МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПРОКОПЧУК ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.36-002.17-02:618.19-006.6-085.277.4-06:616-056.52

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ФІБРОЗУВАННЯ ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З НОРМАЛЬНОЮ І НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

222 «Медицина»
22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____О. В. Прокопчук

Науковий керівник – **Господарський Ігор Ярославович**, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Прокопчук О.В. Особливості фіброзування печінки після хіміотерапії у пацієнтів з нормальною і надлишковою масою тіла. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

У дисертації наведено комплексне дослідження явища фіброзу печінки у пацієнтів після хіміотерапії з нормальною та надлишковою масою тіла.

Дисертаційна робота націлена на поглиблене вивчення, розуміння виникнення, перебігу та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла, що пройшли курс хіміотерапії внаслідок основного захворювання (раку молочної залози). Оскільки фіброз печінки є складною проблемою сьогодення, дисертація присвячена вдосконаленню діагностичного процесу та лікувальної тактики не лише на третинній ланці, але й у лікувальних закладах первинної ланки медичної допомоги з метою розкриття ключових факторів, що впливають на його розвиток у даній популяції пацієнтів.

У дослідженні прийняло участь 123 пацієнтки з нормальною та підвищеною масою тіла, що отримували комплексну поліхіміотерапію (ПХТ) у зв'язку з основним діагнозом – рак молочної залози.

Дослідження складалось з двох основних етапів. Перший етап представляв собою ознайомлення пацієнтів з усіма аспектами та засадами дослідження та обстеження пацієнтів. Вперше пацієнтки обстежувались в період проходження поліхіміотерапії (загальноклінічне обстеження;

лабораторні методи обстеження; імуноферментні методи – ТФР B_1, колаген 4 типу; еластографія зі стеатометрією, УЗД, розрахунок показників FIB-4 та FibroTest). Повторно пацієнтки обстежувались через 1 місяць по її закінченню з наступним призначенням медикаментозної терапії (МТ) та немедикаментозної терапії (НМТ). ІІ етап дослідження являв собою проведення лікування пацієнтів з фіброзом печінки на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння під час якого пацієнти обстежувались через 1 місяць та через 3 місяці після отримання НМТ/МТ. Усім обстежуваним першочергово рекомендували НМТ (пропаганда формування та підтримання здорового способу життя з відповідними модифікаціями з метою зниження маси тіла до 10% від вихідних даних). МТ полягала у призначенні препаратів урсодезоксихолевої кислоти в дозі 15 мг/кг маси тіла на один прийом перед сном та вітаміну Е у дозі 400 МО на добу.

На І етапі дослідження відмічено, що у всіх групах були присутні пацієнтки з підвищеною МТ та ожирінням, окрім групи без ознак медикаментозно-індукованого ураження печінки (МІУП), до якої ввійшли репрезентери з нормальною та надлишковою масою тіла. Встановлено, що зі збільшенням МТ стан печінки погіршувався. Прийом стандартних схем протипухлинної терапії зумовив виражений вплив на печінку в обстежених нами пацієнток. Він характеризувався клінічно наявністю астеновегетативного синдрому у 45,53 % (n=56), при цьому диспепсичний синдром був присутній у 25,8 % (n=32) пацієнток, виражений мінімально. Виявлено, що при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ) та показників індексу талія-стегно (ІТС) достовірно збільшувалась кількість проявів відчуття важкості у правому підребер'ї ($r=0,47$, $p<0,05$; $r=0,54$, $p<0,05$) та випадки гепатомегалії ($r=0,58$, $p<0,05$; $r=0,59$, $p<0,05$). Констатовано, що наявність астеновегетативного синдрому може бути обумовленим синдромом ендотоксикозу, що імовірно виник унаслідок виснаження ферментної системи, накопичення продуктів катаболізму білків, недоокислених

продуктів ліпідного та вуглеводного обміну у системному кровообігу, і недостатньою функцією печінки. У свою чергу больовий синдром у пацієнтів виникає переважно через гепатомегалію, яка призводить до розтягнення капсули печінки.

При аналізі ферментного спектру крові виявлено лабораторні зміни, що засвідчували порушення функції печінки – з прогресуванням процесу показники печінкових проб збільшувались більше аніж вдвічі верхньої межі норми, що свідчить на користь медикаментозно-індукованого генезу ураження печінки. У пацієнток з високим ІМТ виявляли більш виражені зміни, які свідчили про глибші ураження печінки. Однією з причин цього може бути передіснуюча метаболічно асоційована жирова хвороба печінки з безсимптомним перебігом. Нами виявлені такі закономірності щодо цього процесу: показники ферментативної активності АлАТ та АсАТ достовірно залежали від рівня ІМТ ($r=0,56$, $p<0,05$; $r=0,57$, $p<0,05$). Ймовірно, що незаперечним етіологічним фактором прогресування фіброзу печінки у пацієнток пролікованих з приводу раку молочної залози є порушення ліпідного обміну. Таким чином встановлено взаємозв'язок між ІМТ і вмістом ХС ЛПДНЩ, ТГ (відповідно $r=0,884$, $p<0,05$ і $r=0,751$, $p<0,05$), а також зворотню залежність з ХС ЛПВЩ ($r=-0,636$, $p<0,05$). Вміст ТГ корелював зі ступенем стеатозу печінки ($r=0,614$, $p<0,05$).

Верифікуючи стадію фіброзного процесу у печінці за допомогою методу еластографії виявлено, що збільшення маси тіла чітко корелює з стадією фіброзу ($r=0,59$, $p<0,05$), при цьому з погіршенням щільності печінкової тканини достовірно зростали показники активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ відповідно $r=0,825$, $p<0,05$ та $r=0,812$, $p<0,05$). У такий же спосіб в ліпідограмі виявлено прямий кореляційний зв'язок ХС ЛПДНЩ з еластографічною щільністю печінкової тканини ($r=0,732$, $p<0,05$) та зворотній зв'язок з ХС ЛПВЩ ($r=-0,491$, $p<0,05$) та рівнем тромбоцитів при погіршенні показників жорсткості печінки ($r=-0,828$, $p<0,05$).

Встановлено, що зі збільшенням показників ІМТ показники індексу FIB-4 та FibroTest також змінюються з аналогічною тенденцією. При цьому індекси корелювали з даними заключень еластографії та непрямими маркерами цитолізу (АсАТ, АлАТ). Отримані результати підтверджують вплив підвищеної маси тіла та ожиріння на пришвидшене формування фібротичних змін у печінці.

У результаті аналізу рівня прямих маркерів фіброзу TGF-β_1 та Col-4 в залежності від показників ІМТ встановлено, що зі збільшенням останнього рівень TGF-β_1 та Col-4 також зростає. Виявлено, що зростання рівнів показників TGF-β_1 та COL-4 корелює з вищими стадіями фіброзу відповідно до середніх значень Fibrotest та індексу FIB-4 ($r=0,720$, $p<0,05$ та $r=0,716$, $p<0,05$) та ($r=0,771$, $p<0,05$ та $r=0,799$, $p<0,05$). Вірогідно, це підтверджує активацію зірчастих клітин з подальшим розвитком некротично-запального фіброзу шляхом ініціювання експресії колагену 4ого типу, що можна розглядати як вірогідний маркер прогресування процесів фіброзування.

Аналіз неінвазивних лабораторних індексів верифікації фіброзу печінки FIB-4 та FibroTest свідчить про взаємодоповнюючу роль цих тестів – дані індексів корелюють із показником щільності печінки за даними pSWE-еластографії ($r=0,709$, $p<0,05$; $r=0,81$, $p<0,05$; $r=0,610$, $p<0,05$). Послідовне застосовування цих діагностичних методів (від простіших і дешевших – до складніших і дорожчих) для скринінгу на наявність тяжкого фіброзу печінки у пацієнтів, що отримали цитостатичну терапію з приводу раку молочної залози, дозволяє ефективно верифікувати наявність і тяжкість фіброзу, послідовно зменшуючи відсоток пацієнтів з невизначенним результатом (64,52 % для індексу FIB-4, 28,22 % для Fibrotest, 4,83 % для pSWE-еластографії).

На ІІ етапі дослідження встановлено, що модифікація способу життя у пацієнтів групи НМТ зумовила незначне покращення клінічної картини та результатів лабораторних методів обстежень, проте не змогла забезпечити

таких результатів, які б могли свідчити на користь регресу фіброзу. На основі ретельно проведеного аналізу динаміки клінічних проявів, показників ферментного спектру крові, а також динаміки показників інструментальних методів обстеження встановлено, що додаткове призначення УДХК у дозі 15 мг/кг на добу і вітаміну Е у дозі 400 МО на добу сприяло у пацієнтів групи МТ сприяло зменшенню клінічних проявів хвороби та показників жорсткості печінкової паренхіми за даними еластографії хвилі зсуву (на 17,9 %). Включення даних препаратів у схему лікування сприяло нормалізації активності непрямих маркерів фіброзу печінки АлАТ та АсАТ, рівня ЗХС, а також, поступовій нормалізації прямих маркерів COL-4 та TGF-β_1 за даними динамічного спостереження. Отже, запропонований спосіб оптимізації лікування у значної частини пацієнтів дозволяє не лише зменшити ступінь ехогенності печінки, але і сповільнити темпи фіброзування печінки та сприяє регресу фіброзу печінки, зокрема переходу стадії F2 у F1.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено особливості клінічного перебігу фіброзу індукованого поліхіміотерапією з приводу раку молочної залози у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла.

Доведено, що незаперечним етіологічним фактором прогресування фіброзу індукованого цитостатичною терапією у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла є порушення ліпідного обміну, які корелюють з масою тіла, стеатозом та стадіями фіброзу.

Вперше використані прямі і непрямі маркери фіброзу печінки, а також методика pSWE еластографії для визначення стадій фіброзу залежно від маси тіла у групі пацієнтів, що отримали хіміотерапію з приводу раку молочної залози.

Вперше виявлені основні кореляційні взаємозв’язки між індексами FIB-4, Fibrotest та pSWE-еластографією у пацієнтів з різною МТ, що отримали хіміотерапію внаслідок раку молочної залози.

Розширено наукові відомості стосовно клініко-патогенетичного значення колагену IV та TGF-β_1у розвитку постгепатитного фіброзу індукованого поліхіміотерапією з приводу раку молочної залози у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла.

Доповнено наукові дані про діагностичні можливості та особливості верифікації фіброзу печінки з допомогою еластографії (патент на корисну модель № 123951 від 12.03.2018).

Вперше запропоновано і доведено вищу дієвість і доцільність лікувальної програми із включенням комбінації урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е у пацієнток з нормальною та надлишковою масою тіла із медикементозно-індукованим ураженням печінки. Це сприяло зниженню клінічних проявів ураження печінки, нормалізації активності непрямих маркерів фіброзу печінки АсАТ, АлАТ, поступовій нормалізації прямих маркерів Col-4 та TGF-β_1 за даними динамічного спостереження, а також супроводжувалося зниженням показників жорсткості печінкової паренхіми за даними еластографії зсуву хвиль на 17,9 %.

Практичне значення одержаних результатів. На основі результатів наших досліджень розроблені нові підходи до підвищення ефективності лікування хворих з фіброзом печінки індукованим поліхіміотерапією з нормальною та надлишковою масою тіла. Інтеграція даних методів має на меті не лише покращити якість життя пацієнтів, але й зменшити ризик прогресування фіброзу та підвищити ефективність лікування у цій особливій категорії пацієнтів.

На основі проведених досліджень виділено основні предиктори формування стеатозу печінки у пацієнтів, які отримували цитостатичну терапію з приводу раку молочної залози: ІМТ, вміст в крові холестерину ліпопротеїнів високої щільності, концентрація тригліцеридів в крові. Виділено також основні предиктори формування фіброзу печінки у таких

пацієнтів: ІМТ, вік, кількість тромбоцитів, загальний білірубін та активність аспартатамінотрансферази для фіброзу печінки.

Наукові положення дисертаційної роботи адаптовані до використання в клінічній медицині. Запропоновано та обґрунтовано доцільність комплексної терапії з використання препаратів УДХК та вітаміну Е у хворих на фіброз із супутнім ожирінням, яка спрямована на зниження маси та зменшення щільності печінки та покращення загального стану пацієнта, що отримав чи отримує хіміотерапію внаслідок онкопатології.

Отримані результати наукового дослідження можуть бути корисними для інтеграції у навчальний процес та використання під час практичних занять та лекцій з таких областей як гепатологія, гастроентерологія, онкологія, дієтологія. Вони також можуть служити основою для створення наукових монографій, довідників, навчальних посібників та підручників.

Ключові слова: фіброз печінки, медикаментозно-індуковане ураження печінки, токсичний гепатит, стеатоз печінки, надлишкова маса тіла, ожиріння, еластографія, урсодезоксихолева кислота.

ABSTRACT

Prokopchuk O. V. Features of Liver Fibrosis After Chemotherapy in Patients with Normal and Excessive Body Weight. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

The dissertation for the scientific degree of Doctor of Philosophy on specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation aims to deepen the study and understanding of the occurrence, course, and progression of liver fibrosis in patients with normal and

excessive body weight who have undergone chemotherapy due to the main disease (breast cancer). As liver fibrosis remains a complex problem today, the dissertation is dedicated to improving the diagnostic process and treatment tactics not only at the tertiary care level but also in primary care medical institutions, with the aim of uncovering key factors influencing its development in this patient population.

The study involved 123 female patients with normal and elevated body weight who received complex polychemotherapy (PCT) in connection with the main diagnosis – breast cancer.

The research consisted of two main stages. The first stage involved familiarizing patients with all aspects and principles of the research and patient examination. For the first time, the patients were examined during the period of polychemotherapy (general clinical examination; laboratory examination methods; immunoenzyme methods – TGF-β_1, type 4 collagen; elastography with steatometry, ultrasound, calculation of FIB-4 and FibroTest indicators). The patients were re-examined one month after its completion with subsequent prescription of medication therapy (MT) and non-medication therapy (NMT). The second stage of the study involved treating patients with liver fibrosis in the context of excess body weight and obesity, during which patients were examined one month and three months after receiving NMT/MT. All examined individuals were primarily recommended NMT (promotion of the formation and maintenance of a healthy lifestyle with appropriate modifications to reduce body weight by 10 % from baseline data). MT involved the administration of ursodeoxycholic acid at a dose of 15 mg/kg body weight once before bedtime and vitamin E at a dose of 400 IU per day.

At the first stage of the research, it was noted that all groups included patients with increased body mass index (BMI) and obesity, except for the group without signs of DILI, which consisted of representatives with normal and excessive body weight. It was established that with an increase in BMI, the liver condition worsened. The administration of standard anticancer treatment regimens

had a significant impact on the liver in the examined patients. This was characterized by the clinical presence of asthenovegetative syndrome in 45.53 % (n=56) of cases, while the dyspeptic syndrome was present in 25.8 % (n=32) of patients, minimally pronounced. It was found that as BMI and ICT indicators increased, the number of manifestations of heaviness in the right hypochondrium ($r=0.47$, $p<0.05$; $r=0.54$, $p<0.05$) and cases of hepatomegaly ($r=0.58$, $p<0.05$; $r=0.59$, $p<0.05$) significantly increased. It was concluded that the presence of the asthenovegetative syndrome could be attributed to the endotoxemia syndrome, which likely arose due to the depletion of the enzyme system, accumulation of protein catabolism products, insufficient oxidation of lipid and carbohydrate metabolism in the systemic circulation, and inadequate liver function. Conversely, the pain syndrome in patients primarily arises due to hepatomegaly, which leads to the stretching of the liver capsule.

During the analysis of the blood enzyme spectrum, laboratory changes indicating liver dysfunction were detected. As the process progressed, the liver function test indicators increased more than twice the upper limit of normal, suggesting a drug-induced genesis of liver damage. Patients with high BMI exhibited more pronounced changes, indicating deeper liver impairment. One possible cause of this could be underlying non-alcoholic fatty liver disease with an asymptomatic course. We observed the following regularities in this process: the indicators of enzymatic activity of ALT and AST significantly depended on the BMI level ($r=0.56$, $p<0.05$; $r=0.57$, $p<0.05$). Presumably, the undeniable etiological factor in the progression of liver fibrosis in patients treated for breast cancer is disturbances in lipid metabolism. Thus, a correlation was established between BMI and the content of LDL-C, TG (correlation coefficients being $r=0.884$, $p<0.05$ and $r=0.751$, $p<0.05$, respectively), as well as an inverse relationship with HDL-C ($r=-0.636$, $p<0.05$). The content of TG correlated with the degree of liver steatosis ($r=0.614$, $p<0.05$).

While verifying the stage of the fibrotic process in the liver using elastography, it was found that an increase in body mass clearly correlates with the stage of fibrosis ($r=0.59$, $p<0.05$). Furthermore, a worsening of liver tissue density was significantly associated with increased transaminase activity (ALT, AST with correlation coefficients of $r=0.825$, $p<0.05$ and $r=0.812$, $p<0.05$, respectively). Similarly, in the lipid profile, a direct correlation was found between LDL-C and the elastographic density of liver tissue ($r=0.732$, $p<0.05$), as well as an inverse relationship with HDL-C ($r=-0.491$, $p<0.05$) and the platelet count in the context of deteriorating liver stiffness ($r=-0.828$, $p<0.05$).

It has been established that with an increase in BMI indicators, the FIB-4 and FibroTest indices also change in a similar trend. Furthermore, these indices correlate with elastography findings and indirect markers of cytolysis (AST, ALT). The obtained results confirm the influence of increased body mass and obesity on the accelerated formation of fibrotic changes in the liver.

As a result of the analysis of the levels of direct fibrosis markers TGF-β_1 and Col-4 in relation to BMI indicators, it has been established that with an increase in the latter, the levels of TGF-β_1 and Col-4 also increase. It has been found that the elevation of TGF-β_1 and COL-4 levels correlates with higher stages of fibrosis according to the mean values of Fibrotest and FIB-4 index ($r=0.720$, $p<0.05$ and $r=0.716$, $p<0.05$) and ($r=0.771$, $p<0.05$ and $r=0.799$, $p<0.05$) respectively. This likely confirms the activation of stellate cells with subsequent development of necroinflammatory fibrosis through the initiation of expression of type 4 collagen, which can be considered a probable marker of the progression of fibrotic processes.

The analysis of non-invasive laboratory indices for verifying liver fibrosis, FIB-4, and FibroTest, indicates their complementary roles – the data from these indices correlate with the liver stiffness measurement from pSWE-elastography ($r=0.709$, $p<0.05$; $r=0.81$, $p<0.05$; $r=0.610$, $p<0.05$). The sequential application of these diagnostic methods, from simpler and more economical to more complex and

expensive, for screening the presence of severe liver fibrosis in patients who have received cytostatic therapy for breast cancer, allows for an effective verification of the presence and severity of fibrosis, consistently reducing the percentage of patients with indeterminate results (64.52 % for the FIB-4 index, 28.22 % for FibroTest, 4.83 % for pSWE-elastography).

At the II stage of the study, it was established that the modification of the patients' lifestyle in Group NMT led to slight improvements in the clinical picture and the results of laboratory investigations, but did not achieve results indicative of fibrosis regression. Based on a thorough analysis of the dynamics of clinical manifestations, indicators of the blood enzyme spectrum, as well as the dynamics of instrumental examination indicators, it was found that the additional administration of UDCA at a dose of 15 mg/kg per day and vitamin E at a dose of 400 IU per day during the same period contributed to a decrease in the clinical manifestations of the disease and the stiffness indicators of the liver parenchyma according to the data of shear wave elastography (by 17.9 %) in patients in Group MT. The inclusion of these drugs in the treatment regimen contributed to the normalization of the activity of indirect markers of liver fibrosis ALT and AST, the level of cholesterol, as well as the gradual normalization of direct markers COL-4 and TGF-β_1 according to dynamic observation data. Therefore, the proposed method of treatment optimization in a significant proportion of patients not only allows for the reduction of liver echogenicity but also slows down the pace of liver fibrosis and contributes to liver fibrosis regression, particularly the transition from stage F2 to F1.

Scientific novelty of the obtained results. The peculiarities of the clinical course of fibrosis induced by polychemotherapy for breast cancer in patients with normal and excess body weight were established for the first time.

It has been proven that the indisputable etiological factor in the progression of chemotherapy-induced fibrosis in patients with normal and excess body weight

is the disruption of lipid metabolism, which correlates with body weight, steatosis, and fibrosis stages.

Direct and indirect liver fibrosis markers were used for the first time, as well as the pSWE elastography method to determine fibrosis stages depending on body weight in the group of patients who received chemotherapy for breast cancer.

The main correlational relationships between the FIB-4, FibroTest indices, and pSWE elastography in patients with different body mass indices who received chemotherapy for breast cancer were first identified.

Scientific knowledge regarding the clinical and pathogenetic significance of collagen IV and TGF-β_1 in the development of post-hepatitis fibrosis induced by polychemotherapy for breast cancer in patients with normal and excess body weight was expanded.

Scientific data on the diagnostic capabilities and features of liver fibrosis verification using elastography were supplemented (Utility Model Patent No. 123951 dated 12.03.2018).

The higher effectiveness and expediency of the treatment program, including the combination of ursodeoxycholic acid and vitamin E in patients with normal and excess body weight with medicament-induced liver damage, were proposed and demonstrated for the first time. This contributed to the reduction of clinical manifestations of liver damage, normalization of the activity of indirect liver fibrosis markers AST, ALT, gradual normalization of direct markers Col-4 and TGF-β_1 according to dynamic observation data, as well as a decrease in liver parenchymal stiffness indicators by 17.9 % according to shear wave elastography.

Practical significance of the obtained results. Based on our research findings, new approaches have been developed to enhance the effectiveness of treating patients with liver fibrosis induced by chemotherapy in individuals with normal and excessive body weight. The integration of these methods aims not only to improve patients' quality of life but also to reduce the risk of fibrosis progression and enhance treatment efficacy in this particular patient category.

Through our research, we identified key predictors for liver steatosis development in patients receiving cytostatic therapy for breast cancer: BMI, high-density lipoprotein cholesterol levels in the blood, and blood triglyceride concentration. Similarly, we also identified primary predictors for liver fibrosis formation in these patients, including BMI, age, platelet count, total bilirubin, and aspartate aminotransferase for liver fibrosis.

The scientific findings of the dissertation have been adapted for use in clinical medicine. The feasibility of a comprehensive therapy using UDCA and vitamin E in patients with fibrosis and concomitant obesity has been proposed and substantiated. This therapy aims to reduce body weight and decrease liver density, thereby improving the general condition of patients who have received or are undergoing chemotherapy due to oncopathology.

The results of this scientific research can be valuable for integration into educational programs and for use during practical sessions and lectures in fields such as hepatology, gastroenterology, oncology, and dietetics. They can also serve as a basis for the creation of scientific monographs, handbooks, instructional guides, and textbooks.

Keywords: liver fibrosis, drug-induced liver injury, toxic hepatitis, liver steatosis, excess body weight, obesity, elastography, ursodeoxycholic acid.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації

1. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Kozak O, Gavryliuk N, Danchak S. Possibility of Non-Invasive Diagnostics of Liver Fibrosis in Patients After Chemotherapy With Normal Weight and Overweight. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2022;29(4);451-6. ***(SCOPUS)*** DOI:10.46389/rjd-2022-1196
2. Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ. Медикаментозні ураження печінки у пацієнток після цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози:

можливості корекції. Український медичний часопис. 2022;4(150):73-7. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.150.231707

3. Прокопчук ОВ. Токсичне ураження печінки у пацієнтів із нормальною та надлишковою масою тіла, що отримують поліхіміотерапію: клінічні та лабораторні особливості. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;1:154-60. DOI: 10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13730
4. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ. Вплив комплексного лікування на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після поліхіміотерапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;2:124-31. DOI: 10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13902
5. Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Господарська ХО, Прокопчук ОВ; винахідники; Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, патентовласник. Спосіб діагностики стадії фіброзу печінки. Патент України № 123951. 2018 бер. 12.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Господарський ІЯ, Ястремська СО, Гаврилюк НМ, Кіт ОМ, Прокопчук ОВ, Городецький ВЄ, Волинець ВК, Буштинська ОВ, Максимова ВВ, Лиха ЛМ, Гаврилюк МЄ. Застосування еластографії для верифікації фіброзу/цирозу печінки. В: Матеріали підсумкової IX науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ, Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2017 Черв. 14; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2017, с. 28.
7. Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ, Рега НІ, Данилевич ЮО, Можливість неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на токсичний гепатит. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 20; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 10.

8. Господарський ІЯ, Ястремська СО, Гаврилюк НМ, Прокопчук ОВ, Мазур ЛП, Локай БА, Городецький ВЄ, Креховська-Лепявко ОМ, Коцаба ЮЯ, Даньчак СВ, Сас ПА, Яворська ІВ, Намісняк ОМ. Оцінка впливу надлишкової маси тіла на прогресування фіброзу печінки. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 20; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 11.
9. Гаврилюк НМ, Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ, Гаврилюк МЄ. Оцінка впливу наявності у пацієнтів надлишкової маси тіла на фіброз печінки. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;4:50-60.
10. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ. Частота виявлення ожиріння у хворих на токсичний гепатит. В: Матеріали VIII Наукового симпозіуму Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа; 2020 Жовт. 1-3; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 48-9.
11. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ. Патогенетичне значення профіброгенного цитокіна ТФР β_1 у формуванні фіброзувальних реакцій при токсичному гепатиті. В: Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2021, с. 35.
12. Gavryliuk N, Hospodarskyy I, Prokopchuk O, Namisniak O, Havrylyuk M. Non-invasive diagnostic methods of the liver fibrosis in patients with overweigh and obesity. J Educ Health Sport. 2021 Mar 31;11(3):239-45.
13. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Gavryliuk N, Danchak S. Assessment of obesity in patients with toxic hepatitis. Endocrine Abstracts. 2021 May 22-26;73:EP85850.

14. Prokopchuk O, Gavryliuk N, Danchak S, Kozak O, Hospodarskyy I. Body mass index as age related index in patients with toxic hepatitis. In: Material III International Scientific and Theoretical Conference Interdisciplinary Research: Scientific Horizons and Perspectives; 2022 May 6; Vilnius, Republic of Lithuania. Vilnius, Republic of Lithuania; 2022, p. 26-7.
15. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ, Рега НІ, Данилевич ЮО, Зарудна ОІ, Буштинська ОВ, Волков РК, Гасай НІ, Хоружий ІВ, Лиха ЛМ, Козак ОА. Показники рівня цитокіна tgf-β1 у хворих після проведеної хіміотерапії з різною масою тіла. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 Черв. 9; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2022, с. 28.
16. Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ. Можливості гепатотропної терапії в онкологічних пацієнтів із токсичним ураженням печінки. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря; 2022 Черв. 23-24; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2022, с. 14.
17. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Gavryliuk N, Danchak S, Kozak O. Age aspects and body mass index in patients with toxic hepatitis. Endocrine Abstracts. 2022 May 21-24;81:EP480.
18. Прокопчук О, Господарський І, Даньчак С, Козак О, Гаврилюк Н. Частота основних клінічних синдромів у пацієнтів з медикаментозно-індукованим ураженням печінки. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2023 Квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2023, с. 26.
19. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Danchak S, Gavryliuk N, Kozak O. Pathogenetic significance of the profibrogenic cytokine TGF β_1 in the formation of fibrosis reactions in patients with toxic hepatitis. In: Material

III International Scientific and Theoretical Conference Advanced Discoveries of Modern Science. Experience, Approaches and Innovations; 2023 Jan 20; Amsterdam, Netherlands. Amsterdam, Netherlands: European Scientific Platform; 2023, p. 230-1.

20. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Danchak S, Kozak O, Havrulyuk N. Non-invasive methods of assessment of liver fibrosis in patients following chemotherapy. Endocrine Abstracts. 2023 May 13-16;90:P637.

ЗМІСТ

Стор.

Перелік умовних скорочень 21

Вступ 23

Розділ 1 Огляд літератури 32

1.1 Захворювання печінки, які зумовлюють розвиток фіброзу, їх епідеміологія 32

1.2 Медикаментозно-індуковане ураження печінки 36

1.3 Роль трансформуючого фактору росту бета 1 та колагену 4 типу у фіброзі печінки 42

1.4 Патогенез та імунопатогенез фіброзу печінки при токсичних, вірусних та метаболічних ураженнях. Можливості корекції 46

Розділ 2 Матеріали та методи дослідження 57

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих 57

2.2 Дизайн дослідження. Методи обстеження 61

2.3 Статистичний аналіз 73

2.4 Характеристика лікувальних програм 75

Розділ 3 Клінічні та лабораторні особливості медикаментозно-індукованого ураження печінки у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла, що отримують хіміотерапію 80

3.1 Клінічна характеристика та аналіз результатів лабораторно-біохімічних та інструментальних досліджень хворих з медикаментозно-індукованим ураженням печінки в період проведення хіміотерапії з нормальною та надлишковою масою тіла 80

3.2 Дані лабораторно-інструментальних методів обстежень 85

Розділ 4 Дані неінвазивних маркерів фіброзу печінки після хіміотерапії у пацієнток з нормальною і надлишковою масою тіла 95

4.1 Верифікація стадій фіброзу печінки за даними еластографії 95
4.2 Верифікація стадій фіброзу печінки у пацієнтів після хіміотерапії з різною масою тіла за даними еластографії 103
Розділ 5 Ефективність комплексного лікування та його вплив на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після перенесеної поліхіміотерапії 108
Розділ 6 Аналіз і узагальнення результатів дослідження 120
Висновки 134
Практичні рекомендації 137
Список використаних джерел 139
Додатки 161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

DILI	–	drug induced liver injury (медикаментозно-індуковане ураження печінки)
COL-4	–	колаген IV типу
FIB-4	–	індекс фіброзу
HCV	–	вірус гепатиту С
TGF B_1	-	трансформуючий фактор росту бета-1
АГ	-	артеріальна гіпертензія
АлАТ	-	аланінамінотрансфераза
АсАТ	-	аспартатамінотрансфераза
ВГС	-	вірус гепатиту С
ВООЗ	-	всесвітня організація охорони здоров’я
ГГТ	-	гамма-глутамілтрансфераза
ГЦК	-	гепатоцелюлярна карцинома
ЕФЛ	-	есенціальні фосфоліпіди
ЗКП	-	зірчасті клітини печінки
ЗХС	-	загальний холестерол
ІМТ	-	індексмаси тіла
ІТС	-	індекс талія-стегно
ЗХ ЛПВЩ	-	холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ЛЗ	-	лікарський засіб
ЛФ	-	лужна фосфатаза
МЗ	-	молочна залоза
МІУП	-	медикаментозно-індуковане ураження печінки
МС	-	метаболічний синдром
МТ	-	маса тіла
МТ	-	медикаментозна терапія
НМТ	-	немедикаментозна терапія

ОС - обвід стегон

ОТ - обвід талії

ОТ/ОС - співвідношення обводу талії до обводу стегна

ОЧП - органи черевної порожнини

ПКМ - позаклітинний матрикс

ПХТ - поліхіміотерапія

СП - стеатоз печінки

УЗД - ультразвукове дослідження

ЦП - цироз печінки

ФП - фіброз печінки

ХЗП - хронічні захворювання печінки

ХПП - хронічна патологія печінки

ХС ЛПДНЩ - холестерол ліпопротеїнів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ - холестерол ліпопротеїнів низької щільності

УДХК - урсодезоксихолева кислота

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хвороби органів травлення на даний час є одними з найбільш поширених не лише в Україні, але й у світовій популяції. За останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вони займають третє місце після захворювань органів серцево-судинної системи та онкологічної патології [43, 114, 135, 177]. Такі фактори як постійне та/або періодичне нераціональне харчування, неконтрольоване вживання доступних медикаментів, зростання чисельності людей зі шкідливими звичками (наркоманія, алкоголізм, тютюнопаління), екологічні проблеми у вигляді забруднення довкілля (повітряного та водного середовища), а також хімізація усіх сфер життя людини, особливо у плані харчової промисловості сприяють поширеності гастроентерологічних захворювань [16, 34]. Сучасний ритм життя сприяє збільшенню стресових ситуацій та зменшує кількість необхідного відпочинку, що також може підвищити ризик розвитку захворювань ШКТ. Крім того, зростання вживання обробленої їжі та продуктів з високим вмістом шкідливих речовин може негативно впливати на стан ШКТ.

Найбільшої агресії з боку екологічних хімічних чинників зазнає печінка, оскільки саме вона найбільше оберігає інші органи і тканини від несприятливої дії шкідливих та токсичних речовин. Деякі з них депонуються в печінці цим самим ушкоджуючи та порушуючи функцію гепатоцитів і спричиняють розвиток її токсичного ураження [41, 86]. Печінка, як один із найважливіших органів у людському організмі, виконує ряд надзвичайно важливих функцій, включаючи обробку токсинів та виведення їх з організму. Проте, сучасні екологічні проблеми, пов'язані з забрудненням довкілля, можуть створювати серйозні виклики для здоров'я печінки.

Серед захворювань органів ШКТ патологія печінки є однією з найбільш поширених проблем. Це обумовлено тим, що стани викликані нею

не лише погіршують якість життя, але й можуть мати летальний наслідок. Це в свою чергу потребує постійного вдосконалення в галузі діагностики даних захворювань та їх лікування. Численні міжнародні дослідження відкрили низку нових патогенетичних механізмів розвитку та раніше невідомі аспекти різних захворювань печінки. За даними відкритої статистики ВООЗ, у світі понад 2 млрд. осіб страждають на захворювання печінки, що в 100 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції [62]. Аналіз більше ніж 260 епідеміологічних досліджень опублікованих за останні кілька років в базах даних Elsevier, Web of Science, PubMed, Embase, Medline, Кокранівській бібліотеці, а також в звітній документації ВООЗ свідчать про те, що близько 29 млн людей в європейських країнах страждають хронічними захворюваннями печінки [143, 180]. Дослідження, які охоплюють більше ніж 260 наукових робіт, проведених протягом останніх кількох років та опублікованих у визначених базах даних та наукових журналах, вказують на дуже тривожну ситуацію зі здоров'ям печінки в європейських країнах [45, 76, 194].

Майже у всіх пацієнтів із хронічними ураженнями печінки з різним рівнем прояву розвивається ускладнення у вигляді фіброзу печінки (ФП). Він представляє собою процес своєрідного загоєння у відповідь на пошкодження печінкової паренхіми. Гістологічно це проявляється у вигляді відкладання білків позаклітинного матриксу (ПКМ) внаслідок дії чинників різного генезу. При довготривалих пошкодженнях та/або апоптозі гепатоцитів заміщення їх сполучною тканиною може призвести до змін в судинній архітектурі та порушенні функції самого органу [1, 33, 181].

Серед найбільш значущих факторів, які сприяють розвитку дифузних хронічних захворювань печінки є віруси гепатитів B, C, D, автоімунні та метаболічні порушення, але виділяють і особливу групу – токсичні ураження печінки, пов'язані із тривалим прийомом лікарських засобів – медикаментозно-індуковані ураження печінки [82]. Враховуючи велику варіабельність токсичних уражень печінки є очевидним, що в розвитку

хронічного гепатиту та цирозу печінки важлива роль виділяється токсичним факторам серед яких лікарські засоби мають місце (ЛЗ). Впродовж останніх років затребуваність вивчення такого ураження печінки зросла, оскільки з цією проблемою стикаються лікарі всіх спеціальностей. Медикаментозні ураження печінки необхідно діагностувати якомога раніше, оскільки прийом гепатотоксичних препаратів без розуміння їх можливої шкоди здатний у багато разів підсилити тяжкість стану пацієнта та суттєво вплинути на результат захворювання в цілому. При цьому варто розуміти, що визначальним фактором в патогенезі токсичного ураження є прогресування не лише запальних, але й фібротичних процесів із наступним формуванням цирозу печінки [15, 51, 75].

Пацієнти, що отримали та/або отримують курс хіміотерапії являються специфічною та недостатньо вивченою групою в розрізі світової популяції в плані наявності хвороб печінки, в тому числі й ФП, оскільки основний акцент залишається на лікуванні основного захворювання онкологічного профілю. Однак можна виділити кілька факторів, що підкреслюють необхідність вивчення цього питання, а саме:

- вплив поліхіміотерапії на стан печінкової паренхіми. Відомо, що препарати, які використовуються в лікуванні онкопатології несуть потенційно токсичний вплив на неї;
- потенційно можливі побічні дії ЛЗ (деякі з медикаметів можуть чинити прямий токсичний вплив на печінкову тканину, що сприяє утворенню токсинів та стимулює роботу медіаторів запалення, що в якості ланцюгової реакції запускає процес фіброгенезу);
- індивідуальні особливості пацієнтів (підвищенна МТ, ожиріння, шкідливі звички);
- поліхіміотерапія – не монотерапія раку молочної залози (МЗ). Оскільки терапія цитостатиками не є єдиним методом лікування

(гормонотерапія, імунотерапія) варто брати до уваги такий можливий вплив на функцію печінки.

Тому когорта даних пацієнтів є чи не єдиною у своєму роді, що на даний час є недостатньо вивченою в плані діагностики та лікування ФП.

Беручи до уваги вищезазначене є очевидним, що вивчення процесів фіброзування, пошук механізмів їх гальмування при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки та розробка патогенетично обґрунтованих методів корекції таких станів на даний час є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Удосконалення методів діагностики фіброзу печінки та лікування захворювань органів травлення різної етіології» (№ державної реєстрації 0121U100066). Дисертантка є співвиконавцем фрагменту вказаної НДР.

Мета дослідження: дослідити особливості процесів фіброзування печінки у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки внаслідок застосування поліхіміотерапії, оптимізувати методи діагностики цих станів з урахуванням клініко-патогенетичних передумов їх виникнення та медикаментозної корекції з використанням у комплексній терапії урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е.

Завдання дослідження:

1. Вивчити щільність печінки при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки внаслідок поліхіміотерапії у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла.
2. Оцінити значення порушення ліпідного обміну в прогресуванні фіброзу печінки внаслідок МІУП, залежно від індексу маси тіла пацієнтів.

3. Вивчити інформативність неінвазивних біохімічних маркерів фіброзу печінки (індекси FIB-4, Fibrotest) у порівнянні з данимих pSWE-еластографії для верифікації фіброзу печінки, залежно від маси тіла у пацієнтів з МІУП.
4. Визначити роль TGF B_1 та колагену IV типу щодо прогнозування перебігу постгепатитного фіброзу внаслідок МІУП на тлі нормальної та надлишкової маси тіла.
5. Визначити вагомі фактори ризику виникнення стеатозу та фіброзу печінки та розробити алгоритм оцінки розвитку фіброзу печінки індукованого цитостатичною терапією у пацієнтів з нормальною та надмірною масою тіла.
6. Оцінити ефективність схеми лікування, що включала додаткове застосування урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е у пацієнтів з нормальною та надмірною масою тіла після проведення поліхіміотерапії.

Об'єкт дослідження: фіброз та стеатоз печінки індукований цитостатичною терапією у пацієнтів з нормальною та надмірною масою тіла

Предмет дослідження: клініко-антропометричні показники, біохімічні показники, прямі та непрямі сироваткові маркери фіброзу печінки, дані УЗД та еластографії печінки, ефективність комплексного лікування у пацієнтів з постгепатитним фіброзом індукованим цитостатичною терапією з нормальною та надмірною масою тіла.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні дані (збір скарг та анамнезу, антропометрія та об'єктивне обстеження), біохімічні (визначення вмісту в крові глюкози, загального білірубіну і його фракцій, активності аланінамінотранферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), загального білка, альбуміну, гама-глобуліну, показники ліпідограми (загального холестеролу (ЗХ), триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів низької, дуже

низької щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) та холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ)); імуноферментні (трансформуючий фактор росту β_1 (TGF-β_1) колаген IV типу (COL-4)), інструментальні (УЗД ОЧП (органи черевної порожнини); еластографія печінки), аналітико-статистичний аналіз (кореляційний аналіз, факторний аналіз, лінійний регресійний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено особливості клінічного перебігу фіброзу індукованого поліхіміотерапією з приводу раку молочної залози у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла.

Доведено, що незаперечним етіологічним фактором прогресування фіброзу індукованого цитостатичною терапією у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла є порушення ліпідного обміну, які корелюють з масою тіла, стеатозом та стадіями фіброзу.

