найнижчі – у хворих на НАЖХП. Жорсткість паренхіми селезінки найбільша в пацієнтів з АХП ($24,09 \pm 3,68$ кПа). Рівень TNF- α вірогідно перевищує контрольні значення при НАСГ в 11,6 раза ($p < 0,05$), ХГС у 13,9 раза ($p < 0,05$), АХП у 9,4 раза ($p < 0,05$) і ТГ у 9,5 раза ($p < 0,05$). Концентрація ІЛ-6 вірогідно вища у 2,1 раза ($p < 0,05$) у хворих на НАСГ і ХГС, у 2,5 раза ($p < 0,05$) у хворих на ТГ. Коефіцієнт TNF- α /ІЛ-10 зростає в 7,1 раза ($p < 0,05$) у хворих на НАЖХП, у 19,3 раза ($p < 0,05$) у пацієнтів із НАСГ, в 14,4 раза ($p < 0,05$) у хворих на ХГС, у 14,0 раза ($p < 0,05$) у пацієнтів з АХП і в 8,4 раза ($p < 0,05$) у хворих ТГ. Під час кореляційного аналізу виявили, що у хворих на НАЖХП рівень TNF- α мав позитивний зв'язок із жорсткістю селезінки ($r = +0,601$, $p < 0,01$). У пацієнтів із ХГС рівень ІЛ-6 асоційований із жорсткістю селезінки ($r = +0,680$, $p < 0,05$), жорсткістю печінки ($r = +0,618$, $p < 0,05$) та ступенем фіброзу (за METAVIR) ($r = +0,573$, $p < 0,01$). У хворих на АХП збільшення жорсткості печінки супроводжується вірогідним підвищенням індексу НОМА ($r = +0,843$). У пацієнтів із ТГ виявили негативний вірогідний зв'язок між рівнем Т-хелперів і жорсткістю селезінки ($r = -0,577$, $p < 0,05$) та печінки ($r = -0,522$, $p < 0,05$).

Висновки. Прогресування стеатозу печінки супроводжується недостатністю клітинної ланки імунітету й підвищенням рівня прозапальних цитокинів. Збільшення структурних змін печінки та селезінки, а також збільшення ступеня стеатозу супроводжується активацією прозапальних цитокинів, виснаженням протизапальної відповіді та зростанням інсуліно-резистентності.

Ключевые слова:

жировая дистрофия печени, стеатометрия, эластометрия, иммунитет, цитокины.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 2(46). – С. 222–230

Взаимосвязи между ультразвуковыми, иммунологическими изменениями при прогрессировании стеатоза и фиброза печени у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии

Ю. М. Степанов, В. И. Диденко, И. С. Коненко, О. М. Татарчук

Цель работы – определить взаимосвязи между ультразвуковыми и иммунологическими изменениями при прогрессировании стеатоза и фиброза печени у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) различной этиологии.

Материалы и методы. Обследовали 120 больных ХДЗП в возрасте от 19 до 78 лет (средний возраст – $47,91 \pm 1,23$ года): 77 женщин (64,2 %) и 43 мужчины (35,8 %). Пациентов поделили на группы в зависимости от этиологического фактора развития стеатоза и фиброза печени: I – 24 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП); II – 37 обследуемых с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ); III – 21 человек с хроническим вирусным гепатитом, ассоциированным с вирусом С; IV группу составили 18 пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП); V – 20 пациентов с токсическим гепатитом (ТГ) (медикаментозным). Выполнены сонографические исследования брюшной полости, определения коэффициента затухания ультразвука и сдвиговолновую эластографию (СВЭ) печени/селезенки. Определены содержание показателей клеточного иммунитета, уровень интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-10, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), инсулина и индекс НОМА-IR. Проведен корреляционный анализ между ультразвуковыми и иммунологическими показателями у обследованных больных.

Результаты. У больных ХДЗП изменение структуры печени в виде неоднородности установлено в 97 (80,8 %) случаях ($p < 0,001$). Максимальные значения СВЭ печени отмечены у пациентов с АБП ($18,10 \pm 2,68$ кПа), минимальные – с НАЖБП. Жесткость селезенки наибольшая у пациентов с АБП ($24,09 \pm 3,68$ кПа). Уровень TNF- α достоверно выше контрольных значений при НАСГ в 11,6 раза ($p < 0,05$), ХГС в 13,9 раза ($p < 0,05$), АБП в 9,4 раза ($p < 0,05$) и ТГ в 9,5 раза ($p < 0,05$). Концентрация ИЛ-6 выше в 2,1 раза ($p < 0,05$) у больных НАСГ и ХГС, в 2,5 раза ($p < 0,05$) у пациентов с ТГ. Коэффициент TNF- α /ИЛ-10 возрастает в 7,1 раза ($p < 0,05$) у больных НАЖБП, в 19,3 раза ($p < 0,05$) у больных НАСГ, в 14,4 раза ($p < 0,05$) у пациентов с ХГС, в 14,0 раза ($p < 0,05$) у больных АБП и в 8,4 раза ($p < 0,05$) у больных ТГ. В ходе корреляционного анализа установлено, что у больных НАЖБП уровень TNF- α имел положительную связь с жесткостью селезенки ($r = +0,601$, $p < 0,01$). У больных ХГС уровень ИЛ-6 ассоциирован с жесткостью селезенки ($r = +0,680$, $p < 0,05$), жесткостью печени ($r = +0,618$, $p < 0,05$) и степенью фиброза (по METAVIR) ($r = +0,573$, $p < 0,01$). У больных АБП увеличение жесткости печени сопровождается достоверным повышением индекса НОМА ($r = +0,843$). У больных ТГ отмечена отрицательная связь между уровнем Т-хелперов и жесткостью селезенки ($r = -0,577$, $p < 0,05$) и печени ($r = -0,522$, $p < 0,05$).

Выводы. Прогрессирование стеатоза печени сопровождается недостаточностью клеточного звена иммунитета и повышением уровня провоспалительных цитокинов. Увеличение структурных изменений печени и селезенки, а также возрастание степени стеатоза сопровождается активацией провоспалительных цитокинов, истощением противовоспалительного ответа и ростом инсулинорезистентности.

Relationships between ultrasonic, immunological changes in the progression of liver steatosis and fibrosis in patients with chronic diffusive liver diseases of various etiologies

Yu. M. Stepanov, V. I. Didenko, I. S. Konenko, O. M. Tatarchuk

Objective. To determine the relationships between ultrasound and immunological changes in the progression of steatosis and liver fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases (CLD) of various etiologies.

