

УДК 616.36-018-006.327-036.1-07:612.393
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11295

В. І. Діденко, І. А. Кленіна, О. М. Татарчук, І. С. Коненко, О. П. Петішко

ДУ «Інститут гастроентерології національної академії медичних наук України», м. Дніпро

ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ДИФУЗНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗУ

Діагностичні маркери прогресування фіброзних змін печінки у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки алкогольного генезу

В. І. Діденко, І. А. Кленіна, О. М. Татарчук,
І. С. Коненко, О. П. Петішко

ДУ «Інститут гастроентерології національної академії медичних наук України», м. Дніпро

Резюме. На сьогодні появу фіброзу вважають найважливішою гістологічною зміною, яка визначає подальший перебіг хронічних дифузних захворювань печінки алкогольної етіології. Тому в клінічній практиці потрібні неінвазивні або малоінвазивні маркери, які б володіли високою точністю щодо оцінки фіброзних змін печінки.

Мета дослідження – визначити діагностичну цінність показників цитокінового профілю та біохімічних маркерів для стратифікації вираження фіброзу печінки у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки алкогольного генезу.

Матеріали і методи. Обстежено 29 пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки алкогольного генезу. Усім хворим проводили зсувнохвильову еластографію, за результатами якої у 7 пацієнтів був відсутній фіброз печінки (F0), у 13 хворих діагностовано помірний фіброз (F1-F2) та у 9 пацієнтів спостерігали виражений фіброз печінки (F3-F4). У сироватці крові усіх хворих оцінювали рівень інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10, фактора некрозу пухлин- α , гідроксипроліну вільного, гідроксипроліну білковозв'язувального та глікозаміногліканів.

Результати. Встановлено, що жорсткість паренхіми печінки у хворих без фіброзу склала 4,3 кПа (4,1; 4,56), при помірному фіброзі – 6,9 кПа (6,0; 7,6), при вираженому фіброзі – 15,8 кПа (9,7; 20,3). Прогресування фіброзних змін печінки супроводжувалося вірогідним збільшенням рівня інтерлейкіну-6 у 3 рази ($p < 0,05$) та фактора некрозу пухлин- α – у 3,6 рази ($p < 0,05$) порівняно з хворими без фіброзних змін. У 100,0 % пацієнтів із вираженим фіброзом печінки виявлено активацію синтезу колагену, про що свідчило підвищення у них вмісту в сироватці крові гідроксипроліну білковозв'язувального у 2 рази ($p < 0,01$), порівняно з хворими без фіброзу, та у 1,5 рази ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з помірним фіброзом печінки.

Висновки. Діагностично значущими маркерами вираженого фіброзу печінки у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки алкогольного генезу визначено

Diagnostic markers of progression of fibrous liver changes in patients with chronic diffuse liver diseases of alcoholic genesis

V. I. Didenko, I. A. Klenina, O. M. Tatarchuk,
I. S. Konenko, O. P. Petishko

Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dnipro

e-mail: petishko_oksana@i.ua

Summary. Today, the appearance of fibrosis is considered the most important histological change that determines the further course of chronic diffuse liver diseases of alcoholic etiology. Therefore, in clinical practice, non-invasive or minimally invasive markers are needed that would have high accuracy in assessing liver fibrosis.

The aim of the study – to determine the diagnostic value of cytokine profile indices and biochemical markers for stratification of the severity of liver fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases of alcoholic genesis.

Materials and Methods. 29 patients with chronic diffuse liver diseases of alcoholic genesis were examined. All patients underwent shear wave elastography, according to the results of which 7 patients had no liver fibrosis (F0), 13 patients were diagnosed with moderate fibrosis (F1-F2), and 9 patients had severe liver fibrosis (F3-F4). The serum levels of interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor- α , free hydroxyproline, protein-bound hydroxyproline and glycosaminoglycans were assessed in the blood serum of all patients.

Results. It was found that the stiffness of the liver parenchyma in patients without fibrosis was 4.3 kPa (4.1; 4.56), with moderate fibrosis – 6.9 kPa (6.0; 7.6), with severe fibrosis – 15.8 kPa (9.7; 20.3). The progression of fibrotic changes in the liver was accompanied by a significant increase in the level of interleukin-6 by 3 times ($p < 0.05$) and tumor necrosis factor by 3.6 times ($p < 0.05$) compared with patients without fibrotic changes. In 100.0 % of patients with severe hepatic fibrosis, activation of collagen synthesis was revealed, as evidenced by an increase in the content of protein-bound hydroxyproline in blood serum by 2 times ($p < 0.01$) compared with patients without fibrosis and by 1.5 times ($p < 0.05$) compared with patients with moderate liver fibrosis.