Вперше використані прямі і непрямі маркери фіброзу печінки, а також pSWE еластографія для визначення стадій фіброзу залежно від маси тіла у групі пацієнтів, що отримали хіміотерапію з приводу раку молочної залози.
Вперше були виявлені основні кореляційні взаємозв'язки між індексами FIB-4, Fibrotest та pSWE-еластографією у пацієнтів з різною МТ, що отримали хіміотерапію внаслідок раку молочної залози.

Розширено наукові відомості стосовно клініко-патогенетичного значення колагену IV та TGF-β_1 у розвитку постгепатитного фіброзу індукованого поліхіміотерапією з приводу раку молочної залози у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла.

Доповнено наукові дані про діагностичні можливості та особливості верифікації фіброзу печінки з допомогою еластографії (патент на корисну модель № 123951 від 12.03.2018).

Практичне значення одержаних результатів. На основі результатів наших досліджень розроблені нові підходи до підвищення ефективності

лікування хворих з фіброзом печінки індукованим поліхіміотерапією з нормальною та надлишковою МТ.

Інтеграція даних методів має на меті не лише покращити якість життя пацієнтів, але й зменшити ризик прогресування фіброзу та підвищити ефективність лікування у цій особливій категорії пацієнтів.

Наукові положення дисертаційної роботи адаптовані до використання в клінічній медицині. Запропоновано та обґрунтовано доцільність комплексної терапії у хворих на фіброз із супутнім ожирінням, яка спрямована на зниження маси та зменшення щільності печінки та покращення загального стану пацієнта, що отримав чи отримує хіміотерапію внаслідок онкопатології.

Отримані результати наукового дослідження можуть бути корисними для інтеграції у навчальний процес та використання під час практичних занять та лекцій з таких областей як гепатологія, гастроентерологія, онкологія, дієтологія. Вони також можуть служити основою для створення наукових монографій, довідників, навчальних посібників та підручників.

Результати дослідження впроваджено у лікувально-діагностичний процес Комунального некомерційного підприємства «Тернопільський міський лікувально-діагностичний центр» Тернопільської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради, Комунального підприємства «Володимирське територіальне медичне об’єднання» Володимирської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Тернопільський обласний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради, а також в навчальний процес на кафедрі клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, кафедрі внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Здобувач особисто визначила напрямок наукової роботи, включаючи проведення пошуку патентної інформації за предметом дослідження та формування структури і дизайну дослідження. Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих лабораторних, морфологічних та інструментальних методів обстежень; персонально створено базу даних, виконано статистичну обробку та узагальнено результати дослідження, сформульовано висновки і практичні рекомендації. Отримані результати впроваджено в практику закладів охорони здоров'я та включені до навчального процесу заклідів вищої освіти.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати досліджень оприлюднені на підсумковій IX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», присвячена 60-річчю ТДМУ (м. Тернопіль, 14 червня 2017 року), VIII Науковому симпозіумі «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа» (м. Тернопіль, 01-03 жовтня 2020 року); підсумковій LXIII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 року); XXV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 року), підсумковій LXV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 червня 2022 року); 23rd European Congress of Endocrinology (м. Бристоль, 22–26 травня 2021року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives III International Scientific and Theoretical Conference» (м. Вільнюс, 6 травня 2022 року); 24th European Congress of Endocrinology (м. Мілан, 21-24 травня 2022 року); науково-практичній

конференції з міжнародною участю «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations III International Scientific and Theoretical Conference» (м. Амстердам, 20 січня 2023 року); XXVII конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 року); 25h European Congress of Endocrinology (м. Стамбул, 13-16 травня 2023 року).

Публікації. Основні результати дисертаційної роботи представлені у 20 наукових працях, з яких 3 статті у фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, що індексується у базі SCOPUS, 15 публікацій в матеріалах конгресів та конференцій та 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 178 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, описів матеріалу та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел літератури, що містить 207 найменувань, а також додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями і 18 рисунками. Бібліографічний опис використаних літературних джерел і додатки викладено на 39 сторінках.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Захворювання печінки, які зумовлюють розвиток фіброзу, їх епідеміологія

Враховуючи те, що захворювання печінки на сьогодні є однією з глобальних проблем сучасної гастроентерології варто розуміти, що часто вони бувають не лише причиною погіршення якості життя пацієнтів, а й летального наслідку [34]. Медичне та соціальне значення захворювань печінки визначається не лише широким поширенням у всьому світі, але й ураженням населення різних вікових груп. Відбувається значна втрата як тимчасової, так і постійної працездатності з високим рівнем інвалідизації. Відтак існує імовірність розвитку тяжких наслідків які можуть спричиняти як ускладнення в лікуванні так і передчасну смерть внаслідок різних чинників.

Такі стани як цироз печінки (ЦП) та гепатоцелюлярна карцинома (ГКЦ) є важливими показниками які відображають асоційовану смертність. Близько 0,1 % європейського населення хворіє ЦП, що відповідає 14-26 нових випадків на 100 тис.населення або приблизно 170 тис. летальних випадків в рік [92]. У 2019 році цироз був причиною 2,4 % смертей у світі [101].

ГЦК, на частку якої припадає 70-90 % первинного раку печінки, є найсерйознішим наслідком ЦП. Епідеміологічні дані країн Європи та Північної Америки свідчать про те, що близько у 100 тис. населення щорічно виявляють від 1 до 13 нових випадків ГЦК, з них 1-10 мають летальний кінець [44, 166]. Таким чином на думку спеціалістів ВООЗ рак печінки являється причиною 47 тис. смертей в рік в країнах Європи [136, 193].

Найбільш значущими причинами ЦП та ГКЦ в даний час вважають зловживання алкоголем, вірусні гепатити В, С, метаболічний синдром (МС). Всі ці стани пов'язані з такими поширеними проблемами сучасного населення як надлишкова маса тіла та ожиріння. Ці питання виходять на перший план у більшості країн світу. Так, за даними ВООЗ, ожиріння набуло епідемічного поширення та виявляється у близько 30 % населення Європейського регіону [57]. Ці стани (вірусні гепатити, МС) на сьогоднішній день є серйозними проблемами для суспільства, оскільки вони часто асоціюються з двома поширеними проблемами нашого часу – надлишковою масою тіла та ожирінням які не тільки збільшують ризик розвитку хронічних захворювань печінки, але й мають серйозний вплив на загальний стан здоров'я, сприяючи розвитку інших не менш небезпечних захворювань, таких як діабет 2 типу, серцево-судинні патології, хвороби опорно-рухового апарату.

Важливою задачею для сучасного суспільства є попередження цих проблем шляхом збереження та пропаганди здорового способу життя, контролю над МТ та збереження нормального психоемоційного стану. Надання належної уваги цим питанням може сприяти зниженню поширеності хронічних захворювань печінки та покращенню якості життя населення.

Оскільки вживання алкоголю в останнє десятиріччя знову зросло та стабілізувалось на високому рівні, в середньому понад 9 літрів чистого алкоголю на рік, можна зробити висновок, що хронічне вживання алкоголю є однією з головних причин ЦП [106, 115]. Фактично, алкогольна хвороба печінки є другою по чисельності та поширеності після захворювань печінки вірусного генезу [100]. Постійне систематичне вживання алкоголю навіть в невеликих дозах з часом призводить до розвитку алкогольного стеатогепатиту, при відсутності лікування – до хронізації процесу гепатиту з мезенхімальним запаленням та жировою дистрофією з формуванням фіброзу

і в подальшому -цирозу печінки. Тобто фіброз та цироз- це два патологічні стани, які ланцюгово взаємопов'язані. Загалом формування фіброзу та цирозу печінки в плані патоморфології є однаковим як при алкогольній етіології так і при інших. Фіброз є першим етапом у патологічному перебігу ХЗП і при відсутності адекватної терапії є пряма імовірність прогресування до ЦП. Саме ЦП є фінальним етапом, завершальною стадією ХЗП, що являє собою незворотні дифузні зміни в печінковій тканині.

Вірусні гепатити також є серйозною проблемою для дослідників всього світу, оскільки їх патогенез, морфогенез та фіброгенез, особливо в хронічних формах, не повністю вивчені. За даними ВООЗ, близько 1 млрд. людей у світі інфіковані вірусами гепатитів В або С, які становлять другу за важливістю причину ЦП та ГКЦ. Глобальна стратегія сектору охорони здоров'я щодо вірусного гепатиту передбачає збільшення охоплення тестуванням до 90 % та охоплення лікуванням хворих на гепатит В і С до 80 % до 2030 року [138, 154], оскільки саме ці два типи вірусу призводять до 96 % смертей від гепатиту, приблизно 89,7 % інфекцій ВГВ і 78,6 % інфекцій ВГС залишаються недіагностованими. [71].

В свою чергу медикаментозно-індуковані ураження печінки є актуальною проблемою в медицині сьогодні (МІУП). Поточні опції фармакотерапії МІУП та наслідки, що виникають в результаті прийому ліків досі залишаються під обговоренням, а діючі методи фармакотерапії залишаються предметом дискусій. Дані про поширеність хвороби недооцінені, оскільки зазвичай не вказують у діагнозі на наявність МІУП, що призводить до заниження статистики [20, 53]. Більшість досліджень, що стосуються МІУП висвітлюють ситуацію щодо реальної епідеміологічної картини недостатньо. Фундаментальні праці які є інформативними у цьому аспекті є дещо застарілими у контексті власної давнини, та все ж на них опирається більшість авторів. Відтак, відомо, що хронічною патологією печінки (ХПП) станом на 2013 рік в країнах Євросоюзу хворіло 29 млн

людей, при цьому зафіксовано 170000 смертей на рік [105, 87]. В США відмічено майже 30 млн людей з ХПП та 600000 випадків цирозу печінки щорічно. При цьому неалкогольне ураження печінки присутнє майже у 44 % населення планети. Наявна статистика МІУП засвідчує 19,1 на 10000 випадків, що, зрештою, висвітлює неповну картину. До прикладу, згідно з дослідженнями Шапіро та його колег (2007), до 10 % побічних ефектів лікарських засобів пов'язані з ураженням печінкової паренхіми. Однією з причин такої статистики є те, що лікарі часто не вказують у діагнозі на МІУП, наприклад, у Швеції близько 52-68 % лікарів не вказують, що захворювання печінки є наслідком прийому гепатотоксичного препарату [78].

Незважаючи на те, що багато фармакологічних препаратів проходять дослідження щодо їх безпеки, усі ліки є потенційно токсичними, тому кожне призначення повинне бути обґрунтованим, оскільки за даними літератури у США щорічно реєструють близько 2000 випадків гострої печінкової недостатності, при цьому медикаментозні середники є причиною у 50 % випадків (39 % – ацетамінофен, 13 % – ідіосинкразія до інших медикаментів), окрім цього медикаменти є причиною госпіталізації у 5 % пацієнтів з жовтяницею та 10 % гострого гепатиту [88, 186]. Однак даних, що говорили б про частоту побічних реакцій у загальній світовій популяцій на даний час немає. Тому врахування ризику при призначенні медикаментів та систематичне спостереження за пацієнтами залишаються важливими аспектами безпеки медикаментозної терапії для печінки. Аби мінімізувати ризик виникнення МІУП при вживанні ЛЗ і зведення до мінімуму ризику розвитку ускладнень, важливо обов'язково консультуватись з лікарем, дотримуватись вказаної дози препарату та не змінювати її, уникати вживання алкоголю, проводити моніторинг стану здоров'я, підтримувати режим збалансованого харчування та питтєвого режиму.

1.2 Медикаментозно-індуковане ураження печінки

Токсичний гепатит являється дифузним запальним процесом у печінці який зумовлений впливом промислових отрут гепатотоксичної дії у дозах, що перевищують гранично допустиму концентрацію. Він характеризується такими явищами як стеатоз (накопичення ліпідів в печінкових клітинах), лімфолейкоцитарна інфільтрація печінкових часток, а також дифузним фіброзом, але без порушення архітектонічної будови печінки. Одним з найбільш поширених та типових варіантів токсичного гепатиту є медикаментозно-індуковане ураження печінки (drug-induced liver injury – DILI, англ.), що посідає вагоме місце у загальній структурі патології печінки та виступає вагомим аспектом у безпеці призначення/прийому ЛЗ [2, 54]. На протязі останніх років зацікавленість в питаннях механізмів, факторів ризику та необхідності використання певних діагностичних інструментів для виявлення пошкоджень печінки такого генезу продовжують зростати, оскільки з даною проблемою можуть стикатись фахівциі всіх спеціальностей. Діагностика та верифікація МІУП стає складною задачею через те, що симптоми та результати лабораторних досліджень можуть копіювати інші захворювання печінки або співіснувати з вже існуючими ураженнями від вірусів або алкоголю. Необхідно враховувати, що МІУП вимагає своєчасної діагностики, оскільки тривалий прийом лікарських засобів може вагомо погіршити симптоми та негативно вплинути на прогноз розвитку захворювання в цілому.

Насправді у світовій та у вітчизняній медичній практиці вкрай рідко ставиться діагноз (МІУП). Це може бути пояснено декількома чинниками, серед яких основними є:

1. Неповна інформація від пацієнтів про прийом деяких препаратів, таких як антидепресанти чи нейролептики.

2. Недостатнє дотримання вимог документації медичними працівниками випадків ушкодження печінки, які виникають внаслідок лікування.

Підсумовуючи загальні чинники, що сприяють виникненню МІУП, можна виділити такі:

1. Призначення лікарських препаратів у високих дозах.

2. Недостатнє врахування індивідуальних особливостей пацієнта при визначенні дози препарату.

3. Тривале застосування лікарських засобів.

4. Поліпрагмазія – вживання багатьох різних препаратів одночасно.

5. Сприятливі передумови для появи захворювань печінки будь-якої етіології.

6. Наявність фонових хронічних та/або системних захворювань, зокрема захворювань нирок, які можуть впливати на обробку ліків організмом.

Токсичний вплив лікарських речовин на печінку визначається в основному за рахунок пошкодження гепатоцитів. Механізми, які є основою токсичної дії лікарських речовин на гепатоцити (табл. 1.1), взаємодіють між собою та часто підсилюють один одного.

Статистика токсичних медикаментозних гепатитів на даний час вивчена недостатньо. Це в значній мірі обумовлено складністю диференціації та симптомів захворювання від можливих побічних ефектів лікування. За даними клінічних досліджень встановлено, що в структурі гострих і хронічних захворювань печінки медикаментозні ураження складають від 0,7 % до 20 % [42], а відсоток від усіх побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням медикаментозних препаратів сягає від 2 % до 28 %, 10 % з яких є цитостатичними [128, 162]. Згідно з даними клініки Мейо (США), побічні ефекти лікарських засобів виступають в ролі причинного фактора жовтяниці у 2-5 % госпіталізованих хворих [123]. Частково це може бути

обумовлено частотою виникнення таких реакцій (лікарські речовини є причиною розвитку паренхіматозної жовтяниці лише в 5 % випадків), але в більшій мірі досить великою ймовірністю їх несприятливих наслідків.

Таблиця 1.1 – Механізми дії цитотоксичного впливу ЛЗ

Імунні механізми	Фізико-хімічні механізми
Утворення автоантитіл	Пошкодження цитоплазматичної/плазматичної мебран
Кілерні лімфоцити (їх функціонування)	Вільнорадикальні процеси (їх активція)
Синтез прозапальних цитокінів	Дисбаланс внутришньоклітинного іонного гомеостазу
Активація системи комплемента	Дисбаланс мітохондріального функціонування
	Дезагрегація рибосом
	Дезагрегація ендоплазматичного ретикулума

За цими ж даними, 40 % гепатитів у пацієнтів старше 40 років та 25 % випадків фульмінантної печінкової недостатності обумовлені гепатотоксичністю від ЛЗ. У Західній Європі гострі медикаментозні гепатити складають 15-20 % блискавичних гепатитів, в Японії – 10 %. Співвідношення гострих вірусних гепатитів та гострих медикаментозних становить 4-6 : 1 [39, 52, 204].

Встановлено, що у 20 % хворих з токсичним ураженням печінки від ЛЗ з жовтяницею існує ризик розвитку фульмінантної форми гепатиту [119]. Відбувається постійне розширення спектру ліків, що викликають ураження печінки: в 1991 р. були відомості про 748 таких лікарських засобах, а до початку 2000 р. – приблизно про 1000, і список таких лікарських засобів постійно збільшується [47, 50]. Пошкодження печінки як побічні явища від дії ЛЗ- від субклінічних форм до ФПН – описано в інструкціях по

використанню майже для 1000 лікарських засобів. В останні роки спостерігається чітка тенденція до зростання числа медикаментозних уражень внаслідок постійного розширення фармацевтичного ринку. Так, в Японії за 30-річний період констатовано 11-кратне зростання гепатотоксичності за рахунок застосування ЛЗ. Щорічно в світі понад 1 млн людей страждає від побічних ефектів фармакотерапії і близько 180 тис. помирають від них. У європейських країнах та США гострі гепатотоксичні реакції на ЛЗ є основною причиною трансплантації печінки [167].

Насправді ж існує думка, що гепатотоксичність розвивається частіше ніж свідчить офіційна медична статистика. Практично всі дослідники підкреслюють, що справжню поширеність лікарських уражень печінки оцінити досить важко. Це обумовлено, з одного боку, нерідкими випадками приховування побічних ефектів ліків лікарями, з іншого – недостатньою обізнаністю про можливі сторони їх клінічних проявів. Не менш важливим аргументом залишається біологічне трансформування в печінці цитостатиків. Останнім слід надати особливої уваги, оскільки за рахунок своєї низької селективності та необхідності підтримувати високу терапевтичну дозу в якості протипухлинних лікарських засобів вони викликають низку побічних ефектів серед яких лідирує їх токсична дія на печінку [12, 17].

Поліхіміотерапія цитостатиками свій негативний внесок у порушення функції печінки вносить глибокою імуносупресією яка зумовлена як самою пухлиною, так і лікуванням, а також можливим інфікуванням вірусами хронічних гепатитів. Наявність вірусної інфекції може істотно утруднювати проведення ПХТ і сприяти розвитку важких ускладнень, аж до летальних випадків. За літературними даними, частота виникнення випадків вірусів гепатиту В і С до початку лікування гемобластозів сягає 5,9 %, у період

ремісії та після проведення ПХТ – 18,5 %, а у віддалений період лікування – 72 %, серед яких у 38 % випадків – у фазі реплікації вірусу [161].

Чи не основною причиною структурно-функціональних порушень гепатоцитів у пацієнтів онкологічного профілю являється синдром ендотоксикозу. Він розвивається в результаті пухлинної інтоксикації, бактерійних та вірусних інфекцій, що приєднуються, а також унаслідок масивного лізису пухлинної тканини у відповідь на введення протипухлинних препаратів. Однак вивчено і нові механізми пошкодження печінки ЛЗ. Прикладом є механізм імунної гепатотоксичності. Лікарська речовина або її метаболіт можуть стати гаптеном для білків печінкової паренхіми, викликаючи її імунне пошкодження.

Деякі літературні дані демонструють участь монооксигеназ печінки в їх метаболізмі. Важлива роль відводиться системі цитохрому Р450, яка бере участь у метаболізмі медикаментів. Її виснаження може призвести до зниження виведення токсичних компонентів, що надходять в організм та викликати їх накопичення в органах та тканинах. Це в свою чергу порушує знешкодження ендогенних продуктів метаболізму або ж може спричинити утворення вторинних, подекуди ще більш токсичних, ніж початковий продукт, речовин. Зниження ефективності цієї ферментної системи призводить до підвищення токсичності цитостатичних препаратів [98, 150]. Також встановлено, що такі ЛЗ можуть у декілька разів підсилити чутливість гепатоцитів до ендотоксину [142]. За даними деяких досліджень доведено, що протипухлинні препарати можуть спричиняти кумулятивну токсичну дію на функціональний стан печінки за рахунок проблематичного виведення шкідливих речовин. [99, 116, 189]. Такий токсичний ефект цитостатичних препаратів спричинений зниженням екстракції ліків клітинами печінки і має зв’язок з порушенням функції ферментативної активності та зв’язуванням з білками плазми крові.

Якщо ж оцінювати гепатотоксичність протипухлинних ЛЗ у світлі клініко-морфологічних варіантів патології печінки, то за даними численних досліджень виявлено широкий спектр таких проявів [67, 85, 124]. Так, при застосуванні метотрексату, азатіоприну, циклофосфаміду окрім розвитку гострого гепатиту може мати місце фіброзний процес різного ступеня, цироз, інколи – первинний рак печінки. Некроз та ожиріння гепатоцитів, холестатичне ураження та фіброз портальних трактів спостерігаються як токсичний прояв дії меркаптопурину-6.

Порушення функції печінки у вигляді токсичного гепатиту може виникати як результат прийому ідарубіцину, дакарбазину, аспарагінази, таломіду.

Варто відзначити, що при поєднаному застосуванні ліків ефект гепатотоксичності може потенціюватись. До прикладу при одночасному вживанні меркаптопурину-6 та доксарубіцину дія першого посилюється [116]. Також важливим токсичним проявом тривалого прийому цитостатичних препаратів є портальна гіпертензія, яка може розвиватись на фоні формування фіброзу та вено-оклюзійна хвороба печінки. Остання в свою чергу найчастіше має місце при проведенні ПХТ високими дозами. Її характерними проявами є гіпербілірубінемія, досить швидке збільшення печінки в розмірах, болючість при пальпації та можливий розвиток асциту.

Також ураження печінки при онкологічній патології може відбуватись за рахунок проведення променевої терапії і як наслідок – формування фіброзу печінки. Окрім цього, потенціювання променевого ураження може спостерігатись при одночасному вживанні доксорубіцину та вінкристину.

Залежно від виду пошкодження, тривалості та інтенсивності шкідливого впливу виділені численні морфологічні варіанти лікарських уражень печінки. Так, в препаратів, які використовуються в хіміотерапії пухлин, теж є свої особливості. Найчастішим проявом є розвиток фіброзу

при застосуванні цитостатиків та стеатогепатит при застосуванні синтетичних андрогенів.

За рекомендаціями ВООЗ гепатотоксичність протипухлинних препаратів та інтенсивність їх побічних дій має 5 стадій. Ступінь токсичності оцінюється на основі біохімічних показників (загальний білірубін, АсАТ, АлАТ, ЛФ, γ-ГГТ, холестерин) та клінічних проявів. Варто зазначити, що при тяжкому гепатотоксичному ураженні наслідком може бути печінкова енцефалопатія, яка в свою чергу теж поділяється на 5 стадій, а також печінкова недостатність. Враховуючи можливість зворотності процесу, стадії печинкову енцефалопатію можна оцінювати як ступінь тяжкості, основним критерієм якого є стан свідомості. Таким чином, беручи до уваги відповідний ступінь токсичності та тяжкості є можливість коригувати дозу цитостатиків в залежності від функціональних можливостей печінки. Та незважаючи на це, за даними наукових джерел відомо, що збільшення періоду між циклами проведення хіміотерапії та зниження доз самих цитостатиків призводить до погіршення результатів лікування. Відтак, адекватність підібраної терапії, визначення не лише етіологічного чинника, але й провідного патогенетичного механізму його розвитку детермінують ефект від проведеного лікування.

1.3 Роль трансформуючого фактору росту бета 1 та колагену 4 типу у фіброзі печінки

Трансформуючий фактор росту бета (ТФР В, (Transforming Growth Factor β – TGF-β) є членом великого сімейства димерних поліпептидних факторів росту які включають понад 33 білки та представлені ізоформами трансформуючого фактор росту, кістковими морфогенними білками (BMP), активінами з відповідними антагоністами, білками диференціації факторів росту (GDFS) [120]. Усі ці фактори росту мають спільний кластер

консервативних залишків цистеїну, які утворюють загальну структуру цистеїнового вузла, утримувану разом внутрішньомолекулярними дисульфідними зв'язками [77, 185]. Таким чином, кожна клітина в організмі, включаючи епітеліальні, ендотеліальні, гемопоетичні, нейрональні клітини та клітини сполучної тканини, виробляє TGF-β і має для нього відповідні рецептори [183]. Трансформуючий фактор росту є одним з ключових регуляторів клітинного росту, проліферації та диференціації клітин, ембріонального розвитку, загоєння ран та ангіогенезу та регулювання імунної відповіді в зв'язку з чим позиціонується як поліфункціональний цитокін та відноситься до числа потужних та найбільш перспективних молекулярних маркерів, що пояснюється участю в регуліції вищезгаданих процесів [93, 104, 182, 206].

Фактично існує три відомі ізоформи TGF-β: TGF-β_1, TGF-β_2 і TGF-β_3. Кожна з них кодується окремим відповідним геном і експресується тканиноспецифічним способом та регульованим розвитком. TGF-β_1 інформаційна РНК (мРНК) експресується в ендотеліальних, гемопоетичних клітинах і клітинах сполучної тканини; мРНК TGF-β_2 в нейронних та епітеліальних клітинах; мРНК TGF-β_3 відповідно – в мезенхімальних клітинах. Під час розвитку TGF-β_1 і TGF-β_3 експресуються на ранніх стадіях у структурах, що піддаються морфогенезу, а TGF-β2 експресується пізніше в зрілому та диференційованому епітелії [37, 151, 126, 168].

Встановлено, що TGF-β_1 є ізоформою TGF-β в латентній формі і за нормальних умов повинен активуватися для прояву біологічних функцій. Для переходу з латентної форми в біологічно активну необхідне коливання рівня pH та/або іонного складу або наслідок дії протеолітичних ферментів.

Також було доведено, що TGF-β_1 може бути пов'язаний з розвитком онкологічних захворювань, фіброзом та іншими патологіями [107, 121, 129, 137, 152, 174]. Є повідомлення про участь цитокіна в спадковій геморагічній телеангіектазії та атеросклерозу [65]. Окрім цього рівні TGF-β у сироватці

крові та мРНК TGF-β у тканинах можуть бути використані як діагностичні або прогностичні маркери захворювань. Високі рівні мРНК TGF-β_1 знайдено у тканинах пов'язані з хронічним відторгненням у реципієнтів після трансплантації легенів [83], при зниженні виживаності у пацієнтів із раком шлунка [125]. Високі рівні білка TGF-β_1 у сироватці крові виявляються у пацієнтів з інвазивним раком простати та колоректальним раком [170]. Екскреція TGF-β_1 із сечею збільшується у пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою [44]. Крім того, високі рівні TGF-β_1 у сироватці крові корелюють із розвитком фіброзу у пацієнтів із раком молочної залози, які отримували променеву терапію [173].

У деяких дослідженнях було показано, що TGF-β_1 може мати різний ефект на клітини залежно від контексту. Наприклад, в нормальних клітинах поліцитокін може викликати зупинку клітинного циклу та сприяти апоптозу, тоді як в патологічних станах, таких як рак, він може сприяти клітинній проліферації та метастазуванню, а надмірне виробництво TGF-β_1 може призвести до надмірного відкладення рубцевої тканини та фіброзу [96, 97, 172, 188]. Це можна пояснити наступним чином – пошкодження тканини збільшує вироблення TGF-β перед збільшенням виробництва позаклітинного матриксу→TGF-β є потужним стимулятором продукції та депонування позаклітинного матриксу → рівні TGF-β та мРНК TGF-β високі у фіброзних органах → екзогенний TGF-β індукує фіброз незалежно від пошкодження тканини → інгібітори зв'язування TGF-β–рецептора зменшують або усувають фіброз → тканиноспецифічна гіперекспресія TGF-β_1 призводить до фіброзу в цих органах [81]. Таким чином можна вважати TGF-β_1 молекулою, що здатна викликати фіброз в багатьох органах [94], відповідно до цього впливаючи на конкретні моменти її активації можна ігнібувати її фіброзну відповідь в печінці.

Згідно з деякими дослідженнями, які використовують дані еластографії, встановлено зв'язок між метаболічно здоровим ожирінням та

наявністю стеатозу та фіброзу печінки [61, 146, 153]. Додатково виявлено, що саме ожиріння може сприяти фіброзу печінки [133, 134, 178]. Сімейство TGF-β є важливим регулятором фіброзу жирової тканини під час її надлишку та дефіциту. Воно відіграє важливу роль у ремоделюванні жирової тканини та фіброзу, а також регулює метаболічні та ендокринні функції адипоцитів [110, 200]. При пошкодженні печінки купферівські клітини вивільняють ізомер β_1, що сприяє передачі сигналів лептину. Крім того, передача цих сигналів також сприяє фіброгенезу через TGF-β_1 [56]. При ожирінні пацієнтів спостерігається вивільнення TGF-β_1 підшкірною жировою тканиною, існує кореляція між загальним вивільненням TGF-β_1 та вмістом жиру в організмі оскільки адипоцити виділяють багато біоактивних молекул, регулюють системний енергетичний гомеостаз і є високоактивними метаболічно ендокринними органами.

Останні дослідження підтверджують, що TGF-β_1 може впливати на кілька сигнальних шляхів, включаючи SMAD- та неканонічні сигнальні шляхи, які можуть регулювати клітинну проліферацію, апоптоз, диференціацію та метастазування, а також що призводять до вироблення колагену [35, 103, 168, 201]. ТФР TGF-β_1 та колаген 4 типу (Collagen IV, Col-4) пов’язані між собою в контексті процесу фіброгенезу, так як TGF-β_1 є одним з найбільш важливих цитокінів, що впливають на ремоделювання тканин, включаючи фіброз печінки та жирової тканини [191, 192]. В умовах пошкодження тканин TGF-β_1 сприяє синтезу колагену, включаючи колаген 4 типу, який є одним з головних структурних компонентів міжклітинної матриці. Col-4 є ключовим елементом в будівництві бар’єрної функції базальної мембрани та утриманні мікроанатомічної архітектури тканин. Підвищення вмісту колагену 4 типу спостерігається в умовах фіброзу, що може бути спричинене впливом TGF-β_1. Таким чином, TGF-β_1 та колаген 4 типу є взаємопов’язаними компонентами фіброгенезу, які взаємодіють для формування структур тканин та підтримання їх функцій [112, 176].

У людей з ожирінням виявляють позитивну кореляцію між рівнями експресії Col-4 та базальної мембрани з індексами інсулінорезистентності (IP) [49]. Крім того, інші рівні експресії також збільшуються у людей з ожирінням, а після втрати ваги редукують. Це свідчить про те, що рівні експресії білків, які знаходяться вздовж мембрани клітин, підвищені в жировій тканині з ожирінням [64]. Окрім цього Col-4, 6 зазвичай містяться у просторі Діссе здорової печінки, але під час розвитку фіброгенезу вони заміщуються колагеном 1 та 2, а також фібронектином.

Отже, TGF-β_1 є важливим фактором регуляції клітинного росту та диференціації і може впливати на різноманітні фізіологічні процеси. Варто розуміти, що недостатня або надмірна активація латентного TGF-β_1 є початковою точкою фіброгенезу, і підвищення його рівнів можуть сприяти прогресуванню фіброзу не лише фіброзу, але й може призвести до розвитку різноманітних захворювань, включаючи рак та запальні захворювання [72, 84, 109, 139, 145]. Однак, більш глибоке вивчення механізмів регуляції TGF-β_1 може допомогти у розумінні його ролі в цих захворюваннях та в розробці нових методів лікування. Позитивна кореляція між рівнями TGF-β_1 та колагену IV з одного боку та ступенем фіброзу з іншого боку свідчить про взаємозв’язок між цими молекулами та може допомогти в оцінці ризику розвитку фіброзу та виборі ефективних антифібротичних терапій. Крім того, визначення рівнів цих молекул може допомогти в розумінні механізмів розвитку фіброзу та розробці нових методів лікування.

1.4 Патогенез та імунопатогенез фіброзу печінки при токсичних, вірусних та метаболічних ураженнях. Можливості корекції

Не дивлячись на значну кількість наукової інформації та досягнуті успіхи у вивченні проблем хвороб печінки, зокрема гепатиту С, вони все ж залишаються актуальними особливо при печінкових ураженнях іншого

ґенезу (токсичний влив, метаболічні порушення) [18]. Вже загальновідомим є факт, що від темпів прогресування фіброзу печінки (ФП) та його вираженості залежить подальший прогноз для пацієнта. Саме такі фактори які хоча б найменшим чином можуть сприяти посиленню розвитку фіброгенезу мають мати місце для їх вивчення. Це важливо не у лише у аспекті вибору тактики лікування. Варто розуміти, що стеатоз печінки (СП, синонімами є жировий гепатоз, жирова печінка – К 76.0), який може бути проявом багатьох захворювань печінки, може супроводжувати і ускладнювати перебіг багатьох коморбідних станів і розвиток його є універсальною реакцією як на екзогенні, так і на ендогенні чинники [18, 91]. Сам процес є самостійним захворюванням або ж синдромом. Переважно у вигляді тригліцеридів виступає патологічне внутрішнє або ж позаклітинне відкладення жирових крапель – макровакуолей, що зумовлено жировою дистрофією печінкових клітин. Сам процес без прогресування може тривати досить довго. Гістологічним критерієм є вміст тригліцеридів у гепатоцитах більше 5 % їх маси.

Відомими є множинні фактори які сприяють розвитку СП. Такі чинники як вживання гепатотоксичних ліків, порушення правильного режиму харчування разом з надмірним споживанням високовуглеводних продуктів, схуднення, проживання в екологічно забруднених регіонах відносять до екзогенних. В свою чергу ендогенними є різного роду порушення функціонування органів та систем. Серед них: патологія екзокринної системи (гіпотиреоз, хвороба Іценко-Кушинга); метаболічні розлади та генетичні успадкування – ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіперліпідемія, ліпідози та ферментопатії (в тому числі і ті, що спричинені порушенням дефіциту ферментів, що контролюють обмін інших сполук, а не лише ліпідів); захворювання органів ШКТ (виразковий коліт, хвороба Крона, синдром надлишкового бактеріального росту в тонкому кишечнику, мальдигестія, синдром мальабсорбції, дизбіоз кишечника) [91]; інфекції

бактеріального та вірусного походження (хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція); оперативні втручання.

Важливим є той факт, що майже у 20 % випадків СП може прогресувати до стеатогепатиту (СГ), що зумовлює поганий життєвий прогноз та погіршує якість життя такої категорії людей [60, 165]. Згідно теорії «двох ударів» (накопичення ліпідів в печінці → їх окислення) СГ у 10 % трансформується в цироз та може слугувати причиною розвитку ГЦК, але при цьому є необхідність в залученні додаткових стимулів, які ведуть до пошкодження печінкових клітин, реакції запалення з наступним загоєнням. Окрім ендогенних та екзогенних факторів, що сприяють розвитку ЦП більше відомо про безпосередні механізми, які викликають пошкодження та ведуть до ініціації та прогресування фіброгенезу: посилення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), токсична дія цитокінів та жирних кислот, порушення мітохондріальної функції, а також окисний стрес [69]. Продукти ПОЛ – малоновий діальдегід, дієнові та оксидієнові кон'югати, шифові основи беруть участь у фіброгенезі при СП та СГ чим підвищують продукцію як макрофагів трансформуючого фактору росту β_1 (ТФР β_1) так і колагену, активуючи зірчасті клітини печінки (ЗКП) (клітини Ito, ліпоцити печінки). Саме їм відводиться істотна роль у розвитку ФП. Вони перебувають у просторі між гепатоцитами та ендотеліальним вистиланням синусоїдів (простір Діссе) та регулюють гомеостаз ретиноїдів, беруть участь в ремоделюванні компонентів позаклітинного мактриксу (ПКМ). А при ФП якраз і відбувається морфологічна перебудова з відкладанням ПКМ в просторі Діссе, що призводить до створення бар'єру між гепатоцитами та печінковими синусоїдами. Сам ПМК теж змінюється у своїй будові при цьому синтез його переважає над процесами його ж руйнування, що і є причиною формування ФП та ЦП. Згідно з гіпотезами A. Geerts [90] та G. Ramadori [164] саме активовані ліпоцити печінки є джерелом надмірного ПМК у процесі фіброгенезу. Центральним у його формуванні виступає

механізм проліферації та трансформації цих клітин у міофібробласти. Саме трансформовані ЗКП можуть не лише синтезувати ПКМ, але і призводити до експресії та секреції численних прозапальних та протизапальних цитокінів, факторів росту. На даний час основим профіброгенним цитокіном, який бере активну участь у формуванні ФП є ТФР β_1. Окрім ініціювання трансформації клітин Ito в міофібробласти він потенціює експресію матриксних генів, пригнічуючи вироблення та активність матриксних металопротеїназ (ММП), а також збільшує активність тканинних інгібіторів (ТІМП) та індукує апоптоз гепатоцитів з пригніченням їх проліферації. Ці всі фактори можна оцінювати як основні ознаки печінкового фіброгенезу [46, 79, 122, 148].

Варто зазначити, що як кількість так і щільність ліпідоутримуючих зірчастих клітин при прогресуванні ФП значною мірою зменшується. Накопичення сполучнотканинних клітин між гепатоцитами та ендотеліальними синусоїдами порушує нормальний метаболізм і призводить до дисфункції клітин печінки [131]. Тому більша частина досліджень присвячених ФП зосереджені на ролі ЗКП, так як їх популяція змінюється в залежності від функціональної активності печінки.

Та все ж невірним було б розглядати фіброгенез лише зі сторони ЗКП. Процес визначається профіброгенними та антифіброгенними факторами та їх співвідношенням у вигляді каскаду подій. Сама каскадність зумовлена характерною ознакою фіброгенезу – різноспрямованістю та поліпотентністю клітин печінки, тобто одна клітина може впливати на декілька цитокінів і різні клітини можуть впливати на одну і ту ж функцію [102, 196, 203]. Окрім клітин Ito існують і внутрішньоклітинні сигнали регуляції діяльності клітин, а також фібробласти, які мають фіброгенний потенціал. Доведеним є факт, що ЗКП є основними клітинами, які беруть участь у фіброгенезі в перицентральній частині, а міофібробласти вступають в дію у випадку ураження навколопортальних трактів.

Також беруть до уваги епітеліально-мезенхімальну трансформацію епітеліальних клітин жовчних проток та гепатоцитів, оскільки вона може виступати в ролі потенційного джерела популяції фібробластів при ФП.

Загалом перебіг ФП залежить від багатьох факторів. Будь-які ушкодження печінки, навіть невеликі, але постійного характеру можуть слугувати для запуску фіброзного процесу. Сприяють такі чинники як зловживання алкоголем, вірусні гепатити, аутоімунні гепатити, дія токсинів та лікарських препаратів тощо [111, 132].

Згідно з літературними даними вірусний гепатит С відіграє певну роль у розвитку СП. Патогенетичний механізм ФП за наявності хронічних вірусних гепатитів пов'язаний з індукуванням інфікованими клітинами печінки активності запальних клітин, що в свою чергу призводить до стимуляції ЗКП. При цьому варто зазначити, що реактивність розвитку ФП у різних пацієнтів відрізняється. Так, у деяких хворих з гепатитом С процес може тривати досить довгий період часу, залишатись без змін або ж можливий і регрес. Окрім перебігу ФП також і швидкість розвитку залежить від багатьох чинників. До прикладу у чоловіків фіброзний процес розвивається швидше ніж у жінок, також у літніх людей порівняно з молодими і в людей віком понад 50 років [68]. Пришвидшення розвитку ФП відбувається і у випадку пригнічення імунної системи, що спостерігається при багатьох захворюваннях, особливо на пізніх стадіях (онкологічна патологія). При ВГ-С розвиток фіброзу може відбуватись за 15-30 років з моменту потрапляння вірусу в організм. Та за даними наукових джерел існують випадки коли термін скорочувався до 13-ти років та подовжувався до 50-ти [14].

На ряду з усім вищезазначеним існує теорія, яка стверджує, що при певних вірусних інфекціях може мати місце муноопосередковане пошкодження гепатоцитів, іншими словами – колатеральне, яке супроводжується підвищенням показників трансаміназ [19]. Та при цьому

більша частина робіт, присвячених такій темі є експериментальними та спрямованими на патологію органів дихання, зокрема вірусів грипу. Тому доцільним та цікавим у вивченні залишається питання ураження печінки – стеатозу та фіброзу не тільки у пацієнтів з вірусним гепатитом С, але й у хворих з іншими коморбідними станами, такими як токсичне ураження печінки внаслідок дії ЛЗ, зокрема у онкологічних пацієнтів після патогенетичного лікування цитостатичними препаратами.

