

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

НОСКО НАТАЛЯ ОЛЕКСІВНА

УДК: 616.36-004.2-02:616.379-008.64]-07-082-084:004.42

ДИСЕРТАЦІЯ

**«ОБҐРУНТУВАННЯ ОНТОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ»**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н. О. Носко

Науковий керівник: Харченко В'ячеслав Вікторович,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Носко Н. О. Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.36 «Гастроентерологія»). Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена створенню онтологічної моделі надання медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та представленню її у вигляді покрокової схеми прийняття клінічного рішення лікарями на первинному та вторинному рівнях надання медичної допомоги хворим. НАЖХП (метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) за новою номенклатурою) залишається однією із провідних тем сучасної гепатології через значне поширення даної хвороби у загальній популяції. Медико-соціальна значущість дослідження полягає в покращенні діагностики НАЖХП та її профілактики шляхом формування групи ризику розвитку даної патології. Дослідження виконано в рамках науково дослідної роботи кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П. Л. Шупика «Профілактика, діагностика та лікування захворювань печінки та кишечника, поєднаних з патологією інших органів та систем» (державний реєстраційний номер: 0117U000908) та власної науково дослідної роботи «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки» (Державний реєстраційний номер: 0125U002553).. Робота виконувалась на кафедрі «Гастроентерології, дієтології і ендоскопії» НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Набір пацієнтів для обох груп проводився з 2018 по 2022 року в клініці «INTO–SANA», за основним місцем роботи дисертантки (згідно договору про наукове співробітництво між НУОЗ України ім. П. Л. Шупика та ТОВ «Медичні центри «Медісвіт» медичні центри «INTO-SANA»).

Метою даної роботи є оптимізація надання медичної допомоги хворим з НАЖХП шляхом створення онтологічної моделі надання медичної допомоги та представлення покрокової схеми прийняття клінічного рішення на етапі формування групи ризику розвитку даної патології та ведення пацієнтів на рівні сімейного лікаря та гастроентеролога.

Завдання дослідження:

1. Обґрунтувати доцільність визначення індексу НОМА-IR та розрахувати межу показника для формування групи ризику розвитку НАЖХП, як метод профілактики, в когорті пацієнтів без цукрового діабету 2 типу (ЦД2 типу).
2. Обґрунтувати доцільність визначення рівня феритину крові у пацієнтів з НАЖХП та подальше обстеження на ризик розвитку гемохроматозу когорти з його підвищеним рівнем.
3. Визначити наявність впливу поліморфних варіантів 677 C>T й 1298 A>C в гені метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*) на розвиток НАЖХП.
4. Обґрунтувати доцільність визначення рівня гомоцистеїну в пацієнтів з НАЖХП.
5. Створити онтологічну модель «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки».
6. Створити покрокову схему прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги та оцінити її ефективність.

До дослідження було залучено 174 пацієнта віком від 20 до 60 років: група з НАЖХП включала 85 осіб, серед них 57 чоловіків й 28 жінок та група контролю, що включала 89 осіб, серед них 38 чоловіків та 51 жінка. Діагноз НАЖХП було встановлено згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826). В дослідження не включались пацієнти, які вживали алкоголь, медикаменти, що можуть викликати стеатоз печінки, пацієнти

з вірусним гепатитом В та С, вагітні жінки, жінки, що користуються комбінованими оральними контрацептивами, пацієнти з декомпенсованим ЦД 2 типу.

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією питань з етики при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (Протокол засідання комісії з питань етики № 10 від 05.1.2018 р.). Проведені діагностичні процедури не супроводжувались ризиками. У всіх залучених пацієнтів було отримано інформовану письмову згоду. Дане дослідження проведено відповідно до сучасних принципів біоетики та доказової медицини, відповідаючи принципам належної клінічної практики.

Методи дослідження. Теоретичні методи дослідження: огляд літератури. Універсальні методи дослідження: моделювання методом онтологія. Для реалізації онтології, основні роботи виконувалися в середовищі MSExcel 2013 та когнітивній інформаційній технології (KIT) «ПОЛІЕДР». Антропометричні вимірювання. Лабораторні: клінічний аналіз крові, глюкоза натще, ліпидограма, АЛТ, АСТ, ГГТ, альбумін крові, інсулін, дослідження на поліморфні варіанти 677 C>T й 1298 A>C в гені *MTHFR*, дослідження на генетичний ризик розвитку гемохроматозу. Розраховувались індекс НОМА-IR, НОМА-2 IR Calculator, функціональна активності бета-клітин (%B), чутливості до інсуліну (%S), Fatty Liver Index (FLI), NAFLD-score. Інструментальні: артеріальний тиск, стеатоз печінки методом ультразвукової діагностики та стеатометрії. Статистичний – описова статистика, кореляційний аналіз, кластерний аналіз та апарат множинної логістичної регресії проводились за допомогою програми SPSS Statistics 26.

Дослідження представлено п'ятьма пов'язаними розділами, кожен із яких вирішував певне завдання, а також був основою для кінцевого етапу дослідження та узагальнення отриманих результатів.

Для обґрунтування доцільності використання індексу НОМА-IR, в порівнянні з визначенням тільки глюкози крові, та його межового значення для формування групи ризику розвитку НАЖХП в когорті пацієнтів без ЦД 2 типу, було використано кластерний аналіз. Для кластерного аналізу використовувались

параметри: HOMA-IR, HOMA-2 IR, %B та %S. Визначено значення індексу $\text{HOMA-IR} \geq 1.8$, як межа для формування групи ризику розвитку НАЖХП.

При порівнянні рівнів феритину між групою НАЖХП й контролю, та окремо між чоловіками та жінками, статистично достовірно рівень феритину був вищим в групі НАЖХП ($p < 0,0001$). Пацієнти з підвищеним рівнем феритину були обстежені на генетичний ризик розвитку гемохроматозу.

Для обґрунтування доцільності визначення рівня гомоцистеїну в пацієнтів з НАЖХП було проведено порівняння його рівня з групою контролю та не було виявлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$).

З метою дослідження, чи є наявність поліморфних варіантів (однонуклеотидних замін) $677 C > T$ та $1298 A > C$ в гені *MTHFR* потенційним маркером для прогнозування ризику розвитку НАЖХП, було використано метод апарат множинної логістичної регресії. Аналіз логіст-моделі, свідчить про відсутність статистично значущого впливу поліморфних варіантів *MTHFR* $677 C > T$ та *MTHFR* $1298 A > C$ на розвиток НАЖХП ($p > 0,05$).

Для покращення навчального процесу лікарів була створена онтологічна модель «Медична допомога хворим з НАЖХП», що є складовою онтології «Системна біомедицина». Для цього було проведено аналіз та систематизація літературних даних щодо НАЖХП методом онтології. Використання онтології було ефективно впроваджено в навчальний процес лікарів.

Проаналізувавши та узагальнивши останні сучасні рекомендації провідних світових асоціацій по вивченню печінки та отримані нами дані була створена «Покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні», та впроваджена в лікувально-діагностичний процес. Додаток В.

Наукова новизна полягає в статистичному обґрунтуванні й розрахунку порогового значення індексу HOMA-IR за для формування групи ризику розвитку НАЖХП в когорті пацієнтів без ЦД2 типу, що є методом профілактики. Удосконалено доцільність визначення рівня феритину крові в пацієнтів з НАЖХП з подальшим дослідженням на ризик розвитку гемохроматозу осіб з його

підвищеним рівнем. Визначено, що наявність поліморфних варіантів 677 C>T та 1298 A>C в гені MTHFR не асоціюється з НАЖХП. Створена нова покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги на основі сукупностей отриманих власних даних та результатів систематизації наукових джерел. Створено онтологічну модель «Медична допомога хворим з НАЖХП», використання якої є принципово новим підходом в навчанні лікарів з теми НАЖХП/МАСХП.

Практична значимість отриманих результатів. Використання створеної покрокової схеми прийняття клінічного рішення по діагностиці пацієнтів з НАЖХП/МАСХП, оптимізує діагностичні процеси, що сприятиме запобіганню прогресуванню фіброзу печінки, загальному покращенню здоров'я нації, збільшенню тривалості життя й зменшенню фінансового навантаження на систему охорони здоров'я.

В дисертаційній роботі було вирішено актуальне завдання сучасної гепатології, а саме, оптимізація надання медичної допомоги хворим з НАЖХП шляхом створення онтологічної моделі та представлення покрокової схеми прийняття клінічного рішення на етапі формування групи ризику розвитку даної патології та ведення пацієнтів на рівні сімейного лікаря та гастроентеролога.

1. Обґрунтовано доцільність визначення індексу НОМА-IR в порівнянні з визначенням тільки глюкози крові для ранньої діагностики інсулінорезистентності у пацієнтів з НАЖХП й для формування групи ризику розвитку НАЖХП у здорових пацієнтів без ЦД 2 типу. Розраховано значення індексу $\text{НОМА-IR} \geq 1.8$, як межа для формування групи ризику розвитку НАЖХП, з профілактичною метою, в когорті без ЦД 2 типу.

2. Статистично ($p < 0,01$) доведено більш високий рівень феритину в крові у пацієнтів з НАЖХП як у жінок (при нормі 10-150 нг/мл), так й у чоловіків (при нормі 20-300 нг/мл). Встановлено вірогідний ($p < 0,01$) високий кореляційний зв'язок рівня феритину з показниками інсулінорезистентності у чоловіків і у жінок. Цей зв'язок обумовлює доцільність введення значення феритину в схему обстеження пацієнтів з НАЖХП.

Обґрунтовано доцільність більш широкого використання генетичних досліджень на ризик розвитку гемохроматозу при проведенні диференційної діагностики пацієнтів з підвищеним рівнем феритину задля можливої вчасної зміни лікувальної тактики.

3. Не було визначено статистично значущого впливу поліморфних варіантів 677 $C>T$ та 1298 $A>C$ в гені *MTHFR* на розвиток НАЖХП ($p>0,05$). Рутинне визначення наявності поліморфних варіантів 677 $C>T$ та 1298 $A>C$ в гені *MTHFR* у пацієнтів з НАЖХП не є доцільним.

4. Не було виявлено статистично значущої різниці ($p>0,05$) при порівнянні рівнів гомоцистеїну в групі з НАЖХП та групі контролю. Рутинне визначення рівня гомоцистеїну пацієнтам з НАЖХП не є доцільним.

5. Створена онтологія «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», як складова онтології «Системна біомедицина», що є принципово новим підходом в навчанні лікарів з теми НАЖХП.

6. Створена покрокова схема прийняття клінічного рішення пацієнтам з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання їм медичної допомоги. Розроблена схема забезпечує формування групи ризику, суттєво скорочує кількість необхідних консультацій як на рівні гастроентеролога, так й терапевта (в середньому на $24,7\pm 5,1\%$ та $27,3\pm 4,9\%$ відповідно).

Ключові слова: онтологія, систематизація знань, НАЖХП, МАСХП, хвороби печінки, інсулінорезистентність, індекс НОМА-IR, гомоцистеїн, поліморфні варіанти 677 $C>T$ й 1298 $A>C$ в гені *MTHFR*, феритин.

ABSTRACT

Nosko N.O. Substantiation of the medical care ontological model for patients with non-alcoholic fatty liver disease. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Healthcare" in specialty 222 "Medicine." – Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2025.