Conclusions. Diagnostically significant markers of pronounced liver fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases of alcoholic genesis are tumor necrosis

©В. І. Діденко та ін., 2020

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

3(5), 2020

рівень фактора некрозу пухлин- α понад 2,1 пг/мл (чутливість – 81,8 %, специфічність – 75,0 %) та вміст гідроксипроліну білковозв'язувального понад 260,5 мкмоль/л (чутливість – 85,7 %, специфічність – 72,7 %).

Ключові слова: хронічні дифузні захворювання печінки алкогольного генезу; цитокіни; біохімічні маркери фіброзу; діагностична цінність.

ВСТУП

Останнім часом відзначається світова тенденція збільшення хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП), які займають значну частину смертності населення [1]. При цьому ураження печінки починається зі стеатозу без виражених клінічних змін, потім розвивається стеатогепатоз, стеатогепатит та цироз печінки [2]. Близько 80 % випадків цирозу печінки в індустріальних країнах прямо або побічно зумовлені алкоголем. Вживання алкогольних напоїв у дозі, еквівалентній 40–80 г етанолу на добу, протягом 10–12 років призводить до розвитку алкогольної хвороби печінки, майже всі клінічні форми якої супроводжуються розвитком фіброзу печінки [3].

У відповідь на вплив алкоголю і його метаболітів вивільняється цілий каскад цитокінів, що запускають процеси запалення, фіброгенезу і фібролізу, що призводить до надмірного накопичення позаклітинного колагену [4]. До основних цитокінів, які беруть участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу, відносяться інтерлейкін-6 (IL6) та фактор некрозу пухлин- α (TNF α). Вони стимулюють утворення гострофазних білків гепатоцитами, збільшують експресію прозапальних цитокінів у макрофагах, викликають інфільтрацію нейтрофілами печінки [5, 6].

Відомо, що при фіброзі печінки відбувається посилений розпад вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини – глікозаміногліканів, підвищення їх вмісту свідчить про активність запального процесу, тривалість якого призводить до деструкції тканин печінки. Біохімічними маркерами оцінки фіброзу тканини деякі дослідники вважають концентрацію гідроксипроліну білковозв'язувального та вільного гідроксипроліну в сироватці крові [7, 8]. Дослідження змін концентрації цих показників дає важливу інформацію про біохімічні та патологічні процеси фіброзу органа. Підвищення рівня гідроксипроліну білковозв'язувального свідчить про посилений синтез, утворення молодого незрілого колагену, вільного гідроксипроліну – показник деградації колагену [9]. Разом з тим, багатогранні патомеханізми процесу фіброзування на сьогодні залишаються до кінця невідомі.

На даний час появу фіброзу вважають найважливішою гістологічною зміною, яка визначає подальший перебіг захворювання [10]. Протягом

factor- α levels over 2.1 pg/ml (sensitivity 81.8 %, specificity 75.0 %) and protein-bound hydroxyproline level over 260.5 μ mol/l (sensitivity 85.7 %, specificity 72.7 %).

Key words: chronic diffuse liver diseases of alcoholic genesis; cytokines; biochemical markers of fibrosis; diagnostic value.

останніх 30 років було досягнуто значного прогресу у вивченні та лікуванні патології печінки, проте на сьогодні кількість хворих із фіброзом печінки в Європі не тільки не зменшується, але й невпинно зростає [11]. Крім того, діагностика стадії фіброзу – один із шляхів вирішення завдання запобігання розвитку незворотних, небезпечних ускладнень ХДЗП.

У сучасній гепатології золотим стандартом діагностики ступеня фіброзу печінки є пункційна біопсія печінки, однак метод має низку обмежень, зумовлених високою вартістю і ризиком розвитку ускладнень. Разом з тим, еволюція методів УЗД в останні роки привела до виникнення нових шляхів візуалізації ранніх змін і кількісної оцінки фіброзу печінки. Проте щодо використання зсувнохвильової еластографії при алкогольній хворобі печінки існує єдине дослідження, в якому значний фіброз та цироз були діагностовані при порогових значеннях 10,2 кПа та 16,4 кПа відповідно, а на жорсткість печінки більше впливало алкогольноіндуковане ураження холангіоцитів, а не продовження вживання алкоголю [12]. До того ж проведення зсувнохвильової еластографії обмежено через відсутність у лікувальних закладах України достатньої кількості сучасного ультразвукового обладнання.