Окрім вивчення механізму перебігу СП та ФП є цікавим залишається питання регресу ФП, оборотність процесу та регенерації печінкової тканини у нормальну. Ще донедавна вважалось, що ФП є необоротним. Та згодом було проведене дослідження на експериментальній моделі фіброзу і доведено, що з припиненням дії на печінку ушкоджуючих факторів відбувається регресування самого фіброзного процесу [113, 118, 149, 163]. Щодо реальних пацієнтів, то спонтанний регрес може відбуватись при успішній терапії дифузних захворювань печінки (стеатоз, стеатогепатит) протягом кількох років [38, 58, 59]. На процес регресування фіброзу впливають такі фактори як : генетичні та етіологічні чинники; локалізація та стадія фібротичного процесу, а також його поширеність; наскільки довго існує фіброзна тканина; баланс між ММП та інгібіторами ТІМП.

Відповідно до поставлених питань щодо СП, ФП та об’єму обізнаності у цій галузі є визначеними напрями в лікуванні цих патологічних станів печінки. Основним моментом є елімінація етіологічного чинника і дія на провідні ланки фіброгенезу. Очевидно, що даний підхід є дієвим у випадку захворювань з відомою етіологією. Сукупністю лікувальних заходів є дієтичні заходи, етіотропна терапія, повна відмова від алкоголю, наркотичних речовин, встановлення і усунення додаткових чинників, що сприяють розвитку гепатотоксичності у випадку медикаментозного ураження печінки. Для досягнення ефекту від лікування антифібротична терапія повинна прицільно впливати на ФП, мати хорошу переносимість протягом

тривалого періоду часу, впливати на зменшення продукування колагену без порушення синтезу ПКМ.

Препарати з антифібротичною дією повинні мати в своєму арсеналі такі можливості:

- елімінація тригерного агента (антиоксиданти, інтерлейкіни);
- пригнічення активності ЗКП як профібротичного агента (ессенціальні фосфоліпіди, фактор росту гепатоцитів, інтерферони, кортикостероїди);
- підтримка антифібротичної активності ЗКП (антагоністи ТФР β_1);
- вплив на секрецію колагену за допомогою ЗКП;
- потенціювання розпаду колагенового матриксу (металопротеїнази, інгібітори ТФР β1, антагоністи тканинного інгібітору ММП).

Загалом, терапія такого роду захворювань печінки повинна нести комплексний підхід до лікування і містити такі компоненти, які впливають на різні ланки патогенезу. Враховуючи той факт, що клінічна симптоматика, як правило, незначна, не завжди є необхідність призначати симптоматичну терапію.

Антифібротичною дією володіє пентоксифілін, який покращує мікроциркуляцію та знижує проліферативну активність ЗКП. В арсеналі цього препарату відмічено антиоксидантні властивості, пригнічувати утворення колагену та активність ФНП- £. Відмічено, що у випадку ВГ-С такою ж властивістю володіє антиоксидант – вітамін Е [40, 147, 169]. Ефективність його застосування зумовлена необхідністю корекції оксидативного стресу, що підтверджується підвищенням вмісту в плазмі у хворих характерного маркера – тиоредоксину – та зниженням концентрації антиоксидантних факторів. На даний час активно вивчається можливість та доцільність використання вітаміну Е, ефективність якого була продемонстрована багатьма дослідженнями [36, 55, 140, 141, 199]. Їх результати показують статистично значуще зниження активності

аланінамінотрансферази у 81,8 % пацієнтів із стеатогепатитом через 6 місяців прийому вітаміну Е. Варто відмітити, що паралельно з цим в контрольному дослідженні біоптатів печінки в більшості хворих спостерігалося зниження інтенсивності запальної реакції (рівень доказовості А).

Також сьогодні широко не тільки обговорюються, але й використовуються препарати гепатопротектори які окрім багатьох відомих функцій володіють також антифібротичним ефектом. Так, за даними клінічних досліджень встановлено, що окрім протизапальної, антитоксичної, антиоксидантної, гіполіпідемічної та антиканцерогенної дії у них спостерігається і антифібротична спроможність і саме ця особливість, а саме її наявність, часто є наріжним каменем у питанях вибору лікарського засобу. До таких препаратів есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), препарати УДКХ, біциклол тощо. Така особливість є результатом впливу на ТФР β, експресії генів у зірчастих клітинах, пригніченням синтезу колагену та підвищенням кліренсу вільних радикалів [63, 144, 179, 202].

ЕФЛ в комплексній терапії використовують для підтримки анатомічної цілісності мембран клітин печінки та їх органел, проведення мембранної та метаболічної терапії при хронічних ураженнях печінки [73, 74, 80]. Вони являються складними речовинами які в своєму складі містять дигліцеридні ефіри фосфатидних і ненасичених жирних кислот (лінолева, олеїнова) [187, 195]. Фосфоліпіди є важливим структурним елементом мембран клітин та органел гепатоцитів. Вони регулюють проникність цих мембран та активність мембранозв’язаних ферментів. Цим ЕФЛ забезпечують нормальне протікання процесів окислювального фосфорилювання, нормалізують біосинтез фосфоліпідів і загальний ліпідний обмін при ушкодженнях гепатоцитів. За рахунок структурної регенерації та конкурентного інгібування окислювальних процесів, вбудовуючись у біомембрани ЕФЛ відновлюють мембрани гепатоцитів, а ненасичені жирні кислоти переймають на себе токсикогенні дії замість мембранних ліпідів [30]. Було проведено

багато експериментальних наукових досліджень, висновки яких свідчили на користь антифібротичного ефекту від застосування ЕФЛ при різних патологіях печінки [48, 130, 184]. Він пояснюється кількома механізмами. Так, відбувається зниження білка проколагену III типу, альбумінзв'язуючого гідроксипроліну, пригнічення процесів окислювального стресу, гальмування активації ЗКП, зниження процесів апоптозу гепатоцитів, модулювання імунологічної реакції на клітинному рівні, а також значне покращення гістологічних результатів у клінічних та фармакологічних дослідженнях [43, 190, 197]. Таким чином, завдяки цим вищезгаданим властивостям, ЕФЛ можна застосовувати в якості антифібротичного агента у комплексній терапії. Важливого значення таке лікування ЕФЛ набуває за відсутності або неможливості етіологічної терапії, коли на перший план виходить патогенетична. Відбувається стимуляція тригліцеридліпази під дією фосфатидилхоліну, що сприяє виділенню жирних кислот у кров, що зменшує СП. Варто зазначити, що ЕФЛ зменшують вираженість стеатозу печінки не лише при неалкогольному стеатогепатиті, а і при алкогольних ураженнях печінки [32, 127].

Згідно із статистичними даними проведених численних досліджень (близько 250) із застосуванням ЕФЛ показано та доведено можливість ефективного застосування цієї групи препаратів при різних захворюваннях печінки, зокрема асоційованих з іншими захворюваннями [108, 175]. Вони містять інформацію про значне поліпшення функції печінки в пацієнтів, які приймали ЕФЛ, порівняно з контрольною групою, зменшення ознак стеатозу при ультразвуковому дослідженні, зниження рівня трансаміназ і ліпідів у крові [3, 4, 29].

Препарати УДКХ також широко застосовуються в лікуванні захворювань гепатобіліарної системи, зокрема при патологіях печінки [66, 70, 95]. Вони являють собою речовини які володіють плейотропним ефектом з наявною холеретичною, імуномодулюючою, атиапоптичною,

гіпохолистеринемічною та літолітичною дією. Проведені численні експериментальні дослідження на ізольованих гепатоцитах, які показали, що УДХК захищає мітохондріальний апарат клітини від ушкодження, зменшує оксидативний стрес, пригнічує апоптоз гепатоцитів при одночасній регресії фіброзу [31, 198]. Щодо останнього – отримані нові дані про позитивний вплив УДХК на співвідношення сироваткових маркерів фіброгенезу та фібролізу (матриксні металопротеїнази та їх тканинні інгібітори). Також це пов'язано із впливом на ТФР B_1 і безпосереднім пригніченням синтезу колагену. Окрім експериментальних досліджень було проведено низку клінічних досліджень з прийомом УДХК у дозі 10-15 мг/кг/добу – результатом було покращення показників печінкових тестів, зниження маркерів системного запалення, зменшенням проявів стеатозу печінки без суттєвого зниження маси тіла (рівень доказовості В) [13]. Ці дані свідчать на користь впливу УДХК як ефективного засобу патогенетичної терапії хворих зі стеатозом печінки та стеатогепатитом, що сприяють підсиленню активності системи протирадикального захисту та гальмуванню фіброзувальних реакцій у печінці.

Окрім цього варто розуміти, що УДХК є гідрофільною та нетоксичною речовиною і її препарати використовують у якості патогенетичної терапії не лише самостійних патологій печінки, але й при токсичних ураженнях зумовлених такими чинниками як онкологічний процес. Окрім вищезгаданих можливостей при онкологічній патології з токсичним ураженням печінки її застосовують як засіб для боротьби з холестазом. Прийом УДХК спричинює зменшення ентерогепатичної циркуляції гідрофобних жовчних кислот, цим попереджаючи їх токсичний ефект на мембрани гепатоцитів і епітелій жовчних проток, а також до нормалізації антигенів на поверхні клітинних мембран, що знижує їх автоімунність. Крім того, УДХК має жовчогінний ефект у результаті холегепатичної циркуляції на рівні позапечінкових жовчних протоків – базолатеральної мембрани гепатоцитів.

УДХК може бути рекомендована для пацієнтів із холестатичним типом МІУП, оскільки його механізм дії дозволяє захищати гепатоцити та холангіоцити від можливого некрозу і апоптозу, спричиненого гідрофобними жовчними кислотами у випадку холестазу. Гідрофільна природа УДХК виступає важливим аспектом у захисті холангіоцитів, оскільки вона сприяє виведенню токсичних жовчних кислот з крові, ефективно їх заміщаючи. Крім того, застосування УДХК може блокувати апоптоз гепатоцитів, стабілізувати мітохондріальну мембрану та уповільнити процес фіброзу [142].

Беручи до уваги вищезазначене слід розуміти та розглядати стеатоз та стеатогепатит як тригерні фактори процесу фіброгенезу і саме такі патологічні стани можна сприймати як ключові у формуванні хронічної патології печінки. Так як формування фібротичного процесу не є завершальним етапом, а лише сполучною ланкою яка веде до цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми, є важливою своєчасна діагностика та лікування таких станів які супроводжуються СП та СГ.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Дослідження проведене на кафедрі вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології та в умовах стаціонару 1-ого хірургічного відділення Комунальної установи Тернопільської міської ради «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» впродовж 2017-2022 рр.

Всі дослідження проводились виключно за згодою пацієнтів, так як саме вона вважається важливим етичним принципом в світовій науковій спільноті. Ця практика гарантує забезпечення прав/свобод безпеки усіх учасників досліджень, а також дотримання стандартів дотримання конфіденційності та прозорості в усіх аспектах дослідницької діяльності. В зв'язку з цим методика проведення досліджень відповідала засадам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, а саме: добровільна участь та інформована згода; максимум користі та мінімум заподіяної шкоди, наукова обґрунтованість, рівність вибору та проведення дослідження серед учасників дослідження, повна конфіденційність та приватність. Доповнюють вищезгадану декларацію «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (прийнята 18-ою Генеральною асамблеєю ВМА, Гельсінкі, Фінляндія, червень 1964, останній перегляд – 59-та Генеральна асамблея ВМА, Сеул, жовтень 2008) які використовувались з метою дотримань правил та гарантій безпеки дослідження для всіх пацієнтів, що забезпечили інтегрітет наукового та дослідницького процесу на всьому протязі. Дослідження відповідає правилам Good Clinical Practice «Належна клінічна практика» (GCP, 1996 р.), які встановлюють міжнародні стандарти для проведення клінічних досліджень з метою забезпечення найвищих

наукових, етичних, а також методологічних стандартів. Ці принципи покликані гарантувати безпеку, права та добробут учасників досліджень, забезпечити надійність та об'єктивність отриманих результатів, а також зберегти довіру до медичних досліджень як цілісного наукового процесу. Положенням Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (Ов'єдо, 4 квітня 1997 року), Етичному кодексу ученого України (2009р.), Наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» зі змінами і доповненнями, внесеними Наказом МОЗ № 523 від 12.07.2012 р., № 304 від 06.05.2014, № 966 від 18.12.2014, № 639 від 01.10.2015, № 2609 від 25.11.2021. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 74 від 01.09.2023 р.) підтверджено дотримання морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи. Усі пацієнти були поінформовані щодо мети та завдань дослідження, підписали двосторонню інформовану добровільну згоду на включення у дослідження, використання результатів діагностики та лікування у науковій роботі, інформовану добровільну згоду на проведення обстеження та лікування, інформовану добровільну згоду на обробку персональних даних.

Діагноз раку молочної залози встановлено в закладі онкологічного профілю КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради на основі клінічних даних, мамографії, УЗД молочних залоз, комп'ютерної томографії органів черевної та грудної порожнини, результатами імуногістологічного дослідження.

Діагноз токсичного ураження печінки верифіковано згідно з існуючими настановами і наказом МОЗ України від 13.06.2005р., № 271- K 71.7- Токсичне ураження печінки з фіброзом та цирозом печінки.

Дана робота ґрунтується на результатах обстеження хворих на рак молочної залози в період проведення лікування (після 4 курсів поліхіміотерапії за схемою АС), після повного закінчення хіміотерапії (4 курси паклітакселом), та які перебувають в стані ремісії після проведеного лікування в І хірургічному відділенні Тернопільського обласного онкологічного диспансеру у період 2017-2020 рр.

Відповідно до поставлених завдань критеріями включення в дослідження були:

- вік хворих більше 18 років;
- наявність діагнозу раку молочної залози I-II ст. тричі негативного (ER – 0 %, PR – 0 %, HR 2neu – негативний, Ki 67) – за даними імуногістохімічного дослідження згідно класифікації TNM (система TNM-8, 2016р.) без метастазування;
- пацієнти, які отримали комплексне лікування раку молочної залози (поліхіміотерапія, оперативне лікування, променеве лікування) та перебувають в стані ремісії.

Критеріями виключення були:

- наявність діагнозу раку I, II стадія люмінального типу А, В, нелюмінальний тип HR 2neu позитивний за даними імуногістохімічного дослідження;
- наявність раку III-IV ст.;
- пацієнтки які отримували різні схеми поліхіміотерапії під час лікування;
- наявність в анамнезі чи на момент включення в дослідження в обстежуваних пацієнтів вірусні гепатити (асоційовані з HBV-, HCV-, HDVінфекцією), обумовлені вірусами герпесу – (EBV, CMV, HHV6) та ВІЛ-інфекції, гепатити в рамках хвороб накопичення і спадкових захворювань, автоімунні (автоімунного гепатиту/перехресного синдрому (анти-LKM-1,

анти-SLA і анти-LC-1); вогнищеві ураження печінки, ЦП, фіброзуючі процеси в інших органах та системах.

- наявність інфекційних захворювань;

- наявність спадкових захворювань;

- наявність автоімунних захворювань;

- алкогольне ураження печінки (на підставі верифікованого діагнозу «алкогольного захворювання печінки» та/або встановлено щоденне вживання алкоголю у високих дозах ≥ 20 г для жінок). Окрім цього з метою виключення алкогольної хвороби печінки застосовувались тест AUDIT та опитувальник CAGE для виявлення порушень спричинених вживанням алкоголю.

Загалом усі пацієнти в рамках дослідження не мали супутньої патології шлунково-кишкового тракту, а також захворювань з боку інших органів і систем, які могли б вплинути на можливі результати проведених обстежень.

У роботі використані вікові нормативи, прийняті Європейським регіональним бюро ВООЗ, згідно з якими молодий вік відповідав 25-44, середній вік 45-60, похилий вік – 61-75, старечий вік – 76-90, особи котрим виповнилось 90 років та більше прийнято вважати довгожителями. Разом з тим варто зазначити, що остання вікова категорія серед обстежуваних хворих не була представлена.

Згідно із встановленими критеріями у дослідження відібрано 123 пацієнтки з захворюванням раку молочної залози I-II ст. за класифікацією TNM (система TNM-8, 2016р.) без метастазування.

Групи пацієнток сформовані на основі характеристик їх кількісного складу, ступеня МІУП, показників ІМТ та співставні за віком та клінічними характеристиками пацієнтів.

Всю групу обстежених складали жінки (100 %) віком від 35 до 79 років. Серед них 8 (6,50 %) осіб молодого віку, середній вік яких складав

(39,37 ± 3,02) років, 56 (45,53 %) пацієнтів середнього віку, середній вік яких становив (54,46 ± 3,82) років, 52 (42,28 %) пацієнти похилого віку, середній вік яких був (65,44 ± 3,37) років та 7 (5,69 %) хворих старечого віку, середній вік яких складав (77,0 ± 1,16) років (рис. 2.1). Пацієнтів, що належали б до категорії довгожителів серед обстежуваних осіб не виявлено. Необхідно зазначити, що більшість обстежених (N=116) належали до осіб працездатного класу (хворі молодого та середнього віку), що, зрештою, підкреслює актуальність вивчення даної проблеми.

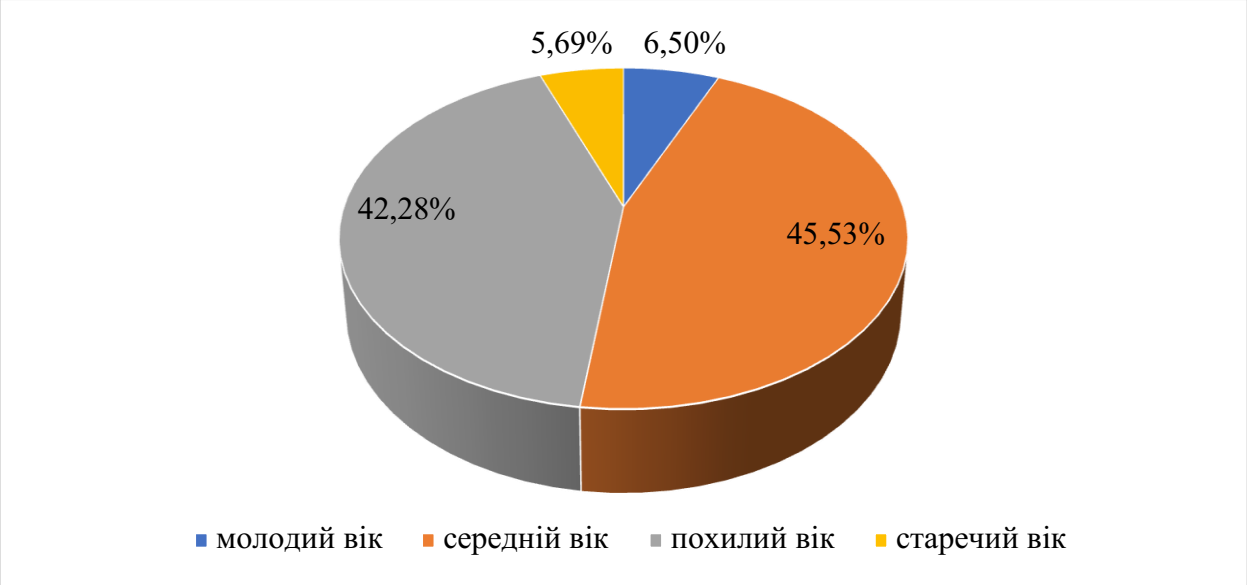

Рисунок 2.1 – Розподіл пацієнтів за віком

2.2 Дизайн дослідження. Методи обстеження

У відповідності до мети роботи нами було розроблено дизайн дослідження. (рис. 2.2).

Дослідження складалось з двох основних етапів. Перший етап представляв собою ознайомлення пацієнтів з усіма аспектами та засадами дослідження (всі пацієнти отримали та підписали інформовану згоду щодо участі в дослідженні) та обстеження пацієнтів.

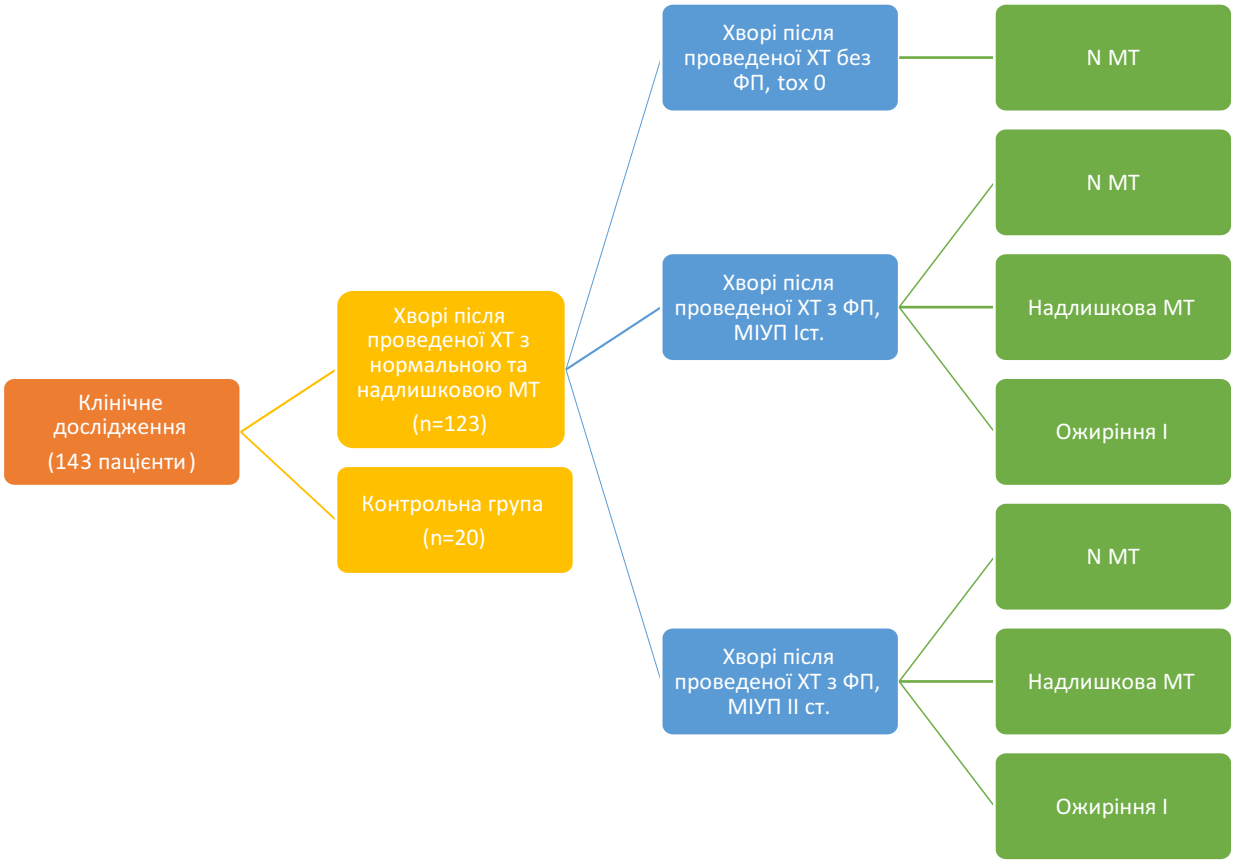

Рисунок 2.2 – Дизайн дослідження

Обстеження хворих включали в себе методики загально клінічних, лабораторних та інструментальних методів, що проводилось кілька разів. Вперше пацієнтки обстежувались в період проходження поліхіміотерапії – після 4-х курсів за схемою АС (доксорубіцин 60 мг/м^2, циклофосфан 600 мг/м^2) з інтервалом 21 день між курсами. На цьому етапі до обстежень входили: загальноклінічне обстеження (збір та аналіз анамнезу пацієнтів, ідентифікація факторів розвитку і зв'язку токсичного ураження печінки та надмірної маси тіла, збір скарг, загальний огляд пацієнта з наступним вимірюванням антропометричних показників); визначення основних показників загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, в тому числі ліпідного обміну; імуноферментні методи обстежень (визначення рівня ТФР B_1 та колагену 4 типу); інструментальні методи обстеження (еластографія зі стеатометрією, УЗД) та розрахунок показників FIB-4 та FibroTest для оцінки

вираженості фіброзу печінки. В послідуючому пацієнтки отримували чотири курси монохіміотерапії препаратом паклітаксел (175 мг/м$^{2)}$ з інтервалом 21 день між курсами.

Повторно пацієнтки обстежувались через 1 місяць по закінченню хіміотерапії (4 курси за схемою АС та 4 курси паклітакселом) після стабілізації стану та отримання оптимальних показників (загальноклінічне обстеження та лабораторне ЗАК, БАК) з наступним призначенням НМТ або МТ.

Третій раз пацієнтки обстежувались через 1 місяць після отриманого лікування (загальноклінічне обстеження та лабораторне – ЗАК, БАК).

Наступний ІІ етап дослідження являв собою проведення лікування пацієнтів з фіброзом печінки на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння. Було відібрано пацієнтів з фіброзом F1, F2 (n=88) та рандомно розприділено на дві групи з метою призначення медикаментозної терапії (МТ) та немедикакментозної терапії (НМТ). Усім обстежуваним першочергово рекомендували немедикаментозну терапію. Остання в свою чергу являла собою пропаганду формування та підтримання здорового способу життя з відповідними модифікаціями з метою зниження маси тіла до 10 % від вихідних даних. Медикаментозна терапія полягала у призначенні препаратів урсодезоксихолевої кислоти в дозі 15 мг/кг маси тіла на один прийом перед сном та вітаміну Е у дозі 400 МО на добу.

Після отриманого лікування пацієнтам проведено останній, четвертий комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень для оцінки ефективності терапії (загальноклінічне обстеження та лабораторне – ЗАК, БАК, імуноферментний метод- визначення рівня ТФР B_1 та колагену 4 типу, інструментальні методи обстеження (еластографія зі стеатометрією, УЗД).

Згідно із засадами рандомізованого контрольованого дослідження першочергово пацієнтів було віднесено до 3-ьох основних груп. І група включала 34,15 % (n=42) пацієнтів після проведеної хіміотерапії без ознак

медикаментозноіндукованого ураження печінки. ІІ група відповідно 41,46 % (n=51) пацієнтів з МІУП І ст. після перенесеної хіміотерапії та ІІІ група відповідно 24,39 % (n=30) пацієнтів з МІУП ІІ ст. після перенесеної хіміотерапії (рис. 2.3).

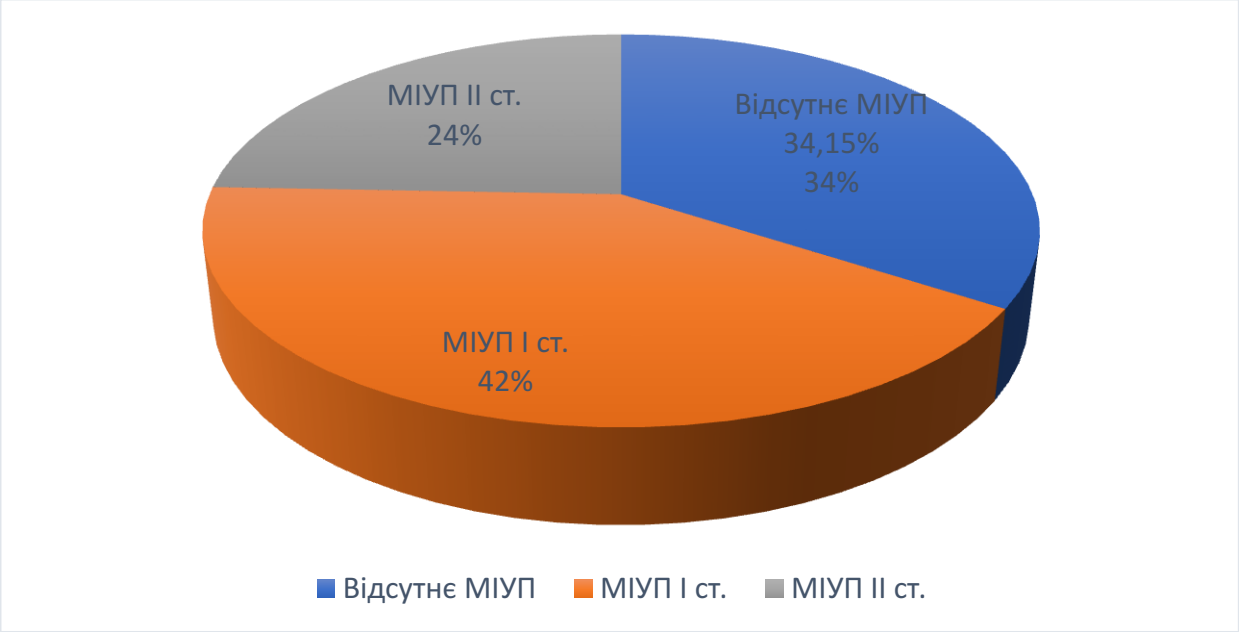

Рисунок 2.3 –Вікова структура в обстежуваних групах хворих

Ступінь гепатотоксичності визначали згідно з критеріями загальної токсичності Національного інституту раку США (US National Cancer Institute), (NCCN CTC v 5.0) (табл. 2.1) та за допомогою шкали RUCAM (настанови CIOMS (Париж, 1989) –діагностичний інструмент, який отримав назву «Метод оцінки причинності Roussel Uclaf» (Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)). Ця шкала регулярно вдосконалюється, і окремі її компоненти періодично переглядаються [205].

Починаючи з 2011 року, Міжнародна робоча група експертів з медикаментозно індукованих уражень печінки рекомендувала використання шкали RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) для оцінки причинності у клінічній практиці. Оцінка за RUCAM включає ряд критеріїв, таких як: часовий інтервал між початком захворювання та початком застосування ЛЗ; динаміка захворювання після відміни препарату; наявність

факторів ризику, застосування інших потенційно гепатотоксичних ЛЗ; виключення інших можливих причин захворювання печінки; інформація про потенційну гепатотоксичність підозрюваного препарату; реакція на повторне застосування цього препарату. Кожен з цих критеріїв отримував певну оцінку в балах. Загальний бал визначали сумуванням оцінок, результат класифікували за таким чином: ≤ 0 балів – виключено; 1–2 бали – малоймовірно; 3–5 балів – можливо; 6–8 балів – ймовірно; ≥ 9 балів – високий ступінь ймовірності.

Таблиця 2.1 – Оцінка ступеня гепатотоксичності згідно з рекомендаціями Національного інституту раку США – NCCN CTC v 5.0

Показник	Ступінь				
	0	I	II	III	IV
ЛФ, разів	Норма	>2,5 × ВМН	>2,5–5,0 × ВМН	>5,0–20,0 × ВМН	>20,0 × ВМН
Білірубін, разів	Норма	1,0–1,5 × ВМН	>1,5–3,0 × ВМН	>3,0–10,0 × ВМН	>10,0 × ВМН
ГГТ, разів	Норма	>2,5 × ВМН	>2,5–5,0 × ВМН >2,5–5,0 × ВМН	>5,0–20,0 × ВМН	>20,0 × ВМН
АсАТ, разів	Норма	>2,5 × ВМН	>2,5–5,0 × ВМН	>5,0–20,0 × ВМН	>20,0 × ВМН
АлАТ, разів	Норма	>2,5 × ВМН	>2,5–5,0 × ВМН	>5,0–20,0 × ВМН	>20,0 × ВМН
Гіпоальбу-мінемія, г/дл	Норма	<3,0 НМН	≥2,0–<3,0	<2,0	-
Печінкова дисфункція/ недостатність (клінічна)	Норма	-	-	Тремор	Енцефалопатія або кома
Стан портальної вени	Норма	-	Зниження кровообігу в портальній вені	Відновлення/ ретроград-ний потік у портальній вені	-

Задля досягнення поставлених задач на додаток пацієнтів було розділено на підгрупи в залежності від величини індексу маси тіла (ІМТ).

Індекс Кетле визначали за формулою:

$$ІМТ=М/Р_2 \quad (2.1)$$

де М – маса тіла, кг;

Р – ріст, м.

Оптимальним слід вважати значення ІМТ у межах 18,5-24,9 кг/м², зниженим –ІМТ ≥ 18,5; підвищеним – ≥ 25,0; надмірна маса тіла – 25,0-29,9; ожиріння I ступеня – 30,0-34,9; ожиріння II ступеня – 35,0-39,9; ожиріння III ступеня – ≥ 40(кг/м²) на основі даних International Diabetes Federation (2005 р.).

Аналіз показника ІМТ серед обстежених пацієнтів показав, що нормальна маса тіла виявлена у 52,85 % пацієнтів, (n=65) надмірна – у 39,02 % (n=48), в свою чергу ожиріння I ступеня – у 8,13 % хворих відповідно (n=10) (рис. 2.4).

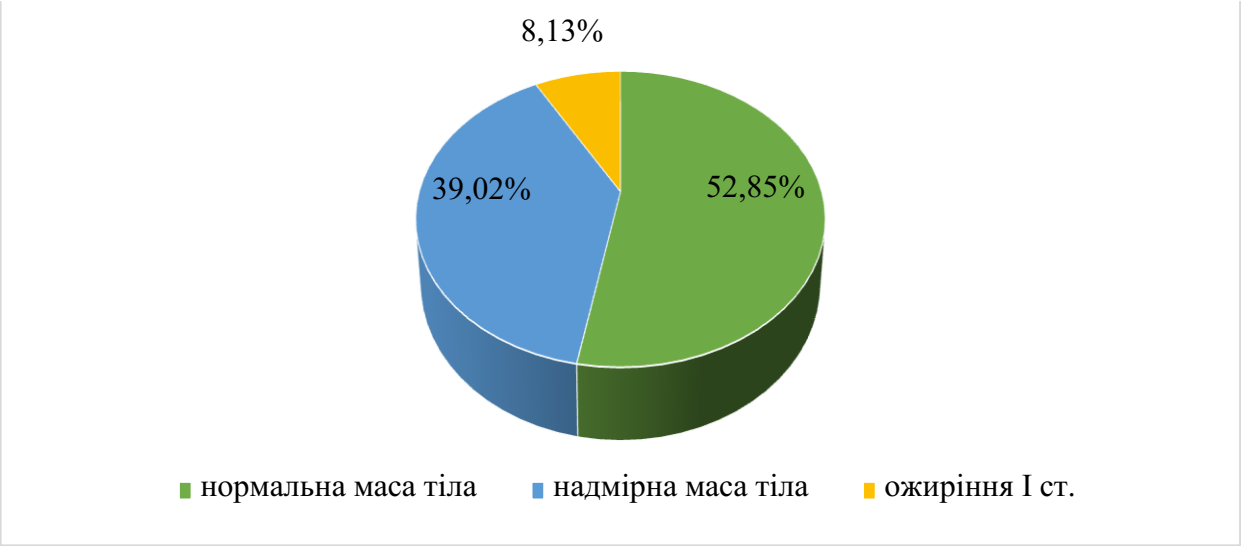

Рисунок 2.4 – Розподіл хворих за показником ІМТ

Далі було розподілено пацієнтів на підгрупи в залежності від показника ІМТ (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих на підгрупи залежно від ІМТ

I група (хворі після проведеної ХТ без ФП, МІУП 0)			II група (хворі після проведеної ХТ з ФП, МІУП I)			III група (хворі після проведеної ХТ з ФП, МІУП II)		
ІМТ 1.1 18,5-24,9 кг/м^2	ІМТ 1.2 25-29,9 кг/ м^2	ІМТ 1.3 30-34,9 кг/м^2	ІМТ 2.1 18,5-24,9 кг/м^2	ІМТ 2.2 25-29,9 кг/ м^2	ІМТ 2.3 30-34,9 кг/м^2	ІМТ 3.1 18,5-24,9 кг/м^2	ІМТ 3.2 25-29,9 кг/ м^2	ІМТ 3.3 30-34,9 кг/м^2
35 (83,3 %)	7 (17,7 %)	-	25 (49,0 %)	24 (47,1 %)	2 (3,9 %)	5 (16,7 %)	17 (56,7 %)	8 (26,7 %)

Методи обстеження пацієнтів

Усім пацієнтам було проведено вимірювання антропометричних даних, що включало зростовий показник в метрах за допомогою зроостоміра ТВЕ1-300-100-(500х500)-12ра-М з точністю до 0,5 см; масу тіла (МТ) в кілограмах (кг) за допомогою ваг медичних ТВЕ1-300-100(500х500)-12ра-М зі зростоміром Т з точністю до 100 г в ранкові години натщесерце; окружність талії (ОТ, см), яку вимірювали гнучкою стрічкою на рівні пупка (вимірювання проводилось між клубових гребенем та нижнім краєм реберної дуги посередині), обвід стегон (ОС, см) вимірювали горизонтально через точки сідниць, що найбільше виступають.

Відповідно до критеріїв Міжнародної Федерації Діабету (IDF) визначали тип розподілу жиру. Для цього використовували співвідношення талія/стегно (ІТС=ОТ/ОС). Центральний тип ожиріння характеризується рівнем ІТС для жінок < 0,85, при цьому ІТС > 0,85 у жінок свідчить на користь абдомінального типу ожиріння.

Згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008р.) проводили вимірювання атреріального тиску за допомогою рутинного ручного сфігмоманометра (Microlife) з наступною послідовністю: вимірювання здійснювали в сидячому

положенні на стільці, кінцівки розслаблені, рука зігнута в ліктьовому суглобі, зручно розташована на столі і нерухома до кінця вимірювання. Манжету розміщували посередині плеча на рівні серця, щоб її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, а між манжетою і поверхнею плеча проходив палець. Вимірювання здійснювалось двічі з інтервалом 2-3 хв. При розходженні результатів більше, ніж на 5 мм рт.ст., виконувались повторні заміри через декілька хвилин. Після цього, керуючись рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESH) та Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESC) 2018 р. проводили класифікацію АТ і визначали ступінь артеріальної гіпертензії.

У роботі використовувались критерії метаболічного синдрому AHA/IDF/NHLBI/IAS/WHF/IASO (2009р.), Національні клінічні рекомендації з ведення хворих з метаболічним синдромом (2013 р.), так як наявність метаболічного синдрому слугувало критерієм виключення з дослідження. Про його верифікацію свідчила наявність трьох з п’яти можливих критеріїв: підвищення рівня глюкози натще (≥ 6,1 ммоль/л та < 7,0 ммоль/л) та/або порушення толерантності до глюкози (≥7,8 та <11,1 ммоль / л); абдомінальне ожиріння при окружності талії ≥ 80 см для жінок; наявність АГ, яку встановлювали при підвищенні АТ вище 130/85 мм рт.ст. та/або прийом антигіпертензивних препаратів; триацилгліцеролемія > 1,7 ммоль/л. та/або проведена медикаментозна терапія даного стану; рівень ХС ЛПВЩ для жін- < 1,3 ммоль/л; рівень ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л. Про відсутність МС свідчило ≤ 2 критерій незалежно від показника ІМТ.

Лабораторні методи досліджень проводились за загально прийнятими методиками на базах клініко-діагностичної лабораторії КУ «ТОКОД» ТОР, міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії ТНМУ імені І. Я. Горбачевського та комерційної лабораторії «Ескулаб».

З метою дослідження загального аналізу крові використовували автоматичний гематологічний аналізатор Abacus 5 з SSM модулем

(DiatronGroup, Венгрія). Оцінювали кількість еритроцитів, їх обсяг, рівень гемоглобіну, гематокрит, кількість тромбоцитів, лейкоцитів та лейкоцитарної формули, рівень ШОЕ. Також за загальноприйнятими методами визначали коагулограму (SteellexM 200,Biotech, Китай).

Забір крові для біохімічного аналізу крові проводився натще, не менше ніж 12 годин голодування з ліктьової вени. Показники оцінювали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора з оригінальними реактивами Miura 2000 (I.S.E. Srl., Італія). Для оцінки функціонального стану печінки визначали активність наступних показників: загальний білок та альбумін, аспартатрамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), γ-глутамінтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубіну. Концентрацію загального холестеролу (ЗХС) та його фракцій: холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і триацилгліцеролів (ТГ) визначали ферментативним методом, вміст холестеролу, що є в складі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) за співвідношенням ТГ/2,22. Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою:

$$КА=(ЗХС-ХС\ ЛПВЩ)/ХС\ ЛПВЩ \quad (2.2)$$

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів (2011) та EASL-EASD-EASO (2016) нормальними показниками вважали наступні значення: ЗХ < 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ < 3,0 ммоль/л, ЛПВЩ у жінок > 1,3 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л. дисліпідемію верифікували при наявності відхилення одного з перелічених показників відносно норми.