Lay Summary of Thesis

This dissertation is devoted to the creation of an ontological model of medical care for patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its presentation in the form of the different level clinical decision-making scheme for doctors. NAFLD (according to the new nomenclature called as Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)) remains one of the leading topics of modern hepatology due to the significant spread of this disease and under the modern epidemiological data reaches epidemic proportions. The medical and social significance of this research is to improve the diagnostics of NAFLD and its prevention by forming a risk group for the development of this pathology. This scientific study was carried out as part of the "Prevention, diagnosis and treatment of liver and intestinal diseases combined with pathology of other organs and systems" (state registration number: 0117U000908) research of the Department of Gastroenterology, Dietetics and Endoscopy of the Shupik National Healthcare University of Ukraine.

The work was carried out at the Gastroenterology, Dietetics and Endoscopy Department of the Shupik National Healthcare University of Ukraine.

Selection and involvement of patients for both groups were carried out in the period of the year 2018 to the year 2022 in the INTO-SANA clinic, the main place of employment of the researcher (according to the Agreement on Scientific Cooperation between the Shupik National Healthcare University of Ukraine and Medisvit Medical Centers INTO-SANA, LLC).

The aim of this work is to increase the efficiency of medical care for patients with NAFLD by creating an ontological model of medical care for patients and presenting it in the form of the clinical decision-making scheme at the stage of forming a risk group

for the development of this pathology and patient management at the family doctor level and at the level of a gastroenterologist.

Objectives of the study:

1. Justify the feasibility of determining the HOMA-IR index and calculate the limit of the indicator for the formation of a risk group for the development of NAFLD, as a method of prevention, in a cohort of patients without type 2 diabetes mellitus (T2D).
2. Justify the feasibility of determining the patients with NAFLD' blood ferritin level and further examination of the risk of developing hemochromatosis in the cohort of patients with its elevated level.
3. Determine the influence of polymorphisms 677C > T and 1298 A > C in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) on the development of NAFLD.
4. Justify the feasibility of determining the patients with NAFLD' level of homocysteine.
5. Create a "Medical care for patients with non-alcoholic fatty liver disease" ontological model as a part of the "Systemic biomedicine" ontology, as a fundamentally new approach to training doctors on the topic of NAFLD.
6. Create a step-by-step clinical decision-making framework for managing patients with NAFLD/IALD at different levels of healthcare system and assess its effectiveness.

The study involved 174 patients aged 20 to 60 years: the NAFLD group include 85 people, including 57 males and 28 females and the control group included 89 people, including 38 males and 51 females. The diagnosis of NAFLD was established according to the National Ukrainian Unified Clinical Protocol for Primary and Secondary Medical Care "Non-Alcoholic Steatohepatitis" (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated 06.11.2014). Patients who consumed alcohol (more than 30 g. per day, for males and 20 g. per day for females), medications that can cause hepatic steatosis, patients with viral hepatitis B and C, pregnant women, women using combined oral contraceptives, patients with decompensated type 2 diabetes were excluded from the study.

The design of this study was approved by the Ethics Committee at the P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education (Minutes of the Meeting of the Ethics Committee No. 10 dated 05.1.2018). There were no risks during diagnostic procedures. All involved patients provided the written consents. This study was conducted in accordance with modern principles of bioethics and evidence-based medicine in accordance with the principles of good clinical practice.

Research methods: Theoretical research methods were represented by the literature review. Universal (general) research methods were represented by modeling by the ontology method. The substantive work was carried out in the MS Excel 2013 environment and the cognitive information technology KIT "POLYEDR" to implement the ontology. Anthropometric measurements consisted of height, weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC). Laboratory methods consisted of clinical blood test, fasting glucose, lipidogram, ALT, AST, GGT, blood albumin, insulin, polymorphism studies 677C > T and 1298A > C in the MTHFR gene, a study on the genetic risk of hemochromatosis. HOMA-IR, HOMA-2IR, FLI, NAFLD-score were calculated. Instrumental methods consisted of verification of the blood pressure, hepatic steatosis by ultrasound diagnostics and steatometry. Statistical methods consisted of descriptive statistics, correlation analysis, cluster analysis and multiple logistic regression apparatus were carried out using the SPSS Statistics 26 program.

The method of the cluster analysis was used to justify the highest data volume of the HOMA-IR index and its limiting value to form a risk group of patients without T2D for the development of NAFLD in comparison with the data obtained from blood glucose check. The following parameters were used for cluster analysis: HOMA-IR, IR HOMA-2, functional activity of beta cells (% B) and insulin sensitivity (% S). According to the results of cluster analysis, the value of the $\text{HOMA-IR} \geq 1.8$ index was determined as a limit for the formation of patients at risk of NAFLD in a cohort of patients without T2D.

When comparing ferritin levels of the NAFLD group and the control group, and separately between males and females, using the nonparametric Mann–Whitney U-test,

ferritin levels were statistically significantly higher in the NAFLD group ($p < 0.01$). Patients with elevated ferritin level were screened for genetic risk of hemochromatosis.

Homocysteine levels in the NAFLD group and the control group were compared in order to justify the determination of the patients with NAFLD' homocysteine level, no statistically significant difference ($p > 0.05$) was found.

In order to investigate whether the presence of polymorphisms (single nucleotide substitutions) 677C > T and 1298 A > C in the MTHFR gene is a potential marker for predicting the risk of the NAFLD developing, we used the method of multiple logistic regression apparatus. The analysis of the logistic model obtained indicates the absence of a statistically significant effect of the MTHFR 677C > T and MTHFR 1298 A > C polymorphisms on the development of NAFLD ($p > 0.05$).

The "Medical care for patients with NAFLD" ontological model which is a component of the "Systemic biomedicine" ontology was created for improve the educational process of doctors. An analysis and systematization of literature data on NAFLD was conducted using the ontology method. The use of this ontology has been effectively implemented in the educational process of doctors.

After analyzing and summarizing the latest modern recommendations of the world's leading associations for the study of the liver and use out results we create «The step by step schema of clinical decision-making to manage patients with NAFLD/MASLD at different levels of medical care in Ukraine.» and introduced into the treatment and diagnostic process. Addition B.

The scientific novelty is to calculate the threshold values of the HOMA-IR index for the formation of a risk group for the development of NAFLD in a cohort of patients without C2D, which is a method of prevention. The rationale for determining the level of homocysteine, ferritin, and the risk of hemochromatosis of patients with NAFLD has been improved. Absence of effect of polymorphisms 677C > T and 1298 A > C in the MTHFR gene on the development of NAFLD was proven. The step by step schema of clinical decision-making to manage patients with NAFLD/MASLD at different levels of medical care has been improved. The implementation of created "Medical care for patients with

non-alcoholic fatty liver disease" ontological model is a fundamentally new approach in training doctors on the topic of NAFLD.

The Practical significance of the Research

The use of the developed clinical decision-making scheme on the diagnosis of patients with NAFLD will improve the timely detection of patients with liver fibrosis. A multidisciplinary approach to these patients can ensure optimization of therapeutic tactics in each specific case.

The actual task of modern hepatology was solved in this dissertation, namely, increasing the efficiency of medical care for patients with NAFLD by creating an ontological model and presenting a step-by-step scheme for making a clinical decision at the stage of forming a risk group for the development of this pathology and managing patients at the family doctor level and at the level of a gastroenterologist.

1. The feasibility of using the HOMA-IR index in comparison with the determination of only blood glucose for early diagnosis of insulin resistance of patients with NAFLD and for the formation of a risk group for the development of NAFLD of patients without C2D was substantiated. The value of the HOMA-IR index ≥ 1.8 was calculated as the limit for forming a risk group for the development of NAFLD, for preventive purposes, in the cohort of patients without type 2 diabetes.

2. Statistically ($p < 0.0001$) proven that patients with NAFLD both females (reference values 10-150 ng/ml) and males (reference values 20-300 ng/ml) have higher ferritin levels in the blood. The correlation between ferritin levels and insulin resistance indicators ($p < 0.01$) of males and females was demonstrated, and the feasibility of introducing blood ferritin levels into the examination scheme for patients with NAFLD was justified.

The feasibility of wider use of genetic studies on the risk of hemochromatosis in the differential diagnosis of patients with elevated ferritin levels for a possible timely change in treatment tactics was substantiated.

3. No statistically significant effect of the polymorphic variants 677 C>T and 1298 A>C in the MTHFR gene on the development of NAFLD ($p > 0.05$) was determined.

Routine determination of patient with NAFLD` data of the polymorphic variants 677 C>T and 1298 A>C in the MTHFR gene is not advisable.

4. No statistically significant difference ($p>0.05$) was found when comparing homocysteine levels in the NAFLD group and the control group. Routine determination of patient with NAFLD` data of the homocysteine level is not advisable.

5. The ontology "Medical care for patients with non-alcoholic fatty liver disease" was created as a component of the ontology "Systemic biomedicine", which is a fundamentally new approach to training doctors on the topic of NAFLD.

6. The created step-by-step scheme for making a clinical decision for managing patients with NAFLD/NAFLD at different levels of medical care has demonstrated its effectiveness: in prevention, by forming a risk group; in reducing the number of consultations (visits) by 24.7% at the gastroenterologist level; in reducing the number of consultations (visits) by 27.3% at the therapist level.

Key words: ontology, systematization of knowledge, NAFLD, MASHP, liver diseases, insulin resistance, HOMA-IR index, homocysteine, polymorphism 677 C > T and 1298 A > C in the MTHFR gene, ferritin.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

Статті у наукових виданнях інших держав:

1. Nosko N, Kharchenko V. Insulin resistance as an indicator of differentiation for the formation of risk groups for non-alcoholic fatty liver disease in patients without type 2 diabetes mellitus, as a part of ontological model of non-alcoholic fatty liver disease. Wiadomosci lekarskie. 2021;74(10 cz 2):2593-2598. DOI: 10.36740/WLek202110212 *(Здобувачем проведено планування та розробка дизайну дослідження, аналіз та систематизація даних літератури, збір, аналіз та систематизація клініко-лабораторних даних, узагальнення результатів, написання тексту, участь у формуванні висновків).*

Статті у наукових фахових виданнях України:

2. Харченко ВВ, Носко НО. Неалкогольна жирова хвороба печінки, як об'єкт для онтологічної моделі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2018;30:653-662. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, участь у формуванні висновків).*

3. Харченко ВВ, Носко НО. Диференційний діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки, як складова створеної онтологічної моделі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2019;33:136-150. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, участь у формуванні висновків).*

4. Носко НО, Рудь ОМ. Поліморфізми 677 С> Т й 1298 А> С в гені MTHFR та рівень гомоцистеїну у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки як складова онтологічної моделі. Сучасна гастроентерологія. 2021;5-6:21-29. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2021-5-21>. *(Здобувачем розроблено концепцію та дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту, редагування та формування висновків).*

5. Носко НО, Харченко ВВ, Ладичук ОК. Онтологічна модель "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" як складова онтології "Системна біомедицина". Медична інформатика та інженерія. 2022;1-2:46-55. DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.1-2.13111>

(Здобувачем проведено аналіз та систематизація даних літератури, узагальнення результатів, написання тексту, участь у формуванні висновків).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації: тези.

Тези:

6. Носко НО. Онтологічна модель для вдосконалення діагностики та вибору тактики ведення пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. В: Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини 2018. Матеріали доповідей в рамках Всеукр. наук.-мед. відео конф. 2018 квіт 25-26; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. С. 63-4.