Materials and methods. We examined 120 patients with CLD. Patients were distributed according to the etiological factor of the development of steatosis and liver fibrosis: Group I – 24 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), II – 37 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH); Group III – 21 people with chronic viral hepatitis associated with the C virus (HCV), Group IV consisted of 18 patients with alcoholic liver disease (ALD), group V – 20 patients with toxic hepatitis (TG). Sonographic abdominal examination, ultrasound attenuation coefficient (UAC) and shear wave elastography (SWE) of the liver / spleen were performed. The content of cellular immunity parameters, the level of interleukin (IL)-6, IL-10, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), insulin and HOMA-IR were determined. A correlation analysis was made between ultrasound and immunological parameters in the examined patients.

Results. In patients with CLD, changes in liver structure in the form of heterogeneity were detected in 97 (80.8 %) ($P < 0.001$). The maximum values of SWE of the liver were observed in patients with ALD (18.10 ± 2.68 kPa, minimal – with NAFLD). The stiffness of the spleen was highest in patients with ALD 24.09 ± 3.68 kPa. TNF- α was significantly higher than the control values with NASH by 11.6 times ($P < 0.05$), HCV by 13.9 times ($P < 0.05$), ALD by 9.4 times ($P < 0.05$) and TG by 9.5 times ($P < 0.05$). The concentration of IL-6 was 2.1 times higher ($P < 0.05$) in patients with NASH and CHC, 2.5 times higher ($P < 0.05$) in patients with TG. The TNF- α / IL-10 ratio was increased by 7.1 times ($P < 0.05$) in patients with NAFLD, by 19.3 times ($P < 0.05$) in patients with NASH, by 14.4 times ($P < 0.05$) in patients with chronic hepatitis C, by 14.0 times ($P < 0.05$) in patients with ALD and by 8.4 times ($P < 0.05$) in patients with TG. When conducting a correlation analysis, it was revealed that in patients with NAFLD, the level of TNF- α had a positive relationship with the spleen stiffness ($r = +0.601$, $P < 0.01$). In patients with HCV, the level of IL-6 was associated with spleen stiffness ($r = +0.680$, $P < 0.05$), liver stiffness ($r = +0.618$, $P < 0.05$) and the degree of fibrosis (according to METAVIR) ($r = +0.573$, $P < 0.01$). In patients with ALD, an increase in liver stiffness is accompanied by a significant increase in the NOMA index ($r = +0.843$). In patients with TG, a negative relationship was found between the level of T-helper cells and stiffness of spleen ($r = -0.577$, $P < 0.05$) and liver ($r = -0.522$, $P < 0.05$).

Conclusion. The progression of liver steatosis is accompanied by a lack of cellular immunity and an increase in the level of pro-inflammatory cytokines. An increase in structural changes of the liver and spleen, as well as the increase in the degree of steatosis, is accompanied by activation of pro-inflammatory cytokines, depletion of the anti-inflammatory response and increased insulin resistance.

Key words:

fatty liver, steatometry, elasticity imaging techniques, immunity, cytokines.

Pathologia

2019; 16 (2), 222–230

Хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) набувають усе більшого поширення у світі, а тому питання гальмування запальних і фібротичних процесів, профілактика розвитку ускладнень не втрачають актуальності та потребують продовження вивчення [1].

Серед усіх ХДЗП перше місце посідає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яку діагностують у майже половини дорослого населення, з них 25–30 % мають небезпеку прогресування до важчої форми – неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Головну роль у прогресуванні жирової хвороби печінки

відіграють надмірна вага тіла, резистентність тканин до інсуліну, активація перекисного окислення ліпідів у печінці, гіперпродукція прозапальних цитокинів, генетична схильність та особливості дієти [2,3]. Але механізми, що лежать в основі розвитку хвороби та її прогресування, очікують на уточнення.

Відомо, що ефективне лікування будь-якої хвороби зумовлене своєчасністю її діагностики, хронічні захворювання печінки – не виняток. Як і раніше, «золотим стандартом» у визначенні ступеня фіброзу при ХДЗП залишається морфологічне дослідження,

але не припиняється пошук неінвазивної альтернативи біопсії печінки. Крім високої чутливості та специфічності, метод повинен бути економічним, легко відтворюваним і без зайвого навантаження на хворого. У реаліях сучасної медицини за цими критеріями лідером є променева діагностика, широкий арсенал засобів якої конкурує з патоморфологічним дослідженням печінки [4]. Так, позиції лідерства в неінвазивній діагностиці стеатозу, фіброзу (крім біохімічних показників) посідає мультимодальне, чи мультипараметричне ультразвукове дослідження (УЗД), що складається з сонографічного дослідження з базовою сірою шкалою, доплерографії, еластометрії та визначення показника контрольованого параметра затухання ультразвуку (CAP) [5–7].

УЗД поширене, бо є доступним, неінвазивним, дає можливість повторних досліджень, характеризується відсутністю променевого навантаження. Проте питання щодо діагностичної цінності цього методу для визначення ступеня фіброзу та стеатозу залишається відкритим [8]. Складність як діагностики, так і диференційної діагностики дифузних уражень печінки полягає у майже повній відсутності специфічних ознак, особливо на ранніх стадіях захворювання [9]. Так, у фаховій літературі є низка публікацій (іноді суперечливих) про ехографічні прояви фіброзу та стеатозу. Поряд з цим багато науковців показали кореляцію морфологічних даних із показниками транз'єнтної еластографії, що використовується в мультипараметричному УЗД [10]. З'явилися поодинокі дослідження, в яких крім оцінювання жорсткості печінки як предиктора фіброзу розглядають жорсткість паренхіми селезінки (ЖПС) [11].

Результати досліджень останнього десятиріччя виявили тісний зв'язок порушень імунітету з патологією гепатобіліарної системи [12–14]. Отримали переконливі дані про роль імунної активації у формуванні запального процесу як на рівні організму, так і в окремих органах. Вивчення імунопатогенезу запальних процесів у печінці показало порушення клітинної ланки імунітету та виражений дисбаланс цитокінів на рівні організму [15–18].

Цитокінам належить важлива роль у розвитку, перебігу захворювань різних органів і систем, зокрема печінки. У здорових вміст цитокінів мінімальний, їх виявляють у невеликій кількості. При патологічних станах загальна кількість і вміст окремих цитокінів різко зростають. Індукторами підвищеного синтезу цитокінів є інфекційні мікроорганізми, продукти їхньої життєдіяльності, токсини, метаболіти, модифіковані клітини власного організму. Відомо, що TNF- α є медіатором деструкції тканин. Рівень ІЛ-6 у сироватці крові прямо пропорційний їхній концентрації в печінці та показує активність її запалення [19,20]. Отже, зміни вмісту прозапальних цитокінів призводять до системних порушень. На кінцевих стадіях хронічних захворювань спостерігають підвищення рівня прозапальних цитокінів (TNF- α та ІЛ-6) із пошкоджувальною дією, як-от підтримкою локального та системного запалення, апоптичною загибеллю гепатоцитів, наслідком чого є прогресування фіброзу та розвиток позапечінкових ускладнень [12,21].