Коефіцієнт де Рітіса (DRr) визначали за формулою:

$$DRr=АсАТ/АлАТ \quad (2.3)$$

Коефіцієнт де Рітіса визначали виключно у випадку підвищення рівня трансаміназ вище норми.

Враховуючи те, що маркери вірусних гепатитів відносяться до критеріїв виключеня, усім хворим проведено імуноферментний аналіз з метою визначення маркерів вірусних гепатитів «B», «C», «D», а також виявлення аутоімунних маркерів ANA, AMA з метою виключення вірусного та/чи аутоімунного ураження печінки.

Для обрахунку індексів FIB-4, FibroTest з метою виявлення предмету фіброзу та стеатозу та верифікації ступеню цих процесів досліджували сироваткові маркери альфа2-макроглобулін, гаптоглобін, аполіпропротеїн А1 (у комерційній лабораторії «Ескулаб»).

Індекси вираховували за формулами:

$$\text{FIB-4} = (\text{вік (роки)} \times \text{АСТ (од./л)}) / (\text{тромбоцити}(\times 109/\text{л}) \times \text{АЛТ (од./л)}^{1/2}) \quad (2.4)$$

< 1,45 предиктор відсутності значного фіброзу (F0-F2 фіброз)

> 3,25 предиктор наявності значного фіброзу (F3-F4 фіброз)

$$\text{FibroTest} = 6{,}68805 - 1{,}55337\text{E-}02 \times [\text{вік (роки)}] + 1{,}161531 \times [\text{ApoAl (г/л)}] - 0{,}11889 \times [\text{ІМТ}] + 1{,}74791 \times \log [\text{альфа2-макроглобулін (г/л)}] - 0{,}96453 \times \log[\text{АЛТ (МО/л)}] - 0{,}11958 \times \log [\text{загальний білірубін (мкмоль/л)}] - 0{,}68125 \times \log [\text{ЗХс (ммоль/л)}] - 1{,}17922 \times \log [\text{ГГТ (МО/л)}] - 1{,}46963 \times \log [\text{глюкоза (ммоль/л)}] - 0{,}34512 \times \log [\text{Гаптоглобін (г/л)}] - 1{,}17926 \times \log [\text{ТГ (ммоль/л)}] + 0{,}35052 \times [\text{стать(жінки)}= 0]. \quad (2.5)$$

Для інтерпретації результатів FibroTest та конвертування даних в стадію фіброзу використовували шкалу гістологічних індексів METAVIR (табл. 2.3).

Для кількісного визначення рівнів трансформуючого фактору росту – β_1 (TGF-β_1) та колагену IV (COL4) типу у сироватці крові використано імуноферментний аналіз Enzyme-linked ImmunosorbentAssay (ELISA) на автоматичному імуноферментному аналізаторі "Multiskan FC-357" у відповідності до інструкцій тест-системи «Human TGF-β_1 Platinum ELISA

(BMS249/4 BMS249/4TEN; eBioscience, Австрія)» та «ELISA KitforCollagenType IV (COL4), Cloud-Clone Corp., USA». Референсні значення для TGF-β_1 – 5222-13731 пг/мл, для COL-4 – 35,8-134 нг/мл.

Таблиця 2.3 – Інтерпретація результатів FibroTest в стадію фіброзу за METAVIR

FibroTest	METAVIR Стадія фіброзу
0.75–1.00	F4
0.73–0.74	F3–F4
0.59–0.72	F3
0.49–0.58	F2
0.32–0.48	F1-F2
0.28–0.31	F1
0.22–0.27	F0-F1

Інструментальні методи дослідження

Для візуалізації змін печінкової паренхіми усім хворим проводилось УЗД гепатобіліарної зони на апараті Samsung HS70A у В-режимі візуалізації з конвексним датчиком для сканування з частотою хвилі 3,5 мГц в КУ «ТОКОД» ТОР. Обстеження усіх пацієнтів проводилося за стандартними методиками натще після 14-16 –годинного голодування лежачому положенні на спині або лежачи на лівому боці, сторони епігастрію і правого підребер'я в трьох площинах: косій, поперечній та повздовжній. Визначали розміри печінки: (передньо-задній ромір (ПЗР) правої та лівої часток печінки: N-130 і 70мм; косо-вертикальний (КВР): N – 40 мм, краніо-каудальний розмір (ККР): N – 80 мм. Окрім розмірів оцінювали контури, ехогенність та структуру, а також величину та просвіт судин, наявність та кількість вільної рідини у черевній порожнині, ширину та довжину селезінки та жовчного міхура. З

метою визначення ехогенності паренхіми печінки її порівнювали з кірковим шаром правої нирки і при відповідності даних класифікували як нормальну. В супротивному випадку порівнювали ехогенність паренхіми селезінки з кірковим шаром лівої нирки, якщо результат був вищим- його розцінювали на користь підвищеної ехогенності. На додачу оцінювали стан печінки на наявність УЗ ознак стеатозу, виділяючи наступні ступені. Для I ступеня характерним рахували підвищення ехогенності печінки дифузного характеру при збереженій нормальній візуалізації внутрішньо печінкових судин та діафрагми. II ступінь відповідав помірно вираженим підвищеним рівнем ехогенності паренхіми печінки у поєднанні з незначними порушеннями візуалізації внутрішньо печінкових судин і діафрагми, тоді як III ступінь характеризувався вираженою ехогенністю паренхіми печінки підвищеного дифузного характеру, при цьому візуалізація внутрішньо печінкових судин, діафрагми та задньої частини правої частки порушена або відсутня.

Еластографічне та стеатометричне дослідження деформації печінкової тканини методом візуалізації, що інтегрований в звичайну УЗД систему проводили за допомогою апарату Philips IU22 (однією з найбільших переваг даного методу є висока ефективність при більш ранній стадії фіброзу) – шляхом точкової зсувнохвильової еластографії (pSWE) за допомогою програмного забезпечення ELAST PQ на основі технології ARFI – не менше ніж 10 успішно виконаних вимірювань кожного сегмента печінки (IV-VIII). Фіброз паренхіми печінки вимірювали за допомогою величини швидкості зсуву хвилі (к/Па) і класифікували за допомогою шкали METAVIR. За допомогою цього апарату оцінювали ступінь стеатозу на основі УЗ-стеатометрії, використовуючи шкалу затухання ультразвуку (розроблена М. Сассо та ін. та перевірена за допомогою морфологічної шкали жирової інфільтрації NAS):

1) S0 відповідає нормальному стану (частка гепатоцитів з жиром становить від 0 до 5 %).

2) S1 відповідає легкому стеатозу (частка гепатоцитів з жиром становить від 6 до 33 %).

3) S2 відповідає помірному стеатозу (частка гепатоцитів з жиром становить від 34 до 66 %).

4) S3 відповідає важкому стеатозу (частка гепатоцитів з жиром становить понад 66 %).

2.3 Статистичний аналіз

Статистичний аналіз виконано за допомогою стандартного пакету програм IBM SPSS Statistics Base 26 та Microsoft Excel.

IBM SPSS Statistics Base 26 – це програмне забезпечення, яке знаходить широке застосування в галузі медицини для статистичного аналізу даних та надає лікарям, дослідникам та іншим медичним спеціалістам потужні інструменти для обробки та інтерпретації медичних даних.

SPSS Statistics Base 26 дозволяє проводити аналіз клінічних досліджень, оцінювати ефективність медичних процедур та лікарських препаратів, статистичні тести для порівняння груп пацієнтів, оцінювати ефективність лікування та виявляти закономірності в медичних даних. Завдяки своїм функціям аплікація допомагає виявляти кореляції між медичними показниками, проводити аналіз факторів ризику, вивчати залежності між факторами ризику та хворобами, а також моделювати вплив різних чинників на здоров’я пацієнтів.

В свою чергу Microsoft Excel також є програмним продуктом, який широко використовується в медицині для обробки та аналізу даних. Являється електронною таблицею, яка надає медичним фахівцям, дослідникам та іншим медичним працівникам зручні інструменти для

маніпулювання, організації та аналізу медичних даних. Excel дозволяє виконувати різноманітні обчислення, створювати графіки та діаграми, виконувати статистичний аналіз даних, а також візуалізувати медичні дані для кращого розуміння. Вона має широкий набір вбудованих функцій та формул, що дозволяють виконувати складні обчислення та статистичний аналіз без необхідності писати програми або скрипти.

Заслуговує уваги той факт, що Microsoft Excel має опції для спільної роботи в інтерфейсі SPSS Statistics, що значно полегшує роботу та обчислення результатів дослідження, а також надає більше можливостей при цьому.

Таким чином нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова. Процедура одновибіркового критерію Колмогорова-Смірнова порівнює емпіричну функцію розподілу змінної з заданим теоретичним розподілом, який може бути нормальним, рівномірним, пуассонівським або експоненційним. Статистика Z Колмогорова-Смірнова обчислюється як максимум модуля різниці між емпіричною та теоретичною функціями розподілу. Цю статистику критерію згоди використовували для перевірки гіпотези про те, що спостереження взяті з відповідного розподілу.

Середні величини дослідження представлені у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини (M ± SD), якісні в свою чергу – у відсотковому співвідношенні (%).

Для неперервних змінних відмінності між незалежними групами порівнювали за допомогою Стьюдента, також відомого як t-критерій Стьюдента. Він є статистичним інструментом, який широко використовується в медицині для порівняння середніх значень двох груп даних. Цей критерій дозволяє виявляти статистично значущі різниці між групами та оцінювати статистичну значимість результатів.

Кореляційний аналіз проводили за допомогою лінійної регресії Пірсона для неперервних змінних, а метод ранґової кореляції Спірмана для

непараметриних показників. У кореляційному аналізі лінійної регресії Пірсона вимірювали значення двох змінних. Застосовували кореляційний аналіз за допомогою лінійної регресії Пірсона, який дозволив встановити ступінь залежності між двома неперервними змінними. Трактували Коефіцієнт кореляції Пірсона значеннями від -1 до 1. Значення близькі до 1 вказували на позитивну лінійну залежність, де зі зростанням однієї змінної зростає інша. Значення близькі до -1 вказували на негативну лінійну залежність, де зі зростанням однієї змінної зменшувалась інша. Значення близькі до нуля свідчили про відсутність лінійної залежності. У результатах дослідження вважали достовірними тільки ті висновки, для яких значення p (рівень значущості) були менші за 0,05.

Такі непараметричні критерії як Манна-Уїтні та Вілкоксона є статистичними методами, які ми використовували для аналізу даних, що не мали нормального розподілу. У випадках, коли дані не відповідають критеріям нормального розподілу, використання традиційних параметричних методів може призвести до неточних або недостовірних результатів. Тому в даних ситуаціях використано вищезгадані непараметричні критерії з метою отримання більш точних висновків

2.4 Характеристика лікувальних програм

Для проведення дослідження ми відібрали пацієнтів з фіброзом F1-F2 та різними результатами ІМТ (нормальною масою тіла, передожирінням і ожирінням I ступеня) та розділили на 2 групи – I група – пацієнти, що отримували виключно НМТ (n=44) та II група – пацієнти, що отримували НМТ+МТ (n=44).

Враховуючи сучасні рекомендації, всім хворим було призначено комплексну немедикаментозну терапію (НМТ). Усі пацієнтам дано рекомендації, що ґрунтувались на рекомендаціях EASL [82, 207], включаючи

зміни в способі життя, впровадження здорового та раціонального харчування з урахуванням водного режиму і виконання фізичних вправ відповідно до індивідуальних потреб.

Пацієнти І групи отримували немедикаментозне лікування, що включало корекцію харчової поведінки та збільшення рухової активності впродовж дня. У відповідності до потреб пацієнтів, віку, антропометричних показників та рухової активності розраховувалась необхідна кількість кілокалорій для достатнього забезпечення енергопотреб. Опісля добову калорійність для кожного пацієнта зменшували на 10 % у відповідності до даних доказової бази проспективних досліджень [82]. До уваги брали співвідношення кількісті вживаних макро- і мікронутрієнтів залежно від трофологічного статусу пацієнтів. За умов нормотрофії необхідною вважалась ізокалорійна дієта, де потреба в енергії на добу відповідає 30-35 ккал/кг. При гіпертрофії (надмірна маса тіла та ожиріння) розраховувалась низькокалорійна дієта, потреба в енергії на добу відповідає нормі 25-30 ккал/кг. Таким чином, згідно рекомендацій Асоціації дієтологів України, можна досягти безпечної для організму втрати маси тіла від 800 до 1000 г протягом тижня, що забезпечить стійкий результат.

Виходячи з вищевказаного були сформовані наступні дієтичні рекомендації:

1. Створення дефіциту шляхом обмеження добової кількості кілокалорій: для нормотрофіків раціон повинен залишатись на рівні 2200-2400 ккал, для пацієнтів з надмірною МТ та ожирінням- 1200-1800 ккал/добу.

2. Низьковуглеводний раціон- за рекомендаціями ВООЗ на частку вільного цукру не повинно припадати більше 10 % добової калорійності (цукор, мед, фрукти та ягоди із середнім та високим глікемічним індексом, солодощі, соки, варення);

3. Виключення з раціону продуктів напівфабрикатів, копчених та ковбасних виробів, майонезу, соусів.

4. Обмеження в раціоні продуктів та страв з високим вмістом жиру, а саме виключення насичених жирів та трансжирних кислот, надання переваги продуктам та стравам у складі яких мононенасичені жири в невеликій кількості.

5. Наслідування принципів середземноморської піраміди харчування.

6. З метою підтримки здорового апетиту та фізіологічної шлункової секреції дотримуватись 4-ьох разового прийому їжі, при цьому 3 основних та 1 перекус. Інтервали між прийомами в 3–4 години. Вечеряти рекомендується за 2–3 години до сну.

7. Пацієнтам з присутньою коморбідністю зі сторони серцево-судинної системи- дотримання принципів низькосольової дієти DASH [207].

8. При виборі кулінарної обробки-надавати перевагу запіканню, пароварінню та тушкуванню з незначним використанням спецій.

9. Дотримання адекватного питтєвого режиму у відповідності до антропометричних даних, з мінімальним достатнім рівнем вживання води 1,5 л на добу.

Окрім цього загальні рекомендації підсилювались веденням активного способу життя шляхом виконання оздоровчого фітнесу у відповідності до вихідних можливостей пацієнтів. Активність середньої інтенсивності й діяльність зі зміцнення м’язів включала 5 разів на тиждень – 30 хвилин швидкої прогулянки та 2 рази на тиждень – силові тренування, що сумарно давало 150 хвилин аеробних вправ середньої інтенсивності + 2 дні вправ для зміцнення м’язів. Поєднання активності середньої, високої інтенсивності та зі зміцнення м’язів включало тричі на тиждень – 30 хвилин швидкої прогулянки та 2 рази на тиждень – 15 хвилин пробіжка, а також двічі на тиждень – силові тренування, в сумарному еквівалент 150 хвилин аеробної активності середньої інтенсивності + 2 дні занять зі зміцнення м’язів.

За таких умов пацієнтки перебували під спостереженням протягом 2 місяців з запланованими візитами через кожні 2 тижні для корекції схеми немедикаментозного лікуванння при необхідності.

Оскільки на даний час єдиного уніфікованого стандарту лікування фіброзу печінки немає, нами було прийнято рішення для пацієнтів II групи проводити терапію медикаментозного гепатиту, індукованого цитостатичною терапією з приводу раку молочної залози за допомогою урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е. Таким чином, окрім модифікації способу життя додатково призначено УДХК (Урсофальк) у дозі 15 мг/кг на добу і вітамін Е у дозі 400 МО на добу впродовж 3 місяців з відповідним контролем динаміки показників.

Урсофальк є препаратом німецької фірми «Др. Фальк Фарма ГмбХ» (реєстраційне посвідчення UA/3746/02/01, наказ МОЗ №2280 від 07.10.2020, термін дії реєстраційного посвідчення необмежений з 07.10.2020), діючою речовиною якого є урсодезоксихолева кислота. Відомо, що УДХК знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і цим знижує секрецію холестерину до жовчі. На основі сучасних досліджень прийнято вважати, що дія урсодезоксихолевої кислоти в лікуванні захворювань печінки та холестазу може бути пов’язана із заміною токсичних жовчних кислот, що мають ліпофільні властивості схожі на детергенти, менш токсичною гідрофільною цитопротекторною урсодезоксихолевою кислотою, а також може включати поліпшення секреторної активності гепатоцитів і регуляційні процеси в імунній системі. Окрім цього відомо про механізм фіброзу в контексті епітеліально-мезенхімального транзиту (ЕМТ) – процес при якому епітеліальні клітини втрачають клітинну адгезію та перетворюються на мезенхімальні клітини. Цей феномен є важливим молекулярно-клітинним фізіологічним фактором індукції процесу фіброзування в різних органах, в тому числі і печінки. УДХК в свою чергу індукує зниження експресії цільового білка шляхом пригнічення експресії генів, що пов’язані з фіброзом у ЗКП, що супроводжується інактивацією сигнальної системи TGF-6 1/Smad, яка є

регулятором фіброзу та білком, пов’язаним з ЕМТ. У цьому механізмі молекула УДХК функціонує для зниження регуляції ЕМТ і як наслідок – сповільнює розвиток фіброзу печінки. Окрім цього, серед механізмів впливу УДХК на продукцію прозапальних цитокінів є прямий цитокіно регулюючий ефект; вплив на співвідношення ЖК, що екскретуються печінкою; гальмування продукції ліпополісахаридних тригерів запалення кишкової мікрофлори; вплив на лімфоїдні клітини кишечника; участь в зменшенні ліпогенезу та запалення [132].

Вітамін Е є препаратом вітчизняної фармацевтичної фірми АТ «Київський вітамінний завод» (реєстраційне посвідчення: UA/0717/01/02, наказ МОЗ №2069 від 09.09.2020, термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 16.08.2018). Вітамін Е є жиророзчинним вітаміном, який відзначається великим антиоксидантним і радіопротекторним впливом та має підсилюючий протифіброзний ефект у комбінації з УДХК. Він бере участь у біосинтезі гема і білків, регулює процеси клітинної проліферації та інші важливі аспекти клітинного обміну речовин. Вітамін Е сприяє покращенню оксигену споживаним тканинами. Цей вітамін також має ангіопротекторну дію, впливаючи на тонус і проникність судин і сприяючи утворенню нових капілярів. Його імуномодулюючий вплив пов’язаний із стимуляцією як Т-клітинного, так і гуморального імунітету.

Після закінчення лікування пацієнтам виконано комплекс загальноклінічних лабораторних та інструментальних методів обстежень з метою порівняння ефекту від призначеної терапії. На ряду з цим проводився замір антропометричних показників, (ОТ, ОС, ІТС), відібрано зразки крові для визначення основних біохімічних показників, прямих та непрямих маркерів фіброзу, проведено аналіз ступеню стеатозу ультразвуковим дослідженням та фіброзу з допомогою методу еластографії та індексу FIB-4.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З НОРМАЛЬНОЮ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА, ЩО ОТРИМУЮТЬ ХІМІОТЕРАПІЮ

3.1 Клінічна характеристика та аналіз результатів лабораторно-біохімічних та інструментальних досліджень хворих з медикаментозно-індукованим ураженням печінки в період проведення хіміотерапії з нормальною та надлишковою масою тіла

В даному розділі проводиться аналіз отриманих результатів досліджень лабораторних маркерів та оцінка прогностичних значущостей розвитку, формування і прогресування порушень функцій печінки та обмінних процесів, а також пошук кореляційних зв’язків між біохімічними маркерами.

Беручи до уваги той факт, що всі прийнятні схеми проведення хіміотерапевтичного лікування окрім терапевтичної цілі можуть спричиняти і токсичність дії на печінку було доцільним оцінити стан останньої в період проходження пацієнтами курсів лікування. Відповідно до поставлених завдань в даному розділі проаналізовані результати дослідження клінічної картини та особливостей перебігу, антропометричні дані, показники ліпідного спектру крові, рівень активності трансаміназ та функціональний стан печінки у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла в період проведення циклів хіміотерапії, а саме – між її курсами.

Оцінюючи суб’єктивні прояви відмічено, що астеновегетативний синдром був присутній у 45,53 % (n=56) пацієнтів, які скаржились на загальну слабкість та швидку втому, що значно впливало на працездатність. Дані скарги не залежали від показників ІМТ та стадії фіброзу ($p<0.05$). Окрім цього пацієнти скаржились на відчуття гіркоти в ротовій порожнині, зміною

в харчовій поведінці у відповідь на зміну апетиту, періодичну нудоту та відчуття здуття живота, що проявлялось у вигляді диспепсичного синдрому у 25,80 % (n=32). Необхідно зазначити, що останній мав достовірний зв'язок з астеновегетативним синдромом, що що може вказувати на спільний механізм їх виникнення або взаємодію (r= 0,65, p<0.05). Відтак, при об'єктивному обстеженні пацієнток виявлені ознаки, які вказують на ураження печінки та можуть бути ключовими в діагностиці та моніторингу. Таким чином у 51,2 % (n=63) пацієнтів виявлено збільшення розмірів печінки, при цьому важкість в правому підребер'ї відчувало 28,46 % (n=35) пацієнтів, на основі цього встановлено достовірний тісний зв'язок (r=0,62; p<0,05).

Частота основних клінічних синдромів в обстежуваних хворих зображена схематично (рис. 3.1).

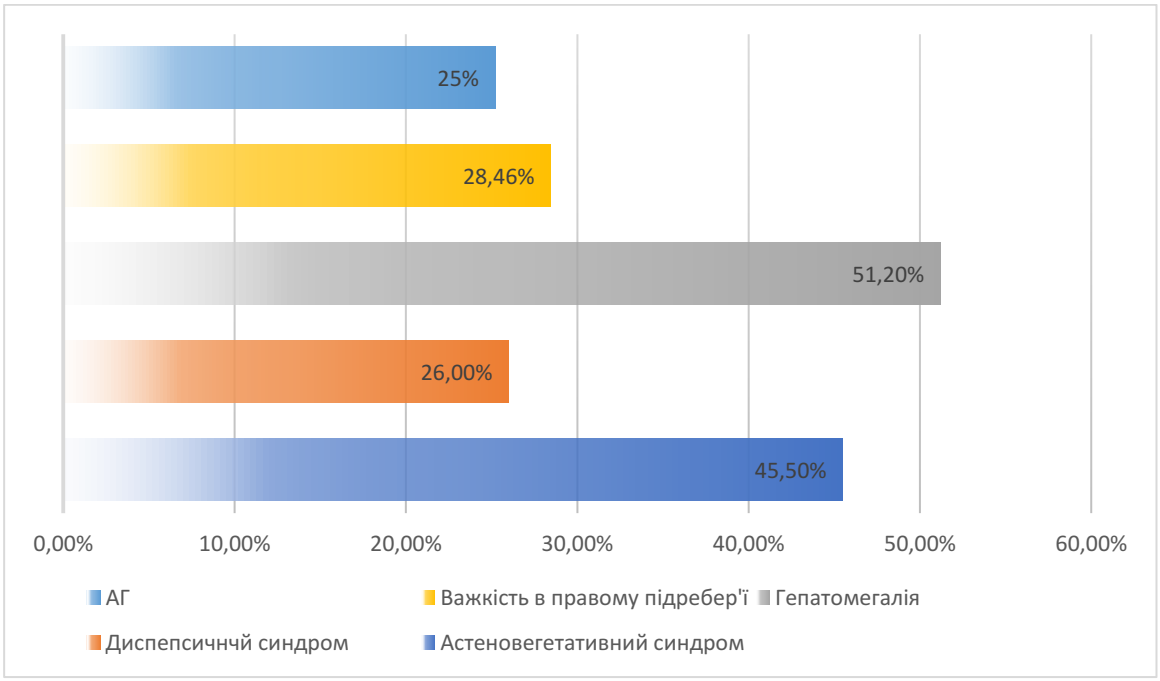

Рисунок 3.1 – Частота основних клінічних синдромів в обстежуваних хворих

Артеріальна гіпертензія діагностовано у 25,20 % (n=31) хворих. При проведенні аналізу отриманих даних були знайдені достовірні зв'язки між останньою та вищезгаданими клінічними синдромами з наступними кореляційними зв'язками. (рис. 3.2). Таким чином, АГ мала достовірну

залежність від астеновегетативного синдрому (r=0,64; p<0,05), гепатомегалії (r=0,57; p<0,05) та відчуття важкості в правому підребер'ї (r=0,92; p<0,05). Окрім цього високий нормальний артеріальний тиск вявлено у 16,35 % (n=20) пацієнток, в свою чергу показники, що відповідали критеріям АГ I ст. встановлено у 8,94 % (n=11) обстежених (рис. 3.2).

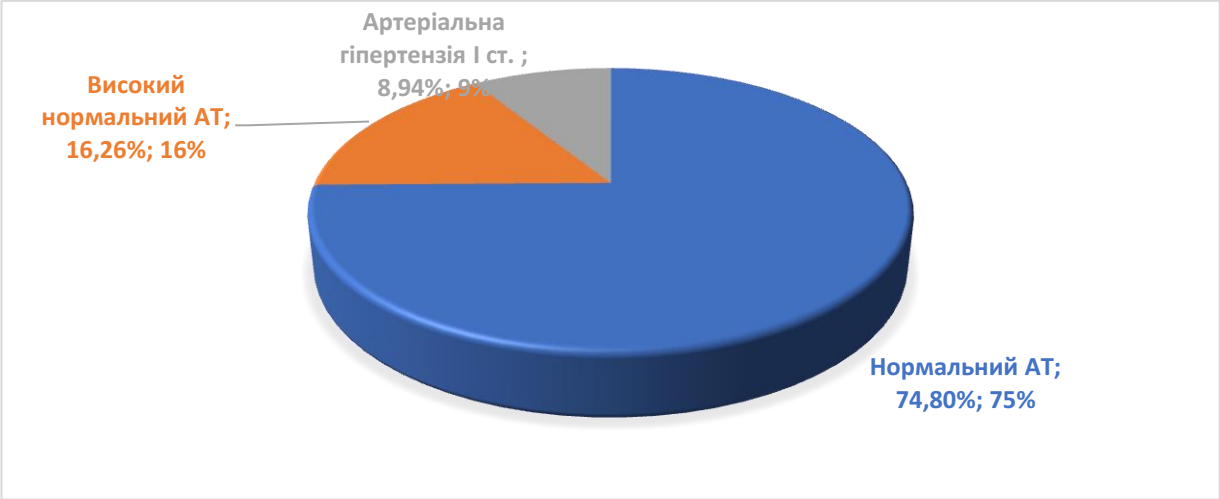

Рисунок 3.2 – Частота пацієнтів з АГ

Аналізуючи антропометричні показники отримали наступні дані. Серед усіх обстежуваних 7,32 % (n=9) репрезентували результати обрахунку ІТС>0,9, що свідчило на користь абдомінального ожиріння. Вірогідно, що при збільшенні маси тіла, а таким чином й ІМТ у свою чергу зростав показник ІТС, що відображено у таблиці 3.1.

Встановлено, що пацієнтки з перерозподілом жирової тканини по типу абдомінального ожиріння були представницями II групи 0,8 % (n=1) та III групи – 6,5 % (n=8) відповідно. В свою чергу надмірна маса тіла супроводжувалась позказниками підвищеного ІТС, що підтверджено даними достовірної кореляції у кожній з груп. Відповідно показники ОТ, ОС, ІТС достовірно корелювали з показниками ІМТ у II групі (табл. 3.1) та у III групі (r=0,62, p<0,05; r=0,61, p<0,05; r=0,42; p<0,05). У пацієнток з показниками ІМТ, що відповідали нормі також виявлено достовірний зв'язок показників

ОТ, ОС та ІТС з результатами ІМТ (r=0,54, p<0,05; r=0,52, p<0,05; r=0,43; p<0,05).

Таблиця 3.1 – Антропометричні дані в хворих з постгепатитним фіброзом у пацієнток після проведеної хіміотерапії залежно від ІМТ (M ± m)

Показник	Група		
	I (пацієнтки з нормальною МТ)	II (пацієнтки з надмірною МТ)	III (пацієнтки з ожирінням I ст.)
Маса тіла, кг	65,12 ± 4,17	73,35 ± 7,82*	86,10 ± 6,70*
Ріст, см	168,51 ± 4,70	166,77 ± 4,70	163,8 ± 3,39
ІМТ, кг/м^2	22,81 ± 1,13	27,26 ± 1,40*	31,10 ± 1,32*
ОТ, см	83,25 ± 7,0	88,77 ± 7,05*	96,0 ± 5,81*
ОС, см	100,78 ± 5,10	104,71 ± 5,49*	108,10 ± 3,90*
ІТС	0,83 ± 0,38	0,85 ± 0,38*	0,88 ± 0,4*
Примітка. Достовірність різниці розрахована за критерієм Манна-Уітні – p<0,05.			

Якщо ж проаналізувати показники антропометрії у кожній з підгруп МІУП, то можна спостерігати наступну тенденцію (табл. 3.2). При цьому отримали достовірно значущі зв’язки даних показників ОТ, ОС, ІТС з результатами ІМТ у кожній з груп (група I r=0,50, p<0,05; r=0,49, p<0,05; r=0,40; p<0,05; група II r=0,54, p<0,05; r=0,51, p<0,05; r=0,41; p<0,05; група III r=0,54, p<0,05; r=0,51, p<0,05; r=0,42; p<0,05).

Окрім цього встановлено, що показники ІМТ та ІТС достовірно корелювали з наявністю скарг пацієнток на відчуття важкості в правому підребер’ї (r=0,47, p<0,05; r=0,54, p<0,05), а також з випадками гепатомегалії (r=0,58, p<0,05; r=0,59, p<0,05).

З представлених у таблиці результатів помітна пряма залежність між станом печінки та даними антропометрії. Таким чином, пацієнтки без ознак МІУП репрезентували дані на користь нормальних рівнів ІМТ, тоді як в

групах з МІУП I та II ст. відповідно прямо пропорційно збільшувалась кількість випадків надмірної маси тіла та ожиріння (рис. 3.3).

Таблиця 3.2 – Антропометричні дані в групах хворих з постгепатитним фіброзом у пацієнток після проведеної хіміотерапії, (M ± m)

Показник	Група		
	I (пацієнтки без МІУП)	II (пацієнтки з МІУП Іст.)	III (пацієнтки з МІУП IIст.)
Маса тіла, кг	65,21 ± 5,00	71,61 ± 8,35*	77,33 ± 9,63*
Ріст, см	168,45 ± 4,76	167,96 ± 3,85	165,17 ± 4,40
ІМТ, кг/м^2	22,91 ± 1,57	25,53 ± 2,64*	28,26 ± 3,11*
ОТ, см	78,33 ± 3,96	86,82 ± 2,43*	97,13 ± 4,43*
ОС, см	97,43 ± 2,77	102,69 ± 2,04*	110,90± 3,19*
ІТС	0,80 ± 0,27	0,85 ± 0,29*	0,88 ± 0,39*
Примітка. Достовірність різниці розрахована за критерієм Манна-Уітні – p<0,05.			

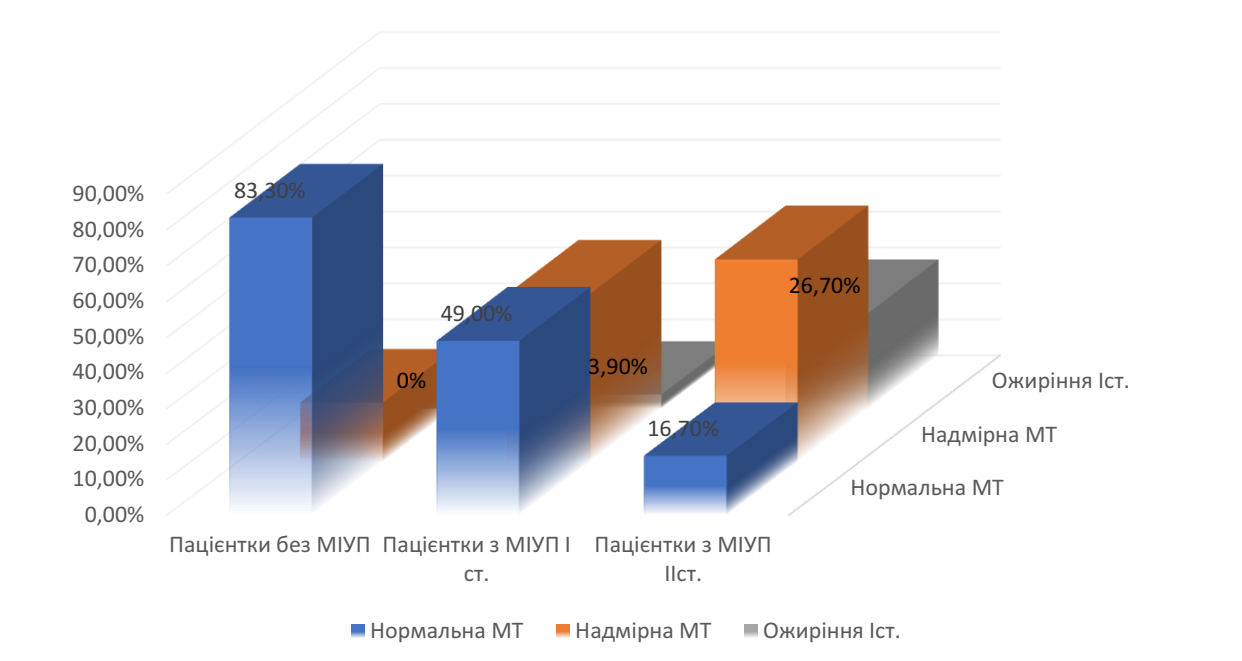

Рисунок 3.3 – Розподіл пацієнтів в залежності від ІМТ у підгрупах

3.2 Дані лабораторно-інструментальних методів обстежень

Для підтримки вмісту важливих білків (альбуміну, глобуліну, транспортних білків, факторів згортання крові) печінка використовує власні тканини, існує пряма залежність між тривалістю цього процесу та зменшенням кількості функціонуючих клітин печінки, що в результаті призводить до прогресування захворювання печінки та розвитку фіброзу. Відтак, поряд із характеристикою клінічних даних проведений аналіз спектру показників біохімічного профілю в залежності від віку пацієнток пролікованих з приводу раку молочної залози, перебігу даного захворювання, а також ІМТ.

Аналіз показників, що відповідають за функціональний стан печінки, в тому числі аналіз маркерів пошкодження печінки (АсАТ, АлАТ) продемонстрував достовірне підвищення активності ЛФ, ГГТ, АлАТ, АсАТ в залежності від віку пацієнток (табл. 3.3).

Помітно, що результати таких показників як активність ГГТ, АлАТ, АсАТ, дані коефіцієнту Дерітіса достовірно зростали зі збільшенням віку обстежуваних пацієнток. Заслуговує уваги той факт, що ця тенденція зберігалась попри значні стандартні відхилення у показниках кожної з груп, так як у кожній віковій категорії були представлені пацієнтки з різним ступенем МІУП. При цьому показники рівня ЛФ вирізнялись максимальним підвищенням у групі, що репрезентувала пацієнток середнього віку. Примітно, що при цьому рівень загального білка незначно відрізнявся у групах молодого та середнього віку з показниками близькими до нижньої межі норми, тоді як у групах похилого та старечого віку вже були присутні зміни, що засвідчували його зниження. При цьому додатковим мало місце достовірне зниження концентрації альбуміну в плазмі крові у аналогічних вікових категоріях.

Таблиця 3.3 – Показники функції печінки залежно від віку хворих (M ± m)

Показник	Вік, роки			
	25-44	45-60	61-75	76-90
ГГТ, Од/л	68,34 ± 29,93	70,50 ± 39,20	108,85 ± 58,25	151,78 ± 42,42
ЛФ, Од/л	99,75 ± 36,78	129,41 ± 79,99	200,98 ± 114,06	129,48 ± 9,19
АлАТ, Од/л	34,25 ± 9,02	56,53 ± 31,59	54,71 ± 27,82	69,14 ± 22,17
АсАТ, Од/л	52,21 ± 18,24	37,27 ± 17,1	90,47 ± 52,75	119,51 ± 42,63
DRr	1,49 ± 0,16	1,46 ± 0,16	1,57 ± 0,21	1,70 ± 0,11
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,97 ± 6,06	21,52 ± 8,71	29,24 ± 11,64	33,86 ± 2,67
Загальний білок, г/л	66,00 ± 6,57	67,71 ± 7,41	64,42 ± 6,11	62,00 ± 1,83
Альбумін, г/л	31,00 ± 7,56	33,68 ± 10,73	26,33 ± 12,33	27,43 ± 3,40

Статистичні критерії

	Білірубін	ЛФ	АсАТ	АлАТ	Коеф. Dr	ГГТ	Заг.білок	Альбумін
Асимп. знач.	.000	.000	.002	.001	.000	.000	.000	.000

Примітка. Достовірність різниці, розрахована за Краскела-Уоллеса – $p<0,05$.

Заслуговує уваги той факт, що максимальна концентрація досліджуваних показників виявлена у когорті пацієнток старечого віку. Відтак, аналіз даних вказує на чітку тенденцію зростання таких показників, як активність ГГТ, АлАТ та АсАТ, а також коефіцієнту Дерітіса, зі збільшенням віку пацієнток. Ця тенденція відзначалася навіть при наявності великих стандартних відхилень у показниках кожної вікової групи, оскільки вони представлені пацієнтками з різним ступенем МІУП. Однак особливим чином варто відзначити, що рівень ЛФ максимально підвищувався у групі, що представлена пацієнтками середнього віку. Важливим фактом є те, що рівень загального білка показував незначні відмінності між групами

молодого та середнього віку, з показниками близькими до нижньої межі норми, але в групах похилого та старечого віку спостерігалася вже помітна зміна, що свідчила про його зниження. На додаток до цього, було виявлено достовірне зниження концентрації альбуміну в плазмі крові у пацієнток похилого та старечого віку.

Аналіз показників ферментного спектру крові у пацієнток з різною масою тіла наведений в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Показники функції печінки залежно від рівня ІМТ (M ± m)

Показник	ІМТ 1.1 18,5-24,9 кг/м^2	ІМТ 1.2 25-29,9 кг/м^2	ІМТ 1.3 30-34,9 кг/м^2
ГГТ, Од/л	66,53 ± 40,32	108,77 ± 49,71	167,13 ± 36,94
ЛФ, Од/л	117,57 ± 82,49	209,27 ± 102,85	267,70 ± 47,47
АлАТ, Од/л	35,92 ± 17,84	54,17 ± 25,66	75,50 ± 16,08
АсАТ, Од/л	54,48 ± 34,21	89,36 ± 48,0	129,26 ± 32,75
DRr	1,45 ± 0,18	1,59 ± 0,17	1,69 ± 0,11
Загальний білірубін, мкмоль/л	20,14 ± 8,63	30,40 ± 9,90	35,39 ± 7,20
Загальний білок, г/л	68,32 ± 7,79	63,58 ± 4,28	61,10 ± 1,97
Альбумін, г/л	34,40 ± 11,47	25,33 ± 9,7	27,30 ± 5,70

Примітка. Достовірність різниці, розрахована за Краскела-Уоллеса – $p<0,05$.

Статистичні критерії

	Білірубін	ЛФ	АсАТ	АлАТ	Коеф. Dr	ГГТ	Заг. білок	Альбумін
Асимп. знач.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000

Отже, проаналізувавши стан ферментного спектру крові за умови різного ступеня ІМТ, виявлене зростання досліджуваних показників із

збільшенням останнього, причому значення, що не перевищують норму, виявлено лише серед кількох показників, а саме білірубіну та білкового обміну за умови нормальної маси тіла у пацієнток. Далі спостерігалась очікувана тенденція прямо пропорційного збільшення рівня показників у відповідності до збільшення маси тіла обстежуваних ($p<0,05$).

У такий же спосіб можна проаналізувати стан ферментного спектру крові у пацієнток пролікованих з приводу раку молочної залози в залежності від ступеня МІУП (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Показники функції печінки залежно від її ступеня МІУП (M ± m)

Показник	МІУП		
	Відсутнє	I ст.	II ст.
ГГТ, Од/л	32,64 ± 4,54	90,33 ± 9,24	170,05 ± 14,35
ЛФ, Од/л	57,15 ± 21,14	170,24 ± 57,66	301,26 ± 45,03
АлАТ, Од/л	23,61 ± 5,21	41,51 ± 7,79	84,03 ± 7,29
АсАТ, Од/л	30,24 ± 5,80	65,49 ± 12,80	146,57 ± 12,23
DRr	1,29 ± 0,92	1,58 ± 0,58	1,75 ± 0,59
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,83 ± 4,54	26,31 ± 2,97	39,16 ± 6,24
Загальний білок, г/л	73,00 ± 7,46	63,53 ± 1,32	60,35 ± 1,05
Альбумін, г/л	44,14 ± 4,54	25,63 ± 3,45	26,35 ± 2,64

Примітка. Достовірність різниці, розрахована за Краскела-Уоллеса – $p<0,05$.

