

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.345-008.87:616.36-003.826:616.91/98
DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.67.8>

Сірчак Єлизавета Степанівна,
доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
sirchakliza777@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>
м. Ужгород, України

Лукач Маріана Михайлівна,
асистент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
lukachmariana22@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6608-0264>
м. Ужгород, України

Данканич Євгенія Омелянівна,
доктор філософії,
доцент кафедри мікробіології, вірусології з курсом інфекційних хвороб
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
janedank@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7304-5945>
м. Ужгород, України

Коваль Валентина Юрївна,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
cawal.valya@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0001-8423-9534>
м. Ужгород, України

Чобей Степан Михайлович,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри хірургічних хвороб
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
dr.chobey@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1231-8169>
м. Ужгород, України

Зміни мікробіоценозу товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при TORCH-інфекції

Вступ. Результати останніх досліджень пов'язують формування метаболічних порушень в організмі, в тому числі і неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), із порушенням у мікробіоценозі кишечника, що особливо актуально при наявності інфекції TORCH-групи у даних пацієнтів.

Мета дослідження: дослідити особливості зміни кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на НАЖХП, інфікованих TORCH-інфекцією.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 72 хворих на НАЖХП. Хворих розподілено на дві групи: в I групу увійшли хворих на НАЖХП, у яких виявлено антитіла класу IgG до інфекцій TORCH групи (n=40); II групу склали пацієнти на НАЖХП, у яких тест виявився негативний щодо інфекцій TORCH групи (n=32). Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження, а також визначення кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів біохімічного аналізу крові вказує на більш виражені прояви цитолітичного, холестатичного синдромів у хворих на НАЖХП, інфікованих збудниками TORCH-групи. Результати антропометричного дослідження вказують на порушення індексу маси тіла (ІМТ) у переважної більшості обстежених пацієнтів на НАЖХП обох груп. При цьому, у хворих з НАЖХП, що інфіковані збудниками TORCH-групи, частіше діагностовано надмірна вага тіла, тоді як

у пацієнтів II групи – ожиріння I та II ступенів. При аналізі ступеня тяжкості дисбіотичних змін у хворих I групи діагностували переважно дисбіоз – II і III ступенів (у 47, % і у 30,0 % хворих відповідно), а також дисбіоз IV ступеня встановлено у 7,5 % пацієнтів, тоді як у пацієнтів II групи встановлено переважно дисбіоз II та I ступенів.

Висновки. 1. У хворих на НАЖХП, що інфіковані збудниками TORCH-групи встановлено переважно дисбіоз II та III ступенів – у 47,5 % та 30,0 % обстежених відповідно. 2. Встановлено пряма залежність зв'язок між вираженістю холестатичного та цитолітичного синдрому та дисбіозом II ступеня у хворих НАЖХП, інфікованих збудниками TORCH-групи ($r=0,86$; $p<0,01$ та $r=0,74$; $p<0,05$ відповідно).

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, TORCH інфекція, дисбіоз товстої кишки.

Sirchak Yelyzaveta Stepanivna, Doctor of Sci (Med), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, sirchakliza777@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>, Uzhhorod, Ukraine

Lukach Mariana Michaylivna, PhD student of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, lukachmariana22@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6608-0264>, Uzhhorod, Ukraine

Dankanich Yevgeniya Omelyanivna, PhD of Sci (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department of microbiology, virology with a course of infectious diseases, Medical Faculty, Uzhhorod National University, janedank@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7304-5945>, Uzhhorod, Ukraine

Koval Valentina Yuriyivna, PhD of Sci (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, cowal.valya@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-8423-9534>, Uzhhorod, Ukraine

Chobey Stepan Michailovich, Doctor of Sci (Med), Professor, Professor of Department of Surgical Diseases, Medical Faculty, Uzhhorod National University, dr.chobey@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1231-8169>, Uzhhorod, Ukraine

Changes in the colon microbiocenosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease with TORCH infection

Introduction. The results of recent studies investigate the relationship between the formation of metabolic disorders in the body, including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and the intestinal microbiocenosis disorder, especially in patients with TORCH infection.