Мета роботи

Визначити взаємозв'язки між ультразвуковими й імунологічними змінами при прогресуванні стеатозу та фіброзу печінки у хворих на ХДЗП різної етіології.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 120 хворих на ХДЗП віком від 19 до 78 років (середній вік – $47,91 \pm 1,23$ року): 77 жінок (64,2 %) та 43 чоловіки (35,8 %). Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Представлені для публікації матеріали не заперечують положенням біоетики.

Хворих поділили на групи залежно від етіологічного фактора розвитку стеатозу та фіброзу печінки. I група – 24 пацієнти із НАЖХП та стеатозом (без запалення); II – 37 хворих на НАСГ; III – 21 хворий на ХГС; у IV групу ввійшли 18 пацієнтів з АХП, у V – 20 пацієнтів із ТГ (медикаментозним). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб.

Діагноз верифікували на підставі ретельного аналізу скарг, даних анамнезу, серологічних методів, результатів УЗД, зсувнохвильової еластометрії, еластометрії печінки та морфологічного дослідження згідно з рекомендаціями міжнародних консенсусів. Критерії виключення: наявність вірусних гепатитів А, В, D, E, гепатитів і цирозів іншої етіології (зокрема змішаної), ВІЛ, первинного і вторинного склерозуючого холангіту, первинного біліарного цирозу, ГЦК, тромбозів судин портальної системи, вагітності, лімфопроліферативних захворювань, гемохроматозів, хвороби Коновалова–Вільсона, синдрому Бадда–Кіарі, наявність ознак клінічно значущих серцево-судинних розладів, ураження ендокринної системи (неконтрольований діабет чи захворювання щитоподібної залози), гематологічних захворювань, злоякісних новоутворень.

За даними сонографічного дослідження оцінили розміри (у мм) правої, лівої, хвостатої частки печінки (ПЧ, ЛЧ, ХЧ), товщину холедоха, довжину, ширину і товщину стінки жовчного міхура (ЖМ), товщину стінки ЖМ, розміри підшлункової залози (ПЗ), селезінки. Проаналізували якісну сонографічну характеристику ОЧП (контури, структура, ехогенність). УЗД органів черевної порожнини з акцентом на показники печінки та селезінки виконали на УЗ-сканері Toshiba Xario (Японія) з використанням В-режиму, дуплексного та триплексного режимів, кольорової та імпульснохвильової доплерографії в режимі реального часу за стандартними умовами: зранку, натще, у стані горизонтально та на лівому/правому боці. Усім пацієнтам виконали стандартне УЗД для виявлення функціональних і структурних змін внутрішніх органів. Здійснили поліпозиційне дослідження з застосуванням датчиків 7,0 Гц і 3,5 Гц.

Зсувнохвильову еластографію (ЗХЕ) виконали на апараті Soneus P7 (Україна, Швейцарія) датчиком конвексного формату 2–5 МГц на глибині 10–50 мм від капсули. Із цих вимірювань визначали середні показники, що характеризували жорсткість паренхіми печінки (ЖПП) у кілопаскалях (кПа). Для оцінювання стадії фіброзу використовували порогові значення

G. Ferraioli: F0–1 стадія – до 6,5 кПа, F2 – до 7,1 кПа, F3 – до 8,7 кПа, F4 – 10,4 кПа і більше за шкалою METAVIR.

Стеатометрію – метод кількісного оцінювання коефіцієнта затухання (K3) УЗ у дБ/см для визначення ступеня стеатозу печінки – виконали в реальному часі також на апараті Soneus P7. Результати оцінювали за морфологічною шкалою M. Sasso et al.: S0 відповідає ступеню норма (частка гепатоцитів із жиром становить 0–5 %) – від 1,00 дБ/см до 2,19 дБ/см; S1 – легкий ступінь стеатозу (частка гепатоцитів із жиром – 5,1–33,0 %) – від 2,20 дБ/см до 2,29 дБ/см; S2 відповідає помірному ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром – 33,1–66,0 %) – від 2,30 дБ/см до 2,90 дБ/см; S3 – тяжкий ступінь стеатозу (частка гепатоцитів із жиром становить понад 66 %): >2,90 дБ/см [22].

Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до молекул CD3, CD19, CD4, CD8, CD16. Використовували набори реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» – для визначення кількості TNF- α , IL-6, IL-10; фірми «DRG», ФРН – для визначення інсуліну в сироватці крові. Імуноферментний аналіз виконали за допомогою аналізатора «Stat Fax 303 Plus» (США).

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

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

Для оптимізації математичної обробки результати вводили в базу даних, що побудована за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909 E415822FA). Відповідність виду розподілу даних до закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро–Уїлка. Для статистичного аналізу даних використовували описативну статистику – середнє значення (M), стандартну помилку середнього (m). Порівняння середніх значень перемінних здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Для аналізу якісних ознак та порівняння їхніх частот використовували критерій хі-квадрат Пірсона (χ^2). Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати

Результати УЗД ОЧП у пацієнтів із ХДЗП залежно від етіологічного фактора показали вірогідне збільшення ПЧ печінки в усіх групах порівняно з контрольною ($p < 0,01$). Залежно від етіологічного чинника розміри ПЧ вірогідно не відрізнялися, але встановлені максимальні розміри ПЧ, ЛВ, ХЧ у осіб з АХП: 161 мм, 72 мм, 32 мм відповідно.

У хворих усіх груп фіксували вірогідне збільшення ХЧ печінки порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$), середнє значення розмірів ХЧ печінки в пацієнтів із НАСГ, ХГС та АХП перевищувало 30 мм, що в 1,3 раза більше, ніж у групі НАЖХП ($p < 0,05$).

Аналізуючи середні значення розмірів ЖМ, встановили вірогідні зміни в пацієнтів із НАЖХП порівняно з групою АХП ($p < 0,05$). Максимальні розміри довжини та ширини ЖМ в обстежених осіб не перевищували межі норми. Середній показник товщини стінки ЖМ у всіх групах вірогідно не відрізнявся та не перевищував 3,5 мм.

Розміри ПЗ у всіх обстежених не перевищували норму. Встановили вірогідні зміни середніх розмірів голови, тіла й хвоста ПЗ порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$), у хворих на НАЖХП, імовірно, внаслідок наявності стеатозу ПЗ середні значення були вірогідно вищими порівняно з іншими групами ($p < 0,01$).

Аналіз сонографічних розмірів селезінки показав: довжина та ширина селезінки порівняно з контрольною групою були вірогідно більшими в усіх групах хворих ($p < 0,01$). У всіх пацієнтів залежно від етіологічного чинника ознаки спленомегалії не виявили, але встановили вірогідне збільшення розмірів селезінки у хворих на ХГС порівняно з НАЖХП: довжина – $117,05 \pm 5,13$ мм, ширина – $49,75 \pm 2,45$ мм проти $103,45 \pm 3,55$ мм і $42,25 \pm 1,20$ мм відповідно ($p < 0,01$).

