

Ю.М. Степанов, В.І. Діденко \*, І.А. Кленіна, О.М. Татарчук, О.П. Петішко 

## ПОКРАЩЕННЯ ВЕРИФІКАЦІЇ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ЗА ДОПОМОГОЮ НОВИХ МАЛОІНВАЗИВНИХ МАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

пр. Слобожанський, 96, Дніпро, 49074, Україна

SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Slobozhanskyi av. 96, Dnipro, 49074, Ukraine

\*e-mail: vladdidenko23@gmail.com

---

**Цитування:** *Медицинські перспективи*. 2022. Т. 27, № 4. С. 100-114**Cited:** *Medicini perspektivi*. 2022;27(4):100-114

---

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний гепатит, асоційований з вірусом С, алкогольна хвороба печінки, токсичний гепатит медикаментозний, цитокіни, біохімічні маркери фіброзу  
**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis associated with virus C, alcoholic liver disease, toxic drug-induced hepatitis, cytokines, biochemical markers of fibrosis

**Реферат.** Покращення верифікації фіброзу печінки за допомогою нових малоінвазивних маркерів у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. Степанов Ю.М., Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П. Мета дослідження – отримати нові малоінвазивні сироваткові маркери фіброзних змін печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) різної етіології та порівняти їх з традиційними маркерами. Обстежено 364 хворих на ХДЗП, віком від 30 до 66 років: з них 221 жінка (60,7%) та 143 чоловіки (39,3%). Усі хворі були розподілені на 4 групи залежно від етіологічних факторів: I групу склали 108 пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), II – 143 хворих на хронічний гепатит, асоційований з вірусом С (ХГС), III групу – 56 хворих на алкогольну хворобу печінки (АХП), IV – 57 хворих на токсичний гепатит медикаментозного генезу (ТГМ). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб. За допомогою кореляційного та ROC-аналізу були отримані маркери малоінвазивної діагностики ризику розвитку фіброзу печінки: у хворих на НАЖХП – рівень HOMA-IR, TNF $\alpha$ /IL-10 та вміст  $\alpha$ 1-кислого глікопептиду, які краще за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR; у хворих на ХГС – коефіцієнт співвідношення гідроксипролін білковозв'язаний (ГПб/з) / гідроксипролін вільний (ГПв), вміст фосфоліпідів, рівень IL-6, CD4+, які краще за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR; у хворих на АХП – рівень TNF $\alpha$ , вміст ГПб/з та глікозаміногліканів, які краще за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR; у хворих на ТГМ – вміст середньомолекулярних пептидів, коефіцієнт співвідношення IL-6/IL-10 і CD4+/CD8+, які краще за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR. Таким чином, отримано нові малоінвазивні маркери фіброзу у хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки.

**Abstract.** Improvement of liver fibrosis verification using new minimally invasive markers in patients with chronic diffuse liver diseases. Stepanov Yu.M., Didenko V.I., Klenina I.A., Tatarchuk O.M., Petishko O.P. The aim of our research was to obtain new minimally invasive serum markers of fibrotic changes of liver in patients with chronic diffuse liver diseases of different etiology and compare them with traditional markers. 364 patients aged 30 to 66 years were examined: 221 women (60.7%) and 143 men (39.3%). Depending on the etiological factors, all patients were divided into 4 groups: group I consisted of 108 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), group II – 143 patients with chronic hepatitis associated with virus C (CHC), group III – 56 patients with alcoholic liver disease (ALD), group IV – 57 patients with toxic drug-induced hepatitis (TH). The control group consisted of 30 practically healthy people. Using correlation and ROC-analyzes, we obtained minimally invasive diagnostics markers that show the risk of developing liver fibrosis. For patients with NAFLD these were the levels of HOMA-IR, TNF $\alpha$ /IL-10 and  $\alpha$ 1-acid glycopeptide content, which are better in quality of the diagnostic model than the traditional Forns index, APRI, FIB-4, AAR. For patients with CHC, these were the protein-bound hydroxyproline (HP<sub>p/b</sub>)/HP<sub>f</sub> ratio, phospholipids content, and IL-6, CD4+ levels, which are better diagnostic models than the traditional Forns index, APRI, FIB-4, AAR. The following markers were obtained for patients with ALD – TNF $\alpha$  levels, HP<sub>p/b</sub> and glycosaminoglycans content, which are better diagnostic models than the traditional Forns index, APRI, FIB-4, AAR. For patients with TH, these were medium molecular weight peptides content, IL-6/IL-10 ratio and CD4+/CD8+, which are better diagnostic models than the traditional Forns index, APRI, FIB-4, AAR. Thus, new minimally invasive markers of fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases have been obtained.

Хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) – це поліетіологічна група хвороб, які характеризуються значною поширеністю, мінімальними клінічними проявами на початкових етапах розвитку та можливістю регресу патологічного процесу [1, 2, 3]. ХДЗП є основним глобальним тягарем для здоров'я і становлять приблизно 2 мільйони смертей на рік у всьому світі [4]. Соціальне значення питань діагностики та лікування ХДЗП зумовлено значним збільшенням кількості хворих зі вказаною патологією, особливо серед осіб працездатного віку, зростанням відсотка смертності від ускладнень, а також посиленням впливу різноманітних факторів ризику (алкоголізм, безконтрольне вживання гепатотоксичних лікарських засобів, вірусна інфекція, складні соціально-економічні умови та екологічні проблеми) [5, 6, 7]. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, захворюваність на ХДЗП по всьому світу варіює від 28,01 до 52,34 на 1000 осіб на рік, поширеність у популяції становить 10-40% [8].

Фіброз печінки є головним патогенетичним процесом прогресування ХДЗП. Незважаючи на різний механізм первинного ураження печінки та специфічні реакції клітин, прогресування фіброзу печінки має спільні закономірності для основних етіологій захворювання печінки [9].

Оцінка фіброзу при хронічних захворюваннях печінки має вирішальне значення для прогнозу й тактики терапії, у тому числі для початку проти-вірусного лікування [10]. Біопсія печінки є еталонним стандартом для оцінки некрозапалення та фіброзу. Але біопсії, як інвазивній процедурі, притаманні обмеження, а необхідність повторного застосування призвели до розробки та застосування кількох малоінвазивних тестів та неінвазивних методів як альтернативи біопсії печінки. Такі тести здебільшого включають біологічні (алгоритми сироваткових біомаркерів) або фізичні (оцінка жорсткості тканини за допомогою еластографії) оцінки [11, 12]. Тому важливим є продовження досліджень з верифікації фіброзу новими маркерами, більш якісними, ніж існуючі: APRI, FIB-4, AAR, Forns index.

Мета дослідження – отримати нові малоінвазивні сироваткові маркери фіброзних змін печінки у хворих на ХДЗП різної етіології та порівняти їх з традиційними маркерами.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 364 хворих на ХДЗП, віком від 30 до 66 років: з них 221 жінка (60,7%) та 143 чоловіки (39,3%) у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Дослідження схвалені комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

(витяг з протоколу № 3 від 24.05.2022 р.) та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Усі хворі були розподілені на 4 групи залежно від етіологічних факторів: I групу склали 108 пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), II – 143 хворих на хронічний гепатит, асоційований з вірусом С (ХГС), III групу – 56 хворих на алкогольну хворобу печінки (АХП), IV – 57 хворих на токсичний гепатит медикаментозного генезу (ТГМ). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб.

Критерії залучення: наявність у хворого клінічного діагнозу ХГС (МКХ-10: шифр V18.2), НАЖХП (МКХ-10: шифр K76.0), АХП (МКХ-10: K70.0-9), ТГМ (МКХ-10: K71.). Частині пацієнтів виконано верифікацію морфологічно: 42 хворим на ХГС, 24 хворим на НАЖХП, 8 пацієнтам з АХП та 1 – з ТГМ. Діагноз НАЖХП ставили за наявності стеатозу печінки за даними об'єктивних ознак, таких як надмірна вага тіла та вісцеральний розподіл жирової тканини, наявності інсулінорезистентності та коефіцієнта загасання амплітуди ультразвуку (стеатометрії) [13], гіперліпідемії. Діагноз ХГС підтверджували при виявленні РНК вірусу гепатиту С методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Діагноз АХП підтверджувався встановленням факту тривалого зловживання алкоголем та результатами діагностичних тестів CAGE та AUDIT. Згідно з даними ВООЗ [14], високий рівень споживання алкоголю для жінок становить понад 28 доз на тиждень (понад 840 мл 40 об% алкоголю на тиждень); для чоловіків – понад 42 дози на тиждень (понад 1260 мл 40 об% алкоголю на тиждень). Діагноз ТГМ підтверджується клінічно при досягненні одного з трьох таких порогових значень: 1)  $\geq 5$  підвищення ВГН при аланінамінотрансферазі (АЛТ) або  $R \geq 5$ ; 2)  $\geq 2$  ВГН при лужній фосфатазі (ЛФ) або  $R \leq 2$ ;  $> 2$  і  $< 5$ ; 3) одночасне підвищення загального білірубину у 2 рази порівняно з ВГН або  $R > 2$  та  $< 5$  (де R – співвідношення АЛТ і ЛФ, виражене як кратне ВГН) [15]. Ми розглядали хронічний процес, при якому хворий протягом більше 6 місяців приймав не менше 3 синтетичних фармпрепаратів, що документувалось у розробленому опитувальнику. У хворих відмічались конкретні показники цитолітичного та/або холестатичного синдромів. Критеріями виключення для групи ТГМ були наявність вірусів гепатитів, зловживання алкоголем, метаболічний генез хвороби.