The purpose of the study: to investigate the peculiarities of changes in the quantitative and qualitative composition of the colon microflora in patients with NAFLD infected with TORCH infection.

Object and research methods. There were examined 72 patients with NAFLD. The patients were divided into two groups: the first group was included the patients with NAFLD who have detected antibodies of the IgG class to TORCH infections group ($n=40$); The II group was consisted of patients on NAFLD, who has had the test negative for infections of the TORCH group ($n=32$). All examined patients were undertaken general clinical examinations, as well as determination of the state of the quantitative and qualitative composition of the colon microflora.

Research results and their discussion. Analysis results of biochemical blood analysis shows strongly marked detection of syndromes of cytolysis and cholestasis in NAFLD patients infected with pathogens of the TORCH group. The results of the anthropometric study indicate an inaccurate measure of the body mass index (BMI) in the vast majority of examined patients with NAFLD of both groups. At the same time, excess body weight is diagnosed more often in patients with NAFLD infected with pathogens of the TORCH group, while obesity of Class I and II is identified in patients of the II group. Analyzing the degree of severity of dysbiotic changes in patients of the I group the degree of dysbiosis (Ddys) II and III was diagnosed mainly in 47.% and in 30.0% of patients accordingly and dysbiosis of the IV degree was determined in 7.5% of patients, while in the II group patients dysbiosis of the II and I degrees mainly

Conclusions. 1. Mainly dysbiosis of the II and III degrees was determined in NAFLD patients infected with pathogens of the TORCH group 47.5% and 30.0% of the examined respectively. 2. A direct dependancy between the severity of cholestatic and cytolytic syndromes and dysbiosis of the II degree in patients with NAFLD infected with pathogens of the TORCH group ($r=0,86$; $p<0.01$ and $r=0,74$; $p<0,05$ respectively) was identified.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, TORCH-infection, colon dysbiosis.

На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та метаболічного синдрому. Деякі автори пропонують вважати НАЖХП однією із складових метаболічного синдрому, розглядаючи її як печінковий прояв метаболічного синдрому [1]. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% від маси печінки при відсутності токсичної дії алкоголю [2]. НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [3].

Результати останніх досліджень пов'язують формування метаболічних порушень в організмі, в тому числі і НАЖХП, із порушенням у мікробіоценозі кишечника. Посилене надходження вільних жирних кислот у печінку внаслідок дії різних екзо- та ендогенних чинників разом із зміненою активністю кишкового мікробіому призводить до накопичення тригліцеридів і «токсичних» рівнів вільних жирних кислот, вільного холестерину та інших ліпідних метаболітів, які викликають дисфункцію мітохондрій, оксидативний стрес, утворення активних форм кисню та стрес ендоплазматичного ретикула з формуванням запалення та фіброзу печінки [4, 5].

TORCH-інфекції мають здатність реплікуватись у всіх клітинах організму (в ендотелії, епітеліальних і нервових клітинах, лейкоцитах, моноцитах, фібробластах і макрофагах). Слід зазначити, що ці «делікатні» інфекції можуть роками, а інколи й десятиліттями, персистувати в організмі людини, не виявляючи жодних специфічних ознак, провокуючи ураження органів і систем організму, які можуть бути діагностовані лише під час звернення за медичною допомогою з приводу іншого захворювання або випадково. При цьому, порушення імунологічного статусу, зміну з боку нервової системи, а також підвищена активність печінкових ферментів може бути пов'язано із персистуванням в організмі інфекцій TORCH-групи (Т – Toxoplasmosis; О – Other (сифіліс, туберкульоз, хламідіоз, лістеріоз, уреа- і мікоплазмоз, вірусний гепатит А, В, папіломавірусна інфекція, ВІЛ-інфекція, *Helicobacter pylori* (Hр) та багато інших); R – Rubella; С – Cytomegalovirus; Н – Herpes simplex virus) [6].