Тому не викликає сумнівів той факт, що в клінічній практиці потрібні неінвазивні або малоінвазивні маркери, які б володіли високою точністю щодо оцінки фіброзних змін печінки у хворих на ХДЗП алкогольного генезу.

Метою дослідження було визначити діагностичну цінність показників цитокінового профілю та біохімічних маркерів для стратифікації вираження фіброзу печінки у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки алкогольного генезу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 29 хворих на ХДЗП алкогольного генезу віком від 23 до 56 років (медіана склала 38,5 року), серед яких було 11 жінок (37,9 %) та 19 чоловіків (62,1%).

Усім хворим проводили зсувнохвильову еластографію на апараті «Soneus» P7 (Харків, Україна). Для оцінки стадії фіброзу використовували порогові значення G. Ferraioli [13], згідно з якими у 7 пацієнтів був відсутній фіброз печінки (F0), у 13

хворих діагностовано помірний фіброз (F1–F2) та у 9 пацієнтів спостерігали виражений фіброз печінки (F3–F4).

Рівень цитокінів IL6, IL10, TNF α в сироватці крові визначали імуноферментним методом за принципом ELISA. Дослідження проводили відповідно до інструкцій набору реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» (Росія). У сироватці крові усім хворим оцінювали вміст гідроксипроліну вільного (ГПв), гідроксипроліну білковозв'язувального (ГПб/з) та глікозаміногліканів (ГАГ). Контрольну групу склали 20 практично здорових людей.

Статистичний аналіз отриманих даних виконували за допомогою пакета програмного забезпечення MedCalc Statistical Software 11.5.0, що включав розрахунок медіани (Me), нижнього та верхнього квартилів (Q25; Q75). Порівняння показників здійснювали за допомогою непараметричних критеріїв. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче, ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз виконували з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Визначення діагностичної цінності показників проводили за допомогою ROC-аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

За даними зсувнохвильової еластографії показники жорсткості паренхіми печінки збільшувалися з прогресуванням фіброзної трансформації печінки. Так, у хворих без фіброзу медіана склала 4,3 кПа (4,1; 4,56), при помірному фіброзі – 6,9 кПа (6,0; 7,6), при вираженому фіброзі – 15,8 кПа (9,7; 20,3). За результатами тесту Краскела – Уолліса вірогідність різниці жорсткості паренхіми печінки була меншою за 0,001.

Оцінка стану прозапальних цитокінів при ХДЗП алкогольного генезу показала, що медіана IL6 у пацієнтів із вираженим фіброзом печінки була вище в 2 рази ($p < 0,05$), порівняно з контрольною групою, та в 3 рази ($p < 0,05$) порівняно з хворими без фіброзних змін (табл. 1). Уміст даного цитокіну за U-критерієм Манна – Уїтні не мав вірогідної різниці, порівняно з пацієнтами із помірним фіброзом печінки, хоча медіанні значення різнилися у 1,6 раза.

Крім того, у міру прогресування фіброзної трансформації в печінці спостерігалось вірогідне підвищення концентрації TNF α , а саме, рівень цього цитокіну був в 5,8 раза ($p < 0,05$) вищим, порівняно з контрольною групою, у 3,6 раза ($p < 0,05$), порівняно з хворими без фіброзних змін, та в 2 рази ($p < 0,05$) – порівняно з пацієнтами з помірним фіброзом печінки. За результатами тесту Краскела – Уолліса вірогідність різниці рівня TNF α між групами склала 0,036.

Водночас, вміст IL10 у хворих із помірним фіброзом печінки був вірогідно знижений, в 2 рази ($p < 0,05$), порівняно з контрольною групою, та в 1,3 раза ($p > 0,05$), порівняно з пацієнтами без фіброзної трансформації, проте не визначено вірогідної різниці медіани протизапального цитокіну IL10 у міру прогресування фіброзних змін печінки.

Аналіз процесів анаболізму та катаболізму компонентів позаклітинного матриксу показав, що рівень продуктів розпаду сполучної тканини (ГПв) поступово підвищувався в міру прогресування фіброзних змін печінки (табл. 2), однак не мав вірогідної різниці у пацієнтів із помірним та вираженим фіброзом за U-критерієм Манна – Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні.