Критеріями, за якими не залучали до відбору, були наявність вірусів гепатитів В, D, E, інших чинників хронічних захворювань печінки, інфікування вірусом імунодефіциту людини, автоімунні хвороби, серед яких автоімунний гепатит, первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт; жовчнокам'яна хвороба, хвороба Вільсона, гемохроматоз.

Жорсткість печінки вимірювали у хворих неінвазивно за допомогою кількісної зсувнотрихвильової еластографії (2-D ЗХЕ) в кПа. Згідно з дослідженнями R. Zayadeen et al. (2022), отриманими у хворих з хронічними захворюваннями печінки, середня жорсткість печінки, виміряна за допомогою 2-D ЗХЕ, у пацієнтів з фіброзом F0–F1, F2, F3 та F4 становила 5,59±0,59 кПа, 7,37±0,39 кПа, 8,43±0,34 кПа та 11,42±2,8 кПа відповідно, що дозволило нам розподілити хворих з наявністю або відсутністю фіброзу [16].

Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до молекул СД3, СД19, СД4, СД8, СД16 згідно з інструкцією виробника. Кількості TNF- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-10 у сироватці крові визначали ІФА наборами «Вектор-БЕСТ» згідно з інструкцією виробника, рівень інсуліну – фірми «DRG International, Inc.» згідно інструкцією виробника. Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу НОМА-ІR, що розраховували за формулою:  $\text{НОМА-ІR} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}}{22,5}$ .

Процеси фіброзу оцінювали за вмістом у сироватці крові гідроксипроліну вільного (ГПв), гідроксипроліну білковозв'язаного (ГПб/з) та глікозоаміногліканів (ГАГ), визначали рівень середньомолекулярних пептидів (СМП),  $\alpha$ 1-кислого глікопептиду [17]. Згідно з інструкцією виробника проводили визначення та розрахунок у крові ферментів цитолізу, показників холестази (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ), показників системи гемостазу, ліпідного, вуглеводного, білкового обмінів, що дозволило розрахувати непрямі малоінвазивні індекси фіброзу: Forns index, APRI, FIB-4 AAR.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний номер AGAR90 E415822FA). Статистичний аналіз отриманих даних включав розрахунок медіани (Me), нижнього та верхнього квантилів (Q25; Q75) [18]. Для перевірки нормальності вибірок кількісних даних використовували W-критерій Шапіро-Уїлка. Порівняння кількісних показників здійснювали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче, ніж 95,0% ( $p < 0,05$ ). Взаємозв'язки між показниками оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена ( $r$ ). Для оцінки діагностичної ефективності показників використовували ROC-аналіз з визначенням площі під ROC-кривою (AUC) та її 95% довірчого інтервалу (ДІ), за значеннями яких визначали якість діагностичної моделі, а також вірогідність діагностичної моделі ( $p$ ). Були відібрані оптимальні порогові значення для максимальної суми чутливості та специфічності, також проводили розрахунок позитивної та негативної прогностичної цінності (PPV та NPV).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У кожній групі пацієнтів з ХДЗП було проведено кореляційний аналіз між показниками жорсткості печінки та вищепереліченими лабораторними показниками з метою отримання найбільш показових зв'язків.

У групі хворих на НАЖХП встановлено, що жорсткість печінки знаходилась у прямій кореляції з індексом НОМА-ІR ( $r=0,710$ ;  $p < 0,05$ ), який в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) був вищий у хворих з фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу (табл. 1, рис. 1). Пряма кореляція була визначена між показником жорсткості печінки та  $\alpha$ 1-кислим глікопептидом ( $r=0,693$ ;  $p < 0,05$ ), який в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) був вищим у хворих з фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу, а також з коефіцієнтом співвідношення TNF $\alpha$ /ІЛ-10 ( $r=0,637$ ;  $p < 0,05$ ), який у 5,6 раза ( $p < 0,05$ ) вищий у хворих з фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу.

Таблиця 1

#### Вміст показників запалення та вуглеводного обміну залежно від фіброзної трансформації печінки у хворих на НАЖХП, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=30)	НАЖХП (n=108)	
		без фіброзу (n=44)	з фіброзом (n=64)
$\alpha$ 1-кислий глікопептид, г/л	0,38 (0,34; 0,58)	0,36 (0,31; 0,38)	0,49 <sup>#*</sup> (0,45; 0,67)
НОМА-ІR, ум.од.	2,1 (1,4; 2,8)	4,40 <sup>#</sup> (3,03; 5,08)	7,60 <sup>#*</sup> (5,40; 11,10)
TNF $\alpha$ /ІЛ-10, ум.од.	0,07 (0,06; 0,09)	0,82 <sup>#</sup> (0,80; 1,06)	4,60 <sup>#*</sup> (3,98; 5,97)

Примітки: 1. <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  – вірогідна різниця порівняно з контрольною групою; 2. <sup>\*</sup> –  $p < 0,05$  – вірогідна різниця порівняно з хворими без фіброзу печінки.

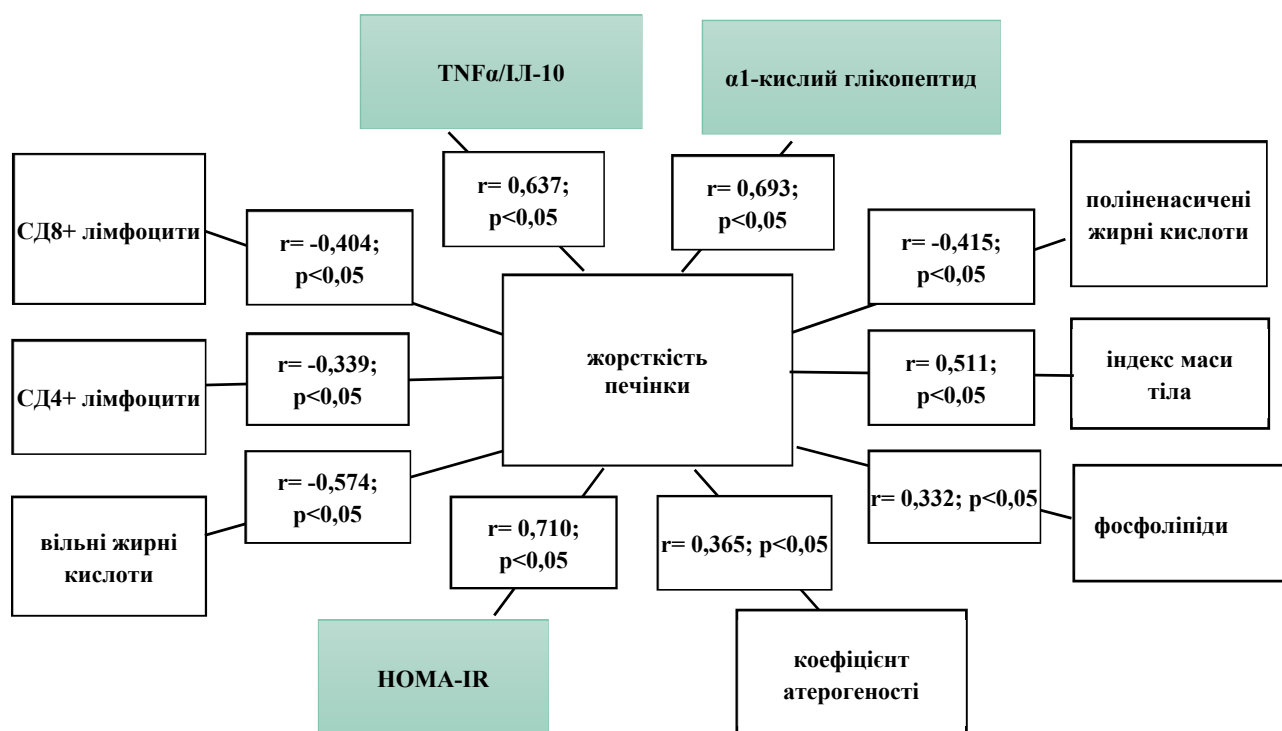


Рис. 1. Кореляційні зв'язки лабораторних показників з жорсткістю печінки (2D-ЗХЕ) у хворих на НАЖХП

За результатами ROC-аналізу діагностично значущими маркерами ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на НАЖХП є значення НОМА-ІР понад 6,4 (чутливість – 71,4%, специфічність – 88,5%), TNFα/IL-10 понад 0,77 (чутливість – 63,6%, специфічність – 79,4%), вміст α1-кислого глікопептиду понад 0,43 г/л (чутливість – 75,5%, специфічність – 82,5%) (рис. 2).