Кишкова мікрофлора має величезний метаболічний потенціал і здійснює сотні біохімічних процесів в організмі, в тому числі відповідає і за імунний захист організму. У підтримці гомеостазу кишкова мікрофлора не поступається жодному життєво важливому органу в організмі [7]. Отже, дослідження особливостей змін мікробіоценозу кишечника у хворих на НАЖХП, інфікованих TORCH-групи є актуальним питанням у даного контингенту пацієнтів.

Мета дослідження: дослідити особливості зміни кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на НАЖХП, інфікованих TORCH-інфекцією.

Об'єкт і методи дослідження. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» (гастроентерологічне, хірургічне відділення КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР, хворі, які проходили планове обстеження в Комунальному некомерційному підприємстві «Ужгородський міський пологовий будинок» Ужгородської міської ради, а також знаходились на амбулаторно-диспансерному спостереженні у сімейного лікаря по місцю проживання) за 2019-2022 рр. обстежено 72 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП). Середній вік складав $50,9 \pm 6,2$ роки.

В контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб жіночої статі. Середній вік складав $48,8 \pm 5,3$ років. Серед них чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік складав $47,6 \pm 5,8$ років.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України.

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання (виключення зловживання алкоголем). При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу обвід талії, а також розраховували індекс маси

тіла (ІМТ). Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хворих розподілили залежно від показника ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше відповідало вираженому дефіциту маси тіла; 16,0-18,5 – недостатній масі тіла; 18,0-24,9 – нормальної масі; 25,0-29,9 – надмірній масі; 30,0-34,9 – ожирінню I ступені; 35,0-39,9 – ожирінню II ступені; 40,0 і більше – ожирінню III ступеню (морбідне ожиріння). Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. В сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження.

Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. В сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубіну (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ) гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ)), показників ліпідного та вуглеводного обміну.

У обстежених хворих за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) визначено рівні антитіл класу IgM та IgG до інфекцій TORCH групи (до **краснухи, до герпесу 1/2 типу, до токсоплазми, до цитомегаловірусу**), а також методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) проводили якісне визначення вище наведених інфекцій. Проведено визначення вірусів гепатитів В і С (при їх позитивних результатах пацієнтів виключали із даного дослідження).

Хворих розподілено на дві групи: в I групу ввійшли хворих на НАЖХП, у яких виявлено антитіла класу IgG до інфекцій TORCH групи (n=40); II групу склали пацієнти на НАЖХП, у яких тест виявився негативний щодо інфекцій TORCH групи (n=32).

Діагноз НАЖХП встановили згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [3]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів: NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест.

Дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки (ТК) до та після лікування проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} - 10^{-9}) фекалій на стандартний набір селективних і диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних і анаеробних мікроорганізмів. Ступінь дисбіозу товстої кишки (ТК) оцінювали за класифікацією Куваєвої І. Б., Ладодо К. С. (1991 р.).

Аналіз і обробка результатів обстежених хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів біохімічного аналізу крові вказує на більш виражені прояви цитолітичного, холестатичного синдромів у хворих на НАЖХП, інфікованих збудниками TORCH-групи – табл. 1.

Показники функціонального стану печінки в обстежених

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=20)	I група (n=40)	II група (n=32)
АЛТ, ОД/л	21,4±0,7	145,6±3,5**,+	118,6±1,7**
АСТ, ОД/л	22,2±1,3	78,7±2,1**,+	52,2±1,4*
ЗБ, ммоль/л	13,1±0,7	32,9±0,9*	26,9±1,2*
ЛФ, ммоль/л	73,4±2,1	142,9±2,8**,+	117,8±2,5*
ГГТ, ОД/л	34,4±1,8	87,5±2,3**,+	61,0±1,5*

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих I та II групи статистично достовірна: + – $p < 0,05$.