7. Носко НО, Шевцова ОМ. Використання онтологічних моделей для удосконалення післядипломного навчання лікарів. В: Актуальні питання вищої медичної освіти в Україні. Матеріали доповідей в рамках XV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.; 2018 трав 17-18; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2018. С. 423-4. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, участь у формування висновків).*

8. Харченко ВВ, Носко НО, Шевцова ОМ. Використанні онтології знань з неалкогольної жирової хвороби печінки в післядипломній медичній освіті. В: Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку). Матеріали доповідей в рамках XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.; 2019 трав 16-17; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2019. С. 283-4. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, участь у формування висновків).*

9. Попова МА, Носко НО, Суханова ОО, Мироненко НВ, Сарканич ОВ, Ганинець ПП. Тематичні онтології - функціональне ядро медичних інформаційних систем. В: Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку). Матеріали XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.; 2019 трав 6-7; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2019. С. 126-7. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу).*

10. Носко НО, Харченко ВВ. Створення онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки для вдосконалення надання медичної допомоги. В: Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених, присвячена Дню науки. 2019 трав 16-17; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2019. С. 54-5. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, формування висновків).*

11. Носко НО, Харченко ВВ. Створення онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки, як складова метаболічного синдрому, для вдосконалення надання медичної допомоги. В: «Постерна сесія» «Метаболічний синдром в міждисциплінарному аспекті: конкуренція чи взаємодія». Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2019 жовт 4-6; Київ. Київ: 2019. С. 14-5. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, формування висновків).*

12. Носко НО. Систематизація діагностики стеатозу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки, як складова онтологічної моделі. В: «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. 2020 лют 19; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2019. С. 57-8.

13. Носко НО. Рівень феритину, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2020 лист 20; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2020. С. 94-6.

14. Носко НО. Рівень інсуліну у пацієнтів без цукрового діабету 2 типу, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2020 лист 20; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2020. С. 93-4.

15. Носко НО. Референтні значення індексу HOMA-IR, задля визначення інсулінорезистентності, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених. Матеріали

наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2021 берез 26; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2021. С. 91-3.

16. Носко НО. Рівень гомоцистеїну, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. Матеріали конгресу. 2021 квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2021. С. 33-4.

17. Носко НО, Ладичук ОК. Практичне використання онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки». В: «YOUNG SCIENCE 4.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2022 трав 30; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2022. С. 93-6.

18. Носко НО. Алгоритм діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на різних рівнях медичної допомоги в Україні. В: XXVIII конгрес студентів та молодих вчених “Майбутнє за наукою”. Матеріали конгресу присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського. 2024 квіт 8-10; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2024. С. 33.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. НАЖХП, СУЧАСНА КЛАСИФІКАЦІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ. (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	32
1.1 Поширеність, захворюваність, прогресування НАЖХП та смертність.....	32
1.2. Класифікація та нова номенклатура НАЖХП.....	34
1.3. Патогенез НАЖХП. Гіпотеза «множинних ударів».....	37
1.4. Первинна оцінка пацієнта.....	43
1.5. Діагностика стеатозу і фіброзу печінки (інвазивна та неінвазивна)	44
1.6. Діагностика інсулінорезистентності.....	46
1.7. Діагностичні алгоритми та стратегії прийняття клінічного рішення.....	47
1.8. Лікування.....	48
1.9. Онтологія: основні поняття та визначення.....	49
Висновки до розділу.....	52
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. Дизайн та матеріали дослідження.....	54
2.2. Клінічна характеристика пацієнтів групи НАЖХП та групи контролю.....	61
2.3. Лабораторно-інструментальні методи дослідження.....	73
2.4. Статистичний аналіз	73
2.5. Когнітивно інформаційна технологія (KIT) «Поліедер», як метод створення онтології.....	76
Висновки до розділу.....	77
РОЗДІЛ 3. Обґрунтування доцільності визначення індексу НОМА-IR для формування групи ризику розвитку НАЖХП у пацієнтів без ЦД 2 типу.....	80

3.1.	Порівняльна характеристика клініко-лабораторних показників пацієнтів групи НАЖХП та групи контролю.....	82
3.2.	Характеристика груп, отриманих в результаті кластерного аналізу.....	100
3.3.	Результати обстеження на генетичний ризик розвитку гемохроматозу.....	103
	Висновки до розділу.....	103
РОЗДІЛ 4. Визначення наявності впливу поліморфізмів 677 C>T й 1298 A>C в гені MTHFR на розвиток НАЖХП/МАСХП. Обґрунтування доцільності визначення рівня гомоцистеїну в пацієнтів з НАЖХП/МАСХП.....		105
4.1.	Розподіл частоти поліморфних варіантів генів <i>MTHFR</i> 677 C>T, <i>MTHFR</i> 1298 A>C, <i>MTR</i> 2756 A>G, <i>MTRR</i> 66.....	105
4.2.	Параметри та характеристики моделі логістичної регресії для прогнозування розвитку НАЖХП.....	113
4.3.	Аналіз рівня гомоцистеїну в групі НАЖХП та групі без НАЖХП.....	117
	Висновки до розділу.....	116
РОЗДІЛ 5. Створення онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольної жирової хвороби печінки», що є складовою онтології «Системна біомедицина».....		117
5.1.	Створення онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольної жирової хвороби печінки», що є складовою онтології «Системна біомедицина».....	117
5.2.	Характеристики онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки».....	119
5.3.	Покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні.....	126
	Висновки до розділу.....	130

ВИСНОВКИ.....	134
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	138
ДОДАТКИ.....	165
Додаток А.....	165
Додаток Б.....	169
Додаток В.....	171
Додаток Г.....	178

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

5,10 МТГФ	5,10 метилентетрогідролат
5-МТГФ	5-метилентетрогідролат
%B	функція бета клітин
%S	чутливість до інсуліну
аГПП-1	агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТ	артеріальний тиск
ГГТ	гамаглутамілтрансфераза
ІМТ	індекс маси тіла
іНЗКТГ-2	інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу
ІР	інсулінорезистентність
КІТ	когнітивна інформаційна технологія
КМФР	кардіометаболічні фактори ризику
МАСХП	метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки
НАЖГ	неалкогольний жировий гепатоз
НАЖХП	неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	неалкогольний стеатогепатит
ОТ	окружність талії
ССР	серцево судинний ризик
ТГ	тригліцериди
ТЕ	транзієнтна еластографія
УЗД	ультразвукове дослідження
Хл ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
Хл ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД 2 тип	цукровий діабет 2 типу
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AISF	Italian Association for the study of the Liver

EASD	European Association for the Study of Diabetes
EASL	European Association for the Study of the Liver
EASO	European Association for the Study of Obesity
FIB-4	Index for Liver Fibrosis
ELF	enhanced liver fibrosis
FLI	Fatty Liver Index
HbA1c	глікований гемоглобін
HFE	Homeostatic iron regulator
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IR	показник інсулінорезистентності
LSM	liver stiffness measurement
MTHFR	метилентетрагідрофолатредуктаза
MTR 2756	B12 залежна метіонін-синтаза
MTRR 66	метіонін-синтаза-редуктаза
NAFLD – LFS	NAFLD – Liver Fat Score
NFS	NAFLD – Fibrosis score
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) (метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) за новою номенклатурою) є найпоширенішою причиною хронічного захворювання печінки, що вражає 30% населення світу [1-3]. Незважаючи на значну поширеність, що прогресивно зростає, обізнаність про хворобу залишається обмеженою. Лише менше 5% людей з НАЖХП знають про свою хворобу в порівнянні з 38% осіб із вірусними гепатитами [1]. Від 12% до 14% людей з НАЖХП мають більш агресивну форму, відому як неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), яка може прогресувати до компенсованої прогресуючої хронічної хвороби печінки з розвитком клінічно-значущої портальної гіпертензії, цирозу або раку печінки [1, 3]. Ризик НАСГ в 2-3 рази вищий у осіб з ожирінням та/або цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 тип) [1, 3, 4]. НАСГ входить в число основних причин раку печінки й є другим за розповсюдженістю показом до трансплантації печінки в США після вірусного гепатиту С [1, 3].

Неалкогольна жирова хвороба печінки є частиною мультисистемного захворювання й тісно пов'язана з ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), ЦД 2 типу, гіпертонічною хворобою й атерогенною дисліпідемією [1, 3]. Виходячи із цього факту пріоритетом роботи сімейних лікарів є виявлення пацієнтів групи ризику розвитку НАЖХП, з метою профілактики цього стану, тому акцент нашої уваги ми спрямували на ранішнє виявлення інсулінорезистентності методом оцінки індексу HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

Також, через коморбідність пацієнтів з НАЖХП, на нашу думку, є доцільним дослідження лабораторних показників, підвищення яких є патогенетично спільними та прогностичним для декількох патологій одночасно. Саме тому ми обрали дослідження рівня гомоцистеїну, підвищення якого є незалежним прогностичним фактором серцево-судинних захворювань та смертності пацієнтів [5, 6]. Так само гіпергомоцистеїнемія асоціюється з НАСГ [7]. Гіпергомоцистеїнемія є поліетіологічним станом, тож ми зосередились на вивченні

однієї з можливих причин: дослідження поліморфних варіантів 677 C>T та 1298 A>C в гені Метилентетрагідрофолатредуктаза (*MTHFR*) [8, 9].

Надмірне накопичення заліза в печінці асоціюється з ІР, а виснаження запасів заліза сприяє подоланню ІР [10], що також вказує на спільні патогенетичні ланки патогенезу мультисистемного захворювання. Автори мета-аналізу 2017 року, що вивчали асоціацію сироваткового феритину з НАЖХП, прийшли до висновків, що рівень сироваткового феритину був підвищений у пацієнтів з НАЖХП порівняно з групою контролю. Рівень сироваткового феритину був більше підвищений при НАСГ ніж при неалкогольному жировому гепатозі [11]. У таких пацієнтів проведення флеботомії з метою зменшення запасів заліза майже до рівня залізодефіциту поліпшувало статус за шкалою НАСГ без прогресування фіброзу [12]. Ці дані спонукали нас до вивчення рівня феритину в пацієнтів з НАЖХП і подальшого дослідження на ризик розвитку гемохроматозу з метою виявлення додаткового фактору ризику ураження печінки, що потребує іншої лікувальної тактики.

Обрання оптимальної тактики ведення пацієнтів з НАЖХП, через їх коморбідність, вимагає мультидисциплінарного підходу [13]. Більшість пацієнтів спостерігаються сімейним лікарем на первинному рівні надання медичної допомоги, де і рекомендовано оптимізувати профілактику НАЖХП, її діагностику з подальшим виділення груп підвищеного рівня фіброзу печінки й направленням цієї когорти пацієнтів до гастроентеролога на вторинний рівень [1, 3, 13]. Тісний зв'язок між гастроентерологом, сімейним лікарем, ендокринологом та кардіологом полегшує мультидисциплінарне управління коморбідними пацієнтами з обранням пріоритетних лікарських речовин та заходів, які можуть мати потенційні переваги для печінки [1, 3, 13].