Визначено, що для оцінки ризику фіброзу у хворих на НАЖХП високу площу під ROC-

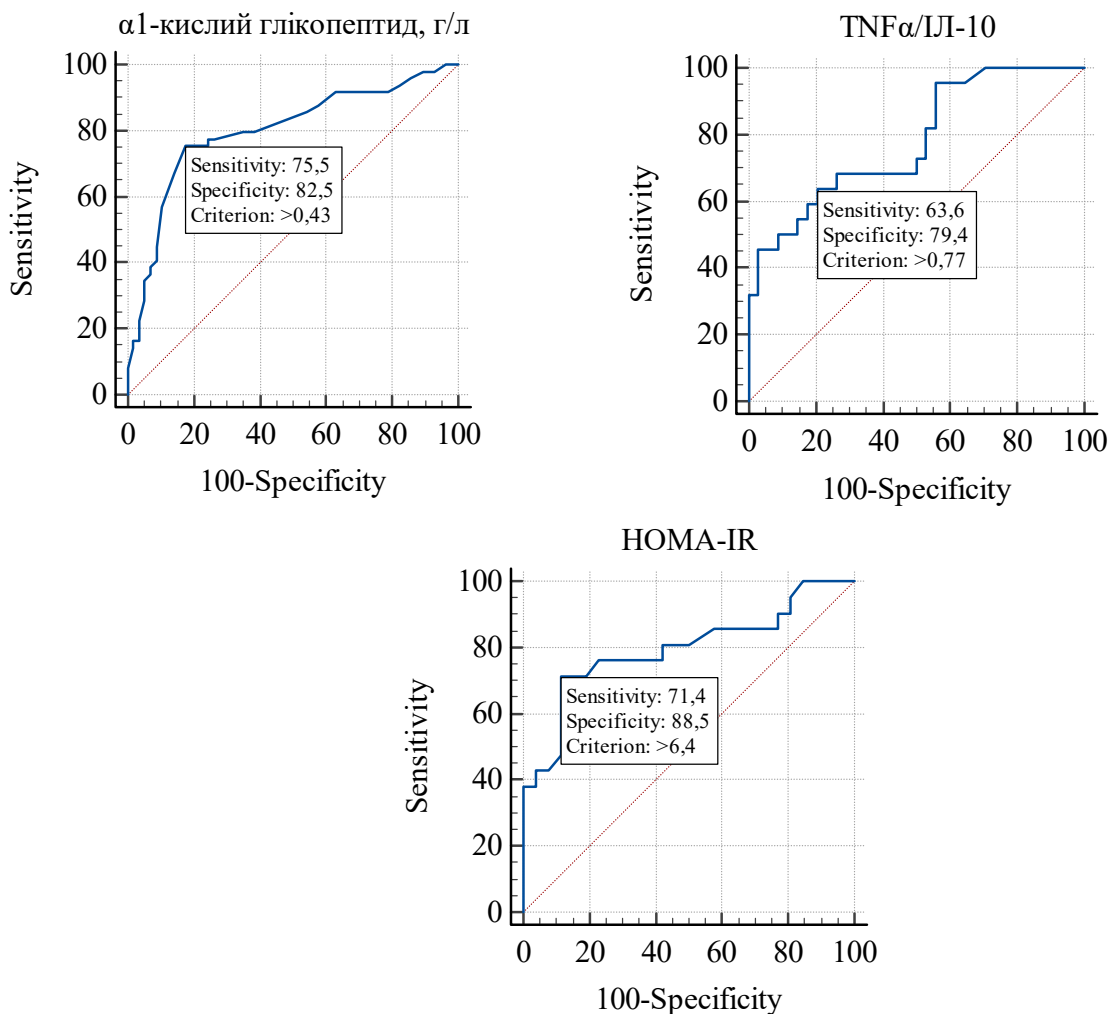
кривою мають НОМА-ІР (AUC=0,796;  $p < 0,0001$ ), TNFα/IL-10 (AUC=0,778;  $p < 0,0001$ ) та α1-кислий глікопептид (AUC=0,799;  $p < 0,0001$ ) (табл. 2).

За результатами ROC-аналізу показників традиційних індексів оцінки фіброзу з'ясувалось, що кращий результат має індекс AAR при пороговому значенні  $>0,85$ , AUC 0,762 ( $p < 0,001$ ), але його валідність гірша відносно α1-кислого глікопептиду, НОМА-ІР та TNFα/IL-10 (табл. 3).

Таблиця 2

### Валідність лабораторних показників для оцінки фіброзу у хворих на НАЖХП

Показник	α1-кислий глікопептид	НОМА-ІР	TNFα/IL-10
Порогове значення	$>0,43$ г/л	$>6,4$	$>0,77$
Чутливість, %	75,5	71,4	63,6
Специфічність, %	82,5	88,5	79,4
PPV, %	78,6	83,4	66,7
NPV, %	79,6	79,3	77,1
AUC (95% ДІ)	0,799 (0,710-0,871)	0,796 (0,653-0,899)	0,778 (0,647-0,878)
p	$<0,0001$	$<0,0001$	$<0,0001$



**Рис. 2. ROC-криві HOMA-IR, TNF $\alpha$ /ІЛ-10 та  $\alpha$ 1-кислого глікопептиду для оцінки діагностичної моделі визначення фіброзу печінки у хворих на НАЖХП**

У групі хворих на ХГС встановлено, що жорсткість печінки знаходилась у прямій кореляції з коефіцієнтом ГПб/з/ГПв ( $r=0,760$ ;  $p<0,05$ ), що в 1,4 раза ( $p<0,05$ ) вищий у хворих з фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу; з ІЛ-6 ( $r=0,681$ ;  $p<0,05$ ), що у 2,2 раза ( $p<0,05$ ) вищий у хворих з фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу; рівнем фосфоліпідів

(ФЛ) ( $r=0,609$ ;  $p<0,05$ ), що в 1,4 раза ( $p<0,05$ ) вищий у хворих з фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу (рис. 3, табл. 4). Водночас виявлена зворотня кореляція показника жорсткості печінки за даними ЗХЕ з відсотковим вмістом СД4+ ( $r=-0,674$ ;  $p<0,05$ ), що нижчий в 1,3 раза ( $p<0,05$ ) норми у хворих з фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу.

Таблиця 3

**Валідність традиційних індексів для оцінки фіброзу у хворих на НАЖХП**

Показник	AAR	APRI	FIB-4	Forns index
Порогове значення	>0,85	>0,39	>0,92	>7,50
Чутливість, %	75,0	36,1	58,3	69,4
Специфічність, %	69,6	95,7	87,0	69,0
AUC	0,762	0,692	0,687	0,605
p	<0,001	0,006	0,009	0,171

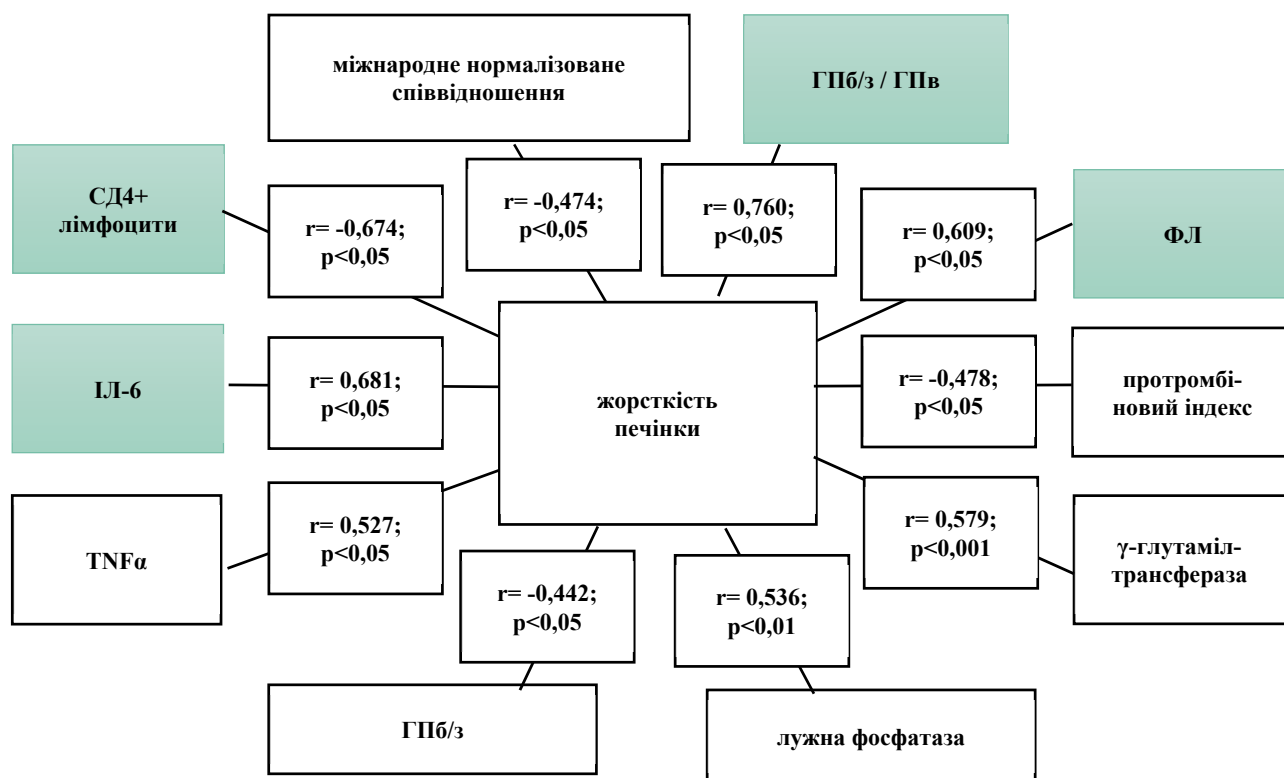


Рис. 3. Кореляційні зв'язки лабораторних показників з жорсткістю печінки (2D-3XE) у хворих на ХГС