Поряд з цим, у 100,0 % хворих із вираженим фіброзом печінки виявлено активацію синтезу колагену, про що свідчило підвищення у них вмісту в сироватці крові ГПб/з в 2 рази ($p < 0,01$), порівняно з хворими без фіброзу, та у 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з помірним фіброзом печінки.

До того ж із більш вираженими фіброзними змінами асоціюється і підвищення активності запального процесу в печінці, що підтверджується збільшенням рівня ГАГ. Проте вірогідна різниця ГАГ встановлена лише між групою пацієнтів із вираженим фіброзом печінки та хворими без фіброзної її трансформації: медіани склали 4,8 ммоль/л проти 2,9 ммоль/л ($p < 0,05$ за U-критерієм Манна – Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні).

За результатами кореляційного аналізу у хворих на ХДЗП алкогольного генезу було встановлено прямий сильний зв'язок між жорсткістю

Таблиця 1. Показники цитокінового статусу в пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки алкогольного генезу залежно від прогресування фіброзних змін, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниця виміру	Контрольна група (n=20)	Пацієнти без фіброзу (n=7)	Пацієнти з помірним фіброзом (n=13)	Пацієнти з вираженим фіброзом (n=9)
IL6, пг/мл	2,4 (0,2; 5,2)	1,7 (0,5; 4,4)	3,1 (2,0; 7,4)	5,1 (3,2; 8,7)* #
IL10, пг/мл	7,6 (4,3; 13,9)	4,8 (2,2; 6,1)*	3,6 (2,6; 4,6)*	2,9 (0,4; 3,8)* #
TNF α , пг/мл	0,5 (0,1; 3,8)	1,2 (0,8; 1,7)*	1,6 (1,1; 2,4)*	2,9 (2,2; 4,8)* # §

Примітки: 1) * – вірогідна різниця показників порівняно з контрольною групою за U-критерієм Манна – Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні, $p < 0,05$;

2) # – вірогідна різниця показників порівняно з хворими без фіброзу за U-критерієм Манна – Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні, $p < 0,05$;

3) § – вірогідна різниця показників порівняно з хворими із помірним фіброзом печінки за U-критерієм Манна – Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Біохімічні показники сироватки крові у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки алкогольного генезу залежно від прогресування фіброзних змін, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниця виміру	Контрольна група (n=20)	Пацієнти без фіброзу (n=7)	Пацієнти з помірним фіброзом (n=13)	Пацієнти з вираженим фіброзом (n=9)
ГПв, мкмоль/л	7,9 (5,6; 8,5)	7,7 (4,7; 8,4)	8,8 (5,1; 13,6)	10,3* # (6,9; 17,8)
ГПб/з, мкмоль/л	132,3 (116,7; 149,1)	162,8 (137,2; 281,4)	217,1* # (176,4; 354,8)	337,6* # ^s (267,7; 374,6)
ГАГ, ммоль/л	2,7 (1,9; 3,1)	2,9 (1,8; 4,7)	3,9* (3,5; 5,5)	4,8* # (4,3; 6,4)

Примітки: 1) * – вірогідна різниця показників порівняно з контрольною групою за U-критерієм Манна – Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні, p<0,05;

2) # – вірогідна різниця показників порівняно з хворими без фіброзу за U-критерієм Манна – Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні, p<0,05;

3. ^s – вірогідна різниця показників порівняно з хворими з помірним фіброзом печінки за U-критерієм Манна – Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні, p<0,05.

паренхіми печінки та вмістом TNFα у сироватці крові (r=0,73; p<0,01), а також з рівнем ГПб/з (r=0,71; p<0,01), що спонукало нас до виконання регресійного аналізу щодо визначених маркерів оцінки прогресування фіброзних змін печінки.

Проведення ROC-аналізу (рис.) дозволило встановити хорошу якість діагностичної моделі рівня TNFα для оцінки прогресування фіброзної трансформації печінки у хворих на ХДЗП алкогольного генезу, так як площа під ROC-кривою дорівнювала 0,759 (95 % ДІ 0,556–0,901). Порогове значення TNFα, за яким у пацієнта можна діагностувати виражений фіброз печінки, складало понад 2,1 пг/мл. Чутливість та специфічність відповідно склали 81,8 та 75,0 %. Враховуючи, що отриманий показник площі під ROC-кривою відрізняється від нульової гіпотези (p=0,015), то побудований інтервал відповідає вимогам корисних діагностичних критеріїв.