Статистичні критерії

	Білірубін	ЛФ	АсАТ	АлАТ	Коеф. Dr	ГГТ	Заг. білок	Альбумін
Асимп. знач.	.000	.000	.002	.001	.000	.001	.000	.00

Аналізуючи отримані дані встановлено, що усі показники ферментного спектру крові були в межах нормальних значень серед пацієнток без МІУП,

тоді як за умови I та II стадій спостерігалось достовірне їх зростання ($p<0,05$). Окрім цього помічено, що стан білкового обміну змінювався незначно з деякою тенденцією до зниження, однак при збільшенні маси тіла пацієнток альбумінова фракція репрезентувала схожу динаміку. В свою чергу рівень трансаміназ підвищувався більше 2 норм у кожній з підгруп з МІУП, що підтверджує наявність останнього. Рівні ферментативної активності АлАТ та АсАТ достовірно залежали від важкості в правому підребер'ї (відповідно $r=0,73$, $p<0,05$ та $r=0,74$, $p<0,05$) та гепатомегалії (відповідно $r=0,72$, $p<0,05$ та $r=0,73$, $p<0,05$). Відмічалось достовірна залежність між ІМТ та рівнем активності ферментів АлАТ, АсАТ (відповідно $r=0,56$, $p<0,05$; $r=0,57$, $p<0,05$), а також з параметрами ІТС та ОТ, що вказує на зростання рівня печінкових проб у пацієнтів з абдомінальним ожирінням ($r=0,43$, $p<0,05$; $r=0,55$, $p< 0,05$). Окрім цього для підтвердження вищесказаного виявлений сильний достовірний зв'язок між показниками ІТС та ОТ серед всіх обстежуваних ($r=0,85$, $p<0,05$).

Поряд з аналізом ферментного складу крові проведена оцінка динаміки його ліпідного спектру у пацієнток з МІУП (рис. 3.4).

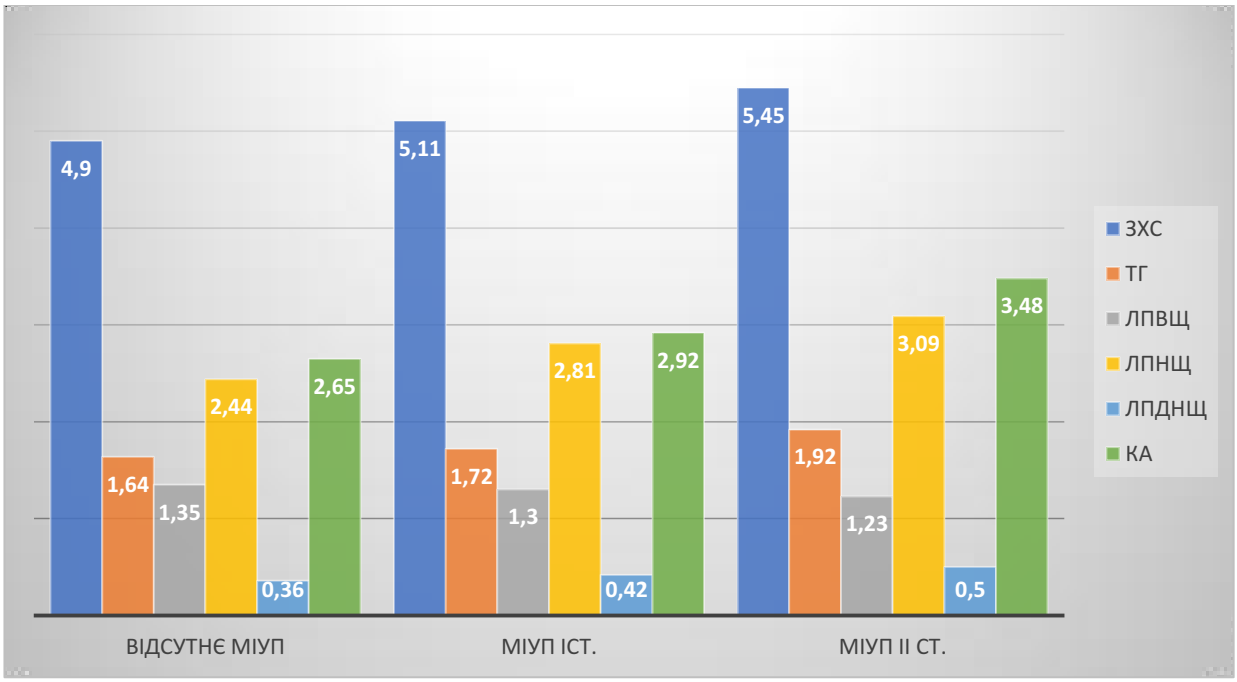

Рисунок 3.4 – Динаміка основних показників ліпідного обміну

Нормальні значення досліджуваних показників, що не перевищували б гранично допустимі, виявлено лише серед осіб у групі де МІУП відсутнє, далі показники вмісту у крові ЗХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та КА достовірно ($p<0,05$) зростали із погіршенням стану печінки, за виключенням концентрації ЗХ ЛПВЩ, котрі своєю чергою знижувались. У підсумку, результати аналізу показують, що нормальні значення досліджуваних показників були виявлені очікувано лише у осіб з відсутністю МІУП. З іншого боку, показники вмісту у крові ЗХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та КА достовірно зростали із прогресуванням МІУП, зміни були статистично значущими ($p<0,05$).

У такий же спосіб проведено аналіз ліпідного спектру крові відповідно до різної маси тіла пацієнток (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Показники ліпідного обміну у пацієнток з різною масою тіла ($M \pm m$)

Показник	ІМТ 1.1 18,5-24,9 кг/м^2	ІМТ 1.2 25-29,9 кг/м^2	ІМТ 1.3 30-34,9 кг/м^2
Холестерол, ммоль/л	4,88 ± 0,02*	5,31 ± 0,14**	5,70 ± 0,21***
ТГ, ммоль/л	1,65 ± 0,34*	1,76 ± 0,02**	2,27 ± 0,24***
ЛПВЩ, ммоль/л	1,32 ± 0,29*	1,30 ± 0,21**	1,05 ± 0,08***
ЛПНЩ, ммоль/л	2,50 ± 0,21*	3,0 ± 0,59	3,26 ± 0,52***
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,37 ± 0,29	0,47 ± 0,33**	0,53 ± 0,01***
КА	2,68 ± 0,92*	3,04 ± 0,15**	4,46 ± 0,64***
Примітка. * – вірогідність відмінності між показниками групи ІМТ 1.1 і 1.2 підгрупи ($p<0,05$); **– вірогідність відмінності між показниками групи ІМТ 1.2 і 1.3підгрупи ($p<0,01$); *** – вірогідність відмінності між показниками групи ІМТ 1.1 і 1.3 підгрупи ($p<0,01$).			

Щодо стану ферментного спектру крові за умови різного ступеня ІМТ встановлено, що його аналіз продемонстрував зростання досліджуваних показників із збільшенням ІМТ, причому значення, що не перевищують норму, виявлено лише за умови нормальної маси тіла у пацієнтів. Встановлено взаємозв'язок між ІМТ і вмістом в крові ХС ЛПДНЩ, ТГ (відповідно r=0,884, p<0,05 і r=0,751, p<0,05), а також зворотню залежність з ХС ЛПВЩ (r=-0,636, p<0,05). На додачу, вміст ТГ корелював зі ступенем стеатозу печінки (r=0,614, p<0,05).

При проведенні ультразвукового обстеження виявлено підвищено ехогенність у 66,67 % (n=82) пацієнток. Аналізуючи дані стеатометрії серед пацієнток в яких ознаки медикаментозно-індукованого ураження печінки відсутні (n=42) виявили стеатоз S Іст. у 9,80 % (n=4). У групі з МІУП Іст. (n=51) за даними дослідження зафіксовано стеатоз S Іст. у 96,10 % (n=49) та стеатоз S IIст. у 3,92 % (n=2) обстежуваних відповідно (рис. 3.5).

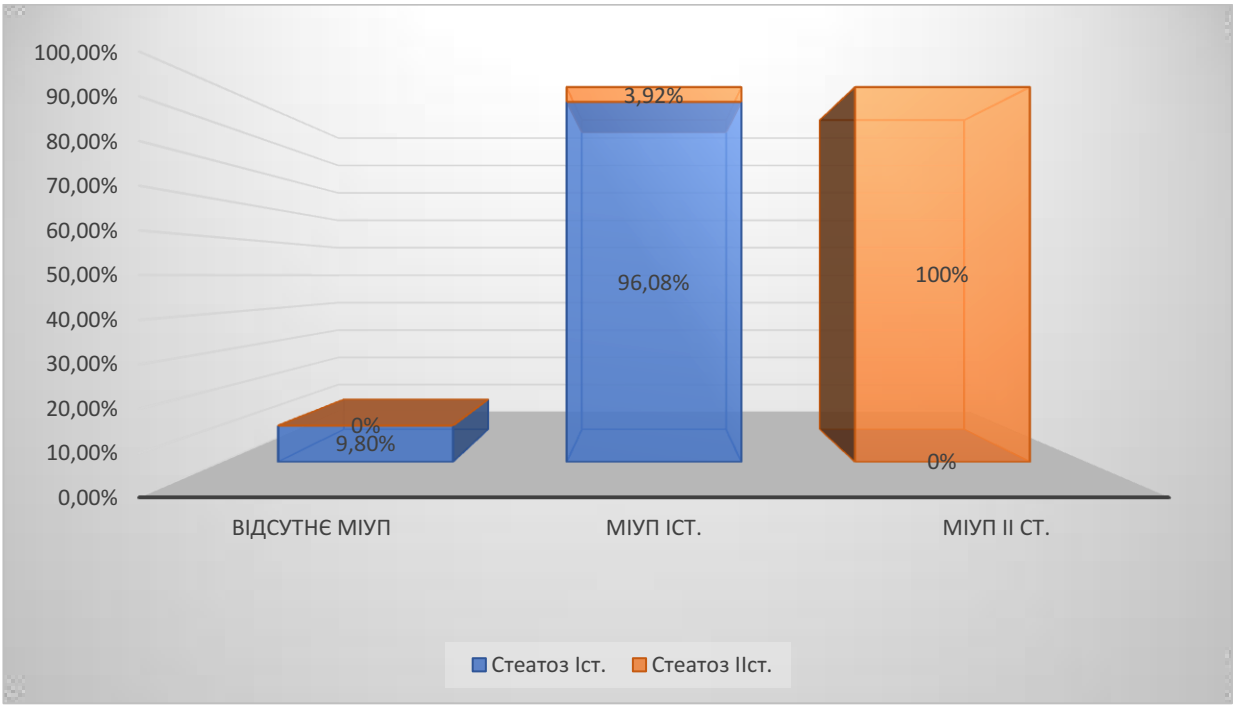

Рисунок 3.5 – Статистика УЗ ознак стеатозу печінки за допомогою стеатометрії у хворих з МІУП різного ступеня

Пацієнтки з групи МІУП II ст. (n=30) репрезентували усі дані на користь S II ст (100 %). При цьому виявлено сильний достовірний зв'язок між ехогенністю печінкової тканини та показниками ОТ (r=0,75, p<0,05), а також ІМТ (r=0,51, p<0,05).

Якщо ж проаналізувати випадки стеатозу у відповідності до маси тіла, то можна спостерігати наступні зміни (рис. 3.6). Помітно, що у групі пацієнток з нормальною МТ (n=65) є випадки SIст. – 44,60 % (n=29) та SIIст. – 9,2 % (n=6). При підвищенні МТ пацієнток погіршується ультрасонографічна картина стану печінки – у групі пацієнток з надмірною МТ (n=48) S Iст. присутній у 22 обстежуваних (45,80 %), а S II ст. у 19-ти відповідно (39,60 %). В свою чергу у пацієнток з ожирінням I ст. (n=10) очікувано отримали результати з превалюванням картини стеатозу печінки S II ст. у 80% (n=8) пацієнток відповідної групи.

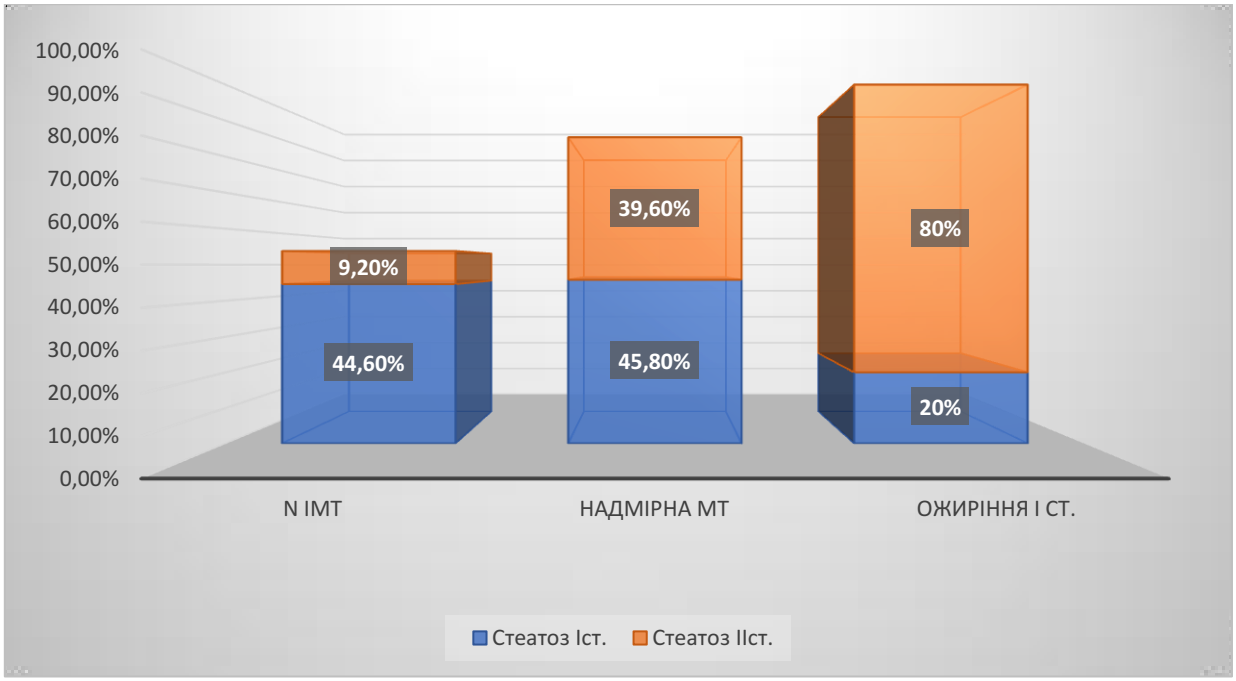

Рисунок 3.6 – Статистика УЗ-ознак стеатозу печінки у хворих з різною масою тіла

Разом з тим отримано результати розмірів печінки, які засвідчують їх збільшення при прогресуванні стадії МІУП (табл. 3.7).

Таблиця 3.7– Середні значення розмірів печінки у групах, M ± m

Група	Права частка, мм	Ліва частка, мм	V. portae, мм
МІУП відсутнє	118,15 ± 2,0	60,05 ± 4,04	11,89± 0,27
МІУП І ст.	129,25 ± 3,01	79,8 ± 1,82	13,74± 0,54
МІУП ІІ ст.	143,39 ± 2,56	73,03 ± 2,0	14,43 ± 0,50

Отже, середні значення розмірів печінки та портальної вени значно відрізняються від нормальних їх рангових значень з тенденцією до їх збільшення з прогресуванням патологічного процесу.

Резюме. Виконано спектр загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів обстежень. Разом з тим проаналізовано їх взаємозв'язок з нормальною та підвищеною масою тіла. У дослідженні брали участь лише жінки, у всіх був стан ремісії основного захворювання. Відмічено, що у всіх групах були присутні пацієнтки з підвищеною МТ та ожирінням, окрім групи без ознак МІУП, до якої ввійшли репрезентери з нормальною та надлишковою масою тіла. В свою чергу, зі збільшенням МТ стан печінки погіршувався. Прийом стандартних схем протипухлинної терапії зумовив виражений вплив на печінку в обстежених нами пацієнток. Він характеризувався клінічно наявністю астеновегетативного синдрому у 45,53 % (n=56), при цьому диспепсичний синдром був присутній у 25,8 % (n=32) пацієнток, виражений мінімально. Виявлено, що при збільшенні ІМТ та показників ІТС достовірно збільшувалась кількість проявів відчуття важкості у правому підребер'ї ($r=0,47$, $p<0,05$; $r=0,54$, $p<0,05$) та випадки гепатомегалії ($r=0,58$, $p<0,05$; $r=0,59$, $p<0,05$). Артеріальна гіпертензія виявлена у 25,20 % (n=31) хворих, яка достовірно залежала від астеновегетативного синдрому ($r=0,64$; $p<0,05$), гепатомегалії ($r=0,57$; $p<0,05$), відчуття важкості в правому підребер'ї ($r=0,92$; $p<0,05$). Лабораторні зміни, що засвідчували порушення функції печінки виявлені при аналізі ферментного спектру крові – у групі без МІУП біохімічні показники

знаходились в межах норми. З прогресуванням процесу показники печінкових проб збільшувались більше аніж вдвічі верхньої межі норми, що свідчить на користь медикаментозно-індукованого генезу ураження печінки. У пацієнток з високим ІМТ виявляли більш виражені зміни, які свідчили про глибші ураження печінки. Однією з причин цього може бути передіснуюча метаболічно асоційована жирова хвороба печінки з безсимптомним перебігом. Нами виявлені такі закономірності щодо цього процесу: показники активності АлАТ та АсАТ достовірно залежали від рівня ІМТ ($r=0,56$, $p<0,05$; $r=0,57$, $p<0,05$). Ймовірно, що незаперечним етіологічним фактором прогресування фіброзу печінки у пацієнток пролікованих з приводу раку молочної залози є порушення ліпідного обміну. Таким чином встановлено взаємозв'язок між ІМТ і вмістом ХС ЛПДНЩ, ТГ (відповідно $r=0,884$, $p<0,05$ і $r=0,751$, $p<0,05$), а також зворотню залежність з ХС ЛПВЩ ($r=-0,636$, $p<0,05$). Вміст ТГ корелював зі ступенем стеатозу печінки ($r=0,614$, $p<0,05$).

Результати, які викладені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [24, 25, 26, 27, 155, 158, 159].

РОЗДІЛ 4
ДАНІ НЕІНВАЗИВНИХ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТОК З НОРМАЛЬНОЮ І НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

4.1 Результати сироваткових маркерів фіброзу печінки у пацієнтів після хіміотерапії з різною масою тіла

З метою отримання універсально клінічно значимого показника, який надасть можливість комплексно відобразити всі ознаки (локалізацію, поширеність, ступінь вираженості), що свідчать на користь ураження печінкової тканини було прийнято рішення використовувати індекси фіброзу (FIB-4, Fibrotest). Обрахунок проводився через 2 місяці після закінчення циклу поліхіміотерапії з метою об'єктивної оцінки стану гепатологічного профілю. Їх розраховували за допомогою біохімічних показників. Індекс FIB-4 є достатньо доступним неінвазивним методом оцінки стану печінкової тканини з метою виявлення її фіброзувальних процесів. З його допомогою виявили достовірну відмінність показника FIB-4 у пацієнток з нормальною масою тіла та підвищеною масою тіла ($p<0,01$), нормальною масою тіла та ожирінням I ступеня ($p<0,01$), підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня ($p<0,01$) (рис. 4.1, табл. 4.1). На ряду з цим відмічено достовірний взаємозв'язок між показниками ІМТ та FIB-4 – при збільшенні маси тіла пацієнток дані останнього теж зростають прямолінійно ($r=0,695$, $p<0,01$).

Окрім цього виявлено пряму лінійну залежність між рівнями показників активності трансаміназ та FIB-4, а саме АлАТ ($r=0,738$, $p<0,05$) та АсАТ ($r=0,743$, $p<0,05$). Інтерпритація кореляцій серед показників ліпідного профілю теж показує схожу динаміку – сильний прямий зв'язок між FIB-4 та концентрацією ЛПНЩ ($r=0,818$, $p<0,05$), ЛПДНЩ ($r=0,800$, $p<0,05$) та зворотня залежність з вмістом в крові ЛПВЩ ($r=-0,571$, $p<0,05$). Подібно до

останнього показника проявився обернений взаємозв'язок індексу FIB-4 з рівнем тромбоцитів (r=-0,683, p<0,05).

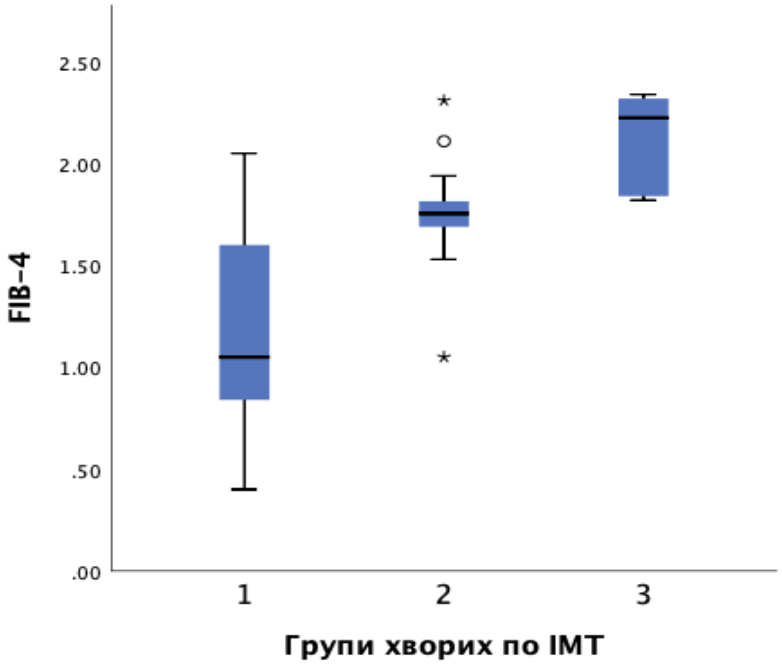

Рисунок 4.1 – Порівняльна характеристика даних індексу FIB-4 у групах

Таблиця 4.1 – Показники індексу FIB-4 у групах (M ± m)

Група	FIB-4	P
ІМТ 18,5-24,9 кг/м^2	1,18 ± 0,46	< 0,01*
ІМТ 25-29,9 кг/м^2	1,75 ± 0,17	< 0,01*
ІМТ 30-34,9 кг/м^2	2,14 ± 0,22	< 0,01*
Примітка. Достовірність різниці за критерієм Краскела-Уоллеса:* – p<0,01.		

Слід додати, що ідентично знайдено кореляційний зв'язок даного індексу з наявністю гепатомегалії у пацієнтів (r=0,610, p<0,05). В свою чергу окремої уваги заслуговує така ж залежність з еластографічною щільністю печінкової тканини (r=0,709, p<0,05), що засвідчує діагностичну цінність обох методів.

Сутність вищевикладеного у таблиці показує, що з зі збільшенням показників ІМТ показник індексу FIB-4 також змінюється з тенденцією до збільшення, таким чином у осіб з нормальною МТ дані FIB-4 засвідчують відсутність помірного фіброзу (FIB-4 < 1,45). Аналогічно можна стверджувати про відсутність значного фіброзу у групах з надмірною МТ, де ІМТ говорить про наявність передожиріння та ожиріння І ст., оскільки FIB-4 не перевищує позначку 3,25.

З цієї причини задля більш точної діагностики ступеня гістологічної активності фіброзу печінки було виконано комплекс розрахункових досліджень для обрахунку Фібротесту (Fibrotest). Подібно до результатів попереднього малоінвазивного методу діагностики фіброзу печінки FIB-4, використання Фібротесту виявило достовірні відмінності у лабораторних показниках пацієнтів з нормальною МТ та надмірною МТ ($p<0,01$), нормальною МТ та ожирінням І ступеня ($p<0,01$), надмірною МТ та ожирінням І ступеня ($p<0,01$). Аналогічно до аналізу показника FIB-4 відповідно до рівня ІМТ проведено такий же для даних Фібротесту (табл. 4.2). Достовірну відмінність у групах шукали серед таких показників як загального білірубіну, ГГТ, гаптоглобуліну, альфа-2-макроглобуліну, аполіпопротеїну А1, так як саме вони використовуються в алгоритмі обрахунку Фібротесту.

Таблиця 4.2 – Показники індексу Fibrotest у підгрупах (M ± m)

Група	Fibrotest	P
ІМТ 18,5-24,9 кг/м^2	0,33 ± 0,14	< 0,01*
ІМТ 25-29,9 кг/м^2	0,36 ± 0,10	< 0,01*
ІМТ 30-34,9 кг/м^2	0,52 ± 0,35	< 0,01*
Примітка. Достовірність різниці за критерієм Краскела-Уоллеса:* – $p<0,01$.		

Помітно, що з погіршенням антопометричної картини дані Фібротесту теж зростають, засвідчуючи наявність F1-F2 у групі з найвищим показником ІМТ.

При аналізі таких показників як рівень загального білірубіну та ГГТ не виявлено значних відмінностей, останній має продемонстрував її у групах порівняння з нормальною МТ по відношенню до пацієнтів з ожирінням І ст. ($p<0,01$).

На додачу проведено кореляційний аналіз між результатами обрахунків індексу FIB-4 та Fibrotest з жорсткістю печінкової тканини, де виявлений сильний достовірний зв'язок між FIB-4 та Fibrotest ($r=0,834$, $p<0,05$), помірну кореляцію між даними Fibrotest та елостагрічною щільністю печінки($r=0,610$, $p<0,05$).

Сутність вищевикладеного зводиться до того, що пацієнтам які перебувають на динамічному спостереженні з приводу постгепатитного фіброзу печінки внаслідок отриманої поліхіміотерапії рекомендовано виконувати обрахунок таких малоінвазивних показників як FIB-4 та Fibrotest в поєднанні з проведенням еластографічного обстеження печінки, так як всі вони доповнюють один одного.

У такий же спосіб для підтвердження фіброзних змін в печінці нами проведено аналіз таких прямих маркерів фіброзу як рівень TGF-β_1 та COL-4.

Відтак, рівень TGF-β_1 у пацієнтів з різним ступенем фіброзу показав наступні результати (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Показники рівня TGF-β1 у пацієнтів з різним ступенем фіброзу

Стадія фіброзу за METAVIR	TGF-β1	P
F0-1	9036,09 ± 2432,11	< 0,01*
F1	16024,13 ± 4347,17	< 0,01*
F2	21660,11 ± 4371,36	< 0,01*
Примітка. Достовірність різниці за критерієм Краскела-Уоллеса:* – $p<0,01$.		

Отримані результати засвідчують достовірне збільшення рівня показника TGF-β_1 з прогресуванням фіброзних змін в печінці, що підтверджує факт активації ЗКП. З цієї причини досліджено взаємозв'язок прозапального цитокіна з показниками антропометричних даних. При цьому було проведено розвідувальний аналіз з метою провірки критеріїв нормального розприділення даних ІМТ та TGF-β_1, підтвердженням цьому є діаграма розсіювання, що показує взаємозалежність даних показників (рис. 4.2).

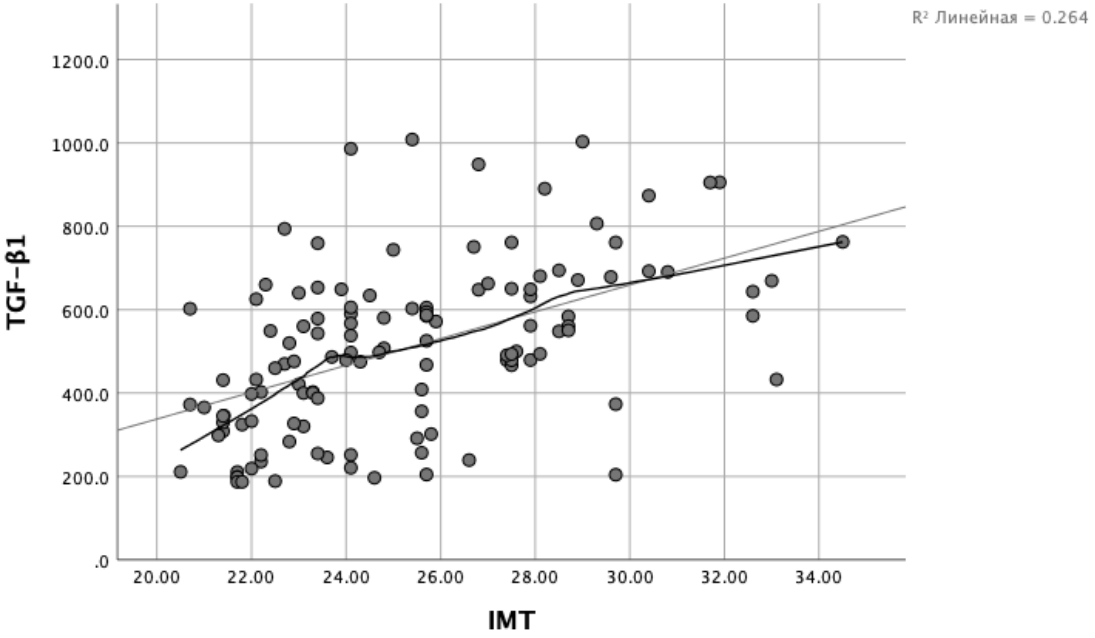

Рисунок 4.2 – Залежність рівня TGF-β_1 від показників ІМТ у пацієнтів

Очевидно, що форма зв'язку є прямолінійною і засвідчує, що зі зростанням показника ІМТ рівень TGF-β1 достовірно збільшується ($r=0,554$, $p<0,05$).

У такий же спосіб аналізували рівень колагену IV типу, він є основним структурним елементом базальних мембран клітин. В результаті отримали наступні дані (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Показники рівня COL-4 у пацієнтів з різним ступенем фіброзу

Стадія фіброзу за METAVIR	COL-4	P
F0-1	124,26 ± 2,01	< 0,01*
F1	132,40 ± 4,99	< 0,01*
F2	140,26 ± 6,94	< 0,01*
Примітка. Достовірність різниці за критерієм Краскела-Уоллеса:* – p<0,01.		

Отримані результати свідчать про те, що з прогресуванням фіброзувальних процесів у печінці зменшується експресія матриксних протеаз і як наслідок – порушення синтезу колагену IV типу з тенденцією до зростання. Також проаналізовано взаємозв'язок останнього з антропометричними показниками та виявлено сильну достовірну кореляцію (r=0,913, p<0,05), що підтверджується прямолінійною формою зв'язку зі зростаючою тенденцією (рис. 4.3).

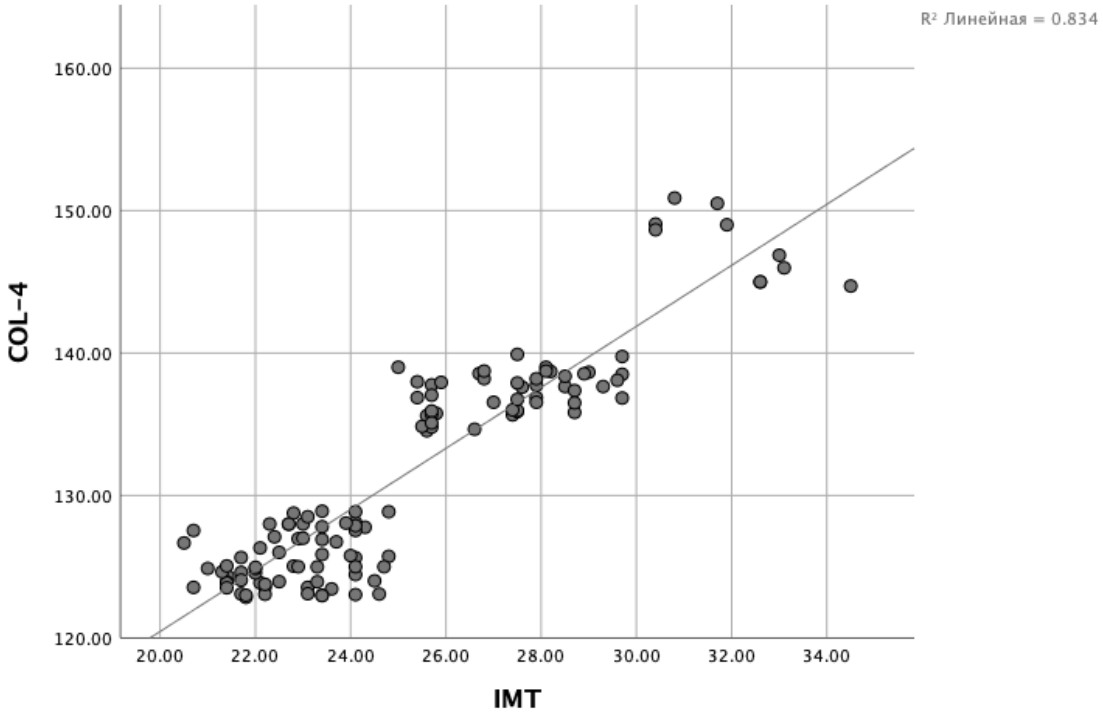

Рисунок 4.3 – Залежність рівня COL-4 від показників IMT у пацієнтів

Також проведено аналіз взаємозв'язку вищевказаних прямих маркерів фіброзу з непрямими (АлАТ, АсАТ). Таким чином, виявлено взаємозалежність TGF-β_1 з рівнями активності АлАТ та АсАТ ($r=0,401$, $p<0,05$ та $r=0,507$, $p<0,05$) та COL-4 відповідно також з активністю АлАТ та АсАТ ($r=0,531$, $p<0,05$ та $r=0,520$, $p<0,05$).

Оскільки TGF-β_1 є ключовим фактором у розвитку фіброзу паренхіматозних органів та експресує синтез COL-4 знайдено залежність між їх рівнями та даними УЗД. Установлено, що у пацієнтів які репрезентували збільшені розміри печінки та зміну ехогенності печінкової тканини рівень TGF-β_1 також був підвищеним ($r=0,629$, $p<0,05$ та $r=0,738$, $p<0,05$). Схожу динаміку продемонстрував рівень колагену IV типу по відношенню до даних параметрів УЗД ($r=0,682$, $p<0,05$ та $r=0,693$, $p<0,05$ відповідно). Оскільки збільшення прямих маркерів свідчить на користь прогресування процесів фіброгенезу, то вище отримані дані слід розглядати як доказ того, що ці маркери можуть слугувати сигналізаторами процесу фіброзування печінкової тканини ще до того як при виконанні УЗД будуть присутні його УЗ ознаки.

Методом парної кореляції встановлено тісний зв'язок прямих маркерів фіброзу TGF-β_1 та COL-4 з стадією фіброзу за Metavir відповідно до середніх значень та з індексом FIB-4 ($r=0,720$, $p<0,05$ та $r=0,716$, $p<0,05$) та ($r=0,771$, $p<0,05$ та $r=0,799$, $p<0,05$) (рис. 4.4 та 4.5).

Здійснений аналіз виявлених кореляційних зв'язків сильного характеру між прямими та непрямими маркерами фіброзу печінки у пацієнтів після проведеної поліхіміотерапії з нормальною та надмірною масою тіла дає змогу зробити висновок про взаємообтяжуючий вплив даних станів. Це підтверджує імовірність активації та прогресування процесів фіброзування у печінковій тканині за повідомленнями наукових джерел [74, 75].

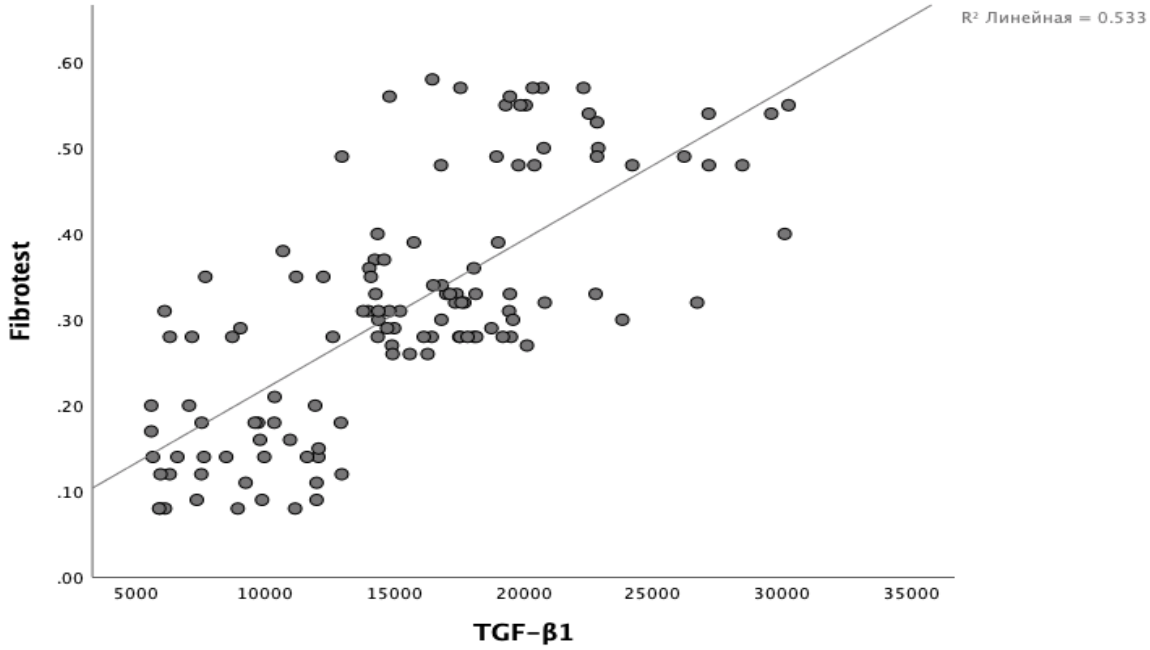

Рисунок 4.4 – Залежність рівня TGF-β1 від показників фібротесту

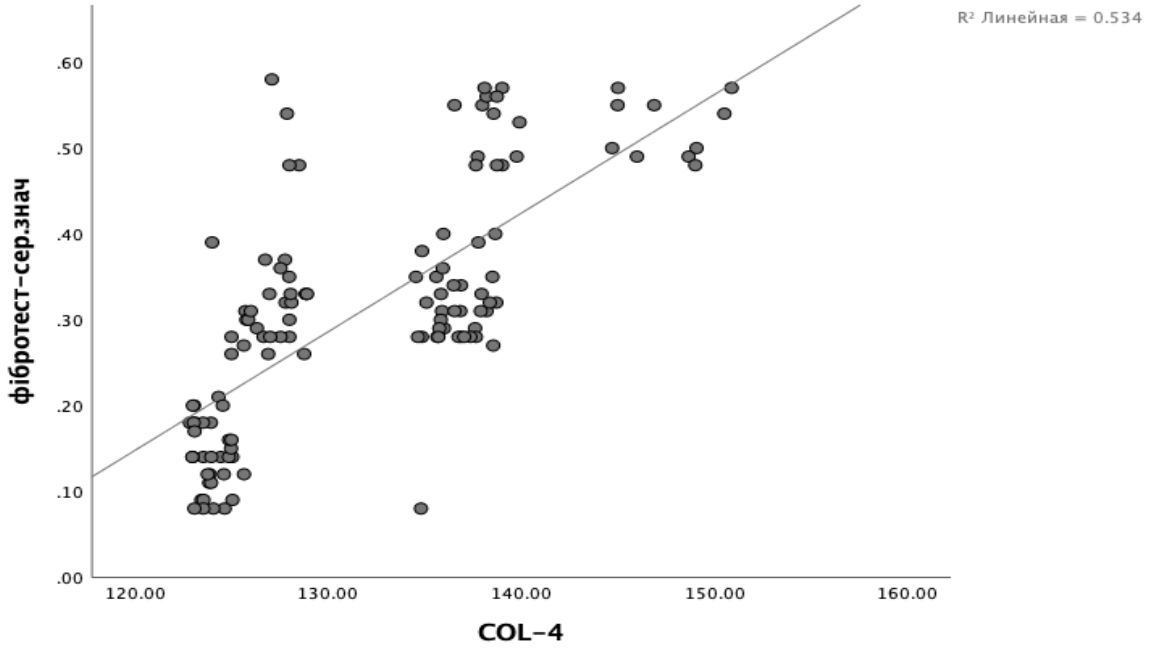

Рисунок 4.5 – Залежність рівня Col-4 від показників фібротесту

4.2 Верифікація стадій фіброзу печінки у пацієнтів після хіміотерапії з різною масою тіла за даними еластографії

Пацієнток з нормальною та надлишковою масою тіла обстежували методом еластографії на початку періоду спостереження та через 3 місяці після проведеного лікування. При цьому виявлено, що в усіх пацієнток суттєво зростають вимірювані показники жорсткості печінки (рис. 4.6). Але інтенсивність збільшення цих показників перебуває у прямій залежності від ІМТ (табл. 4.5).