У хворих на ХГС коефіцієнт співвідношення ГПб/з/ГПв, значення якого перевищує 48 (чутливість – 66,7%, специфічність – 82,1%), вміст фосфоліпідів понад 1,87 од/л (чутливість – 85,7%, специфічність – 70,0%), рівень

СД4+ лімфоцитів менше або дорівнює 32% (чутливість – 97,0%, специфічність – 60,0%), рівень ІЛ-6 понад 5,2 пг/мл (чутливість – 93,7%, специфічність – 83,0%), вказує на ризик розвитку фіброзу печінки (рис. 4).

Таблиця 4

**Рівень біохімічних та імунологічних показників залежно від фіброзної трансформації печінки у хворих на ХГС, Me (Q25; Q75)**

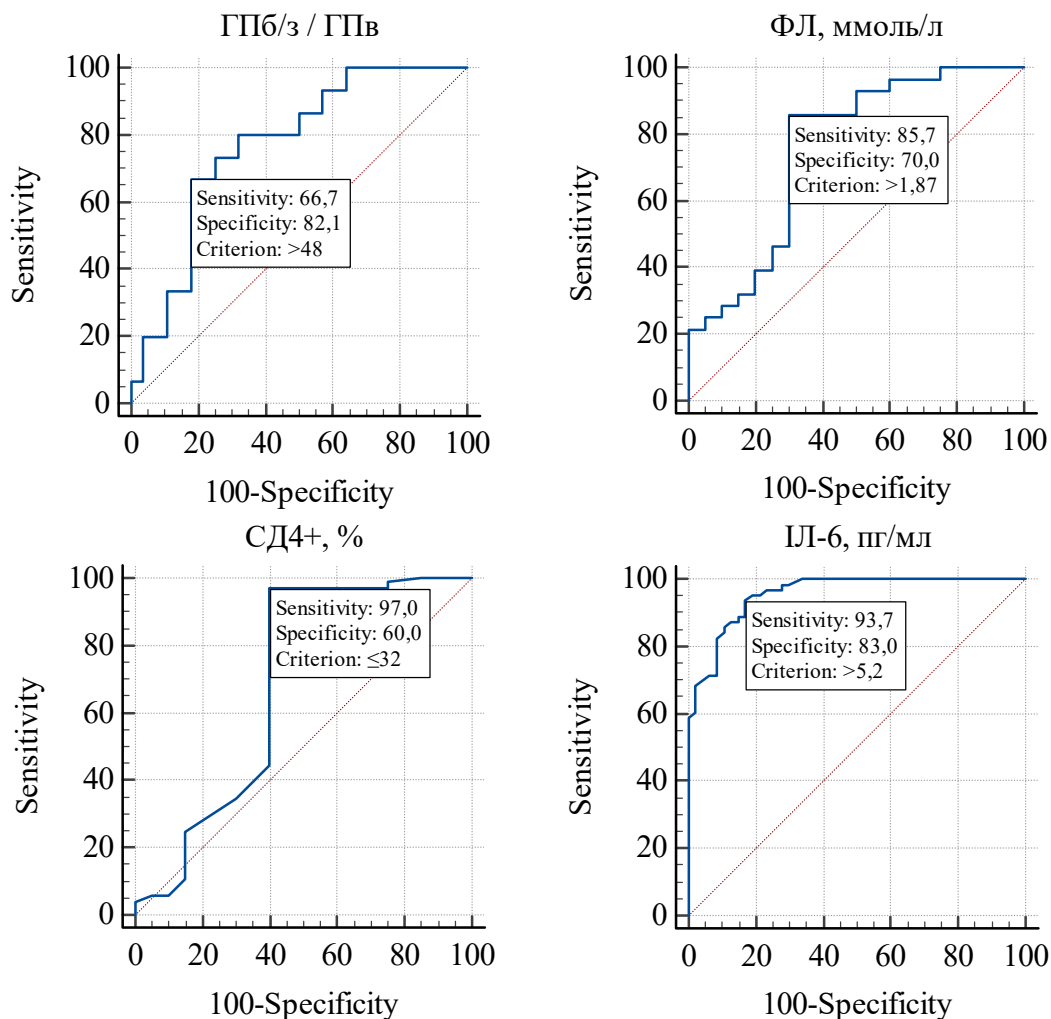
Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=30)	ХГС (n=143)	
		без фіброзу (n=24)	з фіброзом (n=119)
ГПб/з/ГПв	14,98 (11,72; 19,98)	37,83 <sup>#</sup> (32,09; 49,26)	49,10 <sup>#*</sup> (44,06; 61,35)
ФЛ, ммоль/л	1,90 (1,59; 2,18)	1,69 (1,43; 2,48)	2,39 <sup>#*</sup> (2,07; 2,72)
ІЛ-6, пг/мл	2,4 (0,2; 5,2)	3,70 (3,30; 4,80)	8,10 <sup>#*</sup> (6,60; 12,10)
СД4+, %	38 (35,0; 41,0)	34,5 (24,0; 36,50)	26,0 <sup>#*</sup> (24,0; 30,0)

Примітки: 1. <sup>#</sup> – p<0,05 – вірогідна різниця порівняно з контрольною групою; 2. <sup>\*</sup> – p<0,05 – вірогідна різниця порівняно з хворими без фіброзу печінки.

Рівень коефіцієнта ГПб/з/ГПв, вміст ФЛ, рівень СД4+ лімфоцитів та ІЛ-6 показали високу площу під ROC-кривою, що дорівнює 0,769 (p=0,0003), 0,755 (p=0,0008), 0,683 (p=0,0368),

0,935 (p<0,0001) відповідно, що дозволяє використовувати їх для оцінки ризику розвитку фіброзної трансформації печінки у хворих на ХДЗП вірусної етіології (табл. 5).





**Рис. 4.** ROC-криві рівня коефіцієнта ГПб/з / ГПв, ФЛ, СД4+ та ІЛ-6 для оцінки діагностичної моделі визначення фіброзу печінки у хворих на ХГС

Для визначення значущих показників проведено ROC-аналіз та встановлено, що кращий результат має Forns індекс при пороговому

значенні >6,83, AUC 0,677 ( $p < 0,001$ ), хоча його валідність нижче коефіцієнта ГПб/з/ГПв, ФЛ, ІЛ-6, СД4+ лімфоцитів (табл. 6).

Таблиця 5

**Валідність лабораторних показників для оцінки фіброзу у хворих на ХГС**

Показник	Коефіцієнт ГПб/з / ГПв	ФЛ	ІЛ-6	СД4+
Порогове значення	>48	>1,87 ммоль/л	>5,2 пг/мл	≤32 %
Чутливість, %	66,7	85,7	93,7	97,0
Специфічність, %	82,1	70,0	83,0	60,0
PPV, %	85,4	80,0	88,1	92,5
NPV, %	61,2	77,8	90,6	79,8
AUC	0,769	0,755	0,956	0,683
95 % ДІ	0,615-0,884	0,610-0,868	0,899-0,986	0,592-0,765
p	0,0003	0,0008	<0,0001	0,0368

Таблиця 6

## Валідність традиційних індексів для оцінки фіброзу у хворих на ХГС

Показник	AAR	APRI	FIB-4	Forns index
Порогове значення	>0,84	>0,21	>0,65	>6,83
Чутливість, %	42,9	100,0	92,9	75,0
Специфічність, %	86,7	33,3	46,7	60,0
AUC	0,517	0,649	0,669	0,677
p	0,916	0,114	0,068	0,054

У хворих на АХП (рис. 5) встановлено, що жорсткість печінки знаходиться в прямій кореляції із вмістом TNF- $\alpha$  ( $r=0,731$ ;  $p<0,05$ ), що у 2,1 раза ( $p<0,05$ ) вищий у хворих з фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу; ГАГ ( $r=0,646$

$r<0,05$ ), що в 1,5 раза ( $p<0,05$ ) вищий у хворих з фіброзом печінки, ніж без фіброзу; ГПб/з ( $r=0,623$ ;  $p<0,05$ ), що в 1,6 раза більший ( $p<0,05$ ) у хворих з фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу (табл. 7).