Таблиця 2

Розподіл обстежених хворих на НАЖХП залежно від показника ІМТ

Показник	Обстежені хворі на НАЖХП	
	I група (n=40)	II група (n=32)
Нормальна вага (ІМТ: 18,0 – 24,9)	10,0 %**	3,1 %
Надмірна вага (ІМТ: 25,0 – 29,9)	42,5 %**	18,7 %
Ожиріння I ст. (ІМТ: 30,0 – 34,9)	25,0 %	37,5 %*
Ожиріння II ст. (ІМТ: 35,0 – 39,9)	20,0 %	31,2 %*
Ожиріння III ст. (ІМТ: 40,0 і більше)	2,5 %	9,5 %**

Примітка: різниця між показниками у хворих I та II групи статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Результати антропометричного дослідження вказують на порушення ІМТ у переважній більшості обстежених пацієнтів на НАЖХП обох груп (табл. 2).

При цьому, у хворих з НАЖХП, що інфіковані збудниками TORCH-групи, частіше діагностовано надмірна вага тіла, тоді як у пацієнтів II групи – ожиріння I та II ступенів.

Оцінка мікробного складу фекалій у обстежених хворих на НАЖХП вказує на виражені змінами в кількісному і якісному складі мікрофлори товстої кишки обох досліджуваних груп. У всіх пацієнтів встановлено зниження рівня кількості анаеробної флори: біфідобактерій нижче 10^7 , а також лактобактерій нижче 10^6 , що супроводжувалось підвищенням кількості представників патогенної мікрофлори у товстій кишці (таблиця 3).

У пацієнтів I групи (хворі на НАЖХП, інфіковані збудниками TORCH-групи) встановлено більш виражене зменшення *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, що відповідно супроводжувалось більш значним збільшенням кількості *Proteus*, *Clostridium*, *Klebsiella* та *Candida*.

При аналізі ступеня тяжкості дисбіотичних змін у хворих I групи діагностували переважно дисбіоз – II і III ступенів (у 47, % і у 30,0 % хворих відповідно), а також дисбіоз IV ступеня встановлено у 7,5 % пацієнтів, тоді як у пацієнтів II групи встановлено переважно дисбіоз II та I ступенів – рис. 1.

Отже, персистенція збудників TORCH-групи у хворих на НАЖХП сприяє більш вираженим змінам у кількісному та якісному складі мікрофлори товстої

кишки. Також у пацієнтів на фоні TORCH-інфекції діагностовано більш виражені прояви цитолітичного, холестатичного синдромів у обстежених хворих на НАЖХП. При цьому, встановлено прямий кореляційний зв'язок між вираженістю холестатичного та цитолітичного синдромів та дисбіозом II ступеня ($r = 0,86$; $p < 0,01$ та $r = 0,74$; $p < 0,05$ відповідно) у пацієнтів переважно I групи.

Обговорення отриманих результатів. Все більше досліджень спрямовано на визначення основних патогенетичних механізмів ураження різних органів і систем при метаболічно індукованих захворюваннях. Такі хвороби цивілізації, як ураження серцево-судинної системи, цукровий діабет 2 тпу, метаболічно асоційоване ураження печінки (НАЖХП) – є неінфекційною епідемією XXI століття. Також визначається і зростання хронічних інфекцій, такі як TORCH-інфекції, що сприяють ураженню різних органів і систем, в тому числі і органів травлення, призводячи до стійкої гіпербілірубемії та підвищення активності печінкових трансаміназ. Персистенція цитомегаловірусної інфекції, токсоплазмозу асоціюється з ураженням печінки, жовчновидільних шляхів, що часто клінічно проявляється жовтяницею, гіпербілірубемією [8]. Отримані нами результати також вказують на більш виражені ознаки цитолітичного та холестатичного синдромів у пацієнтів на НАЖХП, інфікованих збудниками TORCH групи. У пацієнтів на НАЖХП, що інфіковані збудниками з групи TORCH-інфекцій при дослідженні кількісного і якіс-