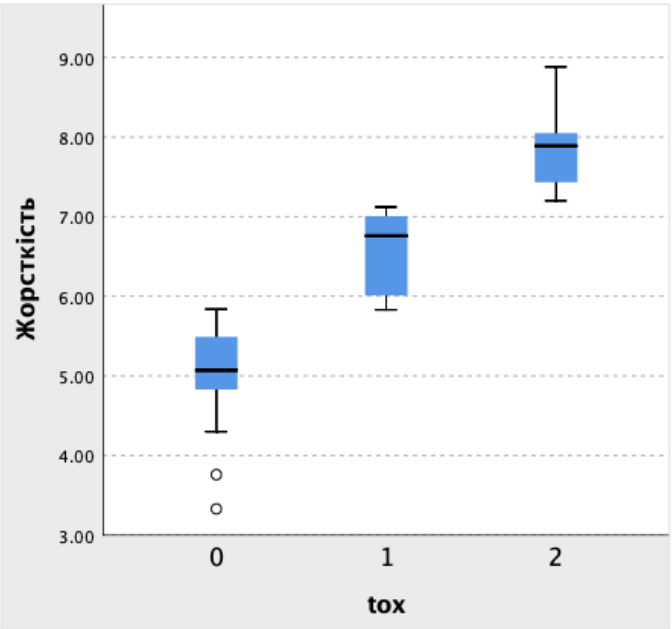

Рисунок 4.6 – Порівняльна характеристика еластографічної щільності тканини печінки у групах

При статистичному аналізі показників еластографічної щільності печінки у всіх групах отримали дані якісного непараметричного типу. Для того аби знати чи змінюється рівень ознаки, тобто жорсткість тканини печінки при переході від однієї групи до іншої застосували критерій Краскела-Уоліса. Отримали достовірну відмінність показника зсувної хвилі у

пацієнток з нормальною масою тіла та підвищеною масою тіла (p<0,01), нормальною масою тіла та ожирінням I ступеня (p<0,01), підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня (p<0,01) (рис. 4.6).

Таблиця 4.5 – Показники еластографічної щільності печінки у групах (M ± m)

Група	Еластографічна щільність печінки, кПа
ІМТ 18,5-24,9 кг/м^2	5,85 ± 1,07
ІМТ 25-29,9 кг/м^2	6,88 ± 1,05
ІМТ 30-34,9 кг/м^2	7,44 ± 0,77
Примітка. Достовірність різниці за критерієм Краскела–Уоліса: * – p<0,01.	

Середні значення еластографічної щільності тканини печінки серед пацієнток зображено схематично (рис. 4.7).

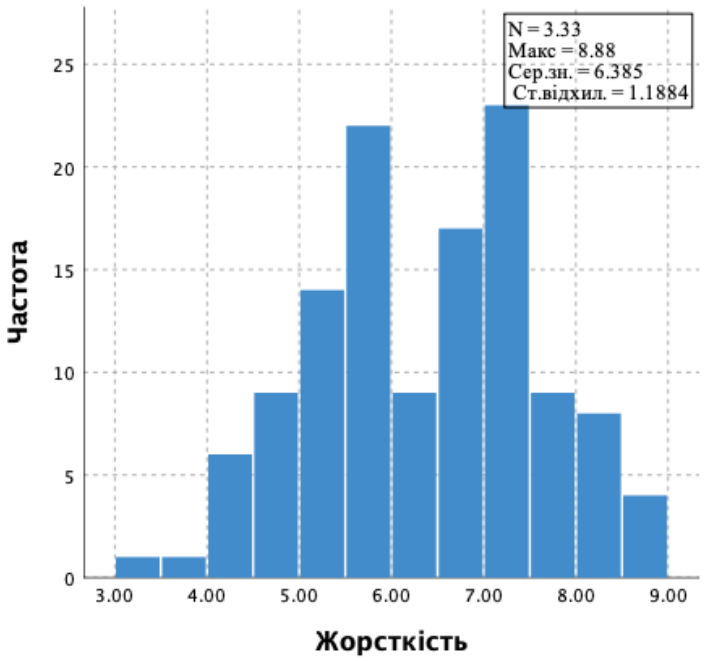

Рисунок 4.7 – Середні значення еластографічної щільності тканини печінки

Ймовірно, що збільшення маси тіла у вигляді передожиріння та ожиріння достовірно впливає на формуванню фіброзу та його прогресування ($p<0,01$). Таким чином, при збільшенні ІМТ у пацієнток з МІУП внаслідок отриманої хіміотерапії зростає показник еластографічної щільності печінкової тканини з порушенням її архітектонічної будови та жировим переродженням гепатоцитів (див. табл. 4.5).

При цьому проведено кореляційний аналіз залежності еластографічної щільності печінки з наявністю скарг на відчуття в правому підребер'ї та присутністю гепатомегалії за даними УЗ-обстеження. Таким чином отримано дані, що свідчать на користь наявності достовірного зв'язку між ними (відповідно $r=0,70$, $p<0,05$ та $r=0,72$, $p<0,05$).

Констатувавши зміни печінкової паренхіми при зростанні ІМТ провели кореляційний аналіз їх зв'язку ($r=0,59$, $p<0,05$).

У такий же спосіб встановлено достовірне зростання показників щільності печінкової тканини при зростанні рівнів активності ферментів АлАТ та АсАТ (відповідно $r=0,825$, $p<0,05$ та $r=0,812$, $p<0,05$), а також при відхиленнях у ліпідограмі, що проявлялось прямим достовірним зв'язком при зростанні рівня вмісту у крові показників ХС ЛПДНЩ ($r=0,732$, $p<0,05$) та зворотнім зв'язком з ХС ЛПВЩ ($r=-0,491$, $p<0,05$).

Аналогічно знайдена зворотня кореляція між рівнем тромбоцитів з тенденцією до їх зниження при погіршенні якості архітектоніки печінкової тканини ($r=-0,828$, $p<0,05$).

Резюме. Верифікуючи стадію фіброзного процесу у печінці за допомогою методу еластографії виявлено, що збільшення маси тіла чітко корелює з стадією фіброзу ($r=0,59$, $p<0,05$), при цьому з погіршенням щільності печінкової тканини достовірно зростають показники активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ відповідно $r=0,825$, $p<0,05$ та $r=0,812$, $p<0,05$). У такий же спосіб в ліпідограмі виявлено прямий кореляційний зв'язок ХС ЛПДНЩ з еластографічною щільністю печінкової тканини ($r=0,732$, $p<0,05$)

та зворотній зв'язок з ХС ЛПВЩ (r=-0,491, p<0,05) та рівнем тромбоцитів при погіршенні показників жорсткості печінки (r=-0,828, p<0,05), що підтверджується даними наукових досліджень [114].

Встановлено, що зі збільшенням показників ІМТ показники індексу FIB-4 та FibroTest також змінюються з аналогічною тенденцією. При цьому індекси корелюють з даними заключень еластографії та непрямими маркерами цитолізу (АсАТ, АлАТ). Тобто отримані результати підтверджують вплив підвищеної маси тіла та ожиріння на пришвидшене формування фібротичних змін у печінці.

У результаті аналізу рівня прямих маркерів фіброзу TGF-β_1 та Col-4 в залежності від показників ІМТ встановлено, що зі збільшенням останнього рівень TGF-β_1 та Col-4 також зростає. У випадку ожиріння Іст рівень маркерів зростав 2,2 рази та 1,2 рази для TGF-β_1 та Col-4 відповідно в порівнянні з показниками даних маркерів за умови нормальної маси тіла. Встановлено, що зростання рівнів показників TGF-β_1 та COL-4 корелює з вищими стадіями фіброзу відповідно до середніх значень Fibrotest та індексу FIB-4 (r=0,720, p<0,05 та r=0,716, p<0,05) та (r=0,771, p<0,05 та r=0,799, p<0,05). Вірогідно, це підтверджує активацію зірчастих клітин з подальшим розвитком некротично-запального фіброзу шляхом ініціювання експресії колагену 4ого типу, що можна розглядати як вірогідний маркер прогресування процесів фіброзування.

Аналіз таких неінвазивних таких лабораторних індексів верифікації фіброзу печінки як FIB-4 та FibroTest свідчить про взаємодоповнюючу роль цих тестів. При цьому їхні результати пов'язані з даними еластографії сильними кореляційними зв'язками. З урахуванням доступності, швидкості і простоти, тест FIB-4 може бути скринінговим варіантом для швидкого визначення наявності чи відсутності тяжкого фіброзу у пацієнтів після завершення курсу протипухлинної терапії на первинному етапі медичної допомоги. З урахуванням значної «сірої зони» (діапазону невизначених

значень), частині пацієнтів з невизначеним результатом варто рекомендувати більш точні, але й більш дорого вартісні обстеження –Fibrotest та еластографію печінки на наступному етапі діагностики.

У випадку невизначених (пограничних значень) вже на цьому етапі обстеження, або при розходженні результатів, отриманих при проведенні Fibrotest та еластографії (20-22% пацієнтів за нашими даними, 10-18% – за даними інших авторів), можна з метою верифікації рекомендувати визначення рівня прямих маркерів фіброзу TGF-β_1 та Col-4. Отримані результати дають можливість верифікувати тяжкість фіброзу і визначити тактику лікування у складних для гепатологічної діагностики пацієнтів.

Результати, які викладені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [5, 6, 7, 10, 11, 22, 23, 89, 156, 157, 160].

РОЗДІЛ 5
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

В даному розділі вивчали можливість комплексного лікування постгепатитного фіброзу печінки в якості медикаментозного її ураження внаслідок цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози в поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням. Для проведення дослідження відібрали пацієнтів з фіброзом F1-F2 та різними результатами ІМТ (нормальною масою тіла, передожирінням і ожирінням І ступеня) та розділили на 2 групи – І група – пацієнти, що отримували виключно НМТ (n=44) та ІІ група – пацієнти, що отримували НМТ+МТ (n=44).

Беручи до уваги сучасні рекомендації усім хворим було призначено терапію в аспекті комплексного немедикаментозного підходу. Усім пацієнтам дані стандартні настанови опираючись на рекомендації EASL [82, 207], що включали модифікацію способу життя, налагодження здорового та раціонального харчування з врахуванням водного режиму, виконання фізичних навантажень у відповідності індивідуальних потреб.

Пацієнти І групи отримували немедикаментозне лікування, що включало корекцію харчової поведінки та збільшення рухової активності впродовж дня. У відповідності до потреб пацієнтів, віку, антропометричних показників та рухової активності розраховувалась необхідна кількість кілокалорій для достатнього забезпечення енергопотреб. Добову калорійність зменшували на 10 % у відповідності до даних доказової бази проспективних досліджень [82]. Було враховано відношення кількості макро- і мікроелементів, споживаних пацієнтами, до їх трофічного статусу. У випадку нормального трофічного статусу рекомендувалася ізокалорійна дієта, де потреба в енергії на добу становила 30-35 ккал/кг. При наявності гіпертрофії

розраховувалася дієта з низькою калорійністю, з потребою в енергії на добу в межах 25-30 ккал/кг. Таким чином, відповідно до рекомендацій Асоціації дієтологів України, можна досягти безпечного зниження маси тіла від 800 до 1000 г за тиждень, що сприяє стабільному результату. На цій основі були сформовані дієтичні рекомендації для пацієнтів.

За таких умов пацієнтки перебували під спостереженням протягом 2 місяців з запланованими візитами через кожні 2 тижні для корекції схеми немедикаментозного лікуванння при необхідності.

Для пацієнтів II групи терапія медикаментозного гепатиту, індукованого цитостатичною терапією з приводу раку молочної залози проводилась за допомогою урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е. Таким чином, окрім модифікації способу життя додатково призначено УДХК у дозі 15 мг/кг на добу і вітамін Е у дозі 400 МО на добу впродовж 3 місяців з відповідним контролем динаміки показників.

Після закінчення лікування пацієнтам виконано комплекс загальноклінічних лабораторних та інструментальних методів обстежень з метою порівняння ефекту від призначеної терапії. На ряду з цим проводився замір антропометричних показників, (ОТ, ОС, ІТС), відібрано зразки крові для визначення основних біохімічних показників, прямих та непрямих маркерів фіброзу, проведено аналіз ступеню стеатозу ультразвуковим дослідженням та фіброзу з допомогою методу еластографії та індексу FIB-4.

Втрату маси тіла на рівні 3-5 % після проведення поліхіміотерапії вважали не суттєвою в контексті даного дослідження з кількох причин. По-перше, така невелика втрата маси тіла може бути в рамках природних фізіологічних коливань, і вона не обов’язково пов’язана з погіршенням стану пацієнта або патологічними процесами. По-друге, в контексті лікування пацієнтів, які пройшли курс хіміотерапії, інші параметри, такі як функція печінки, клінічні симптоми та маркери фіброзу є більш інформативними показниками ефективності терапії та стану пацієнта. Тому, з медичної точки

зору, невелика втрата маси тіла у межах 3-5 % може не вважатися суттєвою важливою точкою в дослідженні.

Проаналізувавши клінічну симптоматику відмічено покращення самопочуття у обстежуваних пацієнтів (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Динаміка основних клінічних синдромів у обстежуваних групах (M ± m)

Показник	Група I (НМТ) (n=44)		Група II (МТ) (n=44)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Астеновегетативний с-м	28 (63,64 %)	16 (36,36 %)	28 (63,64 %)	8 (18,18 %)
	p<0,01*		p<0,01*	
Диспепсичний с-м	16 (36,36 %)	11 (25,0 %)	16 (36,36 %)	6 (13,64 %)
	p<0,01*		p<0,01*	
Важкість в правому підребер'ї	17 (7,48 %)	10 (4,4 %)	18 (7,92 %)	6 (2,64 %)
	p<0,01*		p<0,01*	
Гепатомегалія	31 (70,45 %)	21 (47,73 %)	32 (72,73 %)	10 (22,73 %)
	p<0,01*		p<0,01*	
АТ	15 (34,09 %)	11 (25,0 %)	16 (36,36 %)	9 (20,45 %)
	p=0,01*		p<0,01*	
Примітка. Достовірність різниці у I та II групі за критерієм Вілкоксона – p<0,05.				

Таким чином, провівши аналіз динаміки клінічних синдромів за допомогою непараметричного критерію зв'язаних вибірок знакових рангів Вілкоксона засвідчує, що під впливом лікування прояви таких синдромів як астеновегетативний, диспепсичний, відчуття важкості в правому підребер'ї зменшились у обох групах, при цьому істотні зміни присутні у групі хворих, що отримувала МТ, тоді як пацієнти, що отримувала НМТ репрезентували незначні зміни ($p<0,05$). В свою чергу астеновегетативний синдром залашився у більшої частини обстежуваних – 36,36 % з 63,64 %, диспепсичний у 25,0 % з 36,36 % від загальної частки пацієнток даної групи, відчуття важкості в правому підребер'ї залишилось у 10 ти з 17-ти пацієнтів. Збільшення розмірів печінки залишилось присутнім у 47,73% обстежуваних з 70,45 %, при цьому підвищення АТ спостерігалось в 25,0 % з 34,09 %. При цьому пацієнти, що отримували медикаментозну комплексну терапію проявили позитивну динаміку у двох третинах обстежуваних, що засвідчує її ефективність в порівнянні з модифікацією способу життя (рис. 5.1).

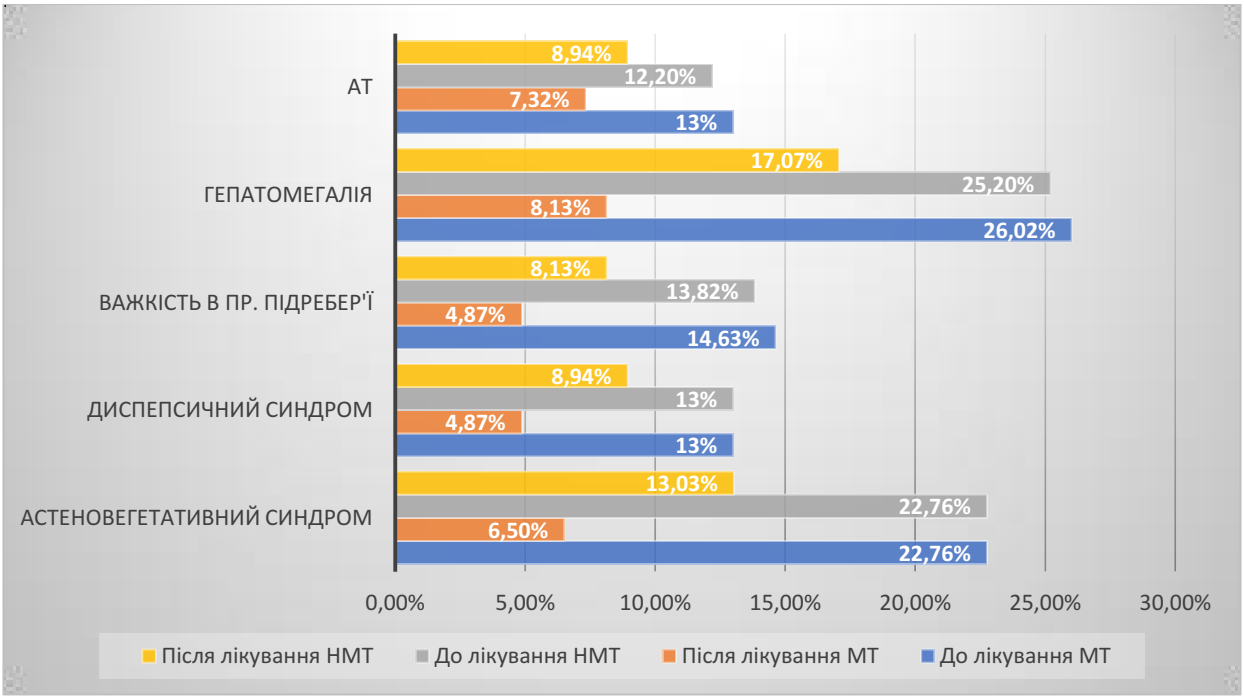

Рисунок 5.1 – Динаміка клінічних показників у пацієнтів з різною масою тіла після терапії

Після аналізу клінічних показників за схожим алгоритмом з використанням непараметричного критерію Вілкоксона оцінювали динаміку даних антропометрії після курсу МТ та НМТ у відповідних груп пацієнтів. Таким чином, отримали результати, що засвідчують різну ефективність методів МТ та НМТ з деякими відмінностями (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Динаміка антропометричних показників (M ± m)

Показники	I група		II група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ОТ, см	108,21 ± 1,84	95,65 ± 2,14	87,11 ± 5,79	82,59 ± 5,58
	p<0,01*		p<0,01*	
ОС, см	112,16 ± 1,90	106,6 ± 1,97	103,18 ± 4,50	96,75 ± 3,97
	p<0,01*		p<0,01*	
ІТС	0,86 ± 0,02	0,84 ± 0,01	0,91 ± 0,04	0,87 ± 0,03
	p<0,01*		p<0,01*	
Маса тіла, кг	74,70 ± 9,84	71,70 ± 9,01	72,59 ± 7,67	68,98 ± 6,25
	p<0,01*		p<0,01*	
ІМТ	26,95 ± 3,55	25,95 ± 3,17	25,93 ± 2,28	24,56 ± 1,74
	p<0,01*		p<0,01*	
Примітка. Достовірність різниці у I та II групі за критерієм Вілкоксона – p<0,05.				

Аналізуючи отримані результати можна помітити зниження всіх антропометричних показників, в тому числі значення ІМТ у обох групах, що одержували як МТ так і НМТ, однак, заслуговує уваги той факт, що пацієнти які окрім модифікації способу життя отримували УДХК та вітамін Е у відповідних дозах репрезентували більш значущі результати. При цьому розраховано достовірність різниці між обстежуваними групами по кожному з

показників за допомогою непараметричного критерію для незалежних вибірок Манна-Уітні, що засвідчує достовірність зв'язку (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Статистична значущість відмінностей антропометричних показників між I та II групами до та після лікування (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання					
	МТ,кг	ІМТ	ІТС,см	ОС,см	ОТ,см
U Манна-Уітні	842.000	759.500	880.500	339.500	597.000
Асимп. знач. (двостороння)	.292	.082	.465	.000	.002
Примітка. Достовірність різниці за критерієм Манна-Уітні.					

Аналіз динаміки біохімічних показників показав більш істотні зміни в порівняні з динамікою антропометричних змін, так як обстеження до лікування були проведені в період між проведеннями циклів поліхіміотерапії для засвідчення факту токсичного впливу останньої на стан печінкового обміну через 1 місяць після проведеного лікування та через 3 місяці відповідно. Відтак, групи хворих, що отримувала МТ та НМТ продемонстрували наступні зміни (табл. 5.4, 5.5). Помітно, що під дією дезінтоксикаційної терапії під час проходження циклу поліхіміотерапії динаміка основних біохімічних показників дещо покращилась, при цьому активність процесу збереглась. Таким чином, пацієнти після 4ьох тижнів медикаментозного лікування репрезентували незначну позитивну динаміку. Показники рівня загального білірубіну та альбуміну суттєво не змінились та залишались в рамках нормальних референтних значень з незначним достовірним підвищенням останнього ($p<0,05$). Схожа тенденція була у випадку аналізу динаміки активності ГГТ, але варто зазначити, що при цьому остаточної нормалізації її значень у всіх пацієнтів не відбулось (мінімальна позначка на рівні 11 Од/л, максимальна -76 Од/л відповідно, $p<0,05$). Рівні

активності трансаміназ АлАТ та АсАТ під впливом МТ дещо знизились, та все ж засвідчували мінімальну активність процесу (p<0,05).

Таблиця 5.4 – Динаміка основних біохімічних показників хворих, що отримували медикаментозну терапію (M ± m)

Показники	Під час проходження хіміотерапії	Через 1 місяць після закінчення хіміотерапії	Через 1 місяць після лікування	Через 3 місяці після лікування
Заг. білірубін Мкмоль/л	26,98 ± 7,34	11,44 ± 4,64	10,85 ± 4,44	10,54 ± 3,97
	p<0,01*		p<0,01*	
АлАТ Од/л	44,93 ± 19,11	36,26 ± 15,52	35,40 ± 8,33	31,91 ± 6,69
	p<0,01*		p<0,01*	
АсАТ Од/л	72,05 ± 35,75	39,94 ± 13,86	36,48 ± 9,77	31,06 ± 6,60
	p<0,01*		p<0,01*	
ГГТ Од/л	92,69 ± 37,74	30,61 ± 15,42	28,53 ± 14,10	27,06 ± 9,42
	p<0,01*		p<0,01*	
Альбумін г/л	26,66 ± 8,42	40,95 ± 4,86	43,09 ± 4,42	47,11 ± 4,14
	p<0,01*		p<0,01*	
Примітка. Достовірність різниці за критерієм Вілкоксона: * – p<0,05.				

На противагу репрезентерам цієї групи, пацієнти, що отримували НМТ позитивної динаміки серед досліджуваних показників не виявили (табл. 5.5), більше того – у випадку показників активності АлАТ та АсАТ відбулось незначне їх підвищення (p<0,05), що доводить недостатню ефективність використання НМТ та вимагає модифікованого підходу у лікуванні даного стану. Вміст альбуміну істотно не змінився, схожу тенденцію помітно у випадку аналізу динаміки загального білірубіну (p<0,05).

Таблиця 5.5 – Динаміка основних біохімічних показників хворих, що отримували немедикаментозну терапію (M ± m)

Показники	Під час проходження хіміотерапії	Через 1 місяць після закінчення хіміотерапії	Через 1 місяць після лікування	Через 3 місяці після лікування
Заг. білірубін, Мкмоль/л	33,39± 8,14	12,87 ± 5,53	12,81 ± 5,08	12,99 ± 6,48
	p<0,01*		p<0,01*	
АлАТ, Од/л	65,55 ± 22,34	36,26 ± 15,52	36,89 ± 11,67	35,30 ± 11,07
	p<0,01*		p<0,01*	
АсАТ, Од/л	111,05 ± 42,27	45,02 ± 15,76	42,93 ± 14,64	41,91 ± 13,52
	p<0,01*		p<0,01*	
ГГТ, Од/л	136,03 ± 41,91	33,23 ± 21,39	32,2 ± 20,43	30,88 ± 19,80
	p<0,01*		p<0,01*	
Альбумін, г/л	20,52 ± 5,7	41,25 ± 5,23	43,43 ± 5,02	46,77 ± 4,39
	p<0,01*		p<0,01*	
Примітка. Достовірність різниці за критерієм Вілкоксона * – p<0,05.				

Після цього пацієнти обох груп продовжували НМТ та МТ ще на протязі 2ох місяців. Таким чином, ІІ група після закінчення курсу модифікованої терапії показала значну позитивну достовірну динаміку у випадку зниження активності АсАТ та АлАТ, на 19,3 % та 44,5 % відповідно до результатів після першого місяця лікування (p<0,05) та нормалізації активності даних показників після завершення МТ. Рівні таких біохімічних показників як вміст в крові загального білірубіну, активності ГГТ та концентрації альбуміну знаходились в рамках нормальних референтних значень.

Аналіз основних біохімічних показників пацієнтів І групи продемонстрував подібну картину у випадку даних загального білірубіну, ГГТ та альбуміну (див. табл. 5.5). Натомість проведення аналізу динаміки активності транаміназ виявило наступне – активність АсАТ та АлАТ залишилась підвищеною до 3х норм для АсАТ з максимальною позначкою 73,5 Од/л та до 2ох норм для АлАТ з максимальною позначкою на рівні 59,0 Од/л відповідно.

На додачу проведено кореляційний аналіз для виявлення зв'язку між зміною значень ІМТ у пацієнтів та позитивною динамікою рівнів трансаміназ. Таким чином, встановлено достовірний зв'язок між зростанням ферментативної активності АлАТ із збільшенням ІМТ ($p<0,05$, $r=0,36$), ОТ ($p<0,05$, $r=0,46$) та ІТС ($p<0,05$, $r=0,36$) та АсАТ відповідно з даними ІМТ ($p<0,05$, $r=0,39$), ОТ ($p<0,05$, $r=0,49$) та ІТС ($p<0,05$, $r=0,39$).

Для оцінки значущості різниці основних біохімічних показників до лікування та після його завершення через 3 місяці ми застосували аналіз t-тест-критерій для парних вибірок (Стьюдента) та отримали наступні дані, які своїми результатами відхиляють нульову гіпотезу для пацієнтів І групи і таким чином засвідчують ефективність проведеної МТ, у випадку ж ефекту від НМТ – його відсутність для пацієнтів у групі І (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Статистична значущість відмінностей біохімічних показників між І та ІІ групами до та після лікування ($M \pm m$)

Показник					
	Заг. біліру-бін	АлАТ	АсАТ	Альбумін	ГГТ
Асимп. знач. (двостороння) для І групи	0.087	0.517	0.500	0.600	0.067
Асимп. знач. (двостороння) для ІІ групи	0.053	0.017	0.000	0.000	0.006
Примітка. Достовірність різниці за -тест-критерієм для парних вибірок (Стьюдента).					

На додачу проведено аналіз рівня вмісту в крові тромбоцитів (табл. 5.7), який показав позитивний ефект на рівень концентрації тромбоцитів у пацієнтів, що отримували МТ та відсутність останнього у випадку НМТ для пацієнтів І групи.

Таблиця 5.7 – Аналіз динаміки рівня тромбоцитів в обстежуваних групах (M ± m)

Показники	І група		ІІ група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Тромбоцити	198,55 ± 7,13	197,61 ± 7,9	203,4 ± 5,1	225,5 ± 17,1
	p=0,81*		p=0,00*	
Примітка. Достовірність різниці за за парним t-критерієм критерієм Стьюдента: # – p<0,05 – між І та ІІ групою.				

Враховуючи присутню динаміку після лікування пацієнтам проведено повторне дослідження еластографічної щільності печінки. Таким чином, під впливом лікування остання представила істотно кращі результати через 3 місяці для пацієнтів ІІ групи та відсутність істотних змін для пацієнтів І групи (табл. 5.8). При цьому знайдено прямий кореляційний зв’язок між зменшенням показників еластографічної щільності печінки та ІМТ (p<0,05, r=0,77).

На додачу проведено аналіз динаміки прямих маркерів фіброзу печінки COL-4 та TGF-β_1 (табл. 5.9). Рівень COL-4 та TGF-β_1 до лікування в обох групах обстежуваних пацієнтів був підвищеним, примітно, що в ІІ групі, де пацієнти отримували лише НМТ істотних змін після пройденого лікування не спостерігалось. При цьому пацієнти, що отримували МТ засвідчили позитивну динаміку у випадку обох показників- через 3 місяці рівні COL-4 та TGF-β_1 своїми результатами наблизились до границі верхньої межі норми.

Знайдено достовірний кореляційний зв'язок маркерів зі зміною ІМТ після лікування для COL-4 ($p<0,05$, $r=0,46$) та TGF-β_1 ($p<0,05$, $r=0,41$).

Таблиця 5.8 – Показники еластографічної щільності печінки в динаміці спостереження (M ± m)

Показник	I група		II група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Еластографічна щільність печінки, кПа	7,29 ± 0,01	6,95 ± 0,74	6,56 ±0,91	5,38 ± 0,63
	p<0,01#		p<0,01#	
Примітка. Достовірність різниці за критерієм Вілкоксона: # – p<0,05.				

Таблиця 5.9 – Динаміка прямих маркерів фіброзу печінки до та після лікування (M ± m)

Показник	I група		II група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
COL-4	155,65 ± 4,03	154,36 ± 4,15	151,72 ± 5,46	132,28 ± 2,77
	p<0,01#		p<0,01#	
TGF-β1	15701,00 ± 4820,13	14527 ± 5524,604	19805,59 ± 4460,49	15202,64 ± 5524,604
	p<0,01#		p<0,01#	
Примітка. Достовірність різниці за критерієм Вілкоксона: # – p<0,05.				

Резюме. Модифікація способу життя, у тому числі – харчування, водного режиму та режиму фізичних навантажень у відповідності до рекомендацій EASL (EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury; Nutrition in Chronic Liver Disease) [82] у пацієнтів I групи зумовила незначне покращення клінічної картини та результатів лабораторних методів обстежень, проте не змогла забезпечити таких результатів, які б могли

свідчити на користь регресу фіброзу. На основі ретельно проведеного аналізу динаміки клінічних проявів, показників ферментного спектру крові, а також динаміки показників інструментальних методів обстеження встановлено, що додаткове призначення УДХК у дозі 15 мг/кг на добу і вітаміну Е у дозі 400 МО на добу впродовж цього ж часу сприяло у пацієнтів ІІ групи сприяло зменшенню клінічних проявів хвороби та показників жорсткості печінкової паренхіми за даними еластографії хвилі зсуву (на 17,9 %). Включення даних препаратів у схему лікування сприяло нормалізації активності непрямих маркерів фіброзу печінки таких як АлАТ та АсАТ, рівня ЗХС, а також, поступовій нормалізації прямих маркерів COL-4 та TGF-β_1 за даними динамічного спостереження. Отже, запропонований спосіб оптимізації лікування у значної частини пацієнтів дозволяє не лише зменшити ступінь ехогенності печінки, але і сповільнити темпи фіброзування печінки та сприяє регресу фіброзу печінки, зокрема переходу стадії F2 у F1.

Результати, які викладені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [8, 9, 21].

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом кількох останніх років все більшого розповсюдження набувають хронічні дифузні захворювання печінки якими за статистикою ВООЗ в даний час хворіє 30 % населення планети [133, 176]. Значна частина таких уражень протікає безсимптомно на ранніх стадіях, що суттєво ускладнює подальше лікування, особливо у випадках поліморбідності. За останніми повідомленнями згідно реєстру LiverTox®, що надає інформацію про гепатотоксичність лікарських препаратів, відомо понад 1000 медикаментозних засобів, біологічно-активних добавок тощо, що викликають медикаментозно індуковані ураження печінки [33]. Останні в свою чергу становлять 10 % від усіх хронічних дифузних захворювань печінки та 10-28 % від загальної частки побічних реакцій пов'язаних із застосуванням фармакологічних препаратів, тоді як гепатотоксичність внаслідок проведення системної протипухлинної терапії варіює від 14,3 % до 100 % [16, 112]. Проте, під час проведення сеансів поліхіміотерапії частота таких випадків констатується у 50,6 %, а лікування отримують лише 30,4 % пацієнтів [84].

Застосування сучасних клінічних протоколів у практиці лікаря онколога значно підвищило загальне число виживаності пацієнтів [40, 169], проте побічні ефекти протипухлинних препаратів все ж висвітлюють негативну сторону поліхіміотерапії, що зумовлена низькою селективністю цитостатичних засобів. Окрім цього, імовірно, що гепатотоксичність розвивається частіше, ніж засвідчують джерела, так як печінка виконує чи не основну функцію в біотрансформації цитостатиків. Токсичність останніх може підвищуватись внаслідок виснаження ферментної системи цитохрому Р450 за рахунок активної участі у метаболізмі медикаментів, таким чином формується замкнене коло, основною характеристикою якого є

кумулятивна токсична дія протипухлинних препаратів на функціональний стан печінки.

Значна роль у розвитку патологічних змін печінки також відводиться на поліморбідні стани. Левова частка серед них припадає на ожиріння, що значно ускладнює можливості протипухлинної та протифіброзної терапії. За даними ВООЗ в найближче десятиліття кількість осіб з ожирінням зросте до 50 % [61, 179].

Актуальність дослідження коморбідного перебігу фіброзу печінки у пацієнтів з медикаментозно-індукованим її ураженням внаслідок поліхіміотерапії на тлі підвищеної маси тіла та ожиріння полягає як у значному поширенні даних патологій так і недостатньою вивченістю взаємообтяження цих станів, виявленні спільних механізмів та предикторів захворювання. Це обумовлено значною поширеністю захворювань печінки в світовій популяції, в Україні зокрема, схильністю до хронізації процесу з наступним розвитком цирозу печінки та високою смертністю внаслідок можливих ускладнень серед пацієнтів працездатного віку [141].

У зв’язку з цим метою дослідження було вивчити та встановити клінічні особливості перебігу, удосконаленню діагностики з можливістю його прогнозування та підвищення ефективності лікування пацієнтів з фіброзом печінки внаслідок медикаментозно індукованого її ураження у пацієнтів з нормальною та надмірною масою тіла на підставі аналізу клінічних даних, результатів лабораторних та інструментальних методів обстежень та визначення чинників, що несуть прогностичний характер.

З метою досягнення поставлених цілей нами рандомізовано та обстежено 123 хворих з нормальною та підвищеною масою тіла, що отримували комплексну поліхіміотерапію внаслідок раку молочної залози та належали до ІІІ клінічної групи по основному захворюванню онкологічного

профілю. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб аналогічної вікової категорії жіночої статі, ІМТ яких складав <25 кг/м2. Всю групу обстежених складали жінки (100 %) віком від 35 до 79 років. Серед них 8 осіб молодого віку, середній вік яких складав (39,37 ± 3,02) років, 56 пацієнтів середнього віку, середній вік яких становив (54,46 ± 3,82) років, 52 пацієнти похилого віку, середній вік яких був (65,44 ± 3,37) років та 7 хворих старечого віку, середній вік яких складав (77,0 ± 1,16) років. Згідно із засадами рандомізованого контрольованого дослідження пацієнтів було віднесено до 3ьох основних груп. І група включала 34,15 % (n=42) пацієнтів після проведеної хіміотерапії без ознак медикаментозно-індукованого ураження печінки. ІІ група відповідно 41,46 % (n=51) пацієнтів з МІУП І ст. після перенесеної хіміотерапії та ІІІ група відповідно 24,39 % (n=30) пацієнтів з МІУП ІІ ст. після перенесеної хіміотерапії. Ступінь гепатотоксичності визначали згідно з критеріями загальної токсичності Національного інституту раку США (US National Cancer Institute), (NCCN CTC v 5.0) та шкали RUCAM. Оптимальними вважали значення ІМТ у межах 18,5-24,9 кг/м², зниженим –ІМТ ≥ 18,5; підвищеним – ≥ 25,0; надмірна маса тіла – 25,0-29,9; ожиріння І ступеня – 30,0-34,9; ожиріння ІІ ступеня – 35,0-39,9; ожиріння ІІІ ступеня – ≥ 40(кг/м²) на основі даних International Diabetes Federation (2005 р.).

З метою вивчення особливостей перебігу фіброзу печінки у досліджуваних пацієнтів з нормальною та підвищеною масою тіла онкологічного профілю після перенесеної хіміотерапії було використано комплекс сучасних клінічних, біохімічних, імуноферментних та інструментальних методів дослідження.

Статистичний аналіз виконано за допомогою стандартного пакету програм SPSS Statistics 26.0 та Microsoft Excel. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою розвідувального аналізу на відповідність закону нормального розприділення тесту Колмогорова–Смірнова. Середні величини

представлені у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини (M ± SD), якісні – у відсотковому співвідношенні %. Для неперервних змінних відмінності між незалежними групами порівнювали за допомогою Стьюдента, а послідовних вимірюваннях в одній вибірці за допомогою спареного t-тесту. Кореляційний аналіз проводили за допомогою лінійної регресії Пірсона для неперервних змінних та ранґової кореляції Спірмена для непараметриних показників. Для встановлення предикторів ураження печінки проводився аналіз за допомогою біноміальної логістичної регресії та множинного регресійного аналізу. Результати вважали достовірними при значеннях $p<0,05$.

Дослідження проведене на кафедрі вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології та в умовах стаціонару 1ого хірургічного відділення КУ «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» ТОР упродовж 2017-2022 рр.

Оцінка об’єктивного стану хворих, наявних скарг проводилась під час проходження циклів хіміотерапії, дані результатів лабораторно-інструментального дослідження – під час проведення поліхіміотерапії та через місяць після її завершення – перед початком лікування фіброзу печінки індукованого ПХТ, через місяць під час його проходження та на момент закінчення курсу через 3 місяці.

При аналізі суб’єктивних проявів відмічено, що астеновегетативний синдром був присутній у 45,53 % (n=56) пацієнтів, які скаржились на загальну слабкість та швидку втому, що значно впливало на працездатність. Дані скарги не залежали від показників ІМТ та стадії фіброзу ($p<0.05$). Окрім цього пацієнти скаржились на відчуття гіркоти в ротовій порожнині, зміною в харчовій поведінці у відповідь на зміну апетиту, періодичну нудоту та відчуття здуття живота, що проявлялось у вигляді диспепсичного синдрому у 25,8 % (n=32). Необхідно зазначити, що останній мав достовірний зв’язок з астеновегетативним синдромом ($r= 0,65$, $p<0.05$).

При проведенні об’єктивного обстеження у 51,2 % (n=63) пацієнтів виявлено збільшення розмірів печінки, при цьому важкість в правому підребер’ї відчувало 28,46 % (n=35) пацієнтів, на основі цього встановлено достовірний тісний зв’язок (r=0,62; p<0,05). На нашу думку, наявність астеновегетативного синдрому зумовлена синдромом ендотоксикозу (який розвинувся внаслідок виснаження ферментної системи), накопиченням продуктів катаболізму білків, недоокислених продуктів ліпідного та вуглеводного обмінів у системному кровообігу і не знешкоджених печінкою. В свою чергу больовий синдром у пацієнтів виникає переважно за рахунок гепатомегалії, що зумовлює розтягнення капсули печінки.