Вірогідне збільшення розмірів печінки спостерігали в усіх групах хворих порівняно з контролем ($121,1 \pm 6,6$ мм – ПЧ, $66,8 \pm 6,5$ мм – ЛЧ), однак найбільші зміни визначили в пацієнтів з АХП, в яких розмір правої долі становив $161,17 \pm 3,83$ мм ($p < 0,01$). Частота збільшення розміру печінки більше у хворих на АХП, НАЖХП, НАСГ, ХГС: 16 (88,9 %), 19 (79,2 %), 29 (78,3 %), 15 (71,4 %) відповідно порівняно з пацієнтами V групи із ТГ – 11 (55,0 %) ($p < 0,01$). У хворих I групи із НАЖХП розміри усіх часток печінки в 1,2 раза були меншими порівняно з IV групою з АХП ($p < 0,05$).

Під час індивідуального аналізу частоти збільшення розмірів селезінки за групами встановили: максимальна частота спленомегалії була у хворих на АХП – 8 (44,5 %) і ХГС – 7 (33,3 %) випадків ($p < 0,01$) порівняно з іншими групами. Частота спленомегалії в пацієнтів із НАЖХП менше ніж у 3,6 раза, НАСГ – в 4,1 раза, ТГ – у 2,9 раза порівняно з АХП ($p < 0,01$).

В усіх групах виявили прямі кореляції між розмірами ХЧ і ЛЧ ($r = +0,64$, $p < 0,01$), ПЧ ($r = +0,79$, $p < 0,01$). У пацієнтів із НАСГ розміри ХЧ корелювали з показниками імунологічної відповіді – абсолютним вмістом лімфоцитів ($r = +0,42$, $p < 0,05$), СДЗ+лімфоцитами ($r = +0,47$, $p < 0,01$). Встановили негативний кореляційний зв'язок розмірів ХЧ у хворих на ТГ з ІЛ-10 ($r = -0,67$, $p < 0,01$).

Отже, в 90 (75,0 %) хворих на ХДЗП порівняно з контрольною групою спостерігали вірогідне збільшення розмірів печінки внаслідок збільшення правої та хвостатої часток: 16 (88,9 %) пацієнтів із ХГС, 19 (79,2 %) осіб із НАЖХП, 29 (78,3 %) хворих на НАСГ, 15 (71,4 %) хворих на ХГС, 11 (55,0 %) пацієнтів із ТГ. Середні значення розмірів селезінки не перевищували межі норми, однак, аналізуючи результати, встановили частоту спленомегалії в межах кожної групи: максимальна частота виявлена у хворих на АХП – 8 (44,5 %), що більше в 4,1 раза порівняно з групою НАСГ (4 випадки – 10,8 %), у 3,6 раза – НАЖХП (3 – 12,5 %), у 2,9 раза – ТГ (3 – 15,0 %), 1,3 раза більше частоти у хворих на ХГС (7 – 33,3 %).

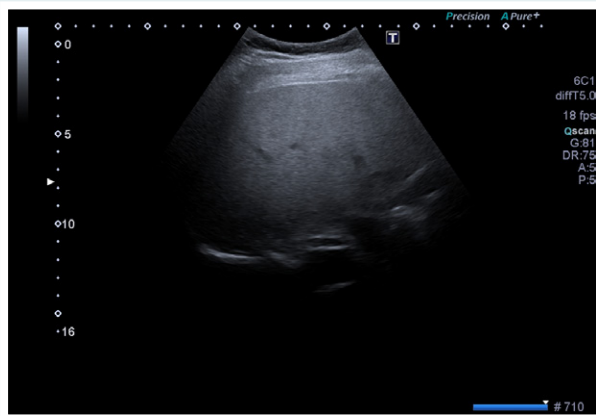


Рис. 1. Сонограма печінки дрібнозернистої структури та ДЗУ пацієнта з НАЖХП.



Рис. 2. Сонограма печінки з підвищеною ехогенністю паренхіми у хворого на НАСГ.

Таблиця 1. Показники жорсткості печінки за даними ЗХЕ у групах, М ± m

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група (n = 15)	I група НАЖХП (n = 24)	II група НАСГ (n = 37)	III група ХГС (n = 21)	IV група АХП (n = 18)	V група ТГ (n = 20)
Е, кПа	4,82 ± 0,66	5,81 ± 0,20	7,15 ± 0,80 [§]	11,22 ± 1,71 ^{к*}	18,10 ± 2,68 ^{к*}	7,91 ± 1,16 [§]
V, м/с	1,26 ± 0,22	1,38 ± 0,02	1,49 ± 0,06 [§]	1,99 ± 0,15	2,38 ± 0,32 ^{к*}	1,60 ± 0,02

^к: p < 0,01 – вірогідність різниці порівняно з показниками контрольної групи; ^{*}: p < 0,01 – вірогідність різниці порівняно з показниками I групи; [§]: p < 0,01 – вірогідність різниці порівняно з показниками IV групи.

Таблиця 2. Показники жорсткості паренхіми селезінки за даними ЗХЕ у групах, М ± m

Показник, одиниці вимірювання	КГ	I група НАЖХП (n = 24)	II група НАСГ (n = 37)	III група ХГС (n = 21)	IV група АХП (n = 18)	V група ТГ (n = 20)
Е, кПа	17,31 ± 2,63	14,34 ± 0,71	19,96 ± 2,98	22,87 ± 4,08	24,09 ± 3,68 [*]	17,89 ± 1,67
V, м/с	2,17 ± 0,22	2,21 ± 0,09	2,50 ± 0,17	2,53 ± 0,26	2,73 ± 0,36	2,42 ± 0,07

^{*}: p < 0,05 – вірогідність різниці з показниками I групи.

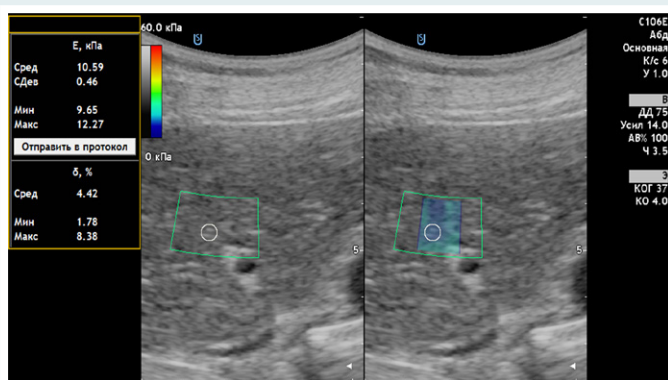


Рис. 3. Еластограма печінки хворого на АХП.