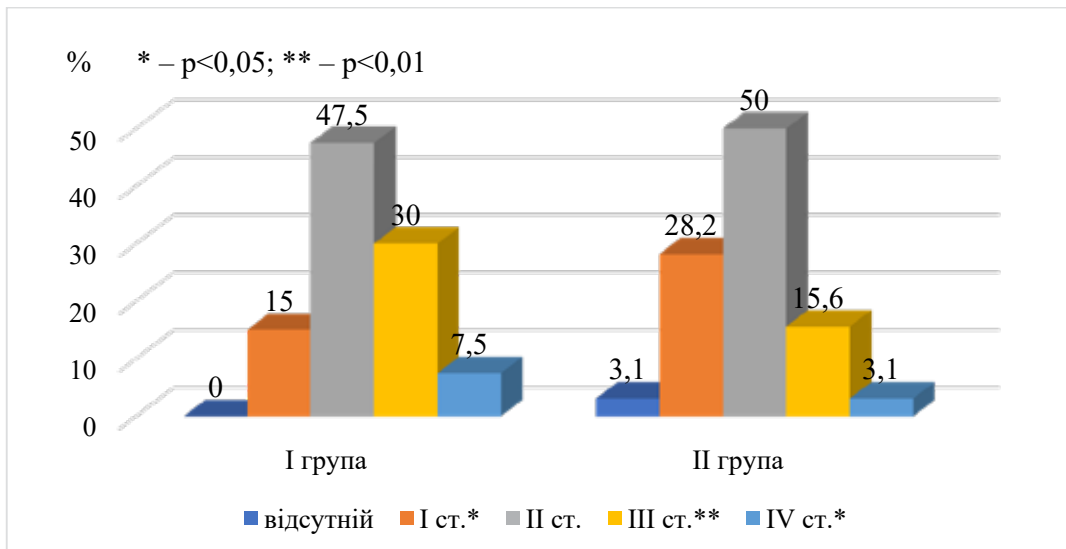


Рис. 1. Ступені важкості дисбіозу товстої кишки у обстежених

Таблиця 3

Зміна кількісного та якісного склад мікрофлори товстої кишки у обстежених

Показник	Обстежені хворі (n=72)	
	I група (n=40)	I група (n=32)
<i>Bifidobacterium</i>:	Контрольна група 100,0% (8,56±0,14)	
частота (%)	72,5**	84,4*,+
Ig КОЕ/г	6,11±0,15**	7,21±0,15**,+
<i>Lactobacillus</i>:	Контрольна група 100,0% (6,77±0,14)	
частота (%)	70,0**	87,5*,+
Ig КОЕ/г	5,02±0,11**	5,89±0,14*,+
<i>Escherichia</i>:	Контрольна група 100,0% (8,03±0,07)	
частота (%)	80,0**	93,8+
Ig КОЕ/г	6,12±0,17**	6,89±0,09**,+
<i>Enterococcus</i>:	Контрольна група 100,0% (7,78±0,16)	
частота (%)	50,0**	75,0**,+
Ig КОЕ/г	5,67±0,10**	6,18±0,15**,+
<i>Enterobacter</i>:	Контрольна група 25,0% (1,17±0,08)	
частота (%)	42,5*,+	31,3
Ig КОЕ/г	3,27±0,16**	2,78±0,25*,+
<i>Citrobacter</i>:	Контрольна група 45,0% (1,48±0,09)	
частота (%)	27,5*	43,8+
Ig КОЕ/г	2,86±0,09*,+	2,13±0,10*
<i>Staphylococcus</i>:	Контрольна група 35,0% (3,56±0,15)	
частота (%)	55,0**,+	40,6
Ig КОЕ/г	5,01±0,17**	4,58±0,12*
<i>Klebsiella</i>:	Контрольна група 20,0% (1,18±0,07)	
частота (%)	52,5**,++	34,4*
Ig КОЕ/г	3,80±0,27**,+	2,99±0,27**
<i>Clostridium</i>:	Контрольна група 15,0% (4,07±0,11)	
частота (%)	45,0**,++	25,0*
Ig КОЕ/г	5,56±0,07**,+	5,09±0,11*
<i>Proteus</i>:	Контрольна група 10,0% (0,38±0,06)	
частота (%)	40,6**,++	21,9*
Ig КОЕ/г	2,26±0,17**,+	1,89±0,21**
<i>Candida</i>:	Контрольна група 10,0% (3,01±0,06)	
частота (%)	25,0**,+	15,6
Ig КОЕ/г	4,89±0,15**,+	3,75±0,16*