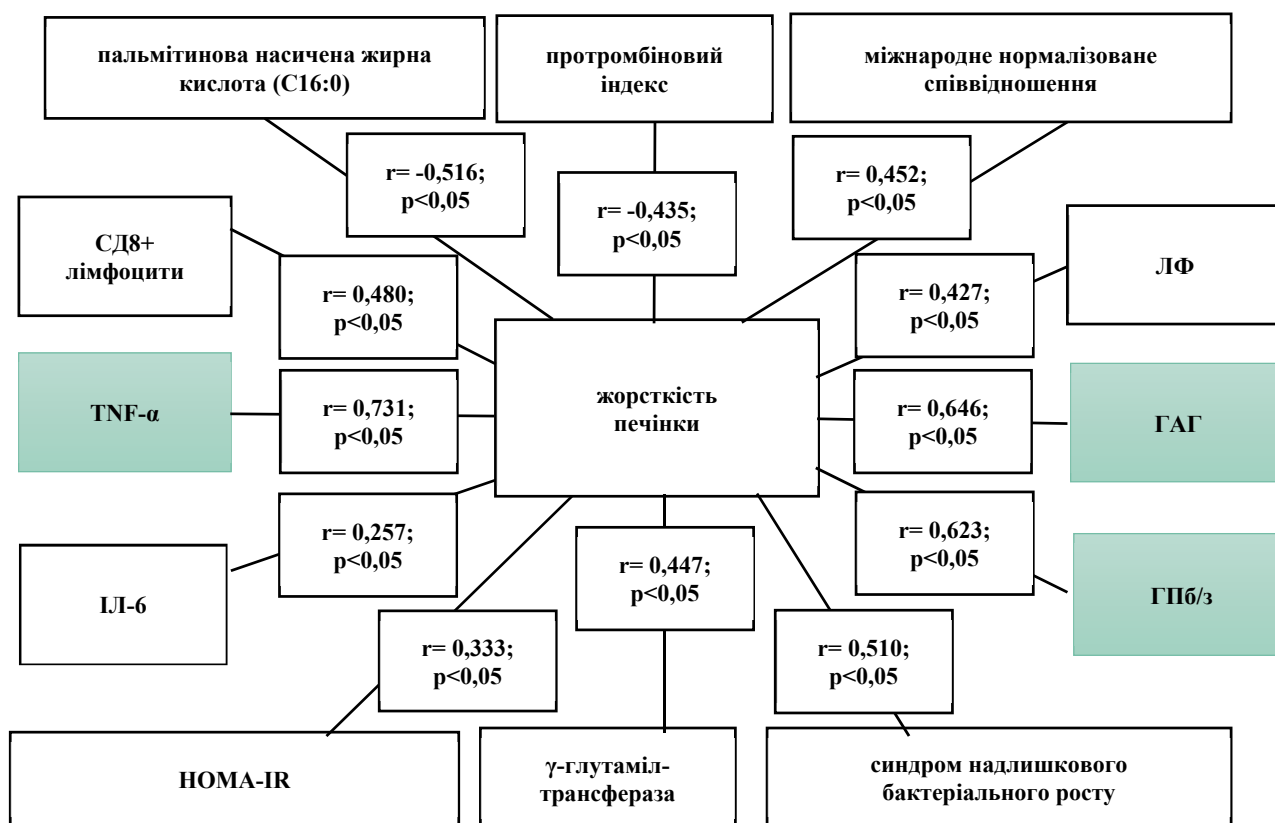


Рис. 5. Кореляційні зв'язки лабораторних показників з жорсткістю печінки (2D-3XE) у хворих на у хворих на АХП

Проведення ROC-аналізу дозволило встановити хорошу якість діагностичної моделі рівнів TNF $\alpha$ , ГПб/з та ГАГ для оцінки фіброзної трансформації печінки у хворих на ХДЗП

алкогольного генезу, оскільки площа під ROC-кривою дорівнює 0,878 ( $p<0,0001$ ), 0,917 ( $p<0,0001$ ) та 0,714 ( $p=0,004$ ) відповідно (рис. 6).



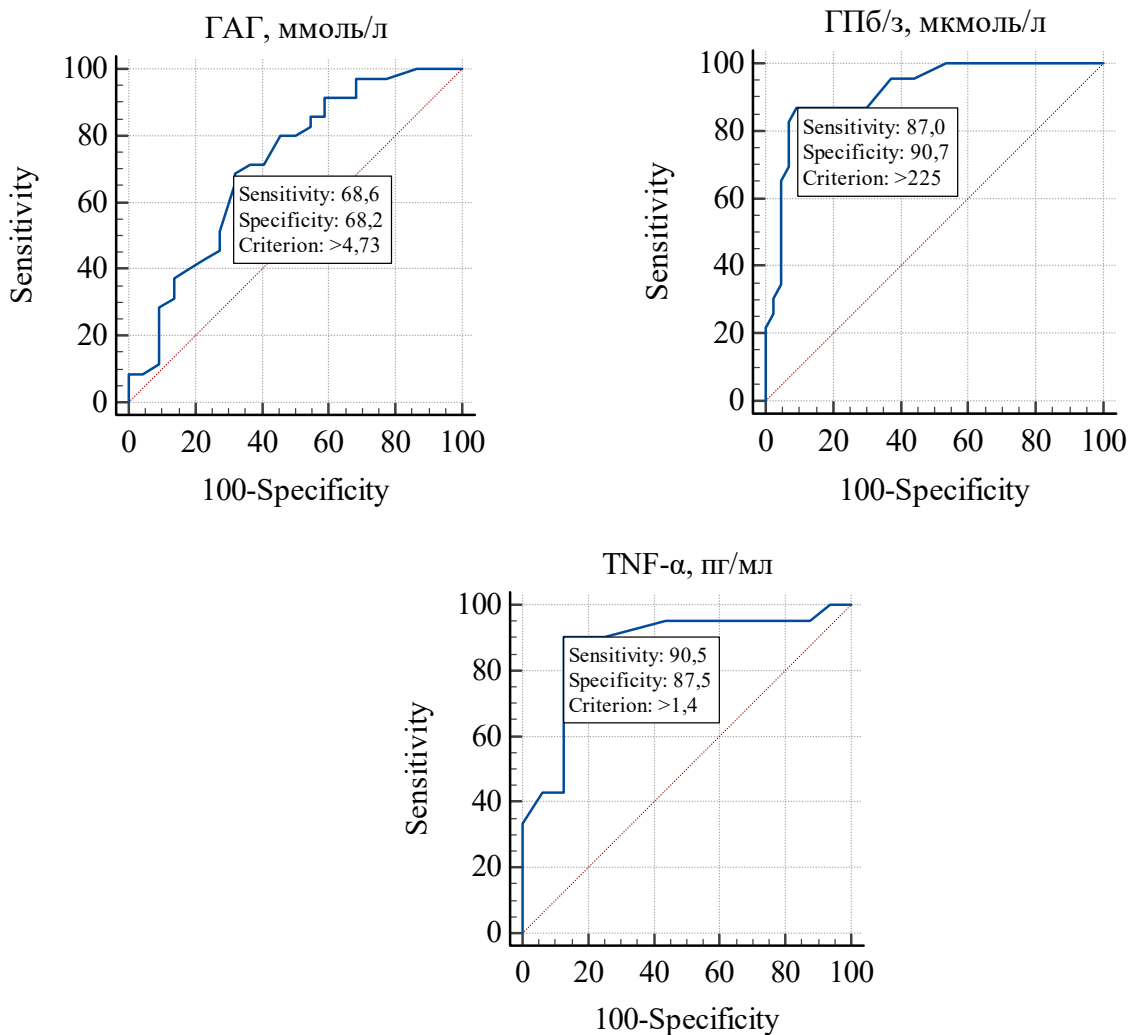
**Рівень показників запалення та фіброзу залежно від фіброзної трансформації печінки у хворих на АХП, Me (Q25; Q75)**

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=30)	АХП (n=56)	
		без фіброзу (n=9)	з фіброзом (n=47)
TNF- $\alpha$ , пг/мл	0,50 (0,10; 2,80)	1,10 (0,90; 2,20)	2,40 <sup>#</sup> * (2,20; 3,80)
ГПб/з, мкмоль/л	136,68 (131,93; 139,89)	159,78 <sup>#</sup> (140,93; 183,25)	285,04 <sup>#</sup> * (247,21; 300,12)
ГАГ, ммоль/л	3,74 (0,52; 3,06)	4,20 <sup>#</sup> (3,36; 5,35)	6,19 <sup>#</sup> * (4,43; 7,11)

Примітки: 1. <sup>#</sup> – p<0,05 – вірогідна різниця порівняно з контрольною групою; 2. \* – p<0,05 – вірогідна різниця порівняно з хворими без фіброзу печінки.