За даними УЗД ОЧП оцінили структурні зміни печінки та селезінки: контури органів, структуру та ехогенність паренхіми, наявність дистального затухання ультразвуку (ДЗУ), виконали візуалізацію печінкових вен. Зміни структури печінки (неоднорідність) виявили в 97 (80,8 %) хворих на ХДЗП. Неоднорідну структуру паренхіми печінки визначили в пацієнтів із ХГС ($\chi^2 = 11,2$; $p < 0,001$) та АХП ($\chi^2 = 9,51$; $p < 0,001$) груп – у 1,8 раза частіше порівняно з хворими на НАЖХП. Імовірно, це пов'язано з тривалішим часом дії вірусного та алкогольного етіологічного чинника.

Сонографічно розрізняють дрібно-, середньо- та великозернисту структуру паренхіми печінки. Дрібнозернисту структуру в 1,9 раза частіше визначали у хворих на НАЖХП ($\chi^2 = 5,57$; $p < 0,05$), середньозерниста притаманна особам із ТГ – у 2,4 раза частіше траплялась, ніж в інших ($\chi^2 = 5,53$; $p < 0,05$). Частота виявлення великозернистої паренхіми печінки вища у 2,4 раза в пацієнтів із групи АХП ($\chi^2 = 5,46$; $p < 0,05$), що характерно для прогресування фіброзної трансформації. Сонограма дрібнозернистої структури печінки з ДЗУ наведена на рис. 1.

Зміни ехогенності печінки у вигляді підвищення виявили у 116 (96,7 %) обстежених із ХДЗП. Аналізуючи залежності підвищеної ехогенності паренхіми від етіологічного фактора, не виявили вірогідності змін у групах, однак у хворих на АХП частота зміни ехогенності була нижчою в 1,2 раза порівняно з НАЖХП: 88,9 % та 100,0 % відповідно. Сонограма підвищеної ехогенності печінки наведена на рис. 2.

Відхилення у вигляді дистального затухання УЗ спостерігали у хворих усіх груп, але максимальна частота – в I (НАЖХП) і II (НАСГ) групах: 75,0 % та 80,6 % відповідно.

Частота слабкої візуалізації печінкових вен, що притаманна стеатогепатозу, була в 1,5 раза більшою в осіб I (НАЖХП) групи порівняно з НАСГ ($\chi^2 = 6,72$; $p < 0,05$), ХГС ($\chi^2 = 5,43$; $p < 0,05$), АХП ($\chi^2 = 5,50$;

$p < 0,05$) та ТГ ($\chi^2 4,40$; $p < 0,05$) групами, що підтверджується численними науковими роботами.

Враховуючи дані УЗД у В-режимі, для визначення характеру змін ЖПП і ЖПС виконали ЗХЕ. Показники ЗХЕ печінки (кПа, м/с) наведені в таблиці 1.

У всіх групах виявили збільшення ЖПП незалежно від етіології захворювання порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Однак найбільш істотні зміни спостерігали в пацієнтів з АХП, у яких в 3,1 рази ($p < 0,05$), у 2,5 рази ($p < 0,05$), в 1,6 рази ($p < 0,05$) та у 2,3 рази ($p < 0,05$) ЖПП було більшим порівняно з хворими на НАЖХП, НАСГ, ХГС і ТГ відповідно. Еластограма печінки у хворого на АХП наведена на рис. 3.

За даними ЗХЕ, максимальна жорсткість печінки встановлена у хворих на АХП ($p < 0,05$) порівняно з показниками при НАСГ і ХГС, що підтверджується кореляційними зв'язками між показниками Е, ср. кПа печінки з НОМА-ІR ($r = +0,843$, $p < 0,05$). У хворих на АХП збільшення жорсткості печінки супроводжується вірогідним підвищенням індексу НОМА. Це пояснюється тим, що в пулі загальної інсулінорезистентності значущу частину становить суто печінкова інсулінорезистентність. Розвивається вона внаслідок заміщення гепатоцитів з інсуліновими рецепторами функціонально неактивною фіброзною тканиною.

У пацієнтів із ХГС виявили позитивні зв'язки між жорсткістю печінки та ІL-6 ($r = +0,618$, $p < 0,05$).

У таблиці 2 показано, що різні етіологічні чинники у хворих на ХДЗП впливають на жорсткість паренхіми селезінки (ЖПС). Але вірогідне збільшення в 1,7 рази цього показника встановили тільки в пацієнтів з АХП порівняно з хворими на НАЖХП ($p < 0,05$).

У хворих ТГ виявили негативний вірогідний зв'язок між рівнем Т-хелперів і жорсткістю селезінки ($r = -0,577$, $p < 0,05$) і печінки ($r = -0,522$, $p < 0,05$).

Еластограми селезінки наведені на рис. 4 і 5.

Для оцінювання стеатозу печінки у хворих на ХДЗП виконали стеатометрію – дослідження КЗ УЗ. Стеатометрія печінки у хворого ІІІ групи наведена на рис. 6, оцінювання гепаторенального індексу (ГРІ) – на рис. 7.

Аналіз даних стеатометрії показав, що КЗ у хворих на ХГС був мінімальним ($2,03 \pm 0,04$ дБ/см) порівняно з хворими на НАСГ ($2,27 \pm 0,07$ дБ/см), АХП ($2,25 \pm 0,10$ дБ/см), ТГ ($2,19 \pm 0,07$ дБ/см) і вірогідно нижчим порівняно з показниками групи хворих на НАЖХП ($2,31 \pm 0,05$ дБ/см) ($p < 0,001$). У пацієнтів із НАЖХП накопичення жиру в печінці вірогідно більше, ніж у хворих на НАСГ ($p < 0,05$), імовірно, внаслідок переважання процесів фіброгенезу. Аналіз середніх показників ГРІ показав відсутність вірогідних змін у хворих на ХДЗП незалежно від етіологічного чинника. Кореляційний аналіз не показав зв'язок між КЗ, ГРІ і білково-синтетичною функцією печінки, прозапальними факторами імунної системи.

У хворих на ХДЗП порушений імунний статус: у 75,0 % хворих на НАЖХП, у 71,4 % хворих на НАСГ, у 72,2 % хворих на ХГС, у 61,1 % хворих на АХП та у 40,0 % хворих на ТГ спостерігали значуще зниження Т-лімфоцитів. У половини хворих на НАЖХП, у 78,4 % хворих на НАСГ, у 71,4 % хворих на ХГС, у 55,6 % хворих на АХП та у 45,0 % хворих на ТГ встановлено зниження Т-хелперної субпопуляції, що свідчить про депресивний характер імунної відповіді. Виявлені

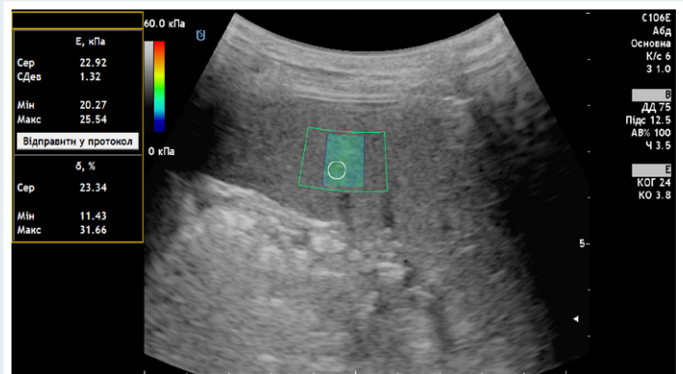


Рис. 4. Еластограма селезінки хворого І групи (НАЖХП).