Враховуючи значну увагу наукової спільноти до питання НАЖХП, та пов'язаною з нею коморбідною патологією, лікарі стикаються із значною кількістю наукових робіт по цій тематиці. Спираючись на вищесказане є актуальним систематизувати сучасні наукові знання, в нашому випадку по темі НАЖХП. Реалії сьогодення та глобальна діджиталізація спонукають нас створювати динамічні

системи знань з можливістю швидко оновлюватись та вносити результати новітніх досліджень [14]. Комп'ютерна онтологія є відкритою базою інформаційних джерел формування знань, що представлена загальноприйнятим языком специфікації [15].

Існує декілька асоціацій, які вивчають хвороби печінки: Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL: European Association for the Study of the Liver), Американська асоціація з вивчення захворювань печінки (AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases), Італійська асоціація з вивчення печінки (AISF: Italian Association for the study of the Liver), Азіатсько-Тихоокеанська робоча група з неалкогольної жирової хвороби печінки (Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease).

Кожна держава працює над створенням індивідуальної схеми діагностики та лікування пацієнтів з НАЖХП, враховуючи структуру та потужності системи охорони здоров'я. Враховуючи медичну реформу в Україні бачимо актуальним створення сучасної покрокової схеми прийняття клінічного рішення діагностики та лікування пацієнтів з НАЖХП з урахуванням сформованої структури охорони здоров'я та інструментально - лабораторних потужностей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження виконано в рамках науково дослідної роботи кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П. Л. Шупика «Профілактика, діагностика та лікування захворювань печінки та кишечника, поєднаних з патологією інших органів та систем» (державний реєстраційний номер: 0117U000908) та власної науково дослідної роботи «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки» (Державний реєстраційний номер: 0125U002553).

Робота виконувалась на кафедрі «Гастроентерології, дієтології і ендоскопії» НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Набір пацієнтів для обох груп проводився з 2018 по 2022 року в клініці «INTO-SANA», за основним місцем роботи дисертантки (згідно договору про

наукове співробітництво між НУОЗ України ім. П. Л. Шупика та ТОВ «Медичні центри «Медісвіт» медичні центри «INTO-SANA»).

Метою даної роботи є оптимізація надання медичної допомоги хворим з НАЖХП шляхом створення онтологічної моделі надання медичної допомоги та представлення покрокової схеми прийняття клінічного рішення на етапі формування групи ризику розвитку даної патології та ведення пацієнтів на рівні сімейного лікаря та гастроентеролога.

Завдання дослідження:

1. Обґрунтувати доцільність визначення індексу НОМА-IR та розрахувати межу показника для формування групи ризику розвитку НАЖХП, як метод профілактики, в когорті пацієнтів без цукрового діабету 2 типу (ЦД2 типу).
2. Обґрунтувати доцільність визначення рівня феритину крові у пацієнтів з НАЖХП та подальше обстеження на ризик розвитку гемохроматозу когорти з його підвищеним рівнем.
3. Визначити наявність впливу поліморфних варіантів 677 C>T й 1298 A>C в гені метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*) на розвиток НАЖХП.
4. Обґрунтувати доцільність визначення рівня гомоцистеїну в пацієнтів з НАЖХП.
5. Створити онтологічну модель «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки».
6. Створити покрокову схему прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги та оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження: неалкогольна жирова хвороба печінки.

Предмет дослідження: клінічні, лабораторні та інструментальні характеристики неалкогольної жирової хвороби печінки.

Методи дослідження. Теоретичні методи дослідження: огляд літератури.

Універсальні методи дослідження: моделювання методом онтології. Для реалізації онтології, основні роботи виконувалися в середовищі MSExcel 2013 та когнітивній інформаційній технології (KIT) «ПОЛІЕДР» [16].

Антропометричні вимірювання: зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ).

Лабораторні: клінічний аналіз крові, глюкоза натще, ліпідограма (тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (Хл ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (Хл ЛПНЩ)), аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), гамаглутамілтрансфераза (ГГТ), альбумін крові, інсулін, дослідження на поліморфні варіанти 677 C>T й 1298 A>C в гені *MTHFR*, дослідження на генетичний ризик розвитку гемохроматозу. Розраховувались індекс НОМА-IR, НОМА-2 IR Calculator, Fatty Liver Index (FLI), NAFLD-score (NFS).

Інструментальні: артеріальний тиск (АТ) методом використання тонометра, стеатоз печінки методом ультразвукової діагностики (УЗД) та стеатометрії, фіброз печінки методом еластометрії.

Статистичний – описова статистика, кореляційний аналіз, кластерний аналіз та апарат множинної логістичної регресії проводились за допомогою програми SPSS Statistics 26.

Наукова новизна полягає в тому, що вперше:

1. Статистично обґрунтовані й розраховані порогові значення індексу НОМА-IR за для формування групи ризику розвитку НАЖХП в когорті пацієнтів без ЦД2 типу, що є методом профілактики.
2. Удосконалено доцільність визначення рівня феритину крові в пацієнтів з НАЖХП з подальшим дослідженням на ризик розвитку гемохроматозу осіб з його підвищеним рівнем.
3. Визначено, що наявність поліморфних варіантів 677 C>T та 1298 A>C в гені *MTHFR* не асоціюється з НАЖХП.
4. Створена нова покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги на

основі сукупностей отриманих власних даних та результатів систематизації наукових джерел.

5. Створено онтологічну модель «Медична допомога хворим з НАЖХП», використання якої є принципово новим підходом в навчанні лікарів з теми НАЖХП/МАСХП.

Практична значимість отриманих результатів.

Застосування розрахованого значення показника індексу НОМА-IR ≥ 1.8 , як межі для формування пацієнтів групи ризику по розвитку НАЖХП в когорті без ЦД2 типу, дає можливість використовувати немедикаментозні методи лікування інсулінорезистентності, які запобігають або відстрочують дебют як НАЖХП так і ЦД 2 типу, через спільні ланки патогенезу, що має позитивний вплив на прогноз.

Отримані результати по визначенню рівня гомоцистеїну та відсутність статистично значущого впливу поліморфних варіантів 677 C>T та 1298 A>C в гені MTHFR на розвиток НАЖХП ($p>0,05$) є аргументом не використовувати ці аналізи в рутинній практиці.

Враховуючи результати виявлення підвищеного ризику розвитку гемохроматозу в 5,6 % випадків серед пацієнтів з НАЖХП та групи контролю, практична значимість полягає в більш широкому використанні даних досліджень серед пацієнтів з підвищеним рівнем феритину, за для вчасної зміни лікувальної тактики.

Використання нової номенклатури НАЖХП/МАСХП та критеріїв її діагностики з урахуванням кардіометаболічних факторів ризику (КМФР), оптимізує діагностичний алгоритм для лікарів, що дозволяє встановлювати діагноз за 2-3 візити. Зміна парадигми діагностики полягає в тому, що діагноз НАЖХП/МАСХП перестав розглядатись як діагноз виключення. Використання нових критеріїв діагностики НАЖХП/МАСХП збільшить кількість виявлених випадків на ранішній стадії та дасть можливість максимально рано призначити немедикаментозне лікування, що буде мати позитивний ефект для здоров'я нації.

Первинний розподіл пацієнтів за визначенням рівня фіброзу печінки, шляхом використання таких доступних неінвазивних методів, як Index for Liver Fibrosos

(FIB-4) та еластометрія печінки, на первинній ланці медичної допомоги, може покращити вчасне виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком фіброзу печінки, спрямувати їх на додаткові обстеження до гастроентеролога та вчасно призначити комплексне лікування. Мультидисциплінарний підхід до цих пацієнтів, який включає в себе командну роботу лікарів гастроентерологів, кардіологів, ендокринологів, дієтологів може забезпечити обрання оптимальної терапевтичної тактики у кожному конкретному випадку з урахуванням супутньої патології. Це все, в свою чергу, може запобігати як ранішній смертності від серцево-судинних захворювань, з якими асоціюється НАЖХП, так і прогресуванню фіброзу печінки до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. В кінцевому результаті це може покращити демографічні показники та знизити фінансове навантаження на систему охорони здоров'я.

Особистий внесок здобувача. Визначення теми дослідження, розробка плану роботи та окреслення стратегії даного наукового дослідження було проведено дисертанткою разом з науковим керівником. Патентний пошук, аналіз наукової літератури за темою НАЖХП, визначення мети, завдань та обрання методів дослідження дисертантка провела самостійно. Дисертантка самостійно провела набір пацієнтів для основної групи, з НАЖХП, та групи контролю, без НАЖХП. Дисертантка самостійно проводила клінічні та антропометричні обстеження, обробку результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, надавала рекомендації всім пацієнтам. Дисертантка провела аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку отриманих даних, підготовку наукових публікацій, написання та оформлення всіх розділів дисертації, сформулювала висновки та практичні рекомендації. Впровадження результатів наукового дослідження в практичну діяльність закладів охорони здоров'я та навчальний процес у закладах вищої освіти було зроблено разом з науковим керівником під керівництвом завідувачки кафедри професора Харченко Наталії В'ячеславівни. За матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конгресах та конференціях, надруковані тези та статті.

Результати наукових розробок впроваджені в навчально-методичний процес кафедри гастроентерології дієтології і ендоскопії та кафедри кардіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика й в лікувально-діагностичний процес у гастроентерологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні №8, клініці «INTO-SANA».

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації доповідалися автором на наукових форумах: Актуальні питання вищої медичної освіти в Україні: доповідь в рамках XV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Тернопіль 17-18 травня 2018), Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи: доповідь в рамках всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвячена Дню науки (м. Київ, 16-17 травня 2019), XI Український гастроентерологічний тиждень: доповідь в рамках науково-практичної конференції (м. Одеса, 3-4 жовтня 2019), «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених: доповідь в рамках всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Київ, 19 лютого 2020), «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених: доповідь в рамках всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Київ, 20 листопада 2020), «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених: доповідь в рамках науково практичної конференції з міжнародною участю (м. Київ, 26 березня 2021), XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: доповідь (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021), Симпозіум з міжнародною участю XXIII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України: доповідь в рамках Академії здорового харчування. «Коморбідні стани в гастроентерології, мультидисциплінарний підхід» (м. Київ, 23 квітня 2021), XIII Український гастроентерологічний тиждень: доповідь в рамках науково практичної конференції в режимі онлайн \ оф лайн (м. Київ, 23-34 вересня 2021), «YOUNG SCIENCE 4.0» для молодих вчених: доповідь на науково-практичній конференції з міжнародною участю (м. Київ, 30 травня 2022), XXVIII конгрес студентів та молодих вчених “Майбутнє за наукою”, доповідь в рамках конгресу присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль

8-10 квітня 2024), XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України “Сучасні підходи до профілактики, діагностики, та лікування захворювань органів травлення та супутньої патології”: доповідь на всеукраїнському симпозиумі з міжнародною участю (м. Київ, 4-5 квітня 2024), XXVII Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Шляхи підвищення ефективності та новітні технології профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення та супутньої патології. Академія здорового харчування»: доповідь на всеукраїнському симпозиумі з міжнародною участю (м. Київ, 3-5 квітня 2025). Отримано 2 дипломи I ступеню, 1 диплом II ступеню, 2 дипломи III ступеню, диплом «За наукову новизну дослідження».