Діагностично значущими маркерами визначення прогресування розвитку фіброзу печінки у хворих на ХДЗП алкогольного генезу є рівень TNF $\alpha$  понад 1,4 пг/мл (чутливість – 90,5%, спе-

цифічність – 87,5%), ГПб/з понад 225 мкмоль/л (чутливість – 87,0%, специфічність – 90,7%, ГАГ понад 4,73 ммоль/л (чутливість – 68,6%, специфічність – 68,2%) (табл. 8).



**Рис. 6. ROC-криві TNF- $\alpha$ , ГПб/з та ГАГ для оцінки діагностичної моделі ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на АХП**

Таблиця 8

## Валідність лабораторних показників для оцінки фіброзу у хворих на АХП

Показник	TNF- $\alpha$	ГПб/з	ГАГ
Порогове значення	>1,4 пг/мл	>225 мкмоль/л	>4,73 ммоль/л
Чутливість, %	90,5	87,0	68,6
Специфічність, %	87,5	90,7	68,2
PPV, %	86,1	83,3	77,4
NPV, %	91,5	92,9	57,7
AUC (95 % ДІ)	0,878 (0,728–0,962)	0,917 (0,823–0,971)	0,714 (0,579–0,826)
p	<0,0001	<0,0001	0,004

Результати ROC-аналізу показників традиційних індексів оцінки фіброзу показали кращий результат індексу AAR при пороговому значенні

0,74, AUC 0,667 ( $p < 0,001$ ), але його валідність гірша відносно: ГПб/з, ГАГ, TNF- $\alpha$  (табл. 9).

Таблиця 9

## Валідність традиційних індексів для оцінки фіброзу у хворих на АХП

Показник	AAR	APRI	FIB-4	Forns index
Порогове значення	>0,74	>0,89	>0,90	>6,92
Чутливість, %	83,3	70,0	73,9	65,2
Специфічність, %	60,0	40,0	60,0	60,0
AUC	0,667	0,617	0,653	0,647
p	0,375	0,521	0,387	0,440

У хворих на ТГМ встановлено, що жорсткість печінки знаходиться в прямій кореляції з коефіцієнтом ІЛ-6/ІЛ-10 ( $r=0,674$ ;  $p < 0,05$ ), що в 5,9 раза ( $p < 0,05$ ) більший у хворих з фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу; рівнем СМП ( $r=0,704$ ;  $p < 0,05$ ), що в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) більший у хворих з

фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу, а також визначена зворотна кореляція з коефіцієнтом СД4+/СД8+ ( $r=-0,719$   $p < 0,05$ ), що в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) нижчий у хворих з фіброзом, ніж у хворих без фіброзу (табл. 10, рис. 7).

Таблиця 10

## Рівень біохімічних та імунологічних показників залежно від фіброзної трансформації печінки у хворих на ТГМ, Me (Q25; Q75)

Показник, од. виміру	Контрольна група (n=30)	ТГМ (n=57)	
		без фіброзу (n=17)	з фіброзом (n=40)
СД4+/СД8+	1,8 (1,65; 2,17)	2,05 (1,73; 2,80)	1,30 <sup>#</sup> * (1,03; 1,68)
ІЛ-6/ІЛ-10	0,29 (0,05; 0,38)	0,29 (0,18; 0,57)	1,70 <sup>#</sup> * (1,04; 2,31)
СМП, мг/л	531,25 418,75; 675,00)	574,17 (452,96; 669,87)	836,56 <sup>#</sup> * (778,32; 937,81)

Примітки: 1. <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  – вірогідна різниця порівняно з контрольною групою; 2. \* –  $p < 0,05$  – вірогідна різниця порівняно з хворими без фіброзу печінки.

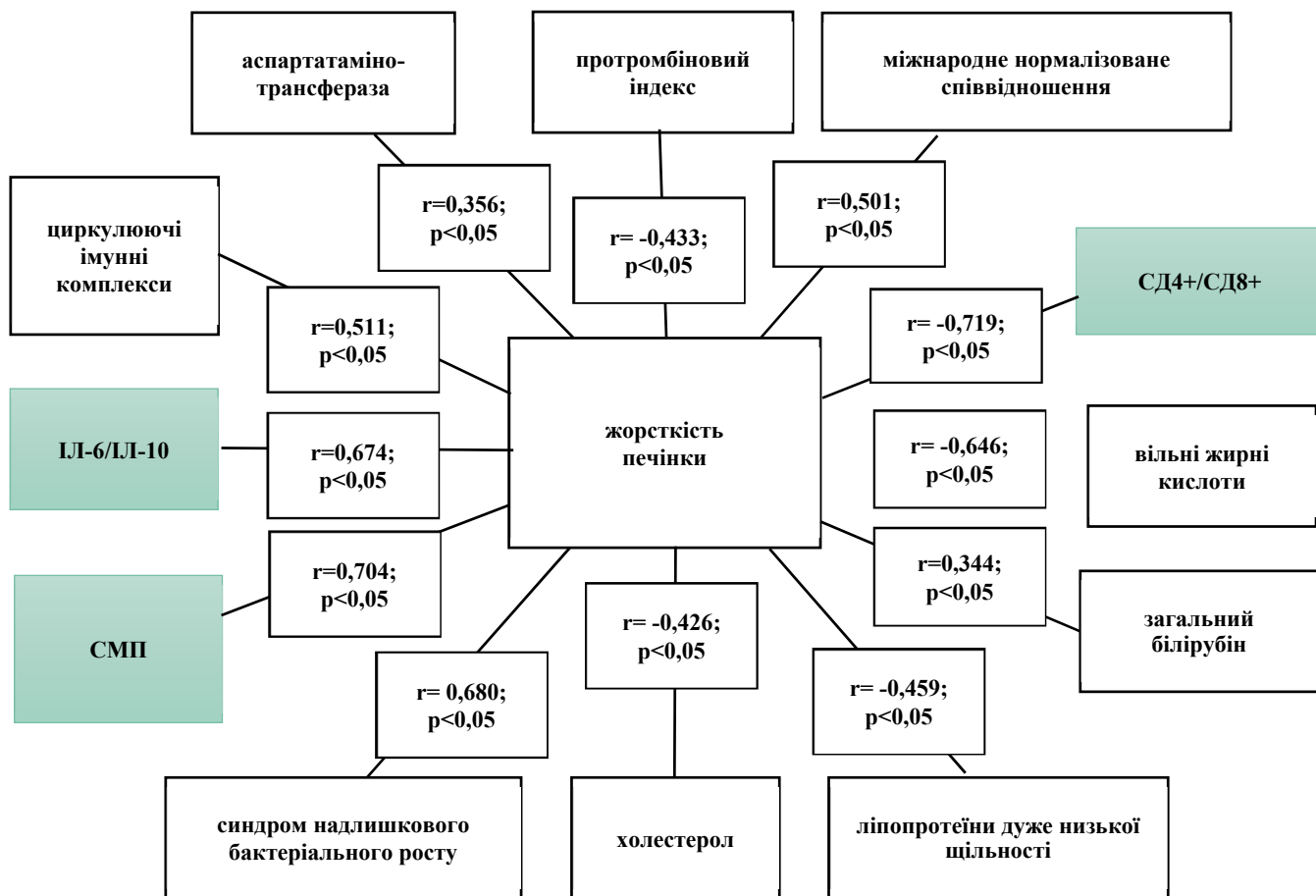


Рис. 7. Кореляційні зв'язки лабораторних показників з жорсткістю печінки (2D-3XE) у хворих на ТГМ