Підвищення артеріального тиску виявлено у 25,20 % (n=31) хворих, що мала достовірну залежність від астеновегетативного синдрому (r=0,64; p<0,05), гепатомегалії (r=0,57; p<0,05) та відчуття важкості в правому підребер’ї (r=0,92; p<0,05). Окрім цього високий нормальний артеріальний тиск виявлено у 16,35 % (n=20) пацієнток, в свою чергу показники, що відповідали критеріям АГ I ст. встановлено у 8,94 % (n=11) обстежених.

При аналізі антропометричних показників встановлено, що серед усіх обстежуваних 7,3 % (n=9) репрезентували результати обрахунку ІТС > 0,9, що свідчило на користь абдомінального ожиріння та підтверджував пряму залежність ІМТ та ІТС. Встановлено, що пацієнтки з перерозподілом жирової тканини по типу абдомінального ожиріння були представницями II групи 0,8 % (n=1) та III групи – 6,5% (n=8) відповідно. В свою чергу надмірна маса тіла супроводжувалась позказниками підвищеного ІТС, відтак показники ОТ, ОС, ІТС достовірно корелювали з показниками ІМТ у II та у III групі (r=0,62, p<0,05; r=0,61, p<0,05; r=0,42; p<0,05). У пацієнток з показниками ІМТ, що відповідали нормі також виявлено достовірний зв’язок показників ОТ, ОС та ІТС з результатами ІМТ (r=0,54, p<0,05; r=0,52, p<0,05; r=0,43; p<0,05), що підтверджує вплив надмірної маси тіла на розвиток стеатозу печінки.

При проведенні аналізу показників антропометрії у кожній з підгруп МІУП отримали достовірно значущі зв'язки даних показників ОТ, ОС, ІТС з результатами ІМТ у кожній з груп (група I $r=0,50$, $p<0,05$; $r=0,49$, $p<0,05$; $r=0,40$; $p<0,05$; група II $r=0,54$, $p<0,05$; $r=0,51$, $p<0,05$; $r=0,41$; $p<0,05$; група III $r=0,54$, $p<0,05$; $r=0,51$, $p<0,05$; $r=0,42$; $p<0,05$). Окрім цього встановлено, що показники ІМТ та ІТС достовірно корелювали з наявністю скарг пацієнток на відчуття важкості в правому підребер'ї ($r=0,47$, $p<0,05$; $r=0,54$, $p<0,05$), а також з випадками гепатомегалії ($r=0,58$, $p<0,05$; $r=0,59$, $p<0,05$). Таким чином, пацієнтки без ознак МІУП репрезентували дані на користь нормальних рівнів ІМТ, тоді як в групах з МІУП I та II ст. відповідно прямо пропорційно збільшувалась кількість випадків надмірної маси тіла та ожиріння.

Після аналізу функціонального стану печінки отримано наступні дані. Результати таких показників як активність ГГТ, АлАТ, АсАТ, дані коефіцієнту Дерітіса достовірно зростали зі збільшенням віку обстежуваних пацієнток ($p<0,05$), а максимальна концентрація досліджуваних показників виявлена у когорті пацієнток старечого віку. Схожа тенденція помітна при аналізі основних біохімічних показників залежно від ІМТ. Таким чином, виявлене зростання досліджуваних показників причому значення, що не перевищують норму, виявлено лише серед білірубіну та білкового обміну за умови нормальної маси тіла у пацієнток. В такий же спосіб аналізуючи показники ферментного спектру крові встановлено їх нормальні референсні значення у пацієнток без МІУП, тоді як за умови I та II стадій спостерігалось достовірне їх зростання ($p<0,05$). Активність трансаміназ підвищувалась більше 2 норм у кожній з підгруп з МІУП, що підтверджує наявність останнього. Рівні ферментативної активності АлАТ та АсАТ достовірно залежали від важкості в правому підребер'ї (відповідно $r=0,73$, $p<0,05$ та $r=0,74$, $p<0,05$) та гепатомегалії (відповідно $r=0,72$, $p<0,05$ та $r=0,73$, $p<0,05$). Відмічалось достовірна залежність між ІМТ та активністю АлАТ, АсАТ

(відповідно r=0,56, p<0,05; r=0,57, p<0,05), а також з параметрами ІТС та ОТ, що вказує на зростання рівня печінкових проб у пацієнтів з абдомінальним ожирінням (r=0,43, p<0,05; r=0,55, p< 0,05). Окрім цього для підтвердження вищесказаного виявлений сильний достовірний зв'язок між показниками ІТС та ОТ серед всіх обстежуваних (r=0,85, p<0,05).

Оскільки порушення ліпідного обміну ймовірно є одним з етіологічних факторів розвитку та прогресування фіброзувальних реакцій в печінці нами було проведено аналіз ліпідних фракцій та знайдено та встановлено взаємозв'язок між ІМТ і вмістом в крові ХС ЛПДНЩ, ТГ (відповідно r=0,884, p<0,05 і r=0,751, p<0,05), а також зворотню залежність з концентрацією ХС ЛПВЩ (r=-0,636, p<0,05). На ряду з цим вміст в крові ТГ корелював зі ступенем стеатозу печінки (r=0,614, p<0,05).

Аналізуючи дані отримані під час проведення УЗД виявлено підвищену ехогенність у 66,7 % (n=82) пацієнток. У пацієнток без ознак МІУП (n=42) виявлено стеатоз Іст. у 9,8 % (n=4). У групі з МІУП Іст. (n=51) зафіксовано стеатоз Іст. у 96,1 % (n=49) та стеатоз ІІст. у 3,92 % (n=2) обстежуваних відповідно. Пацієнтки з групи МІУП ІІ ст. (n=30) репрезентували усі дані на користь стеатозу ІІ ст (100 %). На додачу знайдено сильний достовірний зв'язок між ехогенністю печінкової тканини та антропометрією, а саме: ОТ (r=0,75, p<0,05) та ІМТ (r=0,51, p<0,05). У групі пацієнток з нормальною МТ (n=65) є випадки стеатозу Іст. – 44,60 % (n=29) та ІІ ступеня – 9,20 % (n=6), а з підвищенням МТ пацієнток погіршується ультрасонографічна картина стану печінки – у групі пацієнток з надмірною МТ (n=48) стеатоз Іст. присутній у 22 обстежуваних (45,8 %), стеатоз ІІ ст. у 19-ти відповідно (39,6 %). У пацієнток з ожирінням І ст. (n=10) переважали дані на користь стеатозу печінки ІІ ст. у 80 % (n=8) пацієнток відповідної групи. На додачу отримано дані, що засвідчували лінійну залежність збільшення розмірів печінки з прогресуванням стадії токсичності.

З метою детальнішого вивчення фіброзу печінки ми провели еластографічне дослідження методом візуалізації, що інтегрований в звичайну УЗД систему шляхом точкової зсувнохвильової еластографії (pSWE) за допомогою програмного забезпечення ELAST PQ на основі технології ARFI. Остання являє собою потужний імпульс багаторазових поштовхів – акустичних імпульсів УЗ променя, що генерується автоматично і формує зсувні хвилі перпендикулярно до заданої фокусної точки всередині тканини. ЇЇ перевагами є визначення жорсткості паренхіми в довільному виборі області дослідження з формуванням дво- та трьохвимірного зображення (еластограма). Даний метод еластографії більше підходить пацієнтам з ожирінням, оскільки точніше виявляє виражений фіброз та ЦП.

Виходячи з цього отримали дані еластографії, які засвідчують той факт, що надмірна маса тіла та ожиріння достовірно впливають на стадію фіброзу ($p<0,01$). Метод pSWE (Elast PQ) має дуже велике значення, так як дозволяє неінвазивно оцінити ступінь пошкодження печінкової тканини на момент звернення пацієнта, проаналізувати динаміку, ефективність лікування та прогноз захворювання, а відтак – звузити показання для виконання біопсії.

Встановлено, що збільшення маси тіла у вигляді передожиріння та ожиріння достовірно впливає на формуванню фіброзу та його прогресування ($p<0,01$) – при збільшенні ІМТ у пацієнток з МІУП внаслідок отриманої хіміотерапії зростає показник еластографічної щільності печінкової тканини з порушенням її архітектонічної будови та жировим переродженням гепатоцитів. При цьому виявлено кореляційний аналіз залежності еластографічної щільності печінки з наявністю скарг на відчуття в правому підребер'ї та присутністю гепатомегалії за даними УЗ-обстеження(відповідно $r=0,70$, $p<0,05$ та $r=0,72$, $p<0,05$). Також виявлено пряму залежність між змінами печінкової паренхіми та зростання ІМТ ($r=0,59$, $p<0,05$).

Встановлено достовірне зростання показників щільності печінкової тканини при зростанні активності АлАТ та АсАТ (відповідно r=0,825, p<0,05 та r=0,812, p<0,05), а також при відхиленнях у ліпідограмі, що проявлялось прямим достовірним зв'язком при зростанні вмісту в крові ХС ЛПДНЩ (r=0,732, p<0,05) та зворотнім зв'язком з ХС ЛПВЩ (r=-0,491, p<0,05). Аналогічним чином знайдена зворотня кореляція між рівнем в крові тромбоцитів з тенденцією до їх зниження при погіршенні якості архітектоніки печінкової тканини (r=-0,828, p<0,05).

Обрахунок результатів сироваткових маркерів фіброзу печінки проводився через 2 місяці після закінчення циклу поліхіміотерапії з метою об'єктивної оцінки стану гепатологічного профілю за допомогою індексів фіброзу (FIB-4, Fibrotest). Таким чином було виявлено достовірну відмінність показника FIB-4 у пацієнток з нормальною масою тіла та підвищеною масою тіла (p<0,01), нормальною масою тіла та ожирінням I ступеня (p<0,01), підвищеною масою тіла та ожирінням I ступеня (p<0,01). Констатовано, що при збільшенні маси тіла пацієнток дані індексу FIB-4, теж зростають прямолінійно (r=0,695, p<0,01).

Окрім цього виявлено пряму лінійну залежність між активністю трансаміназ та FIB-4: АлАТ (r=0,738, p<0,05) та АсАТ (r=0,743, p<0,05). Інтерпритуючи показники ліпідного профілю знайдено сильний прямий зв'язок між FIB-4 та концентрацією ЛПНЩ (r=0,818, p<0,05), ЛПДНЩ (r=0,800, p<0,05) та зворотню залежність з вмістом в крові ЛПВЩ (r=-0,571, p<0,05). Подібно до останнього показника проявився обернений взаємозв'язок індексу FIB-4 з вмсістом в крові тромбоцитів (r=-0,683, p<0,05). Аналогічним чином знайдено кореляційний зв'язок даного індексу з наявністю гепатомегалії у пацієнтів (r=0,610, p<0,05) та пряма залежність з еластографічною щільністю печінкової тканини (r=0,709, p<0,05), що засвідчує діагностичну цінність обох методів. Таким чином можна підсумувати, що зі збільшенням показників ІМТ показник індексу FIB-4

також змінюється з тенденцією до збільшення, відповідно у осіб з нормальною МТ дані FIB-4 засвідчують відсутність помірного фіброзу (FIB-4 <1,45). Аналогічно можна стверджувати про відсутність значного фіброзу у групах з надмірною МТ, де ІМТ говорить про наявність передожиріння та ожиріння І ст., оскільки FIB-4 не перевищує позначку 3,25.

Використання Fibrotest виявило достовірні відмінності у лабораторних показниках пацієнтів з нормальною МТ та надмірною МТ ($p<0,01$), нормальною МТ та ожирінням І ступеня ($p<0,01$), надмірною МТ та ожирінням І ступеня ($p<0,01$) та засвідчує залежність антопометричних показників, а саме ІМТ з даними Fibrotest, які в свою чергу теж зростають, засвідчуючи наявність F1-F2 у групі з найвищим показником ІМТ.

Проведено кореляційний аналіз між результатами обрахунків індексу FIB-4 та Fibrotest з жорсткістю печінкової тканини. Виявлено сильний достовірний зв'язок між FIB-4 та Fibrotest ($r=0,834$, $p<0,05$), помірну кореляцію між даними Fibrotest та елостагрічною щільністю печінки ($r=0,610$, $p<0,05$). Таким чином, пацієнтам, які перебувають на динамічному спостереженні з приводу постгепатитного фіброзу печінки внаслідок отриманої поліхіміотерапії рекомендовано виконувати обрахунок таких малоінвазивних показників як FIB-4 та Fibrotest в поєднанні з проведенням еластографічного обстеження печінки, оскільки вони доповнюють один одного.

Аналогічним способом проведено аналіз прямих маркерів фіброзу як рівень TGF-β_1 та COL-4. Відмічено збільшення рівня показника TGF-β_1 та COL-4 при прогресуванні фіброзних змін в печінці, а також схожу тенденцію у випадку ІМТ – з його зростанням рівень TGF-β_1 та COL-4 достовірно збільшуються ($r=0,554$, $p<0,05$ та $r=0,913$, $p<0,05$ відповідно), що підтверджує факт активації ЗКП та зменшення експресії матриксних протеаз.

При аналізі взаємозв'язку прямих маркерів фіброзу з непрямими (АлАТ, АсАТ) виявлено взаємозалежність TGF-β_1 з активністю ферментів

АлАТ та АсАТ (r=0,401, p<0,05 та r=0,507, p<0,05) та COL-4 відповідно також з АлАТ та АсАТ (r=0,531, p<0,05 та r=0,520, p<0,05).

На додачу проведено аналіз та знайдено залежність між рівнями прямих маркерів ФП та даними УЗД. Установлено, що у пацієнтів які репрезентували збільшені розміри печінки та зміну ехогенності печінкової тканини рівень TGF-β_1 та COL-4 також був підвищеним (r=0,629, p<0,05 та r=0,738, p<0,05; r=0,682, p<0,05 та r=0,693, p<0,05 відповідно). Оскільки збільшення прямих маркерів свідчить на користь прогресування процесів фіброгенезу, то вище отримані дані слід розглядати як доказ того, що ці маркери можуть слугувати сигналізаторами процесу фіброзування печінкової тканини ще до того як при виконанні УЗД будуть присутні його УЗ ознаки.

Методом парної кореляції встановлено тісний зв'язок прямих маркерів фіброзу TGF-β1 та COL 4 з стадією фіброзу за Metavir відповідно до середніх значень та з індексом FIB-4 (r=0,720, p<0,05 та r=0,716, p<0,05) та (r=0,771, p<0,05 та r=0,799, p<0,05).

Отже, за допомогою додаткового визначення прямих та непрямих маркерів можна діагностувати початкові стадії фіброзу ще до маніфестації УЗД-даних та даних еластометрії, а збільшення їх рівнів вказує на несприятливу динаміку фіброзування.

Про ефективність НМТ є багато повідомлень за останній час, але беручи до уваги основні ланки фіброгенезу печінки доцільним є застосування препаратів, які здатні сповільнювати прогресування фіброзу та спричиняти його регрес. Беручи до уваги сучасні рекомендації усім хворим було призначено НМТ. Пропаганда здорового способу життя у пацієнтів була спрямована на нормалізацію обмінних процесів та повернення до здорової маси тіла. Відповідно до цього пацієнти І групи отримували немедикаментозне лікування, що включало рекомендації щодо корекції харчової поведінки та збільшення рухової активності впродовж дня, пацієнти

ж ІІ групи отримували окрім комплексної НМТ препарати УДХК в дозі 15 мг/кг щодня перед сном та вітамін Е в дозі 400 МО на добу протягом трьох місяців з відповідним контролем динаміки показників. У відповідності до потреб пацієнтів, що відносились до ІІІ клінічної групи основного захворювання, а також віку, антропометричних показників та рухової активності розраховувалась необхідна кількість кілокалорій для достатнього забезпечення енергопотреб. Опісля добову калорійність для кожного пацієнта зменшували на 10 %, таким чином, згідно рекомендацій Асоціації дієтологів України, можна досягти безпечної для організму втрати маси тіла від 800 г до 1000 г протягом тижня, що забезпечить стійкий результат.

Встановлено, що під впливом лікування прояви астеновегетативного та диспепсичного синдромів, відчуття важкості в правому підребер'ї зменшились у обох групах, при цьому істотні зміни присутні у групі хворих, що отримувала МТ, тоді як пацієнти, що отримувала НМТ репрезентували незначні зміни ($p<0,05$). Прояв астеновегетативного синдрому залашився у половини обстежуваних – 36,36 % з 63,64 %, диспепсичного – у 25,0 % з 36,36 % від загальної частки пацієнток, відчуття важкості в правому підребер'ї залишилось у 10 ти з 17-ти пацієнтів. Збільшення розмірів печінки було присутнім у 47,73 % обстежуваних з 70,45 %, підвищення АТ спостерігалось в 25,0 % з 34,09 %. Пацієнти, що отримували МТ проявили позитивну динаміку у двох третинах обстежуваних, що засвідчує її ефективність в порівнянні з модифікацією способу життя.

Аналізуючи результати антропометрії виявлено зниження всіх показників, в тому числі значення ІМТ у обох групах, що одержували як МТ так і НМТ, однак пацієнти які окрім модифікації способу життя отримували УДХК та вітамін Е у відповідних дозах репрезентували більш значущі результати.

Аналіз динаміки біохімічних показників показав, що пацієнти ІІ групи після 4ьох тижнів медикаментозного лікування репрезентували незначну позитивну динаміку. Рівень активності трансаміназ АлАТ та АсАТ під впливом МТ дещо знизились, та все ж засвідчували мінімальну активність процесу та продемонстрували ($p<0,05$). У І групі пацієнтів значних змін не спостерігалось. Після закінчення курсу терапії І група показала значну позитивну достовірну динаміку у випадку нормалізації показників активності АсАТ та АлАТ, які зменшились в 1,17 та 1,11 разів відповідно до результатів після першого місяця лікування ($p<0,05$). Рівні таких біохімічних показників як вміст в крові загального білірубіну, активність ГГТ та коцентрація альбуміну знаходились в рамках нормальних референтних значень. Аналіз основних біохімічних показників пацієнтів І групи продемонстрував подібну картину у випадку даних загального білірубіну, ГГТ та альбуміну, рівні АсАТ та АлАТ залишились підвищеними до 3х норм для АсАТ з максимальною позначкою 73,5 Од/л та до 2ох норм для АлАТ з максимальною позначкою на рівні 59,0 Од/л відповідно. Встановлено достовірний зв'язок між зростанням активності АлАТ із збільшенням ІМТ ($p<0,05$, $r=0,36$), ОТ ($p<0,05$, $r=0,46$) та ІТС ($p<0,05$, $r=0,36$) та АсАТ відповідно з даними ІМТ ($p<0,05$, $r=0,39$), ОТ ($p<0,05$, $r=0,49$) та ІТС ($p<0,05$, $r=0,39$). Аналіз вмісту в крові тромбоцитів виявив позитивний ефект на рівень тромбоцитів у пацієнтів, що отримували МТ та відсутність останнього у випадку НМТ для пацієнтів І групи.

Враховуючи присутню динаміку після лікування пацієнтам проведено повторне дослідження еластографічної щільності печінки. Під впливом лікування остання представила істотно кращі результати через 3 місяці для пацієнтів ІІ групи та відсутність істотних змін для пацієнтів І групи. При цьому знайдено прямий кореляційний зв'язок між зменшенням показників еластографічної щільності печінки та ІМТ ($p<0,05$, $r=0,77$).

Проведений аналіз динаміки прямих маркерів фіброзу печінки COL-4 та TGF-β_1 виявив, що рівень COL-4 та TGF-β_1 до лікування в обох групах обстежуваних пацієнтів був підвищеним. В І групі, де пацієнти отримували лише НМТ істотних змін після пройденого лікування не спостерігалось. При цьому пацієнти, що отримували МТ засвідчили позитивну динаміку у випадку обох показників- через 3 місяці рівні COL-4 та TGF-β_1 своїми результатами наблизились до границі верхньої межі норми. Знайдено достовірний кореляційний зв'язок маркерів зі зміною ІМТ після лікування для COL-4 ($p<0,05$, $r=0,46$) та TGF-β_1 ($p<0,05$, $r=0,41$).

Таким чином, ми рекомендуємо застосовувати у хворих з коморбідним перебігом постгепатитного фіброзу печінки у пацієнтів після перенесеної поліхіміотерапії з підвищеною масою тіла та ожирінням НМТ та УДХК в комплексі з вітаміном Е, оскільки таке лікування сприяє зменшенню маси тіла, зменшенню атерогенності та проявляє антифібротичні властивості.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено важливе питання в галузі внутрішніх хвороб – вивчено та встановлено паттерни розвитку фіброзу печінки у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла після цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози, на основі чого розроблено стратегію лікування із додаванням до комплексної терапії урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е, доведена його доцільність та створено алгоритм діагностики та перебігу фіброзу та стеатозу печінки з наступними рекомендаціями.

1. Підвищена маса тіла у вигляді передожиріння та ожиріння достовірно впливає на формуванню фіброзу печінки ($p<0,01$) у пацієнтів після проходження курсу цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози: показники еластографічної щільності печінки достовірно зростали при підвищенні ІМТ: від (5,85 ± 1,07) кПа при нормальному ІМТ до (7,44 ± 0,77) кПа при ІМТ вищому за 30 ($p<0,01$).

2. Прогресування фіброзу печінки у пацієнток, пролікованих з приводу раку молочної залози, тісно корелює з порушенням ліпідного обміну. Встановлено взаємозв’язок між ІМТ і вмістом ХС ЛПДНЩ, ТГ (відповідно $r=0,884$, $p<0,05$ і $r=0,751$, $p<0,05$), а також зворотню залежність з ХС ЛПВЩ ($r=-0,636$, $p<0,05$). Вміст ТГ корелював зі ступенем стеатозу печінки ($r=0,614$, $p<0,05$). В ліпідограмі виявлено прямий кореляційний зв’язок концентрації ХС ЛПДНЩ з еластографічною щільністю печінкової тканини ($r=0,732$, $p<0,05$) та зворотній зв’язок з ХС ЛПВЩ ($r=-0,491$, $p<0,05$) та вмістом в крові тромбоцитів при погіршенні показників жорсткості печінки ($r=-0,828$, $p<0,05$).

3. Біохімічні маркери фіброзу печінки – індекси FIB-4 та Fibrotest корелюють із показником щільності печінки за даними pSWE-еластографії

(r=0,709, p<0,05; r=0,81, p<0,05; r=0,610, p<0,05). Послідовне застосовування цих діагностичних методів (від простіших і дешевших – до складніших і дорожчих) для скринінгу на наявність тяжкого фіброзу печінки у пацієнтів, що отримали цитостатичну терапію з приводу раку молочної залози, дозволяє ефективно верифікувати наявність і тяжкість фіброзу, послідовно зменшуючи відсоток пацієнтів з невизначенним результатом (64,52 % для індексу FIB-4, 28,22 % для Fibrotest, 4,83 % для pSWE-еластографії).

4. Встановлено, що зі збільшенням маси тіла пацієнтів зростають рівень TGF-β_1 та Col-4. У випадку ожиріння I ст рівень маркерів зростав 2,2 рази та 1,2 рази для TGF-β_1 та Col-4 відповідно, у порівнянні з показниками даних маркерів за умови нормальної маси тіла. Встановлено, що зростання рівнів показників TGF-β_1 та COL-4 корелює з вищими стадіями фіброзу відповідно до середніх значень Fibrotest та індексу FIB-4 (r=0,720, p<0,05 та r=0,716, p<0,05) та (r=0,771, p<0,05 та r=0,799, p<0,05). Зростання рівнів TGF-β_1 та Col-4 є вірогідним маркером прогресування процесів фіброзування печінки.

5. Виділено основні предиктори формування стеатозу печінки у пацієнтів, які отримували цитостатичну терапію з приводу раку молочної залози: ІМТ, вміст в крові холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), концентрація тригліцеридів в крові (ТГ). Виділено також основні предиктори формування фіброзу печінки у таких пацієнтів: ІМТ, вік, кількість тромбоцитів, загальний білірубін та активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) для фіброзу печінки.

6. Додаткове призначення УДХК та вітаміну Е впродовж 3 місяців сприяло зниженню таких клінічних проявів ураження печінки, як астеновегетативний та диспепсичний синдром, відчуття важкості в правому підребер'ї, гепатомегалії. Включення цих препаратів до схеми лікування сприяло нормалізації активності непрямих маркерів фіброзу печінки – АлАТ,

АсАТ, концентрації ЗХС, а також поступовій нормалізації прямих маркерів Col-4 та TGF-β_1 за даними динамічного спостереження, а також супроводжувалося зниженням показників жорсткості печінкової паренхіми за даними еластографії зсуву хвиль на 17,9 % ($p<0,05$ для усіх перелічених величин).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У ході первинного обстеження хворих після завершення курсу поліхіміотерапії, поряд з обов'язковими методами загальноклінічного, лабораторного та інструментального обстеження, рекомендується послідовно визначати біохімічні маркери фіброзу (індекси FIB-4 та Fibrotest) для визначення наявності фіброзу печінки, а у випадку недостатньої інформативності – проводити pSWE-еластографію печінки. Скринінг на наявність тяжкого фіброзу печінки передусім рекомендувати пацієнтам з ІМТ вищим за 30,0.

2. У випадку отримання невизначених результатів біохімічних та еластографічних маркерів фіброзу, або розходження їх висновків, рекомендовано додатково визначати концентрації у сироватці крові рівнів COL-4 та TGF-β_1 з використанням методу імуноферментного аналізу.

3. Хворим зі ступенем фіброзу ≥F2 з метою зниження прогресування фіброзу рекомендовано застосування комплексного лікування, яке включає модифікацію способу життя, зниження маси тіла, корекцію раціону і режиму харчування, прийом УДХК у дозі 15 мг/кг на добу і вітамін Е у дозі 400 МО на добу впродовж 3 місяців.

4. З метою прогнозування перебігу фіброзу печінки у пацієнток після цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози рекомендовано використовувати основні предиктори прогресування фіброзу печінки та стеатозу. Для оцінки фіброзу враховувати такі фактори, як вік, індекс маси тіла (ІМТ), рівень тромбоцитів, загальний білірубін та активність АлАТ та АсАТ. Для оцінки стеатозу брати до уваги показник ІМТ, концентрацію ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ).

5. З урахуванням доступності, швидкості і простоти, тест FIB-4 рекомендувати, як скринінговий для швидкого визначення наявності чи відсутності тяжкого фіброзу у пацієнтів після завершення курсу

протипухлинної терапії на первинному етапі медичної допомоги. Пацієнтам з невизначеним результатом тесту FIB-4, рекомендувати проведення Fibrotest та еластографії печінки на наступному етапі діагностики. У випадку невизначених (пограничних значень) на цьому етапі обстеження, або при розходженні результатів, отриманих при проведенні Fibrotest та еластографії (20-22 % пацієнтів за нашими даними, 10-18 % – за даними інших авторів), рекомендувати визначення рівня прямих маркерів фіброзу TGF-β_1 та Col-4. Рекомендований алгоритм обстеження дає можливість верифікувати тяжкість фіброзу і визначити тактику лікування у складних для гепатологічної діагностики пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анохіна ГА, Харченко ВВ, Динник ОБ. Роль запалення та метаболічних порушень у прогресуванні хронічних захворювань печінки: профілактика та лікування. Здоров'я України. 2018;15-16:60-2.

2. Бенца ТМ. Медикаментозні ураження печінки, пов'язані з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів. Ліки України. 2021;3:26-30.

3. Богдан ТВ. Зміни жирнокислотного спектра фосфоліпідів мембран лімфоцитів у пацієнтів зі стабільною та нестабільною стенокардією. Український медичний часопис. 2015;2(106):78-80.

4. Вовк КВ. Клінічне дослідження фосфоліпідів в практиці сімейного лікаря. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(3):55-7.

5. Гаврилюк НМ, Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ, Гаврилюк МЄ. Оцінка впливу наявності у пацієнтів надлишкової маси тіла на фіброз печінки. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;4:50-60.

6. Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Господарська ХО, Прокопчук ОВ; винахідники; Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, патентовласник. Спосіб діагностики стадії фіброзу печінки. Патент України № 123951. 2018 бер. 12.

7. Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ, Рега НІ, Данилевич ЮО, та ін. Можливість неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на токсичний гепатит. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 20; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 10.

8. Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ. Медикаментозні ураження печінки у пацієнток після цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози: можливості корекції. Український медичний часопис. 2022;4(150):73-7.

9. Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ. Можливості гепатотропної терапії в онкологічних пацієнтів із токсичним ураженням печінки. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря; 2022 Черв. 23-24; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2022, с. 14.

10. Господарський ІЯ, Ястремська СО, Гаврилюк НМ, Кіт ОМ, Прокопчук ОВ, Городецький ВЄ, та ін. Застосування еластографії для верифікації фіброзу/цирозу печінки. В: Матеріали підсумкової IX науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ, Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2017 Черв. 14; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2017, с. 28.

11. Господарський ІЯ, Ястремська СО, Гаврилюк НМ, Прокопчук ОВ, Мазур ЛП, Локай БА, та ін. Оцінка впливу надлишкової маси тіла на прогресування фіброзу печінки. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 20; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 11.

12. Грищук ЛА, Окусок ОМ. Корекція токсичного впливу протитуберкульозних препаратів на печінку пацієнтів з уперше діагностованим туберкульозом легень. Медична та клінічна хімія. 2017;19,3(72):15-22.

13. Динник НВ, Свінціцький АС, Соловйова ГА, Богомаз ВЗ. Метод модифікації способу життя в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. Практикуючий лікар. 2016;5(3):6-8.

14. Зигало ЕВ, Майкова ТВ, Гравіровська НГ, Ковальова ОВ. Кореляційні паралелі в оптимізації діагностики фіброзу печінки. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2011;2:308-11.

15. Колеснікова ОВ. Погляд на фіброз печінки у світлі розуміння сучасних механізмів його розвитку. Гастроентерологія. 2019;53(2):67-76.

16. Корнус ОГ, Головань АО. Вплив екологічних факторів на стан здоров’я населення. В: Матеріали Всеукраїнської наукової конференції Сьомі Сумські наукові географічні читання; 2022 Жовт. 14-16; Суми. Суми; 2022, с. 172.

17. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Лиманець ТВ. Клініко-біохімічні та морфологічні особливості ураження печінки у пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями. Сучасна гастроентерологія. 2019;4(108):5-11.

18. Могилевська ТВ, Макаренко ОА, Гладкій ТВ. Морфометричні та метаболічні порушення у кістковій тканині лабораторних щурів з хронічним токсичним гепатитом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(3):347-52.

19. Недашківський ОА, Галушко ОА, Дзюба ДО, Крилов СВ. Медикаментозно-зумовлені ураження печінки: проблема, що маскується під різними діагнозами. Здоров’я України 21 сторіччя. 2018 Лист.-груд.:34-7.

20. Недашківський СМ. Медикаментозно зумовлені ураження печінки: принципи діагностики, патологічні зміни й підходи до лікування. Медицина невідкладних станів. 2019;2(97):71-8.

21. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ. Вплив комплексного лікування на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після поліхіміотерапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;2:124-31.

22. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ. Патогенетичне значення профіброгенного цитокіна ТФР β_1 у формуванні фіброзувальних реакцій при токсичному гепатиті. В: Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2021, с. 35.

23. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ, Рега НІ, Данилевич ЮО, та ін. Показники рівня цитокіна tgf-β1 у хворих

після проведеної хіміотерапії з різною масою тіла. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 Черв. 9; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2022, с. 28.

24. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ. Частота виявлення ожиріння у хворих на токсичний гепатит. В: Матеріали VIII Наукового симпозіуму Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа; 2020 Жовт. 1-3; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 48-9.

25. Прокопчук ОВ. Токсичне ураження печінки у пацієнтів із нормальною та надлишковою масою тіла, що отримують поліхіміотерапію: клінічні та лабораторні особливості. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;1:154-60.

26. Прокопчук О, Господарський І, Даньчак С, Козак О, Гаврилюк Н. Частота основних клінічних синдромів у пацієнтів з медикаментозно-індукованим ураженням печінки. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2023 Квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2023, с. 26.

27. Прокопчук, ОВ, Господарський, ІЯ, Даньчак СВ, Козак ОА, Гаврилюк НМ. Медикаментозно індуковане ураження печінки у пацієнток після поліхіміотерапії: аналіз клінічного профілю. Матеріали XI Наукового симпозіуму «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення». 2023 Жовт. 12-13; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2023.

28. Сова СГ. Хвороби цивілізації: печінка і поліморбідний метаболічний континуум (огляд). Український терапевтичний журнал. 2018;2:91-103.

29. Степанов ЮМ, Меланіч СЛ, Ягмур ВБ, Кленіна ІА, Коненко ІС. Оцінка ефективності застосування есенціальних фосфоліпідів у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Гастроентерологія. 2016;1(59):71-6.

30. Степанов ЮМ, Філіппова ОЮ. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу. Гастроентерологія. 2013;2(48):97-107.

31. Філіппова ОЮ. Стеатоз та стеатогепатит у пацієнтів з ожирінням і патологією біліарного тракту: клініко-патогенетичні аспекти діагностики, прогнозування та лікування [автореферат]. Запоріжжя: Дніпропетр. мед. акад. МОЗ України; 2018. 40 с.

32. Хухліна ОС, Антонів АА, Воєвідка ОС, Кузьмінська ОБ. Ефективність метаболічного впливу S-аденозилметіоніну та мельдонію на показники ліпідного спектра крові та інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічної хвороби нирок I-II стадій. Запорожский медицинский журнал. 2018;20(1):51-7.

33. Швець ОВ. Перспективні можливості запобігання появі та прогресуванню фіброзу печінки. Український медичний часопис. 2021;2(142):1-4.

34. Шилкіна ЛМ, Іваницький ІВ, Світловська ІС, Костенко ІВ, Чигирин ОО. Клінічний випадок токсичного ураження печінки пестицидами. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018;18,2(62):260-5.

35. Aashaq S, Batool A, Mir SA, Beigh MA, Andrabi KI, Shah ZA. TGF-β signaling: A recap of SMAD-independent and SMAD-dependent pathways. J Cell Physiol. 2022 Jan;237(1):59-85.

36. Abraham A, Kattoor AJ, Saldeen T, Mehta JL. Vitamin E and its anticancer effects. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2019;59(17):2831-8.

37. Acharya B, Miah S, Frett B. Targeting TGF-β: triumphs and challenges. Future Med Chem. 2022 Apr;14(7):455-8.

38. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13(4):361-74

39. Ahmad J, Odin JA. Epidemiology and Genetic Risk Factors of Drug Hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2017 Feb;21(1):55-72.

40. Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Postgrad Med J. 2019 Nov;95(1129):601-11.

41. Andrade RJ, Björnsson ES. Liver fibrosis with methotrexate – an overestimated risk? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023;20:347-8.

42. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. Nat Rev Dis Primers. 2019 Aug 22;5(1):58.

43. An P, Wei LL, Zhao S, Sverdlov DY, Vaid KA, Miyamoto M, et al. Hepatocyte mitochondria-derived danger signals directly activate hepatic stellate cells and drive progression of liver fibrosis. Nat Commun. 2020 May 12;1(1):2362.

44. Armengol C, Sarrias MR, Sala M. Carcinoma hepatocellular: Present and future. Carcinoma hepatocelular: presente y futuro. Med Clin. 2018 May 23;150(10):390-7.

45. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol. 2019 Jan;70(1):151-71.

46. Aydın MM, Akçalı KC. Liver fibrosis. Turk J Gastroenterol. 2018 Jan;29(1):14-21.

47. Babai S, Auclert L, Le-Louët H. Safety data and withdrawal of hepatotoxic drugs. Therapie. 2021 Nov-Dec;76(6):715-23.

48. Babak O, Bashkirova A. Results of Correction of the Hepatic Steatosis on the Background of Hypertension and Overweight With Help of Essential Phospholipid Complex. Georgian Med News. 2019 Mar;288:86-91.

49. Berria R, Wang L, Richardson DK, Finlayson J, Belfort R, Pratipanawatr T, et al. Increased collagen content in insulin-resistant skeletal muscle. Am J Physiol. 2006 Mar 1;290(3):E560-5.

50. Björnsson ES. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. Int J Mol Sci. 2016;17(2):224.

51. Björnsson ES, Stephens C, Atallah E, Robles-Diaz M, Alvarez-Alvarez I, Gerbes A, et al. A new framework for advancing in drug-induced liver injury research. The Prospective European DILI Registry. Liver Int. 2023 Jan;43(1):115-26.

52. Björnsson ES, Gudnason HO, Björnsson HK, Gardarsdottir M, et al. Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug-induced liver injury. Dig Liver Dis. 2015;47(6):502-507.

53. Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. Semin Liver Dis. 2014;34(2):115-122.

54. Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. Eur J Intern Med. 2022 Mar;97:26-31.

55. Brigelius-Flohé R. Vitamin E research: Past, now and future. Free Radic Biol Med. 2021 Dec;177:381-90.

56. Bruno A, Di Sano C, Simon HU, Chanez P, Patti AM, Di Vincenzo S, et al. Leptin and TGF-β1 Downregulate PREP1 Expression in Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells and Mature Adipocytes. Front Cell Dev Biol. 2021 Jul 13;9:700481.

57. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? Adv Nutr. 2019 Jan 1;10(Suppl 1):S4-S9.

58. Caligiuri A, Gentilini A, Pastore M, Gitto S, Marra F. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Liver Fibrosis Regression. Cells. 2021 Oct 15;10(10):2759.

59. Campana L, Iredale JP. Regression of Liver Fibrosis. Semin Liver Dis. 2017 Feb;37(1):1-10.

60. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterol. 2019 Apr;156(5):1264-81.

61. Chaney A. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Nursing Clin North Am. 2021 Dec;56(4):543-52.

62. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. Clin Liver Dis. 2021 May;17(5):365-70.

63. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database of Systematic Rev. 2017 Sep 11;9(9):CD000222.

64. Chen HJ, Yan XY, Sun A, Zhang L, Zhang J, Yan YE. Adipose extracellular matrix deposition is an indicator of obesity and metabolic disorders. J Nutr Biochem. 2023 Jan;111:109159.

65. Chen PY, Qin L, Li G, Wang Z, Dahlman JE, Malagon-Lopez J, et al. Endothelial TGF-β signalling drives vascular inflammation and atherosclerosis. Nat Metab. 2019 Sep;1(9):912-26.

66. Chen YS, Liu HM, Lee TY. Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice. Cells. 2019 Mar 16;8(3):253.

67. Chtioui H, Millius C, Lammle B, Lauterburg BH. Concomitant treatment with lamivudine renders cladribine inactive by inhibition of its phosphorylation. Br J Haematol. 2009 Jan;144(1):136-7.

68. Ciardullo S, Oltolini A, Cannistraci R, Muraca E, Perseghin G. Sex-related association of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis with body fat distribution in the general US population. Am J Clin Nutr. 2022 Jun;115(6):1528-34.

69. Cioarca-Nedelcu R, Atanasiu V, Stoian I. Alcoholic liver disease-from steatosis to cirrhosis – a biochemistry approach. J Medicine and Life. 2021 May 9;14(5):594-9.

70. Colombo C, Alicandro G, Oliver M, Lewindon PJ, Ramm GA, Ooi CY, et al. Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: A multicenter cohort study. J Cystic Fibrosis. 2022 Mar;21(2):220-6.

71. Cui F, Blach S, Manzengo Mingiedi C, Gonzalez MA, Sabry Alaama A, Mozalevskis A, et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Apr;8(4):332-42.

72. Dai X, Hua D, Lu X. Roles of TGF-β in cancer hallmarks and emerging onco-therapeutic design. Expert Rev in Molecular Medicine. 2022 Nov 8;24:e42.

73. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaberi MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. Arab J Gastroenterol. 2015 Sep-Dec;16(3-4):99-104.

74. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. World J Clin Cases. 2020 Nov 6;8(21):5235-49.

75. Daly AK. Genetics of drug-induced liver injury: Current knowledge and future prospects. Clin Transl Sci. 2023 Jan;16:37-42.

76. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. Lancet Glob Health. 2017 Dec;5(12):e1192-e1207.

77. Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF-β family signaling. Sci Signal. 2019 Feb 26;12(570):eaav5183.

78. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(8):1187-95.

79. Dewidar B, Meyer C, Dooley S, Meindl-Beinker N. TGF-β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. Cells. 2019 Nov 11;8(11):1419.

80. Dickson EJ, Hille B. Understanding phosphoinositides: rare, dynamic, and essential membrane phospholipids. Biochem J. 2019;476(1):1-23.