Публікації. За темою дисертації опубліковано 18 наукових робіт, у тому числі: 1 стаття в періодичних наукових виданнях, які внесені до наукометричної бази Scopus Q3, 4 статті у наукових фахових виданнях України (2 з них у виданнях категорії Б), та 13 тез.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів із висвітленням результатів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, 4 додатків. Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках (основний текст на 117 сторінках), містить 29 рисунків, 22 таблиці. Список використаних джерел включає 234 найменування, у тому числі 201 латиницею.

РОЗДІЛ 1

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ. (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, яка раніше називалась неалкогольною жирковою хворобою печінки (НАЖХП), визначається як стеатотична хвороба печінки за наявності одного або кількох кардіометаболічних факторів ризику за відсутності вживання шкідливих доз алкоголю (140–350 г/тиждень для жінок та 210–420 г/тиждень для чоловіків). Спектр МАСХП включає стеатоз, стеатогепатит, пов'язаний з метаболічною дисфункцією (МАСГ), фіброз, цироз печінки та пов'язану з МАСГ гепатоцелюлярну карциному (НСС) [3]. При метаболічно-асоційованому стеатозі печінки (МАСП) ризик прогресування до цирозу та печінкової недостатності вважається мінімальним, в той час як МАСГ оцінюється як стан, який може прогресувати до цирозу, печінкової недостатності та зрідка раку печінки [1, 3].

1.1. Поширеність, захворюваність, прогресування НАЖХП та смертність

Глобальна поширеність НАЖХП серед загальної популяції зросла з 25% у 2016 році [17] до понад 30%, і захворюваність постійно зростає [1-3, 18] та варіює в залежності від клінічних ситуацій, раси, етнічної приналежності та географічного регіону але часто залишається недіагностованою [1, 4, 19, 20]. НАЖХП є серйозним тягарем для економік багатьох країн, включаючи Україну, та безпосередньо для системи охорони здоров'я [1, 3, 21, 22]. Сучасні дослідження прогнозують зростання поширеності НАЖХП до 2030 року, коли кількість пацієнтів з прогресуючим фіброзом печінки, визначеним як мостовий фіброз (F-3) або компенсований цироз (F-4), буде непропорційно збільшуватись, відображаючи прогнозоване подвоєння НАСГ [1, 3]. Хоча і очікується подальше збільшення

поширеності НАЖХП, цироз, пов'язаний з НАЖХП вже є показом до трансплантації печінки у людей старше за 65 років та знаходиться на одному рівні з цирозом, що пов'язаний з вживанням алкоголю [1, 23-25].

Порівняно з відповідними контрольними популяціями, особи з НАЖХП мають підвищену смертність від усіх причин [17]. За даними мета-аналізу і об'єднаних досліджень останніх років саме фіброз та наявність стеатогепатиту, підтверджені результатами біопсії, є основними предикторами прогресування захворювання [1, 3, 26, 27]. Пацієнти з НАСГ та фіброзом на стадії F-2, які є пацієнтами групи ризику, мають достовірно вищий ризик захворюваності та смертності, пов'язаної з печінкою [1, 3, 28, 29].

НАЖХП тісно пов'язаний із кардіометаболічними факторами ризику та часто передує їм, зокрема ЦД 2 тип [3, 30]. В той же час, наявність кількох кардіометаболічних факторів ризику створює більший ризик прогресуючого ураження печінки та серйозних несприятливих наслідків для печінки [31, 32]. Вік (>50 років), резистентність до інсуліну та численні кардіометаболічні фактори ризику збільшують ймовірність НАЖХП, важкого фіброзу/цирозу печінки та загальної смертності пов'язаної з печінкою [1, 3, 13].

На прогресування фіброзу впливають багато факторів, таких як: наявність та тяжкість супутніх захворювань, генетичний профіль, фактори навколишнього середовища. Мета-аналіз пацієнтів, що отримували плацебо в 35 дослідженнях з НАСГ, виявив мінімальне прогресування, що свідчить про те, що нефармакологічні фактори можуть зменшити прогресування фіброзу [33]. Більш давній мета-аналіз когорт з парною біопсією печінки продемонстрував швидкість прогресування фіброзу при НАСГ на одну стадію за 7 років в порівнянні з 14 роками у пацієнтів з неалкогольним жировим гепатозом (НАЖГ) [34].

1.2. Класифікація та нова номенклатура НАЖХП

У 2020 році вперше було запропоновано нову номенклатуру НАЖХП [35], а в червні 2023 року в журналі HEPATOLOGY була опублікована «Консенсусна заява Delphi, яка складається з представників різних товариств щодо нової номенклатури жирової хвороби печінки» [36], де була наведена нова номенклатура що до НАЖХП. Для усвідомлення динамки формування даного нововведення, описуємо обидві класифікації, з метою демонстрації глибинного розуміння зміни парадигми та сучасного розуміння підходу до діагностики даної патології.

Класифікація НАЖХП включає первинну та вторинну НАЖХП. Первинна НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом та асоціюється з кардіометаболічними факторами ризику, які є компонентами метаболічного синдрому [37, 38]:

- неалкогольний жировий гепатоз (стеатоз та стеатоз із незначним лобулярним запаленням);
- неалкогольний стеатогепатит (рання стадія НАСГ (F0-F1), фіброзна стадія НАСГ із значним ($\geq F2$) або вираженим ($\geq F3$, мостовидний) фіброзом;
- цироз на тлі НАСГ (F4);
- гепатоцелюлярна карцинома [39].

Серед розповсюджених причини вторинного стеатозу печінки визначаються:

- макровезикулярний стеатоз: надмірне вживання алкоголю, вірусний гепатит С (генотип 3), хвороба Вільсона, ліподистрофія, голод, парентеральне харчування, абеталіпопротеїнемія, ліки (міпомерсен, ломітаприд, аміодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероїди);
- мікровезикулярний стеатоз: синдром Рейе, ліки (вальпроат, антиретровірусні препарати та інші), синдром HELLP, вроджені порушення обміну речовин (дефіцит лецитин-холестерин-ацилтрансферази, хвороби накопичення складних ефірів холестерину, Хвороба Вольмана) [37, 40].

В консенсусній заяві Delphi 2023 року [36], що до нової номенклатури НАЖХП було зазначено, що основними складовими, які лімітують терміни

НАЖХП та НАСГ є те, що вони використовуються як діагнози виключення та мають потенційну стигматизацію щодо пацієнтів. Тож за мету дослідження було поставлено визначити підтримку експертів щодо номенклатури та визначення даних станів. Модифікований процес Delphi очолювали три великі загальнонаціональні асоціації по вивченню печінки. Незалежний комітет експертів по номенклатурі зробив остаточну рекомендацію щодо скорочення (аббревіатури) та їх діагностичних критеріїв. Сімдесят чотири відсотки респондентів вважали, що номенклатура, яка зараз використовується, має достатньо недоліків, щоб розглядати можливість зміни назви. Терміни «безалкогольний» та «жирний» вважали такими, що стигматизують пацієнта в 61% і 66% респондентів відповідно. Стеатотична хвороба печінки була обрана як загальний термін для охоплення різних етіології стеатозу печінки. Термін «стеатогепатит» вважався важливою патофізіологічною концепцією, яку слід зберегти. Назва, обрана для заміни НАЖХП, була метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки. Був досягнутий консенсус щодо зміни визначення, щоб включити наявність принаймні один з п'яти КМФР. Термін криптогенна стеатотична хвороба печінки введено для пацієнтів без наявних кардіометаболічних факторів ризику та інших відомих причини, що може викликати стеатоз печінки. Також була виділена нова окрема категорія стеатотичної хвороби печінки яку назвали метаболічно та алкоголь асоційована\зв'язана хвороба печінки. Цей термін було створено для опису пацієнтів з стеатотичною хворобою печінки, що пов'язана, як з метаболічною дисфункцією, так і з вживанням більшої кількості алкоголю на тиждень (140–350 г/тиждень для жінок та 210–420 г/тиждень для чоловіків). Нова номенклатура та діагностичні критерії були широко підтримані експертами, не є стигматизуючими та можуть покращити інформованість та ідентифікацію пацієнтів [36, 41].

Стеатотична хвороба печінки - це група захворювань зі стеатозом печінки який діагностований гістологічно або методом візуалізації і має багато потенційних етіологічних факторів [3, 36].

Класифікація стеатотичної хвороби печінки [3, 36]:

1. Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки в поєднанні з одним чи більше кардіометаболічним фактором ризику та без жодної іншої очевидної причини.

2. Алкогольна хвороба печінки.

3. Метаболічно та алкоголь асоційована\зв'язана стеатотична хвороба печінки. Це комбінація метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки з алкогольною хворобою печінки. У цій групі існує континуум, по якому буде змінюватися внесок МАСХП і алкогольної хвороби печінки. Для узгодження з поточною літературою були встановлені відповідні обмеження для щотижневого та щоденного споживання алкоголю, розуміючи, що вплив різних рівнів споживання алкоголю варіюється між людьми. Щотижневий прийом алкоголю 140-350 г жінка, 210-420 г чоловічої статі (в середньому щодня 20-50 г для жіночої статі, 30-60 г для чоловічої статі).

4. Інші причини стеатотичної хвороби печінки необхідно розглядати окремо, як це вже робиться в клінічній практиці, враховуючи їх патофізіологічні особливості.

- Медикаментозно індукована стеатотична хвороба печінки.

- Генетично детермінована стеатотична хвороба печінки (дефіцит лизосомної кислоти ліпази, хвороба Вільсона, гіпобеталіпопротеїнемія, вроджені вади обміну речовин).

- Прояв іншої хвороби: вірусний гепатит С, нераціональне харчування, целиакія, вірус імунодефіциту людини.

5. Комбінації стеатотичних хвороб печінки.

6. Кріптогенна стеатотична хвороба печінки. Діагноз введено для клінічних ситуацій, коли немає ідентифікованої причини стеатозу. Ця група пацієнтів може бути перекласифікована у майбутньому. Нарешті, здатність забезпечити підтверджений діагноз дозволяє співіснування інших форм захворювання печінки з МАСХП, наприклад, МАСХП + аутоімунний гепатит або вірусний гепатит.

Якщо є невизначеність з діагнозом, але клініцист підозрює метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки, незважаючи на відсутність кардіометаболічних факторів ризику, це може бути рання метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, для підтвердження чого, треба рекомендувати додаткове тестування (наприклад, НОМА-IR або пероральний тести на толерантність до глюкози) [3, 36].

В умовах розширеного фіброзу/цироз печінки, стеатоз може бути відсутнім, що вимагає клінічного судження на основі кардіометаболічних факторів ризику і відсутність інших етіологічних факторів [3, 36].

Для встановлення діагнозу метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки достатньо хоча б один з п'яти КМФР: 1. Індекс маси тіла $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ або ОТ $> 94 \text{ см}$ (чоловіки) 80 см (жінки). 2. Глюкоза натще $\geq 5,6 \text{ ммоль/л}$, або 2 годинний постпрандіальний рівень глюкози $\geq 7,8 \text{ ммоль/л}$, або глікований гемоглобін (HbA1c) $\geq 5,7 \%$, або ЦД 2 тип або лікування для ЦД 2 типу. 3. АТ $\geq 130/85 \text{ мм. рт. ст.}$ або прийом гіпотензивних препаратів. 4. ТГ крові $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$ або прийом ліпідознижучих препаратів. 5. Хл ЛПВЩ $\leq 1 \text{ ммоль/л}$ (чоловіки) та $\leq 1,3 \text{ ммоль/л}$ (жінки) або прийом ліпідознижучих препаратів [3, 36].