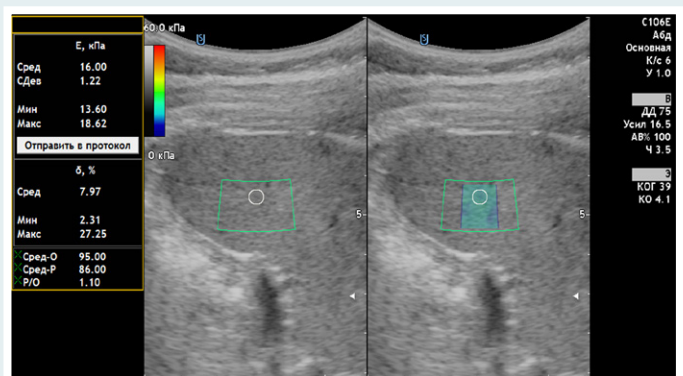


Рис. 5. Еластограма селезінки людини з групи контролю.

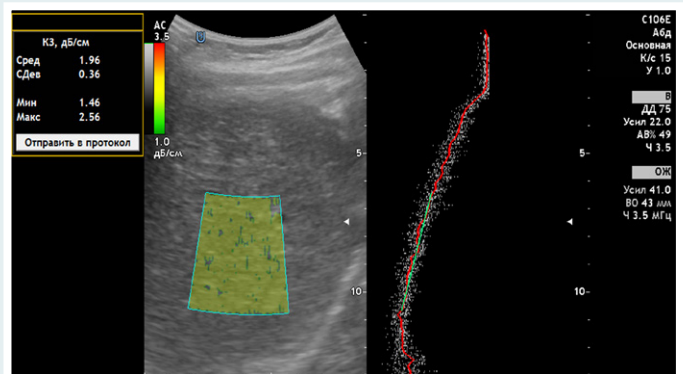


Рис. 6. Стеатограма печінки у хворого на ХГС.

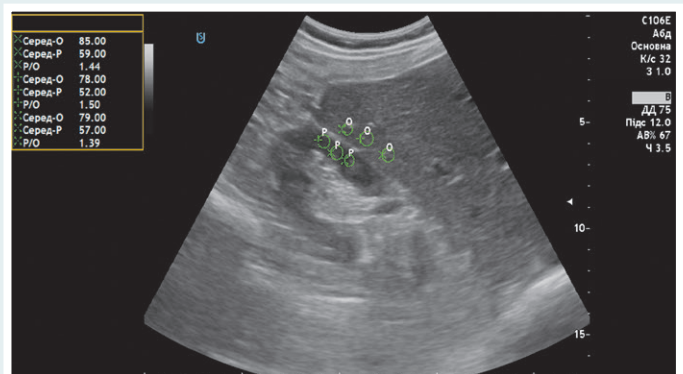


Рис. 7. Сонограма оцінювання ГРІ індексу.

глибші порушення імунорегуляції в 76,2 % хворих на ХГС вказують на персистенцію HCV і, як наслідок, розвиток фіброзу.

У хворих на НАЖХП встановили вірогідне збільшення рівня інсуліну до $17,4 \pm 1,6$ мкОД/мл, у хворих НАСГ – до $21,75 \pm 1,90$ мкОД/мл, у хворих на ХГС – до $22,7 \pm 2,2$ мкОД/мл, у хворих на АХП – до $20,95 \pm 2,4$ мкОД/мл щодо показників групи контролю – $11,80 \pm 1,02$ мкОД/мл. У хворих на НАСГ інсулін позитивно корелював із жорсткістю селезінки ($r = +0,436$, $p < 0,05$) та печінки ($r = +0,357$, $p < 0,05$). У хворих АХП рівень інсуліну корелював зі ступенем фіброзу (за METAVIR) ($r = +0,528$, $p < 0,05$).

У хворих на ХДЗП відбувається порушення цитокінового профілю. Вміст ІЛ-6 вірогідно підвищений у 2,1 раза ($p < 0,05$) у хворих на НАСГ та ХГС, у 2,5 раза ($p < 0,05$) у хворих на ТГ порівняно з контролем. Це вказує на запальний процес і зумовлює розвиток стеатогепатиту та фіброзу у хворих на ХДЗП. Так, у хворих на ХГС встановлено зв'язок між рівнем ІЛ-6 і жорсткістю селезінки ($r = +0,680$, $p < 0,05$), ступенем фіброзу (за METAVIR) ($r = +0,573$, $p < 0,01$).

Концентрація TNF- α вірогідно перевищує контрольні значення при НАСГ (в 11,6 раза, $p < 0,05$), ХГС (у 13,9 раза, $p < 0,05$), АХП (у 9,4 раза, $p < 0,05$) і ТГ (у 9,5 раза, $p < 0,05$). Рівень ІЛ-10 в обстежених хворих статистично не відрізнявся від значень норми. Співвідношення про- та протизапальних цитокінів, коефіцієнт TNF- α /ІЛ-10 зростає в 7,1 раза ($p < 0,05$) у хворих на НАЖХП, у 19,3 раза ($p < 0,05$) у хворих із НАСГ, в 14,4 раза ($p < 0,05$) у хворих на ХГС, у 14,0 раза ($p < 0,05$) у хворих на АХП і в 8,4 раза ($p < 0,05$) у хворих на ТГ порівняно із групою контролю. У хворих встановили кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 і TNF- α : НАЖХП – $r = +0,533$, $p < 0,05$; НАСГ – $r = +0,373$, $p < 0,05$, АХП – $r = +0,534$, $p < 0,05$. У хворих на НАЖХП встановили позитивний зв'язок між рівнем TNF- α та жорсткістю селезінки ($r = +0,601$, $p < 0,01$). Ці дані вказують на наявність взаємозв'язку між прозапальними цитокінами та станом печінки й селезінки.