81. Duan D, Derynck R. Transforming growth factor-β (TGF-β)-induced up-regulation of TGF-β receptors at the cell surface amplifies the TGF-β response. J Biol Chem. 2019 May 24;294(21):8490-8504.

82. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019 Jun;70(6):1222-61.

83. El-Gamel A, Sim E, Hasleton P, Hutchinson J, Yonan N, Egan J, et al. Transforming growth factor beta (TGF-beta) and obliterative bronchiolitis following pulmonary transplantation. J Heart Lung Transplant. 1999;18(9):828-37.

84. Farhood B, Khodamoradi E, Hoseini-Ghahfarokhi M, Motevaseli E, Mirtavoos-Mahyari H, Eleojo Musa A, et al. TGF-β in radiotherapy: Mechanisms of tumor resistance and normal tissues injury. Pharmacol Res. 2020 May;155:104745.

85. Fowler R, Imrie K. Thalidomide-associated hepatitis: a case report. Am J Hematol. 2001Apr;66(4):300-2.

86. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. Arch Toxicol. 2020 Oct;94(10):3381-407.

87. García-Cortés M, Andrade RJ, Lucena MI, et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común [Hepatotoxicity due to commonly-used drugs]. Gastroenterol Hepatol. 2005;28(8):461-72.

88. Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A, et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. Hepatology. 2004;39(6):1603-12.

89. Gavryliuk N, Hospodarskyy I, Prokopchuk O, Namisniak O, Havrylyuk M. Non-invasive diagnostic methods of the liver fibrosis in patients with overweigh and obesity. J Educ Health Sport. 2021 Mar 31;11(3):239-45.

90. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. Semin Liver Dis. 2001 Aug;21(3):311-35.

91. Gervasoni C, Cattaneo D, Filice C, Galli M, Gruppo Italiano Studio-NASH in malattie infettive. Drug-induced liver steatosis in patients with HIV infection. Pharmacol Res. 2019 Jul;145:104267.

92. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. Lancet. 2021 Oct 9;398(10308):1359-76.

93. Gough NR, Xiang X, Mishra L. TGF-β Signaling in Liver, Pancreas, and Gastrointestinal Diseases and Cancer. Gastroenterol. 2021 Aug;161(2):434-52.e15.

94. Grafe I, Alexander S, Peterson JR, Snider TN, Levi B, Lee B, et al. TGF-β Family Signaling in Mesenchymal Differentiation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 May 1;10(5):a022202.

95. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Dec 9;17(2):93-110.

96. Gu YY, Liu XS, Huang XR, Yu XQ, Lan HY. TGF-β in renal fibrosis: triumphs and challenges. Future Med Chem. 2020 May;12(9):853-66.

97. Györfi AH, Matei AE, Distler JHW. Targeting TGF-β signaling for the treatment of fibrosis. Matrix Biol. 2018 Aug;68-69:8-27.

98. Hassan R, González D, Hobloss Z, Brackhagen L, Myllys M, Friebel A, et al. Inhibition of cytochrome P450 enhances the nephro- and

hepatotoxicity of ochratoxin A. Arch Toxicol. 2022;96(12):3349-61.

99. Hoebe KH, Witkamp RF, Fink-Gremmels J, Van Miert AS, Monshouwer M. Direct cell-to-cell contact between Kupfer cells and hepatocytes augments endotoxin-induced hepatic injury. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 Apr;280(4):G720-8.

100. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023 Jan;20(1):37-49.

101. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023 Jun;20(6):388-98.

102. Hu HH, Chen DQ, Wang YN, Feng YL, Cao G, Vaziri ND, et al. New insights into TGF-β/Smad signaling in tissue fibrosis. Chem Biol Interact. 2018 Aug 25;292:76-83.

103. Hu HH, Cao G, Wu XQ, Vaziri ND, Zhao YY. Wnt signaling pathway in aging-related tissue fibrosis and therapies. Ageing Res Rev. 2020;60:101063.

104. Hu HH, Chen L, Yang T, Lu DW, et al. Central role of dysregulation of TGF-β/Smad in CKD progression and potential targets of its treatment. Biomed Pharmacother. 2018;101:670-81.

105. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview. Expert Opin Drug Saf. 2014 Jan;13(1):67-81.

106. Hyun J, Han J, Lee C, Yoon M, Jung Y. Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. Int J Mol Sci. 2021 May;22(11):5717.

107. Isaka Y. Targeting TGF-β Signaling in Kidney Fibrosis. Int J Mol Sci. 2018;19(9):2532.

108. Karapetyan S, Davtyan H, Khachikyan K, Hakobyan G. Impact of supplemental essential phospholipids on treatment outcome and quality of life of

patients with psoriasis with moderate severity. Dermatol Ther. 2022 Jan 27;35(4):e15335.

109. Karnik I, Sutherland R, Elson J, Aspinall S, Meeson A. TGF-β, to target or not to target; to prevent thyroid cancer progression? Biochimica et biophysica acta. Rev Cancer. 2022 Jul;1877(4):188752.

110. Katsuno Y, Derynck R. Epithelial plasticity, epithelial-mesenchymal transition, and the TGF-β family. Dev Cell. 2021 Mar 22;56(6):726-46.

111. Kimer N, Møller S, Bendtsen F. Alkoholassocieret levercirrose og relaterede komplikationer. Ugesk Laeger. 2021;183(14):V11200850.

112. Kisling A, Lust RM, Katwa LC. What is the role of peptide fragments of collagen I and IV in health and disease? Life Sci. 2019 Jul;228:30-4.

113. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Oct 30;18(3):151-66.

114. Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. J Clin Invest. 2017 Jan 3;127(1):55-64.

115. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2019 Feb;70(2):294-304.

116. Laidlaw ST, Reilly JT, Suarna SK. Fatal hepatotoxicity associated with 6-mercaptopurine therapy. Postgrad Med J. 1995 Oct;71(840):639.

117. Laidlaw ST, Stamps R, Booker DJ, Brown MJ, Sokol RJ. Immune hemolytic anemia due to diclofenac. Immunohematology. 1997;13(1):9-11.

118. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. Gastroenterol Clin North Am. 2019 Jun;48(2):281-9.

119. Larrey D. Drug-induced liver diseases. J Hepatol. 2000;32(Suppl 1):77-88.

120. Larson C, Oronsky B, Carter CA, Oronsky A, Knox SJ, Sher D, et al. TGF-beta: a master immune regulator. Expert Opinion on Therapeutic Targets. 2020;24(5):427-38.

121. Lee JH, Massagué J. TGF-β in developmental and fibrogenic EMTs. Semin Cancer Biol. 2022 Nov;86(Pt 2):136-45.

122. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011 Apr;25(2):195-206.

123. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. Mayo Clin Proc. 2014 Jan;89(1):95-106.

124. Levis JH, Schiff E. Methotrexat-induced chronic liver injury: guidelines for detection and prevention. Am J Gastroenterol. 1998 Dec;83(12):1337-45.

125. Li T, Huang H, Shi G, Zhao L, Li T, Zhang Z, et al. TGF-β1-SOX9 axis-inducible COL10A1 promotes invasion and metastasis in gastric cancer via epithelial-to-mesenchymal transition. Cell Death Dis. 2018 Aug 28;9(9):849.

126. Liu J, Jin J, Liang T, Feng XH. To Ub or not to Ub: a regulatory question in TGF-β signaling. Trends Biochem Sci. 2022 Dec;47(12):1059-72.

127. Liu Y, Liu J. Growing a Nucleotide/Lanthanide Coordination Polymer Shell on Liposomes. Langmuir. 2019 Aug 3;35(34):11217-24.

128. Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. Liver Int. 2022 Aug;42(9):1999-2014.

129. Li Y, Yan J, Chang HM, Chen ZJ, Leung PCK. Roles of TGF-β Superfamily Proteins in Extravillous Trophoblast Invasion. Trends Endocrinol Metab. 2021 Mar;32(3):170-89.

130. Lüchtenborg C, Niederhaus B, Brügger B, Popovic B, Fricker G. Lipid Profiles of Five Essential Phospholipid Preparations for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Comparative Study. Lipids. 2020 May;55(3):271-8.

131. Luo N, Li J, Wei Y, Lu J, Dong R. Hepatic Stellate Cell: A Double-Edged Sword in the Liver. Physiol Res. 2021 Dec 30;70(6):821-9.

132. Mansouri A, Gattolliat CH, Asselah T. Mitochondrial Dysfunction and Signaling in Chronic Liver Diseases. Gastroenterol. 2018 Sep;155(3):629-47.

133. Marcelin G, Gautier EL, Clément K. Adipose Tissue Fibrosis in Obesity: Etiology and Challenges. Ann Rev Physiol. 2022 Feb;84:135-55.

134. Marcelin G, Silveira ALM, Martins LB, Ferreira AV, Clément K. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. J Clin Invest. 2019 Sep 9;129(10):4032-40.

135. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. Liver Int. 2018 Feb;38(1):2-6.

136. Mattiuzzi C, Lippi G. Cancer statistics: a comparison between World Health Organization (WHO) and Global Burden of Disease (GBD). Eur J Public Health. 2020 Oct;30(5):1026-7.

137. Ma TT, Meng XM. TGF-β/Smad and Renal Fibrosis. Advances in Experimental Med and Biol. 2019 Jan 1;1165:347-64.

138. McMahon BJ. Meeting the WHO and US Goals to Eliminate Hepatitis B Infection by 2030: Opportunities and Challenges. Clin Liver Dis. 2018 Aug 22;12(1):29-32.

139. Mirzaei S, Paskeh MDA, Saghari Y, Zarrabi A, Hamblin MR, Entezari M, et al. Transforming growth factor-beta (TGF-β) in prostate cancer: A dual function mediator? Intern J Biological Macromolecules. 2022 May;206:435-52.

140. Miyazawa T, Burdeos GC, Itaya M, Nakagawa K, Miyazawa T. Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. IUBMB Life. 2019 Apr;71(4):430-41.

141. Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, Hassan H, Alias E. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. Int J Nanomedicine. 2020 Dec 8;15:9961-74.

142. Mohi-Ud-Din R, Mir RH, Sawhney G, Dar MA, Bhat ZA. Possible Pathways of Hepatotoxicity Caused by Chemical Agents. Current Drug Metab. 2019;20(11):867-79.

143. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Nov; 18(12):2650-66.

144. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, Kodzoeva K, Pirogova I, Chesnokov E, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2021 Mar 14;27(10):959-75.

145. Nolte M, Margadant C. Controlling Immunity and Inflammation through Integrin-Dependent Regulation of TGF-β. Trends Cell Biol. 2020 Jan;30(1):49-59.

146. Ooi GJ, Meikle PJ, Huynh K, Earnest A, Roberts SK, Kemp W, et al. Hepatic lipidomic remodeling in severe obesity manifests with steatosis and does not evolve with non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2021 Sep;75(3):524-35.

147. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Liver Int. 2017 Jan;37(Suppl 1):97-103.

148. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. Molecular Aspects of Medicine. 2019 Feb;65:37-55.

149. Parola M, Pinzani M, Casini A, et al. Induction of procollagen type I gene expression and synthesis in human hepatic stellate cells by 4-hydroxy-2,3-nonenal and other 4-hydroxy-2,3-alkenals is related to their molecular structure. Biochem Biophys Res Commun. 1996;222(2):261-264. doi:10.1006/bbrc.1996.0732

150. Parvez MK, Rishi V. Herb-Drug Interactions and Hepatotoxicity. Current Drug Metab. 2019;20(4):275-82.

151. Pawlak JB, Blobe GC. TGF-β superfamily co-receptors in cancer. Development Dynamics. 2022 Apr 1;251(1):137-63.

152. Peng D, Fu M, Wang M, Wei Y, Wei X. Targeting TGF-β signal transduction for fibrosis and cancer therapy. Mol Cancer. 2022 Apr 23;21(1):104.

153. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. Metabolism. 2019 Mar;92:82-97.

154. Popping S, Bade D, Boucher C, van der Valk M, El-Sayed M, Sigurour O, et al. The global campaign to eliminate HBV and HCV infection: International Viral Hepatitis Elimination Meeting and core indicators for development towards the 2030 elimination goals. J Virus Erad. 2019 Jan 1;5(1):60-6.

155. Prokopchuk O, Gavryliuk N, Danchak S, Kozak O, Hospodarskyy I. Body mass index as age related index in patients with toxic hepatitis. In: Material III International Scientific and Theoretical Conference Interdisciplinary Research: Scientific Horizons and Perspectives; 2022 May 6; Vilnius, Republic of Lithuania. Vilnius, Republic of Lithuania; 2022, p. 26-7.

156. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Danchak S, Gavryliuk N, Kozak O. Pathogenetic significance of the profibrogenic cytokine TGF β_1 in the formation of fibrosis reactions in patients with toxic hepatitis. In: Material III International Scientific and Theoretical Conference Advanced Discoveries of Modern Science. Experience, Approaches and Innovations; 2023 Jan 20; Amsterdam, Netherlands. Amsterdam, Netherlands: European Scientific Platform; 2023, p. 230-1.

157. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Danchak S, Kozak O, Havrulyuk N. Non-invasive methods of assessment of liver fibrosis in patients following chemotherapy. Endocrine Abstracts. 2023 May 13-16;90:P637.

158. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Gavryliuk N, Danchak S. Assessment of obesity in patients with toxic hepatitis. Endocrine Abstracts. 2021 May 22-26;73:EP85850.

159. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Gavryliuk N, Danchak S, Kozak O. Age aspects and body mass index in patients with toxic hepatitis. Endocrine Abstracts. 2022 May 21-24;81:EP480.

160. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Kozak O, Gavryliuk N, Danchak S. Possibility of Non-Invasive Diagnostics of Liver Fibrosis in Patients After Chemotherapy With Normal Weight and Overweight. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2022;29(4);451-6.

161. Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. Gastroenterol Clin North Am. 2020 Jun;49(2):179-89.

162. Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. Drug Saf. 2019 Mar;42(3):365-87.

163. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. Cells. 2020 Apr 3;9(4):875.

164. Rombouts K, Knittel T, Machesky L, Braet F, Wielant A, Hellemans K, et al. Actin filament formation, reorganization and migration are impaired in hepatic stellate cells under influence of trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor. J Hepatol. 2002 Dec;37(6):788-96.

165. Romero-Gómez M. Non-alcoholic steatohepatitis. Esteatohepatitis no alcohólica. Med Clin (Barc). 2022 Oct;159(8):388-95.

166. Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. J Hepatol. 2022 Oct 5;77(6):1598-606.

167. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl. 2004 Aug;10(8):1018-23.

168. Sader F, Roy S. Tgf-β superfamily and limb regeneration: Tgf-β to start and Bmp to end. Development Dynamics. 2022 Jun;251(6):973-87.

169. Seen S. Chronic liver disease and oxidative stress – a narrative review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;15(9):1021-35.

170. Shang A, Gu C, Wang W, Wang X, Sun J, Zeng B, et al. Exosomal circPACRGL promotes progression of colorectal cancer via the miR-142-3p/miR-

506-3p- TGF-β1 axis. Mol Cancer. 2020 Jul 27;19(1):117.

171. Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. Clin Liver Dis. 2007 Aug;11(3):477-505.

172. Shi X, Yang J, Deng S, Xu H, Wu D, Zeng Q, et al. TGF-β signaling in the tumor metabolic microenvironment and targeted therapies. J Hematol Oncol. 2022 Sep 17;15(1):135.

173. Shukla N, Naik A, Moryani K, Soni M, Shah J, Dave H. TGF-β at the crossroads of multiple prognosis in breast cancer, and beyond. Life Sci. 2022 Dec;310:121011.

174. Song IW, Nagamani SC, Nguyen D, Grafe I, Sutton VR, Gannon FH, et al. Targeting TGF-β for treatment of osteogenesis imperfecta. J Clin Invest. 2022 Apr 1;132(7):e152571.

175. Sreevallabhan S, Mohanan R, Jose SP, Sukumaran S, Jagmag T, Tilwani J, et al. Hepatoprotective effect of essential phospholipids enriched with virgin coconut oil (Phoscoliv) on paracetamol-induced liver toxicity. J Food Biochem. 2021 Jan 17;45(2):e13606.

176. Stefano JT, Guedes LV, de Souza AAA, Vanni DS, Alves VAF, Carrilho FJ, et al. Usefulness of collagen type IV in the detection of significant liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2021 Jan-Feb;20:100253.

177. Surendran SP, Thomas RG, Moon MJ, Jeong YY. Nanoparticles for the treatment of liver fibrosis. Int J Nanomedicine. 2017 Sep 20;12:6997-7006.

178. Tanaka M. Molecular mechanism of obesity-induced adipose tissue inflammation; the role of Mincle in adipose tissue fibrosis and ectopic lipid accumulation. Endocr J. 2020 Feb 28;67(2):107-11.

179. Tang J, Gu J, Chu N, Chen Y, Wang Y, Xue D, et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: A multicenter, randomized, phase II trial. Liver Int. 2022 Aug;42(8):1803-13.

180. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar;5(3):245-66.

181. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. J Hepatol. 2015 Apr;62(Suppl 1):15-24.

182. Trivedi T, Pagnotti GM, Guise TA, Mohammad KS. The Role of TGF-β in Bone Metastases. Biomolecules. 2021;11(11):1643.

183. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-β Signaling. Biomolecules. 2020;10(3):487.

184. Valentino G, Zivko C, Weber F, Brülisauer L, Luciani P. Synergy of Phospholipid-Drug Formulations Significantly Deactivates Profibrogenic Human Hepatic Stellate Cells. Pharmaceutics. 2019;11(12):676.

185. Vander Ark A, Cao J, Li X. TGF-β receptors: In and beyond TGF-β signaling. Cell Signal. 2018 Dec;52:112-20.

186. Vega M, Verma M, Beswick D, Bey S, Hossack J, Merriman N, et al. The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. Drug Saf. 2017 May 29;40(9):783-7.

187. Wang B, Tontonoz P. Phospholipid Remodeling in Physiology and Disease. Ann Rev Physiol. 2019 Feb 10;81:165-88.

188. Wang J, Xu Z, Wang Z, Du G, Lun L. TGF-beta signaling in cancer radiotherapy. Cytokine. 2021 Dec;148:155709.

189. Wang L, Gloves MJ, Hepburn MD, Bowen DT. Glutathione-S-transferase enzyme expression in hematopoietic cell lines implies a differential protective role for TI, and AI isoenzymes in erythroid and for MI in lymphoid lineages. Haematologica. 2000 Jun;85(6):573-9.

190. Wang S, Li K, Pickholz E, Dobie R, Matchett KP, Henderson NC, et al. An autocrine signaling circuit in hepatic stellate cells underlies advanced

fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. Sci Transl Med. 2023 Jan 4;15(677):eadd3949.

191. Wang XM, Liu XM, Wang Y, Chen ZY. Activating transcription factor 3 (ATF3) regulates cell growth, apoptosis, invasion and collagen synthesis in keloid fibroblast through transforming growth factor beta (TGF-beta)/SMAD signaling pathway. Bioengineered. 2020 Dec;12(1):117-26.

192. Wilson SE, Shiju TM, Sampaio LP, Hilgert GSL. Corneal fibroblast collagen type IV negative feedback modulation of TGF beta: A fibrosis modulating system likely active in other organs. Matrix Biol. 2022 May;109:162-72.

193. World Health Organization. Global Health Estimates [Internet]. 2019 [date last accessed Aug 8]. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.

194. World Health Organization. Global hepatitis report. 2017. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455

195. Wupperfeld D, Fricker G, Bois De Fer B, Frank L, Wehrle A, Popovic B. Essential phospholipids decrease apoptosis and increase membrane transport in human hepatocyte cell lines. Lipids Health Dis. 2022 Sep 24;21(1):91.

196. Xu F, Liu C, Zhou D, Zhang L. TGF-β/SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. J Histochem Cytochem. 2016 Mar;64(3):157-67.

197. Yang F, Li H, Li Y, Hao Y, Wang C, Jia P, et al. Crosstalk between hepatic stellate cells and surrounding cells in hepatic fibrosis. Int Immunopharmacol. 2021 Oct;99:108051.

198. Yang S, Hu J, Li Y, Zhao Z. Evaluation of pharmacokinetic interactions between bicyclol and co-administered drugs in rat and human liver microsomes in vitro and in rats in vivo. Xenobiotica. 2019 Aug;49(8):987-94.

199. Zaaboul F, Liu Y. Vitamin E in foodstuff: Nutritional, analytical, and food technology aspects. Compr Rev Food Sci Food Saf. 2022 Mar;21(2):964-98.

200. Zhang T, He X, Caldwell L, Goru SK, Ulloa Severino L, Tolosa MF, et al. NUAK1 promotes organ fibrosis via YAP and TGF-β/SMAD signaling. Sci Transl Med. 2022 Mar 23;14(637):eaaz4028.

201. Zhang T, Wang XF, Wang ZC, Lou D, Fang QQ, Hu YY, et al. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF-β/Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation. Biomed Pharmacother. 2020 Jun 12;129(2):110287.

202. Zhao T, Mao L, Yu Z, Hui Y, Feng H, Wang X, et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. Int Immunopharmacol. 2021 Feb;91:107308.

203. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014 Jun 21;20(23):7312-24.

204. Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Zhou Y, Guo H. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 Jul;25(7):825-9.

205. Zdanan G, Teschke R. Drug-Induced Liver Injury: Why is the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) Still Used 25 Years After Its Launch? Drug Saf. 2018;41(8):735-743.

206. Zi Z. Molecular Engineering of the TGF-β Signaling Pathway. J Molecular Biol. 2019 Jul 12;431(15):2644-54.

207. Zelber-Sagi S, Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Dorner R, Lazarus J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. JHEP Rep. 2021;3(5):100322.

.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць здобувача за темою дисертації:

1. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Kozak O, Gavryliuk N, Danchak S. Possibility of Non-Invasive Diagnostics of Liver Fibrosis in Patients After Chemotherapy With Normal Weight and Overweight. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2022;29(4);451-6.
2. Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ. Медикаментозні ураження печінки у пацієнток після цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози: можливості корекції. Український медичний часопис. 2022;4(150):73-7
3. Прокопчук ОВ. Токсичне ураження печінки у пацієнтів із нормальною та надлишковою масою тіла, що отримують поліхіміотерапію: клінічні та лабораторні особливості. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;1:154-60.
4. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ. Вплив комплексного лікування на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після поліхіміотерапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;2:124-31.
5. Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Господарська ХО, Прокопчук ОВ; винахідники; Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, патентовласник. Спосіб діагностики стадії фіброзу печінки. Патент України № 123951. 2018 бер. 12.
6. Господарський ІЯ, Ястремська СО, Гаврилюк НМ, Кіт ОМ, Прокопчук ОВ, Городецький ВЄ, Волинець ВК, Буштинська ОВ, Максимова ВВ, Лиха ЛМ, Гаврилюк МЄ. Застосування еластографії для верифікації фіброзу/цирозу печінки. В: Матеріали підсумкової IX науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ, Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2017 Черв. 14; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2017, с. 28.

7. Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ, Рега НІ, Данилевич ЮО, Зарудна ОІ, Кіт ОМ, Буштинська ОВ, Волков РК, Бойчак МВ, Гасай НІ, Хоружий ІВ, Лиха ЛМ. Можливість неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на токсичний гепатит. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 20; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 10.
8. Господарський ІЯ, Ястремська СО, Гаврилюк НМ, Прокопчук ОВ, Мазур ЛП, Локай БА, Городецький ВЄ, Креховська-Лепявко ОМ, Коцаба ЮЯ, Даньчак СВ, Сас ПА, Яворська ІВ, Намісняк ОМ. Оцінка впливу надлишкової маси тіла на прогресування фіброзу печінки. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 20; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 11.
9. Гаврилюк НМ, Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ, Гаврилюк МЄ. Оцінка впливу наявності у пацієнтів надлишкової маси тіла на фіброз печінки. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;4:50-60.
10. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ. Частота виявлення ожиріння у хворих на токсичний гепатит. В: Матеріали VIII Наукового симпозіуму Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа; 2020 Жовт. 1-3; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2020, с. 48-9.
11. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ. Патогенетичне значення профіброгенного цитокіна ТФР β_1 у формуванні фіброзувальних реакцій при токсичному гепатиті. В: Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та

молодих вчених; 2021 Квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2021, с. 35.

12. Gavryliuk N, Hospodarskyy I, Prokopchuk O, Namisniak O, Havrylyuk M. Non-invasive diagnostic methods of the liver fibrosis in patients with overweigh and obesity. J Educ Health Sport. 2021 Mar 31;11(3):239-45.
13. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Gavryliuk N, Danchak S. Assessment of obesity in patients with toxic hepatitis. Endocrine Abstracts. 2021 May 22-26;73:EP85850.
14. Prokopchuk O, Gavryliuk N, Danchak S, Kozak O, Hospodarskyy I. Body mass index as age related index in patients with toxic hepatitis. In: Material III International Scientific and Theoretical Conference Interdisciplinary Research: Scientific Horizons and Perspectives; 2022 May 6; Vilnius. Vilnius; 2022, p. 26-7.
15. Господарський ІЯ, Прокопчук ОВ. Можливості гепатотропної терапії в онкологічних пацієнтів із токсичним ураженням печінки. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря; 2022 Черв. 23-24; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2022, с. 14.
16. Прокопчук ОВ, Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Даньчак СВ, Рега НІ, Данилевич ЮО, Зарудна ОІ, Буштинська ОВ, Волков РК, Гасай НІ, Хоружий ІВ, Лиха ЛМ, Козак ОА. Показники рівня цитокіна tgf-β1 у хворих після проведеної хіміотерапії з різною масою тіла. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 Черв. 9; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2022, с. 28.
17. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Gavryliuk N, Danchak S, Kozak O. Age aspects and body mass index in patients with toxic hepatitis. Endocrine Abstracts. 2022 May 21-24;81:EP480.

18. Прокопчук О, Господарський І, Даньчак С, Козак О, Гаврилюк Н. Частота основних клінічних синдромів у пацієнтів з медикаментозно-індукованим ураженням печінки. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2023 Квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2023, с. 26.
19. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Danchak S, Gavryliuk N, Kozak O. Pathogenetic significance of the profibrogenic cytokine TGF β_1 in the formation of fibrosis reactions in patients with toxic hepatitis. In: Material III International Scientific and Theoretical Conference Advanced Discoveries of Modern Science. Experience, Approaches and Innovations; 2023 Jan 20; Amsterdam. Amsterdam: European Scientific Platform; 2023, p. 230-1.
20. Prokopchuk O, Hospodarskyy I, Danchak S, Kozak O, Havrulyuk N. Non-invasive methods of assessment of liver fibrosis in patients following chemotherapy. Endocrine Abstracts. 2023 May 13-16;90:P637.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- підсумкова IX науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», присвячена 60-річчю ТДМУ (м. Тернопіль, 14 червня 2017 року) – *публікація;*
- підсумкова LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 року) – *публікація;*
- VIII науковий симпозіум «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа» (м. Тернопіль, 01-03 жовтня 2020 року) – *доповідь;*
- XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 року) – *публікація*;
- 23rd European Congress of Endocrinology (м. Бристоль, 22–26 травня 2021 року) – *доповідь;*
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives III International Scientific and Theoretical Conference» (м. Вільнюс, 6 травня 2022 року) – *публікація;*
- 24th European Congress of Endocrinology (м. Мілан, 21-24 травня 2022 року) – *доповідь;*
- підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 року) – *публікація;*
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 червня 2022 року) – *публікація;*

– науково-практична конференція з міжнародною участю «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations III International Scientific and Theoretical Conference» (м. Амстердам, 20 січня 2023 року) – *публікація;*
– XXVII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль 10-12 квітня 2023 року) – *публікація;*
– 25h European Congress of Endocrinology (м. Стамбул, 13-16 травня 2023 року) – *доповідь;*

ДОДАТОК В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КП «Тернопільський міський лікувально-діагностичний центр» ТМР

Петро Левицький

28 серпня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності протифіброзної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки шляхом використання урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі ,1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.
3. **Джерело інформації:**
   Прокопчук, О. В., Господарський, І. Я. (2023). Вплив комплексного лікування на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після поліхіміотерапії.*Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 124–131. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13902
4. **Впроваджено:** відділення внутрішньої медицини КНП «Тернопільський лікувально-діагностичний центр» ТМР за адресою м. Тернопіль 46001, вул. Руська, 47.
5. **Термін впровадження:** червень 2023 року- серпень 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 75 хворих з фіброзом печінки.
7. **Ефективність впровадження:** застосування комплексної неінвазивної діагностики фіброзу печінки дозволило визначити стадії фіброзу та прогнозувати перебіг захворювання печінки попереджуючи його прогресування.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділенням Надія Летка

ДОДАТОК В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КП «Тернопільський міський
лікувально-діагностичний центр» ТМР

Петро Левицький

28 червня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комплексна неінвазивна діагностика фіброзу печінки.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі ,1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.
3. **Джерело інформації:**
   1. Господарський І. Я., Гаврилюк Н. М., Господарська Х. О., Прокопчук О.В. Спосіб діагностики стадії фіброзу печінки : патент № 123951 Україна, МПК A61B 8/00 (2018.01). № u 2017 10483 ; заявл. 30. 10. 2017 ; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5. 4 с.
   2. Прокопчук, О. В. (2023). Токсичне ураження печінки у пацієнтів із нормальною та надлишковою масою тіла, що отримують поліхіміотерапію: клінічні та лабораторні особливості. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (1), 154–160. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13730
4. **Впроваджено:** відділення внутрішньої медицини КНП «Тернопільський лікувально-діагностичний центр» ТМР за адресою м. Тернопіль 46001, вул. Руська, 47.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року-червень 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 75 хворих з фіброзом печінки.
7. **Ефективність впровадження:** застосування комплексної неінвазивної діагностики фіброзу печінки дозволило визначити стадії фіброзу та прогнозувати перебіг захворювання печінки попереджуючи його прогресування.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділенням Надія Летка

ДОДАТОК В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор КНП
«Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР
Василь Бліхар
15 серпня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності протифіброзної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки шляхом використання урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі ,1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.
3. **Джерело інформації:**
   Прокопчук, О. В., Господарський, І. Я. (2023). Вплив комплексного лікування на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після поліхіміотерапії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 124–131. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13902
4. **Впроваджено:** гастроентерологічне відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР за адресою м. Тернопіль 46002, вул. Клінічна, 1.
5. **Термін впровадження:** червень 2023 року- серпень 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25 хворих з фіброзом печінки.
7. **Ефективність впровадження:** застосування комплексної неінвазивної діагностики фіброзу печінки дозволило визначити стадії фіброзу та прогнозувати перебіг захворювання печінки попереджуючи його прогресування.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач гастроентерологічного
відділення Галина Хомин

ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор КНП
«Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР
Василь Бліхар
28 квітня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комплексна неінвазивна діагностика фіброзу печінки.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.
3. **Джерело інформації:**
   1. Господарський І. Я., Гаврилюк Н. М., Господарська Х. О., Прокопчук О.В. Спосіб діагностики стадії фіброзу печінки : патент № 123951 Україна, МПК A61B 8/00 (2018.01). № u 2017 10483 ; заявл. 30. 10. 2017 ; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5. 4 с.
   2. Prokopchuk O., Hospodarskyy I., Kozak O., Gavryliuk N., Danchak S. 2022. "Possibility of Non-Invasive Diagnostics of Liver Fibrosis in Patients After Chemotherapy With Normal Weight and Overweight".Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases 29 (4), 451-56. http://rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1196/764
4. **Впроваджено:** гастроентерологічне відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР за адресою м. Тернопіль 46002, вул. Клінічна, 1.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року-липень 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 55 хворих з фіброзом печінки.
7. **Ефективність впровадження:** застосування комплексної неінвазивної діагностики фіброзу печінки дозволило визначити стадії фіброзу та прогнозувати перебіг захворювання печінки попереджуючи його прогресування.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження: Галина Хомин

Завідувач гастроентерологічного відділення

ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
КП «Володимирське територіальне
медичне об'єднання»
Володимирської міської ради
_____ Ретяна ВАЩУК
15 лютого 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комплексна неінвазивна діагностика фіброзу печінки.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі,1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.
3. **Джерело інформації:**
   1. Prokopchuk O., Hospodarskyy I., Kozak O., Gavryliuk N., Danchak S. 2022. "PossibilityofNon-InvasiveDiagnosticsofLiverFibrosisinPatientsAfterChemotherapyWithNormalWeightandOverweight".RomanianJournalofDiabetesNutritionandMetabolicDiseases 29 (4), 451-56. http://rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1196/764
   2. Господарський І. Я., Гаврилюк Н. М., Господарська Х. О., Прокопчук О.В. Спосіб діагностики стадії фіброзу печінки : патент № 123951 Україна, МПК A61B 8/00 (2018.01). № u 2017 10483 ; заявл. 30. 10. 2017 ; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5. 4 с.
4. **Впроваджено:** терапевтичне відділення комунального підприємства «Володимирське територіальне медичне об'єднання» Володимирської міської ради за адресою: 44700, Волинська область, м. Володимир, вул. Шпитальна, 20.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року - лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 38 хворих з фіброзом печінки.
7. **Ефективність впровадження:** застосування комплексної неінвазивної діагностики фіброзу печінки дозволило визначити стадії фіброзу та прогнозувати перебіг захворювання печінки попереджуючи його прогресування.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор з терапевтичної роботи Віталій БАЮН

ДОДАТОК В.6

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
КП «Володимирське територіальне медичне об'єднання»
Володимирської міської ради
_____ Тетяна ВАЩУК
25 серпня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності протифіброзної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки шляхом використання урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі,1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.
3. **Джерело інформації:** Прокопчук, О. В., Господарський, І. Я. (2023). Вплив комплексного лікування на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після поліхіміотерапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (2), 124–131. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13902
4. **Впроваджено:** терапевтичне відділення комунального підприємства «Володимирське територіальне медичне об'єднання» Володимирської міської ради за адресою: 44700, Волинська область, м. Володимир, вул. Шпитальна, 20.
5. **Термін впровадження:** червень 2023 року- серпень 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25 хворих з фіброзом печінки.
7. **Ефективність впровадження:** застосування комплексної неінвазивної діагностики фіброзу печінки дозволило визначити стадії фіброзу та прогнозувати перебіг захворювання печінки попереджуючи його прогресування.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор з терапевтичної роботи Віталій БАЮН

ДОДАТОК В.7

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького МОЗ України

І.І. Солонинко

27 09 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: підвищення ефективності протифіброзної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки шляхом використання урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е.
2. Ким запропонована, адреса, виконавець: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі ,1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.
3. Джерело інформації:
4. Прокопчук, О. В., Господарський, І. Я. (2023). Вплив комплексного лікування на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після поліхіміотерапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (2), 124–131. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13902
5. Впроваджено: відділення внутрішньої медицини КНП «Тернопільський лікувально-діагностичний центр» ТМР за адресою м. Тернопіль 46001, вул. Руська, 47.
6. Термін впровадження: березень 2023 року- червень 2023 року.
7. Форма впровадження: впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, аспірантів, здобувачів кафедри клінічної імунології та алергології.
8. Ефективність впровадження: поглиблення знань студентів, аспірантів, здобувачів стосовно підвищення ефективності протифіброзної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки.
9. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри
клінічної імунології та алергології проф. В.В. Чоп'як

ДОДАТОК В.8

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького МОЗ України
І.І. Солонинко
27 . 09 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комплексна неінвазивна діагностика фіброзу печінки.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі ,1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.
3. **Джерело інформації:**
   1. Господарський І. Я., Гаврилюк Н. М., Господарська Х. О., Прокопчук О.В. Спосіб діагностики стадії фіброзу печінки : патент № 123951 Україна, МПК A61B 8/00 (2018.01). № u 2017 10483 ; заявл. 30. 10. 2017 ; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5. 4 с.
   2. Prokopchuk O., Hospodarskyy I., Kozak O., Gavryliuk N., Danchak S. 2022. "Possibility of Non-Invasive Diagnostics of Liver Fibrosis in Patients After Chemotherapy With Normal Weight and Overweight".Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases 29 (4), 451-56. http://rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1196/764
4. **Впроваджено:** відділення внутрішньої медицини КНП «Тернопільський лікувально-діагностичний центр» ТМР за адресою м. Тернопіль 46001, вул. Руська, 47.
5. **Термін впровадження:** березень 2023 року- червень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, аспірантів, здобувачів кафедри внутрішньої медицини №1.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, аспірантів, здобувачів стосовно комплексна неінвазивна діагностика фіброзу печінки.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальні за впровадження:
Завідувач кафедри
клінічної імунології та алергології проф. В.В. Чоп'як

ДОДАТОК В.9

Генеральний директор КНП
«Тернопільський обласний онкологічний диспансер» ТОР
Леонід Шкробот
___ ___ 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності протифіброзної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки шляхом використання урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.
3. **Джерело інформації:**

Прокопчук, О. В., Господарський, І. Я. (2023). Вплив комплексного лікування на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після поліхіміотерапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (2), 124–131. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13902

4. **Впроваджено:** І хірургічне відділення КНП «Тернопільський обласний онкологічний диспансер» ТОР за адресою м. Тернопіль, вул. Купчинського, 8.
5. **Термін впровадження**: червень 2023 року- серпень 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25 хворих з фіброзом печінки.
7. **Ефективність впровадження:** застосування комплексної неінвазивної діагностики фіброзу печінки дозволило визначити стадії фіброзу та прогнозувати перебіг захворювання печінки попереджуючи його прогресування.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач І хірургічного відділення Оксана Туманова

ДОДАТОК В.10

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор КНП
«Тернопільський обласний онкологічний диспансер» ТОР
Леонід Шкробот ___________
___ __________ 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності протифіброзної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки шляхом використання урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е.

2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.

3. **Джерело інформації:**

Прокопчук, О. В., Господарський, І. Я. (2023). Вплив комплексного лікування на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після поліхіміотерапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (2), 124–131. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13902

4. **Впроваджено:** І хірургічне відділення КНП «Тернопільський обласний онкологічний диспансер» ТОР за адресою м. Тернопіль, вул. Купчинського, 8.

5. **Термін впровадження**: червень 2023 року- серпень 2023 року.

6. **Загальна кількість спостережень:** 25 хворих з фіброзом печінки.

7. **Ефективність впровадження:** застосування комплексної неінвазивної діагностики фіброзу печінки дозволило визначити стадії фіброзу та прогнозувати перебіг захворювання печінки попереджуючи його прогресування.

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач І хірургічного відділення Оксана Туманова

ДОДАТОК В.11

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

Іван Клішч

2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності протифіброзної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки шляхом використання урсодезоксихолевої кислоти та вітаміну Е.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі ,1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.
3. **Джерело інформації:**
Прокопчук, О. В., Господарський, І. Я. (2023). Вплив комплексного лікування на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів після поліхіміотерапії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 124–131. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13902
4. **Впроваджено:** відділення внутрішньої медицини КНП «Тернопільський лікувально-діагностичний центр» ТМР за адресою м. Тернопіль 46001, вул. Руська, 47.
5. **Термін впровадження:** березень 2023 року- червень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, аспірантів, здобувачів кафедри внутрішньої медицини №1.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, аспірантів, здобувачів стосовно підвищення ефективності протифіброзної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Надія Пасєчко

ДОДАТОК В.12

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

Іван Клип

_____ 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** комплексна неінвазивна діагностика фіброзу печінки.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі ,1; проф. Господарський І.Я., здобувач кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Прокопчук О.В.
3. **Джерело інформації:**
   1. Господарський І. Я., Гаврилюк Н. М., Господарська Х. О., Прокопчук О.В. Спосіб діагностики стадії фіброзу печінки : патент № 123951 Україна, МПК A61B 8/00 (2018.01). № u 2017 10483 ; заявл. 30. 10. 2017 ; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5. 4 с.
   2. Prokopchuk O., Hospodarskyy I., Kozak O., Gavryliuk N., Danchak S. 2022. "Possibility of Non-Invasive Diagnostics of Liver Fibrosis in Patients After Chemotherapy With Normal Weight and Overweight".Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases 29 (4), 451-56. http://rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1196/764
4. **Впроваджено:** відділення внутрішньої медицини КНП «Тернопільський лікувально-діагностичний центр» ТМР за адресою м. Тернопіль 46001, вул. Руська, 47.
5. **Термін впровадження:** березень 2023 року- червень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, аспірантів, здобувачів кафедри внутрішньої медицини №1.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, аспірантів, здобувачів стосовно комплексна неінвазивна діагностика фіброзу печінки.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Надія Пасєчко