1.3. Патогенез НАЖХП. Гіпотеза «множинних ударів»

Механізми розвитку та прогресування НАЖХП є складними та багатофакторними. На сучасному етапі вивчення патогенезу НАЖХП прийнята гіпотеза «множинних ударів» [42].

Дієтичні звички, екологічні, генетичні та епігенетичні фактори можуть призвести до розвитку ІР, ожиріння з проліферацією адипоцитів та зміни кишкового мікробіому [42]. Розуміння механізмів, які спричиняють прогресування НАЖГ до НАСГ, має вирішальне значення для того, щоб контролювати розвиток захворювання. Гіпотеза «множинних ударів» передбачає, що це пов'язано з кількома факторами, які спільно діють на генетично схильних суб'єктів, що

страждають на НАЖХП, включаючи резистентність до інсуліну, фактори харчування, мікробіоту кишечника, а також генетичні та епігенетичні фактори [43].

Основні ланки патогенезу НАЖХП «множинних ударів» включають:

1. Метаболізм жирів, ліпотоксичність та інсулінорезистентність (ІР) [44-49]: мітохондріальна дисфункція [49, 50], ендоплазматичний ретикулярний стрес, запальний стан у НАЖХП (інтерлейкін -6 та фактор некрозу пухлини- α), активація інфлавам [51-53].
2. Дисфункція жирової тканини [28, 46, 54, 55].
3. Генетичні визначальні фактори (детермінанти) [56-62].
4. Епігенетичні фактори [63-66].
5. Дієтичні фактори [67-72].
6. Вплив мікробіоти: вісь кишечник – печінка [73-75].
7. Вплив статевих гормонів [76].
8. Обструктивне апное сну [42].
9. Інші фактори (гіпергомоцистеїнемія, гіперферитинемія).

Більш детально зупинимось на тих ланках патогенезу, яких стосується дана робота.

Резистентність до інсуліну є одним з ключових факторів розвитку НАЖХП і призводить до збільшення печінкового ліпогенезу *de novo*, та порушення інгібіції ліполізу жирової тканини в наслідок чого посилюється потік жирних кислот до печінки [46, 77-79]. Резистентність до інсуліну також сприяє дисфункції жирової тканини в результаті чого змінюється продукція та секреція адипокінів та запальних цитокінів [42, 79, 80]. Резистентність до інсуліну сприяє як розвитку НАЖХП так і прогресуванню її до НАСГ та є критично важлива для формування ліпотоксичності, окисного стресу та активації запального каскаду [42, 51, 81-83].

Жир накопичується в печінці у вигляді тригліцеридів і це відбувається одночасно з підвищеною ліпотоксичністю від високого вмісту вільних жирних кислот, вільного холестерину та інших ліпідних метаболітів. Внаслідок чого активуються мітохондріальна дисфункція з оксидативним стресом, утворення реакційноздатного кисню та стрес-асоційовані механізми ендоплазматичного ретикулуму [42, 44, 84].

У пацієнтів з печінковим стеатозом та НАСГ, але без ЦД 2 типу, знижена чутливість до інсуліну [42, 85]. Також змінена кишкова флора призводить до подальшого вироблення жирних кислот в кишечнику, підвищення проникності

тонкого кишечника і, тим самим, підвищене всмоктування жирних кислот та підвищення рівня циркуляції молекул, які сприяють активізації запального шляху та вивільненню прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін -6 і ФНП- α [42]. У людей, що мають генетичну схильність або епігенетичні модифікації, всі ці фактори впливають на вміст жиру в гепатоцитах і на запалення в печінці, тим самим призводять до стану хронічного печінкового запалення через гетерогенні гепатоцелюлярні шляхи пошкодження, з можливим прогресуванням до некрозу гепатоцитів (як шляхом прямого токсичного впливу, так і механізмами, що активізують апоптоз), активації зіркових клітин печінки та відкладання фіброзної матриці [42, 43, 86]. Генетичні варіанти, особливо у формі одиничного нуклеотидного поліморфізму, вплив на потік вільних жирних кислот до печінки, окислювальний стрес, реакція на продукцію та активність ендотоксинів та цитокінів є визначальними факторами розвитку та прогресування НАЖХП [61, 87].

Широко проводяться наукові дослідження по епігенетичному впливу на НАЖХП [52, 63, 65, 86, 88, 89]. Епігенетичні модифікації - це стабільні зміни транскрипційного рівня, такого як метилювання ДНК [90, 91], модифікації гістонів та активність мікроРНК [92-94], які не змінюють основної послідовності ДНК і сприяють гомеостазу клітини, проявляючи високий ступінь розвитку природньої орієнтованої пластичності [87, 95].

Метилювання ДНК вважається одним із найважливіших [96] детермінантів в процесі, що веде від простого стеатозу до НАСГ і в основному впливає на дієтичну недостатність основних донорів метильних груп, такі як бетаїн, холін та фолієва кислота [42, 91]. Фолієва кислота впливає на експресію генів, що беруть участь у синтезі вищих жирних кислот і її дефіцит викликає накопичення тригліцеридів в гепатоцитах, гіпергомоцистеїнемію, прогресування фіброзу печінки [42, 97].

Розуміючи, що пацієнти з НАЖХП мають ряд коморбідних патологій, науковою метою є пошук спільних ланок патогенезу та патогенетичних маркерів ураження органів та систем. Одним із таких маркерів є гомоцистеїн, який визнано незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань.

Гомоцистеїн – це непротеїногенна амінокислота яка синтезується з метіоніну шляхом відщеплення термінальної метильної групи [98].

Причини гіпергомоцистеїнемії [98]: 1. Генетичний дефект ферментів: 5-метилентетрагідрофолатредуктази, цистатин В-синтерази, метіонінсинтерази. 2. Хронічні захворювання: хронічна ниркова недостатність, системний червоний вовчак, псоріаз, гіпотиреоз, гострофазова відповідь при системних захворюваннях, демографічні – вік старше 60 років, чоловіки, паління. 3. Дефіцит вітамінів: Вітаміну В12, Вітаміну В6, фолієвої кислоти [97] 4. Ліки: метотрексат, антиепілептичні (фенітоїн та карбамазепін), колестіпол, нікотинова кислота, тіазидні діуретики, оксид азоту, фібрати, метформін [98].

Існують докази того, що гіпергомоцистеїнемія є відносно поширеною серед населення, патофізіологічно пов'язана з важкістю НАСГ [1], і може бути незалежно пов'язана з наслідками, пов'язаними з печінкою [5, 7]. Вплив на підвищений рівень гомоцистеїну, як одного з патогенетичних факторів фіброзу печінки, шляхом прийому вітаміну В 12 та фолієвої кислоти, може розглядатись як новий потенційний варіант лікування фіброзу печінки [99, 100].

Детальніше зупинимось на гіпергомоцистеїнемії що пов'язана з поліморфними варіантами 677 C>T й 1298 A>C у гені *MTHFR*. В мета-аналізі 2015 року, де аналізували асоціацію рівня гомоцистеїну з НАЖХП засвідчено, що у цих пацієнтів спостерігався більш високий рівень гомоцистеїну і був підвищений ризик розвитку гіпергомоцистеїнемії в порівнянні з контрольною здоровою групою. Між суб'єктами з НАЖХП та контрольною групою здорових, не було різниці у рівні фолатів та вітаміну В12. Автори наголошують, що потрібні подальші дослідження, з метою продемонструвати причинну роль гіпергомоцистеїнемії при НАЖХП [101-103].

Метилентетрагідрофолатредуктаза — це фермент, який кодується геном *MTHFR*, що складається з 12 екзонів та розташований на хромосомі 1p36.22. Мутація у гені *MTHFR*, яка викликає поліморфний варіант 677 C>T, що призводить до заміни валіна на аланін у кодоні 222, є звичайним поліморфізмом, який знижує активність цього ферменту. Цей фермент відновлює 5,10 метилентетрогідрофолат

(5,10 МТГФ) до 5-метилентетрогідрофолат (5-МТГФ) на етапах перетворення гомоцистеїну в метіонін. *MTHFR 677 C>T* та *MTHFR 1298 A>C* є найбільше вивченими поліморфними варіантами в цьому гені. Ці поліморфні варіанти можуть бути представлені «нейтральним» алелем, гетерозиготним та гомозиготним варіантом. Від цього буде залежати рівень зниження активності ферменту і глибина порушення фолатного циклу, яка веде до накопиченням гомоцистеїну з подальшим ураженням органів [8, 9, 104].

Фолатний цикл – це каскад хімічних реакцій під контролем ферментів в яких фолати виступають коферментами. Центральною ланкою цього каскаду є синтез метіоніну із гомоцистеїну. На цьому етапі відбувається хімічне перетворення фолатів, а саме: 5,10 МТГФ відновлюється до 5-МТГФ, який має метильну групу, що використовується при утворенні метіоніну із гомоцистеїну. Метильна група переноситься на Вітамін В12, який передає її гомоцистеїну, утворюючи метіонін за допомогою фермента метіонінсинтетази. Накопичення гомоцистеїну в клітинах та збільшення його рівня в плазмі є наслідком порушення фолатного циклу. Гомоцистеїн має токсичні, атерогенні та тромбофілічні властивості, що підвищує ризик розвитку та ускладнень ССЗ, асоціюється з онкологічними, неврологічними захворюваннями, ЦД 2 типу, псоріазом та іншими патологіями [9].

Вивчені три шляхи метаболізму метіоніну в організмі людини.

1. Трансметилування - етап синтезу фосфоліпідів, а саме, фосфотиділхоліну, який є базисною складовою клітинних та мітохондріальних мембран, при цьому метіонін виступає донором метильної групи. Наслідком у порушенні трансметилування є зниження синтезу холіну, внаслідок чого страждає ліпотропна функція печінки, (транспорт ТГ із печінки, в наслідок чого посилюється її жирова інфільтрація).
2. Трансульфування. Порушення у процесі транссульфування призводить до дефіциту ключового клітинного антиоксиданта глутатіону й більш інтенсивного процесу перекисного окислення ліпідів.
3. Амінопропилювання (синтез поліамінів), при чому метіонін виступає донором метильних груп чи модулятором ферментів [105, 106].

У осіб з наявністю поліморфного варіанта 677 C>T в *MTHFR*, активність ферменту знижується приблизно до 67% й 25% при гетерозиготному та гомозиготному варіантах відповідно [9]. Численні дослідження демонструють, що поліморфізм гена *MTHFR*, особливо варіанту 677 C>T, пов'язаний з вищим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, гіпертонічної хвороби, ЦД 2 типу, надмірної ваги та ожиріння. Однак цей вплив непостійний і залежить від кількох факторів, таких як етнічне походження, харчові звички або існування інших варіацій генів, які беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну та процесах метилювання. Це потребує проведення подальших досліджень з більшими когортами в різних географічних регіонах і етнічних групах, з метою підтвердження чи спростування зв'язку між цим геном і ризиком даних захворювань [9, 107-111].

У висновках мета-аналізу 2016 року засвідчено, що наявність генотипу *T/T MTHFR 677 C>T* та генотипу *C/C MTHFR 1298 A>C* вірогідно пов'язані зі схильністю до розвитку НАЖХП [112]. Результати численних досліджень доводять, що порушення фолатного циклу та рівень гомоцистеїну є малодослідженою об'єднуючою ланкою для ряду коморбідних патологій асоційованих з НАЖХП [9, 109, 113, 114].