Обговорення

У результаті дослідження виявили взаємозв'язки не тільки між структурними та функціональними змінами печінки, але й отримали дані щодо змін жорсткості паренхіми селезінки. Еластографію використовують для оцінювання жорсткості паренхіми протягом 11 років. Оскільки хронічне запалення печінки призводить до фіброзу, жорсткість паренхіми зростає. Оцінювання стадії фіброзу необхідне для планування терапії та прогнозування клінічного перебігу. Золотим стандартом визначення стадії фіброзу, стеатозу, активності хронічного процесу печінки є біопсія печінки, але з потенційними ускладненнями, як-от кровотеча та біль [23]. Однак, враховуючи численні дослідження неінвазивних методів діагностики фіброзу, а саме зсувохвильову еластографію печінки, є великий інтерес до розроблення та удосконалення неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки. Нині використовують різні маркери крові для фіброзу печінки (тромбоцити, гіалуронову кислоту, колаген типу IV, індекс співвідно-

шення трансфераз, Fibro Index тощо) [6], але всі вони залежать не тільки від етіології.

За нашими даними, УЗД ОЧП зміни структури печінки у вигляді неоднорідності виявили у 80,8 % хворих на ХДЗП. Неоднорідну структуру паренхіми печінки спостерігають частіше в пацієнтів із ХГС та АХП. Імовірно, це пов'язано з тривалішим часом дії вірусного та алкогольного етіологічного чинника.

Дані, що одержали, показали: зміни показників ГРІ у хворих на ХДЗП не залежали від етіологічного чинника. Не виявили взаємозв'язки між КЗ, ГРІ та показниками імунної системи.

Результати нашого дослідження продемонстрували вірогідне збільшення параметрів жорсткості печінки та селезінки у хворих на АХП. Збільшення жорсткості супроводжувалося підвищенням рівня інсуліну, індексу HOMA-IR, прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та TNF- α), що не виключає поєднання кількох етіологічних факторів розвитку стеатозу та фіброзу печінки.

Відомо, що підвищення рівня TNF- α впродовж тривалого часу пригнічує активність Т-хелперів 1 типу (Тх1), а отже і клітинну імунну відповідь. З одного боку, TNF- α є необхідним для проліферації гепатоцитів і запобігання їхньому апоптозу при регенерації печінки, з іншого, є медіатором гепатотоксичності при бактеріальних, вірусних і токсичних впливах. Найвищі показники TNF- α у хворих на НАСГ, ХГС, АХП, ТГ, які отримали, свідчать про суттєві зміни системи імунної відповіді при захворюванні, оскільки ступінь підвищення вмісту цього цитокіну в сироватці крові корелює з тяжкістю захворювання. Крім того, слід взяти до уваги також рівень патоморфологічної активності та біохімічних перетворень, що відбуваються в організмі в умовах запального процесу в паренхімі печінки. У випадку сприятливого результату концентрація TNF- α знижується, тому дослідження сироваткової концентрації цього цитокіну в динаміці може використовуватися для оцінювання прогнозу в комплексі з іншими показниками [24]. Рівень TNF- α позитивно корелював із жорсткістю селезінки.

У хворих на НАСГ, ХГС і ТГ встановили підвищення рівня ІЛ-6, який, як відомо, є прозапальним медіатором і регулятором росту гепатоцитів. Це вказує на запальний процес і спричиняє розвиток стеатогепатиту та фіброзу у хворих на ХДЗП. Це підтверджується даними фахової літератури: рівень ІЛ-6 у сироватці крові прямо пропорційний їхній концентрації в печінці та показує активність її запалення [19,20]. Виділені запальні цитокіни гепатоцитів активізують зірчасті клітини і, ймовірно, відіграють роль у посиленні фіброгенезу [25]. У хворих на ХГС встановили зв'язок між рівнем ІЛ-6 і жорсткістю селезінки та ступенем фіброзу (за METAVIR).

Рівень ІЛ-6 також позитивно корелював із рівнем TNF- α , що свідчить про їхню спільну участь у запальному процесі у хворих на НАЖХП, НАСГ та АХП.

ІЛ-10 відіграє захисну роль у механізмах ушкодження печінки. У нашому дослідженні підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та TNF- α) у крові хворих на ХДЗП не індукує секрецію протизапальних цитокінів (ІЛ-10), що призводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу та розвитку стеатозу й фіброзу.

Отже, результати виконаного дослідження підтвердили наявність зв'язку між структурними змінами печінки, селезінки та станом клітинної ланки імунітету, маркерами запалення та вуглеводним обміном у хворих на ХДЗП. Прогресування структурних змін печінки та селезінки, а також зростання ступеня стеатозу супроводжується активацією прозапальних цитокінів, виснаженням протизапальної відповіді та зростанням інсулінорезистентності, що ускладнює перебіг ХДЗП.

Висновки

Збільшення ступеня стеатозу та фіброзу печінки у хворих на ХДЗП супроводжується недостатністю клітинної ланки імунітету, активацією прозапальної відповіді (підвищенням рівня TNF- α та ІЛ-6), виснаженням протизапальних факторів (ІЛ-10) на тлі наростання метаболічних порушень (підвищення рівня інсуліну, інсулінорезистентності).

Перспективи подальших досліджень. Важливим науковим напрямом вважаємо визначення нових можливостей діагностики стеатозу та фіброзу печінки для ранньої профілактики й лікування ХДЗП.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках держбюджетної НДР «Вивчити особливості формування і прогресування стеатозу та фіброзу в пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки залежно від етіологічних факторів» № держреєстрації 0115U007179.

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 01.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 15.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 16.05.2019

Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0002-6721-2468

Діденко В. І., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, лікар вищої категорії, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0001-8953-396X

Коненко І. С., науковий співробітник відділу мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0002-7619-699X

Татарчук О. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0002-0672-972X

Сведения об авторах:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Диденко В. И., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач высшей категории, заместитель директора по научной работе, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Коненко И. С., научный сотрудник отдела миниинвазивных эндоскопических вмешательств и инструментальной диагностики, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Татарчук О. М., канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского сектора, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Director of State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Didenko V. I., MD, PhD, Senior Researcher, Doctor of Higher Category, Deputy Director for Scientific Work, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Konenko I. S., Researcher of the Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Tatarchuk O. M., PhD, Senior Researcher of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Список літератури