Примітка: відмінності між показниками у контрольній групі та обстеженими пацієнтами достовірні: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; різниця між показниками у обстежених хворих I та II груп достовірна: + -p < 0,05; ++ – p < 0,01.

ного складу мікробіоценозу товстої кишки діагностовано переважно дисбіоз II та III ступенів. При цьому, вираженість і важкість дисбіозу товстої кишки прямо корелює із вираженістю цитолітичного та холестатичного синдромів у пацієнтів на НАЖХП. Отже, подальші дослідження в даному напрямку необхідні для розробки ефективних схем корекції дисбіозу товстої кишки у хворих на НАЖХП, інфікованих збудниками TORCH-групи.

Висновки. 1. У хворих на НАЖХП, що інфіковані збудниками TORCH-групи встановлено переважно

дисбіоз II та III ступенів – у 47,5 % та 30,0 % обстежених відповідно.

2. Встановлено пряма залежність зв'язок між вираженістю холестатичного та цитолітичного синдромів та дисбіозом II ступеня у хворих НАЖХП, інфікованих збудниками TORCH-групи ($r=0,86$; $p<0,01$ та $r=0,74$; $p<0,05$ відповідно).

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення особливостей зміни кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на НАЖХП інфікованих збудниками TORCH-групи.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що не отримали жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Сірчак Є.С. – концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних.

Лукач М.М. – відбір тематичних пацієнтів, обробка та аналіз матеріалів, написання рукопису.

Данканич Є.О. – відбір тематичних пацієнтів, збір матеріалів.

Коваль В.Ю. – відбір тематичних пацієнтів, збір матеріалів.

Чобей С.М. – відбір тематичних пацієнтів, збір матеріалів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA, Oshmyanskaya Nyu Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017; 51 (3): 188-195. doi: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112635
2. Fadienko GD, Gridnyev AE Efficiency and safety of ademetonine in the correction of liver function in patients with steatohepatitis. The results of an open comparative post-marketing study. *Gastroenterology*. 2018; 52 (2): 27-34.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64: 1388–1402. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
4. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65: 1038–1048. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
5. Satapati S, Sunny NE, Kucejova B et al. Elevated TCA cycle function in the pathology of diet-induced hepatic insulin resistance and fatty liver. *Journal of Lipid Research*. 2012; 53 (6): 1080–1092. doi: 10.1194/jlr.M023382
6. Abrahamovych, U.O. TORCH-Infection and Its Possible Role in Syntropic Liver Damage in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (literature review and clinical case description) / U.O. Abrahamovych, M.O. Abrahamovych, N.V. Drobinska // *Lviv Clinical Bulletin*. – 2013. – № 4 (4). P. 43-51.
7. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing MetaHIT Consortium. *Nature*. 2010; 4: 59–65.
8. Sira, M.M., Sira, A.M., Elhenawy, I.A., Khalil, F.O. (2016). Prevalence of Serological Markers of TORCH Infections in Biliary Atresia and Other Neonatal Cholestatic Disorders / [M.M. Sira, A.M. Sira, I.A. Elhenawy, F.O. Khalil] // *Peertechz J Pediatr Ther*. – 2016. – № 2(1). – P. 13-017.