В мета-аналізі 2020 року не було знайдено зв'язку між поліморфними варіантами в гені *MTHFR* та гістологіно доведеною НАЖХП у осіб європейського походження [115]. Дослідження 2024 року на мишах публікують протилежні дані, про наявність асоціації між НАЖХП та поліморфізмами в гені *MTHFR* [96]. Суперечливі дані з цього питання потребують додаткових досліджень.

Підвищення рівня феритину крові асоціюється з інсулінорезистентністю [10] й відмічається більш високий його рівень у пацієнтів з НАЖХП ніж у здорових людей [11, 116]. Відмічається тенденція до збільшення рівня феритину із збільшенням рівня запалення в печінці [12]. Флеботомія зменшує ступінь активності НАСГ без прогресування фіброзу [12]. Враховуючі поліетіологічність гіперферитинемії є актуальним проведення диференційної діагностики цього стану

[117]. НАЖХП у пробандів з гемохроматозом асоціюється з вищою медіаною сироваткового феритину та більшою поширеністю ЦД2 [118].

Таким чином складний зв'язок генетичних та епігенетичних ланок патогенезу НАЖХП.

1.4. Первинна оцінка пацієнта

Пацієнтів з НАЖХП найчастіше виявляються з випадково виявленим стеатозом печінки під час візуалізації або при випадково діагностованих підвищених показників печінкових ферментів. Нормальні значення, надані більшістю лабораторій, вищі, ніж ті, які слід вважати нормальними для НАЖХП, при якій справжнє нормальне значення аланінамінотрансферази коливається від 29 до 33 Од/л у чоловіків та від 19 до 25 Од/л у жінок [1, 3, 119].

Початкова оцінка таких пацієнтів повинна включати скринінг метаболічних супутніх захворювань, оцінку споживання алкоголю та виключення інших причин захворювання печінки, а також фізичне обстеження для виявлення ознак інсулінорезистентності та прогресуючої хвороби печінки. При зборі анамнезу з'ясовується історія ваги тіла; супутні захворювання; нещодавні та поточні ліки; сімейний анамнез на ЦД 2 типу, НАЖХП, цироз печінки; анамнез на обструктивне апное уві сні; вживання алкоголю, враховуючи кількість, якість, кратність [1, 3].

При огляді пацієнта здебільше проводиться оцінка розподілу жиру в організм (за жіночим, чоловічим чи ліподистрофічним типом), ознаки ІР (дорзально-шийний жировий холмік, *acanthosis nigricans*), ознаки цирозу печінки [1, 3].

Окремо розглядаються худі пацієнти з НАЖХП. Хоча НАЖХП, зазвичай, асоціюється з ожирінням, вона також може виникати у пацієнтів без надмірної ваги ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$) [1, 3, 120]. Порівняно зі здоровими особами контрольної групи, худі люди з НАЖХП мають підвищену ІР, метаболічні супутні захворювання,

вісцеральне ожиріння, зменшення м'язової маси [121, 122]. Генетичні фактори, ймовірно, відіграють значну роль у цій популяції [121, 123].

1.5. Діагностика стеатозу і фіброзу печінки (неінвазивна та інвазивна)

Інструментальна візуалізація стеатозу печінки. Існує одностайна думка про використання УЗД черевної порожнини, як обстеження першої лінії для виявлення стеатозу печінки у пацієнтів з підвищеними рівнями печінкових ферментів в крові або з підозрою на НАЖХП у повсякденній клінічній практиці [124]. Основною перевагою УЗД печінки є її широка доступність та низька вартість. Чутливість УЗД печінки серед пацієнтів з патологічним ожирінням ($IMT > 40 \text{ кг/м}^2$) є низькою і можна пропустити діагноз, коли вміст жиру в печінці становить $<20\%$. Проте саме використання методу ультразвукової діагностики може значно оцінити помірний та тяжкий стеатоз, навіть при збереженні залежності від спостерігача [1, 3, 124, 125]. Інший метод візуалізації та кількісного визначення вмісту жиру в печінці є транзієнтна еластографія (TE) та стеатографія з використанням контрольованого параметру згасання (controlled attenuation parameter) [124, 126].

Лабораторні тести використовуються переважно для оцінки стеатозу печінки. В останній час для оцінки стеатозу печінки розроблені неінвазивні тести на основі лабораторних показників. Найчастіше використовуються «індекс жирної печінки» Fatty Liver Index та NAFLD - Liver Fat Score, (NAFLD – LFS) [124]. Вони були підтверджені в когорті пацієнтів з важким ожирінням у загальній популяції, достовірно прогножуючи наявність стеатозу, але не його важкість [127-129].

Для неінвазивної діагностики фіброзу використовують запатентовані та незапатентовані неінвазивні методи [124, 130-135]: NAFLD Fibrosis score [136, 137], (FIB-4) [138], FIB-6 [139], Steatosis-Associated Fibrosis Estimator (SAFE) [140], Metabolic Dysfunction-Associated Fibrosis 5 (MAF-5) [141], FAST score, Agile 3+, MAST, LSM+ кількість тромбоцитів [1, 3], сироваткові біомаркери (розширена шкала фіброзу печінки (enhanced liver fibrosis (ELF)) [142], фіброметр (Fibrometer),

фібротест (Fibrotest), гепаскор (Hepascore)), та методи візуалізації – транзієнтна та здвиговохвильова еластографія з вимірюванням жорсткості печінки (liver stiffness measurement (LSM)), магнітно резонансна еластографія [124, 125].

Відповідно до рекомендацій National Institute for Health and Care Excellence (NICE), розширений аналіз крові на ELF показав кращу економічну ефективність при виявленні пацієнтів з прогресуючими стадіями фіброзу і тому повинен пропонуватися всім пацієнтам із випадковим діагнозом НАЖХП [143]. Останні рекомендації AASLD та EASL в основу діагностики поклали розрахунок FIB-4, який показав кращу прогностичну цінність прогресуючого фіброзу серед гістологічно підтверджених пацієнтів з НАЖХП порівняно з іншими показниками [1, 3, 13].

Транзієнтна еластографія схвалена управлінням з контролю за продуктами та ліками США для дослідження дорослих та дітей із захворюваннями печінки. Еластографічна оцінка показала хорошу діагностичну точність для прогресуючого фіброзу ($\geq F3$) та цирозу, а також з 90% негативною прогностичною цінністю для виключення цирозу, використовуючи межу 7,9 кПа [125, 144, 145]. Враховуючи ненадійні результати TE серед пацієнтів з високим ІМТ та товщиною грудної клітини, рекомендується використання М або XL-зонда, для підвищення достовірності даних [125, 146].

В рекомендаціях AASLD 2023 року та EASL 2024 року обґрунтовано, що жорсткість печінки (LSM) менше 8 кПа, отримана методом TE можна використовувати для виключення прогресуючого фіброзу печінки, особливо, якщо цей показник використовується послідовно після розрахунку FIB-4. Показник LSM по результатам TE між 8 - 12 кПа може бути пов'язаний з наявністю фіброзу печінки та НАСГ, а LSM більше 12 кПа пов'язана з високою вірогідністю розвиненого фіброзу печінки, хоча прогностична цінність позитивного результату є низькою [1, 3].

За результатами 7 систематичних оглядів по дослідженню еластографії методом зсувної хвилі, сумарна чутливість для виявлення просунутого фіброзу складала 80,2%, що не досягало цільової точки [125].

На сьогоднішній день біопсія печінки є «золотим стандартом» для діагностики НАСГ та постановки фіброзу печінки, незважаючи на деякі обмеження, такі як помилка вибірки, мінливість в інтерпретації патологами, висока вартість та дискомфорт пацієнта [124, 147]. Гістологічна «Оцінка активності НАЖХП» (NAFLD Activity Score, NAS) та система оцінки «Стеатоз, активність, фіброз» (Steatosis Activity Fibrosis, SAF) рекомендуються для оцінки активності захворювання [124].

Помилки в інтерпретації результатів біопсії виникають через неоднорідність розподілу фіброзу по печінці. При взятті двох проб з правої та лівої долі печінки, у одного і того ж пацієнта с НАСГ, співпадіння стадій фіброзу було виявлено тільки в 47% випадків, при цьому різниця хоча б в одну стадію було виявлено в 41% випадків, більше однієї стадії в 12% випадків [148].

В рекомендаціях AASLD 2023 року та EASL 2024 року зазначено, що біопсію печінки слід розглядати, коли неінвазивні методи діагностики припускають значний фіброз ($\geq F2$), особливо якщо додаткова оцінка передбачає наявність «ризиків» НАСГ, оцінка неінвазивних методів діагностики невизначена, печінкові ферменти постійно підвищені (> 6 міс) або підозрюються альтернативні діагнози [1, 3].

1.6. Діагностика інсулінорезистентності

Методи дослідження інсулінорезистентності широко вивчаються [149]. У осіб, які не страждають цукровим діабетом, індекс НОМА-IR може служити в якості сурогату IR [150], і, отже, вважається прийнятною альтернативою більш дорогого і затратного в часі динамічного тестування [37]. Прогресування хвороби печінки корелює з тривалістю або погіршенням метаболічних порушень, в тому числі індексу НОМА-IR [37]. Достовірність індексу НОМА-IR залежить від здатності секреції інсуліну адаптуватися до IR, що ставить під сумнів його ефективність при явному цукровому діабеті [37]. Методи визначення рівня інсуліну

істотно розрізняються і немає єдиної думки щодо порогового значення, для визначення ІР за індексом НОМА-ІР [37]. При дослідженні асоціації оцінки моделі гомеостазу з індексом маси тіла та віком було доведено, що оцінка метаболізму глюкози за допомогою індексу НОМА-ІР є корисною для первинної профілактики ІР і, відповідно, ЦД 2 типу [151].

Значення індексів, встановлені для ІР, різняться в залежності від віку, статі, популяції та етнічної групи. Таким чином, для таких груп мають бути визначені відповідні референтні значення непрямих індексів, а якщо це виключено, слід застосовувати дані опублікованих досліджень, проведених на найбільш близькому етнічно, соціально-економічному та віковому складі населення [152-155].

Ряд країн проводить дослідження для розрахунку значень індексу НОМА-ІР для певної популяції [156-161]. Чеські фахівці розраховували, що граничний показник НОМА-ІР між суб'єктами з нормальним глікемічним статусом і хворими на переддіабет становив 1,82. Логістична регресія показала, що підвищення НОМА-ІР є фактором ризику для наявності ЦД2 типу. Результати дійсні для дорослих європейців середнього віку. У висновках роботи було зазначено, що результати свідчать про існування норм НОМА-ІР, які сигналізують про встановлення ІР. Впровадження інструменту в звичайну клінічну практику разом із відомими граничними значеннями може сприяти запобіганню ЦД2 типу [155].