- [1] Оцінка ефективності застосування есенціальних фосфоліпідів у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Ю. М. Степанов та ін. *Гастроентерологія*. 2016. №1(59). С. 71–76. doi: 10.22141/2308-2097.1.59.2016.74531
- [2] Mauss S., Berg T., Rockstroh J. *Hepatology*. Sydney: Flying Publisher, 2015. 655 p.
- [3] Еналеева Д. Ш., Фазылов В. Х., Созинов А. С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 192 с.
- [4] Зыкин Б. И., Постнова Н. А., Медведев М. Е. Эластография: анатомия метода. *Променева діагностика, променева терапія*. 2012. №2–3. С. 107–113.
- [5] Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography / V. De Ledinghen et al. *Liver Int*. 2012. №32(6). P. 911–918. doi: 10.1111/l.1478-3231.2012.02820.x
- [6] Харченко Н. В., Дычник О. Б., Анохина Г. А. 51-й Международный конгресс EASL: новые горизонты гепатологии. *Здоров'я України*. 2016. №2. С. 16–18.
- [7] Lee S. S., Park S. H. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20. Issue 23. P. 7392–7402. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7392
- [8] Noninvasive assessment of liver fibrosis: key messages for clinicians / G. P. Caviglia et al. *Pol. Arch. Med. Wewn*. 2014. Vol. 124. Issue 6. P. 329–335. doi: 10.20452/pamw.2301
- [9] O'Neill E. K., Cogley J. R., Miller F. H. The ins and outs of liver imaging. *Clin. Liver Dis*. 2015. Vol. 19. Issue 1. P. 99–121. doi: 10.1016/j.cld.2014.09.006
- [10] Practice of percutaneous needle autopsy; a descriptive study reporting experiences from Uganda / J. A. Cox et al. *BMC Clin. Pathol*. 2014. Vol. 14. №1. P. 44. doi: 10.1186/1472-6890-14-44
- [11] Clinical applications of spleen ultrasound elastography – a review / R. Mazur et al. *J Ultrason*. 2018. Vol. 18. P. 37–41. doi: 10.15557/JoU.2018.0006
- [12] Мультиплексный анализ 26 цитокинов, секретируемых клетками крови больных циррозом печени / А. А. Останин и др. *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17. №6. С. 539–552. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-6-539-552>
- [13] Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review / M. Pompili et al. *World J Gastroenterol*. 2013. Vol. 19. Issue 44. P. 7867–7873. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7867
- [14] Сляднев С. А. Медиаторы межклеточных взаимодействий при неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник молодого ученого*. 2015. Т. 10. №3. С. 3–8.
- [15] Імунологічна реактивність у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки / О. М. Татарчук та ін. *Гастроентерологія*. 2018. Т. 52. №4. С. 222–226. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154142>
- [16] Chronic HCV infection and inflammation: clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations / R. Zampino et al. *World J. Hepatol*. 2013. Vol. 5. №10. P. 528–540. doi: 10.4254/wjh.v5.i10.528
- [17] Профіль цитокинів і хемокинів в плазмі крові пацієнтів с хронічним гепатитом С / К. А. Сысоев и др. *Инфекция и иммунитет*. 2013. Т. 3. №1. С. 49–58. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2013-1-49-58>
- [18] Соломенник А. О. Прогностическое значение некоторых иммунологических показателей у больных острым гепатитом С. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2013. Т. 13. №3. С. 273–276.

- [19] Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment / H. Oh, et al. *Clin Mol Hepatol*. 2016. Vol. 22. №3. P. 327–335. doi: 10.3350/cmh.2016.0049
- [20] Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska et al. *Am J Gastroenterol*. 2008. Vol. 103. №6. P. 1372–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01774.x
- [21] The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease / H. Kawaratan et al. *Mediators Inflamm*. 2013. Vol. 2013. P. 49514956. doi: 10.1155/2013/495156
- [22] Novel controlled attenuation parameter (CAP™) for non-invasive assessment of steatosis using FibroScan®: validation in chronic hepatitis C / M. Sasso et al. *J. Viral Hepatitis*. 2011. Vol. 19. Issue 4. P. 224–253. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x
- [23] Патологическая анатомия: нац. рук. / под ред. М. А. Пальцева и др. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1264 с.
- [24] Стан жирно-кислотного спектру крові у дітей із захворюваннями печінки та його зв'язок з показниками цитокінового статусу / О. Г. Шадрін та ін. *Вісник проблем біології та медицини*. 2015. Вип. 1(117). С. 193–198.
- [25] Carter-Kent C., Zein N. N., Feldstein A. E. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am. J. Gastroenterol*. 2008. Vol. 103. №4. P. 1036–1042. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01709.x
- [16] Zampino, R., Marrone, A., Restivo, L., Guerrero, B., Sellitto, A., Rinaldi, L., et al. (2013). Chronic HCV infection and inflammation: clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J. Hepatol*, 5(10), 528–540. doi: 10.4254/wjh.v5.i10.528/
- [17] Sysoev, K. A., Chukhlovina, A. B., Shakhmanov, D. M., Zhdanov, K. V., & Totolian Areg, A. (2013). Profil citokinov i khemokinov v plazme krvi pacientov s khronicheskim gepatitom C [Cytokines and chemokines in the blood plasma of patients with chronic hepatitis C]. *Infekciya i immunitet*, 3(1), 49–58. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2013-1-49-58> [in Russian].
- [18] Solomennyyk, A. O. (2013). Prognosticheskoe znachenie nekotorykh immunologicheskikh pokazatelej u bol'nykh ostrym gepatitom C [Prognostic value of some immunological indices in patients with acute hepatitis C]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*, 3(13), 273–276. [in Russian].
- [19] Oh, H., Jun, D. W., Saeed, W. K., & Nguyen, M. H. (2016). Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol*, 22(3), 327–335. doi: 10.3350/cmh.2016.0049
- [20] Wieckowska, A., Papouchado, B. G., Li, Z., Lopez, R., Zein, N. N., & Feldstein, A. E. (2008). Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 103(6), 1372–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01774.x
- [21] Kawaratan, H., Tsujimoto, T., Douhara, A., Takaya, H., Moriya, K., Namisaki, T., et al. (2013). The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. *Mediators Inflamm*, 2013, 49514956. doi: 10.1155/2013/495156
- [22] Sasso, M., Tengher-Barna, I., Zioli, M., Miette, V., Fournier, C., Sandrin, L., et al. (2011). Novel controlled attenuation parameter (CAP™) for non-invasive assessment of steatosis using FibroScan®: validation in chronic hepatitis C. *J. Viral Hepatitis*, 19(4), 224–253. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x
- [23] Paltsev, M. A., Kakturskij, L. M., & Zajrjatyants, O. V. (Eds.) (2011). *Patologicheskaya anatomia [Pathological anatomy]*. Moscow: GEOTAP-Media. [in Russian]
- [24] Shadrin, O. G., Chernega, N. F., Marushko, R. V., & Bruzgina, T. S. (2015). Stan zhyrno-kyslotnoho spektru krvi u ditej iz zakhvoriuvanniakh pechinky ta yoho zviazok z pokaznykamy tsytokinovoho statusu [The Condition of Fatty Acid Spectrum in the Serum of the Children with Liver Diseases and its Correlation with Cytokine Status Indices]. *Visnyk problem biologii ta medytsyny*, 1(117), 193–198. [in Ukrainian].
- [25] Carter-Kent, C., Zein, N. N., & Feldstein, A. E. (2008). Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am. J. Gastroenterol*, 103(4), 1036–1042. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01709.x

References