Для диференційної діагностики вираженого фіброзу печінки оптимальним порогом класифікації, що забезпечує максимум чутливості та специфічності маркера, виявилось значення ГПб/з

понад 260,5 мкмоль/л (чутливість – 85,7 %, специфічність – 72,7 %). Площа під ROC-кривою, яка становить 0,786 (95 % ДІ 0,594–0,915; p=0,0006), вказує на хорошу якість даного діагностичного маркера.

Отже, за літературними даними, підвищений рівень прозапальних цитокінів у крові хворих не індукує секрецію протизапальних цитокінів, що приводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу та поглиблення структурних змін печінки [5]. В нашому дослідженні показано, що прогресування фіброзних змін печінки у хворих на ХДЗП алкогольного генезу також супроводжується дисбалансом прозапальних та протизапальних цитокінів, а рівень TNFα є діагностично значущим маркером вираженого фіброзу печінки. Аналіз рівня біохімічних маркерів фіброзу показав переважання синтезу колагену над його деградацією при алкогольному ураженні печінки, що співпадає з даними, отриманими раніше [8, 9]. При цьому саме оцінка вмісту ГПб/з дозволяє сформулювати групу ризику вираженого фіброзу печінки алкогольної етіології.

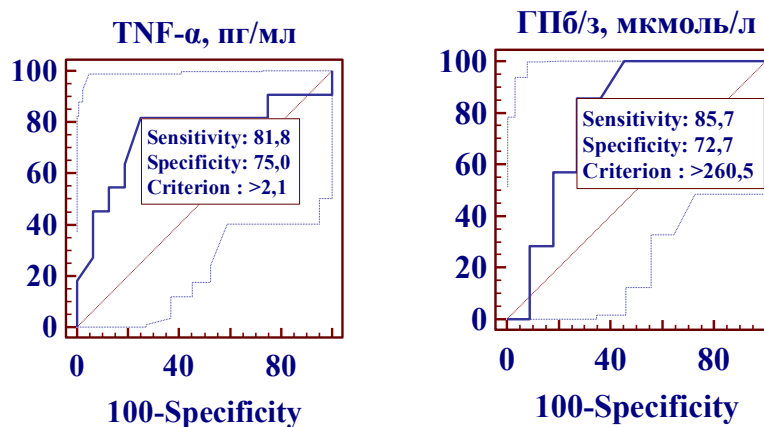


Рис. ROC-криві щодо визначення діагностичної цінності рівня TNFα та ГПб/з для оцінки вираженого фіброзу печінки у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки алкогольного генезу.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що жорсткість паренхіми печінки за даними зсувнохвильової еластографії у хворих на ХДЗП алкогольного генезу з вираженим фіброзом вірогідно перевищувала (в 3,7 раза) медіанні значення в групі пацієнтів без фіброзу ($p < 0,05$) та у 2,3 раза – у хворих із помірним фіброзом печінки ($p < 0,05$).

2. Прогресування фіброзних змін печінки при алкогольному її ураженні супроводжувалося віро-

гідним збільшенням рівня прозапальних цитокінів з одночасним зменшенням рівня протизапальних цитокінів, а також дисбалансом рівнів продуктів синтезу та розпаду сполучної тканини.

3. Діагностично значущими маркерами вираженого фіброзу печінки у хворих на ХДЗП алкогольного генезу є рівень TNF α понад 2,1 пг/мл (чутливість – 81,8 %, специфічність – 75,0 %) та вміст ГПб/з понад 260,5 мкмоль/л (чутливість – 85,7 %, специфічність – 72,7 %).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease / A. Srivastava, R. Gailer, S. Tanwar [et al.] // *J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 71(2). – P. 371–378.

2. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future / A. R Araujo, N. Rosso, G. Bedogni [et al.] // *Liver Int.* – 2018. – Vol. 38, Sup. 1. – P. 47–51.

3. ACG Clinical guideline: alcoholic liver disease / A. K. Singal, R. Bataller, J. Ahn [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113. – P. 175–194

4. Mannaa F. A. Physiological potential of cytokines and liver damages / F. A. Mannaa, K. G. Abdel-Wahhab // *Hepatoma Res.* – 2016. – No. 2. – P. 131–143.