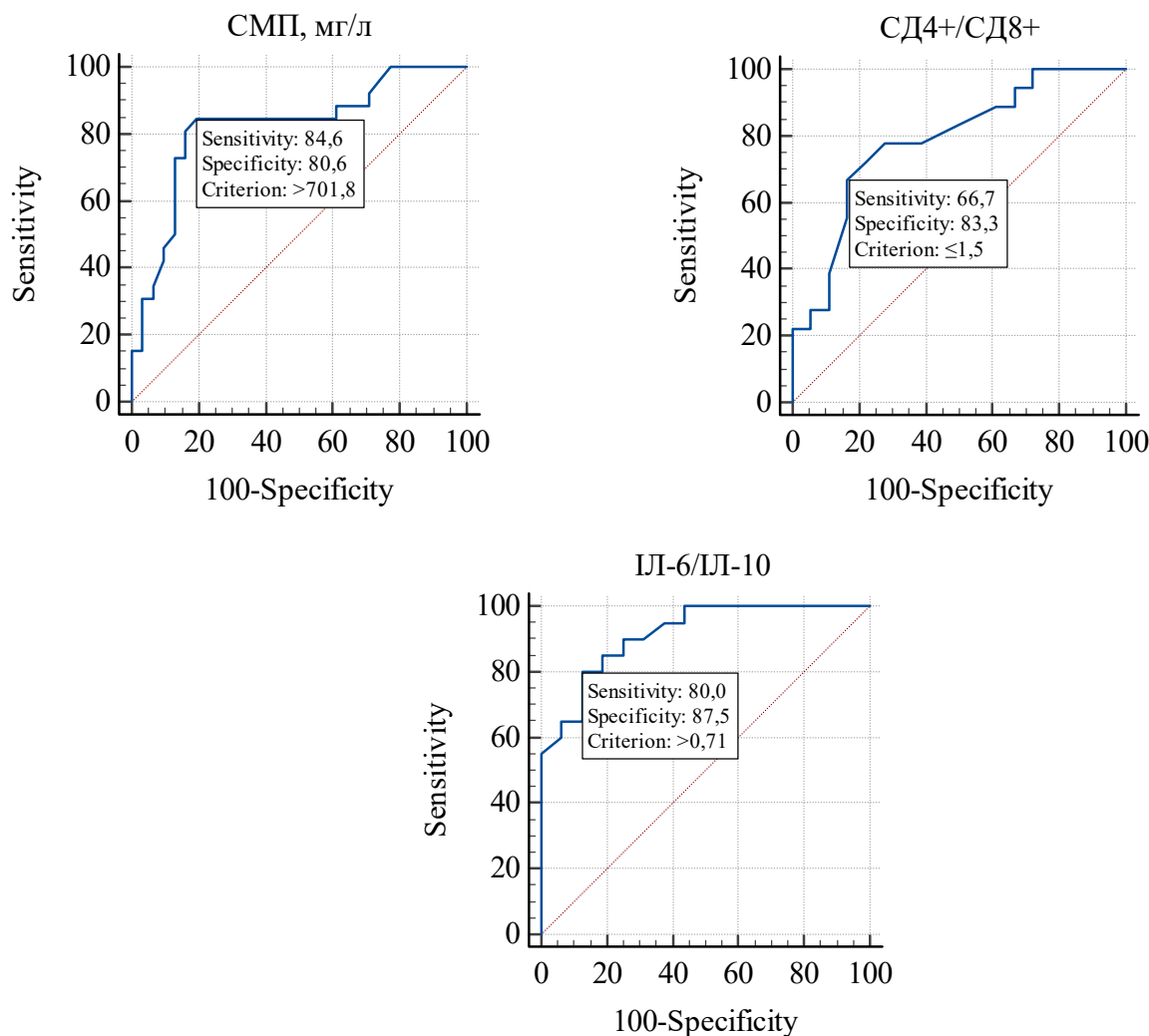
Маркерами ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на ТГМ визначені такі показники, як вміст СМП понад 701,8 мг/л (чутливість – 84,6%, специфічність – 80,6%), коефіцієнт співвідношення ІЛ-

6/ІЛ-10 вище 0,71 (чутливість – 80,0%, специфічність – 87,5%), коефіцієнт співвідношення СД4+/СД8+ нижче або дорівнює 1,5 (чутливість – 66,7%, специфічність – 83,3%) (табл. 11, рис. 8).

Таблиця 11

**Валідність лабораторних показників для оцінки прогресування фіброзу у хворих на ТГМ**

Показник	СД4+/СД8+	ІЛ-6/ІЛ-10	СМП
Порогове значення	≤1,5	>0,71	>701,8 мг/л
Чутливість, %	66,7	80,0	84,6
Специфічність, %	83,3	87,5	80,6
PPV, %	80,0	88,9	78,6
NPV, %	71,4	77,7	86,2
AUC (95 % ДІ)	0,785 (0,617-0,904)	0,916 (0,774-0,982)	0,815 (0,690-0,906)
p	0,0002	<0,0001	<0,0001



**Рис. 8.** ROC-криві СМП, коефіцієнтів співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 та СД4+/СД8+ для оцінки діагностичної моделі фіброзу печінки у хворих на ТГМ

Проведення ROC-аналізу дозволило встановити високу якість діагностичної моделі коефіцієнта співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 та СМП для оцінки ризику розвитку фіброзної трансформації печінки у хворих на ТГМ, оскільки площа під ROC-кривою дорівнювала 0,916 ( $p < 0,0001$ ) та 0,815 ( $p < 0,0001$ ), а також для коефіцієнта співвідношення СД4+/СД8+ – площа під ROC-кривою становить 0,785 ( $p = 0,0002$ ).

ROC-аналіз показників традиційних індексів оцінки фіброзу показав, що кращий результат має індекс Forns при пороговому значенні  $> 8,11$ , AUC 0,687 ( $p < 0,001$ ), але його валідність гірша відносно індексів СД4+/СД8+, ІЛ-6/ІЛ-10, СМП (табл. 12).

НАЖХП є печінковим проявом мульти-системного розладу, неоднорідного за своїми основними причинами, проявами, перебігом і результатами. Враховуючи складну патофізіологію цього захворювання, розвиток фіброзу,

малоймовірно, що стане доступним єдиний діагностичний тест, тому для визначення НАЖХП потрібно продовжити розробку нових діагностичних критеріїв [19]. Ми проводили дослідження нових малоінвазивних (сироватка крові) маркерів фіброзу.

В обстежених пацієнтів з НАЖХП рівень НОМА-IR понад 6,4 ум.од., рівень TNF $\alpha$ /ІЛ-10 понад 0,77 ум. од., вміст  $\alpha$ 1-кислого глікопептиду понад 0,43 г/л показали найкращі прямі кореляційні зв'язки з жорсткістю печінки ( $r = 0,710$ ,  $r = 0,637$ ,  $r = 0,693$ ) відповідно. Вважається, що підвищений рівень TNF- $\alpha$  впродовж тривалого часу пригнічує активність Т-хелперів 1 типу, а отже й клітинну імунну відповідь. З одного боку, TNF- $\alpha$  є необхідним для проліферації гепатоцитів і запобігання їхньому апоптозу при регенерації печінки, з іншого – є медіатором гепатотоксичності при бактеріальних, вірусних і токсичних впливах. До того ж ступінь підвищення вмісту

TNF- $\alpha$  в сироватці крові корелює з тяжкістю захворювання [11]. Недавні дані показали, що молекулярні медіатори імунної відповіді, такі як TNF-альфа, ІЛ-1бета і ІЛ-6, викликають гостре й хронічне ушкодження печінки при НАЖХП та АХП [11, 12]. Індекс НОМА-IR підтвержує, що при НАЖХП провідним у патогенезі є метаболічний синдром з інсулінорезистентністю. У нашому дослідженні ми отримали статистично значуще підвищення  $\alpha$ 1-кислого глікопептиду в сироватці крові саме в пацієнтів з НАЖХП, що підтверджується даними про порушення процесів глікозилування. Раніше були проведені дослідження з визначення  $\alpha$ 1-кислого

глікопептиду як біомаркера цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Zhang D. et al. показали статистично значущі більш високі розгалуження гліканів, сіалування та фукозування глікопептиду в зразках пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) та цирозом печінки порівняно з контрольною групою [20]. Деякі інші дослідження показали високий вміст цього показника в пацієнтів з НАСГ та гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) порівняно зі здоровими особами, проте чутливість та специфічність були занадто низькими [21].

Таблиця 12

**Валідність традиційних індексів для оцінки прогресування фіброзу у хворих на ТГМ**

Показник	AAR	APRI	FIB-4	Forns index
Порогове значення	>0,81	>0,20	>1,39	>8,11
Чутливість, %	50,0	90,0	60,0	90,0
Специфічність, %	83,3	33,3	83,3	50,0
AUC	0,550	0,550	0,650	0,687
p	0,532	0,764	0,317	0,262

Таким чином, визначення цього глікану може мати значення при використанні цього білка як біомаркера для НАЖХП. Зіставлення показників чутливості та специфічності традиційних маркерів фіброзу та отриманих у нашому дослідженні показало, що НОМА-IR, рівень TNF $\alpha$ /ІЛ-10, вміст  $\alpha$ 1-кислого глікопептиду є більш чутливими, специфічними, показовими маркерами для визначення групи ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на НАЖХП.

В обстежених пацієнтів з ХГС високий рівень кореляційних зв'язків отримали ІЛ-6, CD4+ лімфоцити, коефіцієнт ГПб/з/ГПв та вміст ФЛ. Вважається, що провідна роль в елімінації вірусу гепатиту С належить Т-клітинному імунітету. Велике значення в підтримці патологічного процесу має недостатність CD4+ лімфоцитів (хелперів) та дисбаланс цитокінів [10, 22]. Доведено, що активна роль у розвитку та прогресуванні ХГС належить прозапальним цитокінам, серед яких ІЛ-6. Рівень ІЛ-6 у сироватці крові прямо пропорційний їх концентрації в печінці, який показує активність її запалення [10, 22, 23]. У нашій роботі встановлено, що рівень CD4+ менше або дорівнює 32%, рівень ІЛ-6 понад 5,2 пг/мл є значущими маркерами для визначення групи ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на ХГС. Виявлені зміни в пацієнтів на ХГС

супроводжувались підвищенням вмістом ФЛ у сироватці крові, на нашу думку, це компенсаторна реакція, яка допомагає у відновленні частково зруйнованих мембран гепатоцитів. Коефіцієнт ГПб/з/ГПв показує, що у хворих на ХГС фіброгенез переважає фіброліз печінки. Зіставлення показників чутливості та специфічності традиційних маркерів фіброзу та отриманих у нашому дослідженні показало, що рівень ІЛ-6, CD4+ лімфоцити, коефіцієнта ГПб/з/ГПв та ФЛ є більш чутливими, специфічними, показовими маркерами для визначення групи ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на ХГС.