5. Niederreiter L. Cytokines and fatty liver diseases / L. Niederreiter, H. Til // *Liver Research.* – 2018. – Vol. 2(1). – P. 14–20.

6. Мультиплексный анализ 26 цитокинов, секретируемых клетками крови больных циррозом печени / А. А. Останин, Н. М. Старостина, И. В. Меледина [и др.] // *Медицинская иммунология.* – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 539–552.

7. Frommer K. W. Free fatty acids: potential proinflammatory mediators in rheumatic diseases / K. W. Frommer, A. Schäffler, S. Rehart // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2015. – Vol. 74 (1). – P. 303–310.

8. Зв'язок імунологічних та біохімічних показників у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки за-

лежно від етіологічних факторів розвитку стеатозу і фіброзу печінки / В. І. Діденко, І. А. Кленіна, О. М. Татарчук, О. П. Петішко // *Гастроентерологія.* – 2019. – Т. 53, № 2. – С. 115–122.

9. Роль біохімічних та гемодинамічних показників в оцінці прогресування фіброзу печінки різного походження / Ю. М. Степанов, В. І. Діденко, І. С. Коненко [та ін.] // *Сучасна гастроентерологія.* – 2019. – № 5. – С. 5–13.

10. Травенко Е. Н. Диагностика фиброза при алкогольном поражении печени / Е. Н. Травенко, В. А. Порошенко // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2019. – № 26(4). – С. 76–83.

11. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: a population-based study / L. Caballería, G. Pera, I. Arteaga [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16 (7). – P. 1138–1145.

12. Van Beers B. E. New imaging techniques for liver diseases / B. E. Van Beers, J. L. Daire, P. Garteiser // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 62 (3). – P. 690–700.

13. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis / M. Thiele, S. Detlefsen, L. Sevelsted Moller [et al.] // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 150 (1). – P. 123–133.

14. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study / G. Ferraioli, C. Tinelli, B. Dal Bello [et al.] // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 56 (6). – P. 2125–2133.

REFERENCES

1. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2019;71(2): 371-8. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.033.

2. Araujo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:47-51. Doi:10.1111/liv.13643.

3. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2): 175-94. DOI:10.1038/ajg.2017.469.

4. Mannaa FA, Abdel-Wahhab KG. Physiological potential of cytokines and liver damages. *Hepatoma Res.* 2016;2: 131-43. DOI: 10.20517/2394-5079.2015.58.

5. Niederreiter L, Til H. Cytokines and fatty liver diseases. *Liver Research.* 2018;2(1): 14-20. DOI: 10.1016/j.livres.2018.03.003.

6. Ostanin AA, Starostina NM, Meledina IV, Shipunov MV, Leplina OYu, Shevela EY, et al. [A multiplex assay of 26 cytokines secreted by blood cells of patients with liver cirrhosis]. *Meditsinskaya immunologiya.* 2015;17(6): 539-52. DOI:10.15789/1563-0625-2015-6-539-552. Russian.

7. Frommer KW, Schäffler A, Rehart S. Free fatty acids: potential proinflammatory mediators in rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(1): 303-10. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203755.

8. Didenko VI, Klenina IA, Tatarchuk OM, Petishko OP. [Correlation of immunological and biochemical indicators in patients with chronic diffuse liver diseases depending on the etiological factors of steatosis and

liver fibrosis]. *Gastroenterologiya*. 2019;53(2): 115-22. DOI: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168985. Ukrainian.

9. Stepanov YuM, Didenko VI, Konenko IS, Klenina IA, Yagmur VB, Petishko OP. [Role of biochemical and hemodynamic indicators in assessing the progression of liver fibrosis of various origins]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2019;5: 5-13. DOI:10.30978/MG-2019-5-5. Ukrainian.

10. Travenko EN, Porodenko VA. [Diagnostics of fibrosis in alcoholic liver damage]. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2019;26(4): 76-83. Available from: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-76-83>. Russian.

11. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7): 1138-45. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.048.

12. Van Beers BE, Daire JL, Garteiser P. New imaging techniques for liver diseases. *J Hepatol*. 2015;62(3): 690-700. DOI:10.1016/j.jhep.2014.10.014.

13. Thiele M., Detlefsen S., Sevelsted Moller L. Madsen BS, Fuglsang Hansen J, Fialla AD, Trebicka J, et al. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(1): 123-33. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.040.

14. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatology*. 2012;56(6): 2125-33. DOI:10.1002/hep.25936.

Отримано 05.07.20