Для пацієнтів АХП високий рівень прямих кореляційних зв'язків отримали показник TNF $\alpha$  понад 1,4 пг/мл, вміст ГПб/з понад 225 мкмоль/л та вміст ГАГ понад 4,73 ммоль/л. Це зрозуміло, оскільки ГПб/з та ГАГ є прямими маркерами фіброзу печінки, а цитокін TNF $\alpha$  – прозапальний, що підтверджує активний фіброгенез у результаті запальної реакції на зловживання алкоголю. Зіставлення показників чутливості та специфічності традиційних маркерів фіброзу та отриманих у нашому дослідженні показало, що TNF $\alpha$ , вміст ГПб/з та ГАГ є більш чутливими, специфічними, показовими маркерами для визначення групи ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на АХП.



Для пацієнтів ТГМ високий рівень прямих кореляційних зв'язків отримали коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-10 та СМП, зворотній СД4+/СД8+.

Баланс між прозапальними ІЛ-6 та проти-запальним ІЛ-10 цитокінами порушується на користь перших, що перешкоджає контролю над запаленням і фіброгенезу. Ще однією особливістю пацієнтів з ТМГ був підвищений вміст СМП у сироватці крові, токсичних молекул, які надходять у кровотік з вогнищ запалення та ушкодження, а також утворюються в результаті оксидативного стресу та активації процесів протеолізу. У результаті катаболізму білків утворюються ендотоксини – СМП з молекулярною масою від 500 до 2000 кДа. При цьому СМП діють як вторинні ендотоксини, роблячи свій внесок у пошкодження мембран клітин, ці речовини є фізіологічно активними молекулами з токсичними властивостями, які призводять до стану ендогенної інтоксикації. Крім того, зворотна кореляція з коефіцієнтом СД4+/СД8+ свідчить, що збільшення активності СД8+ клітин та зниження СД4+ допомоги активує фіброгенез. Зіставлення показників чутливості та специфічності традиційних маркерів фіброзу та отриманих у нашому дослідженні показало, що коефіцієнти ІЛ-6/ІЛ-10, СМП та СД4+/СД8+ є більш чутливими, специфічними, показовими маркерами для визначення групи ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на ТГМ.

#### ВИСНОВКИ

1. Новими маркерами малоінвазивної діагностики ризику прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирова хвороба печінки є рівень НОМА-ІР, TNF $\alpha$ /ІЛ-10 та вміст  $\alpha$ 1-кислого глікопептиду, які краще за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR.

2. Новими маркерами малоінвазивної діагностики ризику прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит, асоційований з вірусом С, є коефіцієнт співвідношення ГПб/з/ГПв, вміст ФЛ, рівень ІЛ-6, СД4+, які краще за якістю

діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR.

3. Новими маркерами малоінвазивної діагностики ризику прогресування фіброзу печінки у хворих на алкогольну хворобу печінки є рівень TNF $\alpha$ , вміст ГПб/з та ГАГ, які краще за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR.

4. Новими маркерами малоінвазивної діагностики ризику прогресування фіброзу печінки у хворих на токсичний гепатит медикаментозного генезу є такі показники, як вміст СМП, коефіцієнт співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 та СД4+/СД8+, які краще за якістю діагностичної моделі, ніж традиційні Forns index, APRI, FIB-4, AAR.

#### Внески авторів:

Степанов Ю.М. – концептуалізація, адміністрування проекту;

Діденко В.І. – ведення, методологія, написання – рецензування та редагування, перевірка;

Кленіна І.А. – дослідження, ресурси, написання – початковий проєкт, візуалізація;

Татарчук О.М. – дослідження, ресурси, написання – початковий проєкт, візуалізація;

Петішко О.П. – програмне забезпечення, формальний аналіз.

**Фінансування.** Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідних робіт: «Вивчити особливості формування і прогресування стеатозу та фіброзу в пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки залежно від етіологічних факторів» (номер держреєстрації 0115U007179); «Вивчити клініко-біохімічні та структурні особливості формування стеатозу та фіброзу у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки» (номер держреєстрації 0118U001834). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

1. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, Golabi P, Mishra A, Rafiq N, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020;69(3):564-8. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318813>

2. Petta S, Ting J, Saragoni S, Degli Esposti L, Shrey S, Petroni ML, et al. Healthcare resource utilization and costs of nonalcoholic steatohepatitis patients with advanced liver disease in Italy. *Nutrition, metabolism, and*

*cardiovascular diseases*. 2020;30(6):1014-22.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.02.016>

3. Durazzo M, Ponzio E, Bonetto S, Fagoonee S, Pellicano R. Liver diseases in the elderly. *Minerva medica*. 2019;110(1):35-51.

doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.18.05858-5>

4. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol*. 2019;70:151-71.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>



5. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *Journal of hepatology*. 2018;69(3):718-35.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.011>
6. Park SH, Plank LD, Suk KT, Park YE, Lee J, Choi JH, et al. Trends in the prevalence of chronic liver disease in the Korean adult population, 1998-2017. *Clinical and molecular hepatology*. 2020;26(2):209-15.  
doi: <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.0065>
7. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *Journal of hepatology*. 2019;70(1):151-71.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
8. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2020;72(5):1605-16.  
doi: <https://doi.org/10.1002/hep.31173>
9. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020;9(4):875.  
doi: <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
10. Stepanov Y, Didenko V, Konenko I, Tatarchuk O, Petishko O. [The characteristics of immune status and carbohydrate metabolism at different stages of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis]. *Gastroenterology*. 2021;54(1):18-23. Ukrainian.  
doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.1.2020.199137>
11. Niederreiter L, Til H. Cytokines and fatty liver diseases. *Liver Research*. 2018;2(1):14-20.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.livres.2018.03.003>
12. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Aluà A, Morillas RM, et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):1138-45.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.048>
13. Stepanov YM, Didenko VI, Konenko IS, Yahmur VB, Petishko OP. [Method for diagnosing hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. Patent 136479 Ukraina: A61B8/00, A61B8/12. №u201900966, 30.01.2019. 27.08.2019. Ukrainian.
14. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care for alcoholic hepatitis. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated November 6, 2014 No. 826]. (2014). Ukrainian.
15. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;17(1):14.  
doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>
16. Zayadeen AR, Hijazeen S, Smadi M, Fayyad L, Halasa M, AlQusous S. et al. Comparing shear wave elastography with liver biopsy in the assessment of liver fibrosis at King Hussein Medical Center. *Egypt Liver Journal*. 2022;12(24). doi: <https://doi.org/10.1186/s43066-022-00186-z>
17. Stepanov YuM, Didenko VI, Konenko IS, Kle-nina IA, Yagmur VB, Petishko OP. [Role of biochemical and hemodynamic indicators in assessing the progression of liver fibrosis of various origins]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2019;5:5-13. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-5-5>
18. Strakhova OP, Androsov OI. [Statistical methods of processing the results of medical and biological research: educational and methodological manual]. Ryzhova OA, editor. Lviv: Vydavets Marchenko T.V.; 2021. Ukrainian.
19. Zviahintseva TD, Chernobai AI. [Metabolically associated fatty liver disease: focus on metabolic disorders and their correction]. *Zdorovia Ukrainy*. 2021;4(62). Ukrainian.
20. Zhang D, Huang J, Luo D, Feng X; Liu Y, Liu Y. Glycosylation change of alpha1-acid glycoprotein as a serum biomarker for hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Biomark Med*. 2017;11(15):423-30.  
doi: <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0284>
21. Tanabe K, Kitagawa K, Kojima N, Iijima S. Multifucosylated alpha-1-acid glycoprotein as a novel marker for hepatocellular carcinoma. *J Proteome Res*. 2016;15(9):2935-44.  
doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21242>
22. Hastings KL, Green MD, Gao B, Ganey PE, Roth RA, Bursleson GR. Beyond metabolism: role of the immune system in hepatic toxicity. *Int J Toxicol*. 2020;39(2):151-64.  
doi: <https://doi.org/10.1177/109158181989839914>
23. Tatarchuk OM, Didenko VI, Melanich SL, Kudryavtseva VYe. [Immunological reactivity in patients with chronic diffuse liver diseases]. *Hastroenterolohiia*. 2018;52(4):222-6. Ukrainian.  
doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154142>

Стаття надійшла до редакції  
01.06.2022