1.7. Діагностичні алгоритми та стратегії прийняття клінічного рішення

Оновлені європейські та американські рекомендації пропонують нові діагностичні схеми ведення пацієнтів з НАЖХП на різних рівнях надання медичної допомоги, що адаптовані під їх структуру та потужності охорони здоров'я, що створені на основі найновіших результатів клінічних досліджень [1, 3, 13]. Дані рекомендації пропонують використовувати валідизовані для пацієнтів з НАЖХП результати FIB-4 < 1.3, як норма (у пацієнтів старше 65 років слід використовувати

межу $\text{FIB-4} > 2.0$). Пацієнти з $\text{FIB-4} \geq 1.3$ потребують проведення ТЕ або ELF для подальшої стратифікації ризику, бо ризик фіброзу печінки є невизначеним. Значення $\text{FIB-4} > 2.67$, розглядається як підвищений ризик клінічно значущого фіброзу. FIB-4 має низьку точність у осіб молодше 35 років, тож таким пацієнтам рекомендовано проводити одразу ТЕ. FIB-4 не слід застосовувати у пацієнтів в гострому стані хвороби. Наголошується, що у пацієнтів з підтвердженим фіброзом або підозрою на розширений фіброз, затверджений рівень $\text{ELF} \geq 11.3$ є предиктором негативного прогнозу по печінці. Конкретні порогові значення неінвазивних методів є приблизними, що підтверджуються сучасними доказами і призначені для прийняття клінічного рішення щодо спостереження пацієнта на первинній ланці чи направлення до гастроентеролога/гепатолога, а не інтерпретації ізольовано [1, 3, 13, 162].

Відповідно до рекомендацій NICE, кожен пацієнт із випадковим виявленням НАЖХП повинен пройти скринінг на прогресуючий фіброз за допомогою ELF. Якщо результат негативний, його слід повторювати кожні три роки для дорослих та два роки для дітей. Діти та молоді люди з ЦД 2 типу або метаболічним синдромом, але без стеатозу при ультразвуковому дослідженні повинні проходити переоцінку кожні три роки [143].

1.8. Логіка лікування пацієнтів з НАЖХП

Успішне лікування НАСГ має поліпшити клінічний результат, тобто знизити смертність, пов'язану з НАЖХП, розвиток цирозу або гепатоцелюлярної карциноми. Гістологічне поліпшення при НАСГ прийнято в якості сурогатної кінцевої точки, особливо в клінічних дослідженнях [1, 3].

Лікування пацієнтів з НАЖХП включає в себе два великих підрозділи, перший з яких направлений на модифікацію способу життя, другий включає медикаментозне та баріатричне лікування.

За всіма рекомендаціями лікування пацієнтів з НАЖХП починається з модифікації способу життя, що складається з рекомендацій по дієті [67, 163-172], фізичних вправах [173-175] та схудненню [176-178]. Втрата ваги вважається ключовим елементом у покращенні гістологічних показників НАСГ [179-182].

Медикаментозну терапію, зазвичай, призначають при прогресуючому НАСГ (мостовидний фіброз і цироз), на ранній стадії НАСГ з підвищеним ризиком прогресування фіброзу (вік > 50 років; ЦД2, МС, підвищення АЛТ) або при НАСГ з вираженою некрозапальною активністю [1, 3, 183]. Безпека і переносимість лікарської терапії - необхідна умова при супутніх патологіях, пов'язаних з НАСГ, і поліпрагмазії, яка вважається потенційним джерелом лікарських взаємодій [1, 3].

У лютому 2024 року були опубліковані результати 3 фази досліджень препарату ресметиром де у висновках було вказано, що доза 80 мг і 100 мг перевершували плацебо по усуненню НАСГ і покращенню фіброзу печінки принаймні на одну стадію [184, 185]. Це перший препарат затверджений для лікування НАЖХП і внесений в протокол EASL 2024 року [3].

Потенційний вплив доступних медикаментів на пацієнтів з НАЖХП за даними AASLD 2023 рік включає дані про піоглітазон [163, 186], агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 [187, 188] (ліраглулід [189, 190] семаглутид [189, 191]), інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) [192, 193].

Окремо розглядаються лікувальні ефекти впливу на мікробіоту кишківника [194-199]. Баріатрична терапія демонструє позитивний лікувальний ефект на перебіг хвороби [200-203].

1.9. Онтологія: основні поняття та визначення

Онтологія – це модель предметної області [14]. Цей напрямок ще не достатньо поширений в медицині. Найбільш відчутний практичний ефект від застосування онтології отриманий в системах, заснованих на знаннях, в стратегії

управління знаннями (зокрема в експертних системах, системах підтримки прийняття рішень, порталах наукових знань) [204-208]. Управлінням знаннями - це сукупність технологічних практик, метою яких є структуризація корпоративних (або загальнолюдських) знань, спрямованих на вирішення певних задач [14]. Внесок онтології до управління знаннями в кінцевому результаті розглядається як стратегія вдосконалення процесів корпоративного спілкування. Найчастіше онтології застосовують з метою проектування і розробки системи, що заснована на знаннях, хоча можуть бути використані й в якості функціонального компоненту системи для: формування й фіксації загальних знань, які поділяються спільнотою певної предметної області; визначення комплексу аксіом, які можуть обмежувати визначення деяких елементів знань задля кращого представлення їх передбачуваного значення; концептуалізації предметної області, яка є допомогою для описування семантики даних (смислового значення слів); забезпечення можливості використання знань в різних напрямках певної предметної області; спільного використання даних і знань з різних рівнів в рамках однієї системи; знаходження зв'язків між різними типами семантичних знань; тощо [15, 204-208].

Використання систем, що засновані на знаннях, дає можливість використовувати онтології, які були розроблені раніше для області знань цих систем. Це дозволяє використовувати раніше перевірені на практиці знання повторно та забезпечувати високу якість систем, які створюються, їх потенційну інтегрованість з раніше розробленими системами [15, 204-208].

Глобальні питання щодо визначення знань, фіксації, їх змін та обумовленої цим корекції прийняття рішень, залишаються загальними проблемами при створенні системи, заснованої на знаннях. Структури знань, заснованих на знаннях, умовно поділяються на три кластери. Перший кластер «Генізи знань». Назва даного кластеру є аналогією зі стародавніми генізами - сховищами цінних історичних джерел. Другий кластер «основні, базисні знання» складають стрижні класичних знань зі спеціальними модулями, що призначені для перенесення елементів знань за відсутності істинної трансдисциплінарності. До третього кластеру відносяться нові знання, які ще не пройшли всебічну перевірку [14, 205].

Наявність термінологічної та семантичної неоднозначності, відсутність єдиної термінологічної структури знань, складності упорядкування, що обумовлені пов'язаними термінами, мультитермінальність, яка значно ускладнює задачі створення, пошуку та обробки знань – є основними проблемами обміну знаннями. Вищезазначене, так само, стосується й баз медичних знань [14, 205].

Окремої уваги заслуговує тема використання онтології в медицині. Медичні знання складають значний клінічний словниковий запас, який включає терміни та описи анатомії, фізіології, гістології людини, як в нормі, так і при патології, діагностичні та лікувальні процедури, стани людини та симптоми. Медичні знання можуть описувати конкретні морфологічні структури, патогенні агенти, фізіологічні та патологічні процеси, терапевтичні ефекти. В складних ситуаціях медичні знання описують коморбідність, поліморбідність, плейотропні ефекти фармакологічних препаратів, спільні ланки патогенезу для різних патологій [14, 15, 205].

Онтологічні моделі в медицині базуються на такому твердженні: «онтологія є домовленістю про спільний, формальний, явний та частковий виклад концептуалізації» [15]. Це пояснюється тим, що швидкий розвитком медичної науки, потребує тимчасового погодження. Класичним прикладом такої медичної онтології є Міжнародна статистична класифікація хвороб і проблем пов'язаних із здоров'ям (МКХ-11\ ICD-11), яка створена за ініціативи всесвітньої організації охорони здоров'я, і яка нещодавно була оновлена (відбулася домовленість між фахівців). Онтологія генів (Gene Ontology), онтологія біомедичних ресурсів (Biomedical Resource Ontology) також є прикладами медичних онтологій [15, 205]. Актуальність створення онтологічної моделі НАЖХП викладено в авторській статті [209]. Окрема увага приділяється використанню тематичних онтологій під час очної та дистанційної форми навчання [210-215].

Висновки до розділу:

1. Викладено актуальність дослідження НАЖХП через її високу поширеність та тенденцію до зростання.
2. Систематизовані основні дані про НАЖХП, на основі аналізу рекомендацій провідних світових організацій по вивченню хвороб печінки.
3. Висвітлено складний патогенез НАЖХП та його зв'язок з серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом 2 типу, через спільні ланки.
4. Наведена нова номенклатура та критерії діагностики НАЖХП.
5. Продemonстровано відсутність універсального алгоритму (схеми) прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП.
6. Продemonстровано використання різних неінвазивних методів діагностики стеатозу та фіброзу печінки при НАЖХП з урахуванням структури та потужностей системи охорони здоров'я.
7. Висвітлені базові відомості про онтологію, як систему знань та актуальність систематизації джерел інформації.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Харченко ВВ, Носко НО. Неалкогольна жирова хвороба печінки, як об'єкт для онтологічної моделі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2018;30:653-662. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, участь у формування висновків).*
2. Харченко ВВ, Носко НО. Диференційний діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки, як складова створеної онтологічної моделі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2019;33:136-150. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, участь у формування висновків).*
3. Носко НО, Харченко ВВ. Створення онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки, як складова метаболічного синдрому, для вдосконалення надання медичної допомоги. В: «Постерна сесія» «Метаболічний синдром в міждисциплінарному аспекті: конкуренція чи взаємодія». Матеріали наук.-практ.

конф. з міжнар. участю. 2019 жовт 4-6; Київ. Київ: 2019. С. 14-5. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, формування висновків).*

4. Носко НО. Систематизація діагностики стеатозу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки, як складова онтологічної моделі. В: «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. 2020 лют 19; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2019. С. 57-8.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн та матеріали дослідження

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією питань з етики при Національному університеті охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика (Протокол засідання комісії з питань етики № 10 від 05.01.2018 р.). Дослідження проводилося відповідно до сучасних принципів біоетики та доказової медицини, відповідаючи принципам належної клінічної практики. Проведені діагностичні процедури не супроводжувались ризиками. У всіх залучених пацієнтів було отримано інформовану письмову згоду.

Набір пацієнтів для обох груп проводився з 2018 по 2022 року в клініці «INTO-SANA», за основним місцем роботи дисертантки (згідно договору про наукове співробітництво між Національним університетом охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика та ТОВ «Медичні центри «Медісвіт» клініки «INTO-SANA»).

До дослідження було залучено 174 пацієнта віком від 20 до 60 років які включали групу НАЖХП та групу контролю (практично здорові люди). Група НАЖХП включала 85 пацієнтів середній вік яких становив $42 \pm 9,3$ років. Ця група складалась з 57 чоловіків, з середнім віком $39,8 \pm 8,9$ років, та 28 жінок, з середнім віком $47,9 \pm 7,6$ років. Група контролю включала 89 пацієнтів, середній вік яких складав $36,8 \pm 8,5$ років. Група контролю складалась з 38 чоловіків з середнім віком $34,1 \pm 8,2$ років та 51 жінки з середнім віком $38,8 \pm 8,1$ років. Діагноз НАЖХП було встановлено згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) [216].

Дослідження складалося з 2 підготовчих етапів та 7 кроків.

Підготовчий етап № 1 передбачав проведення аналізу сучасних наукових даних для обґрунтування проблеми та огляд джерел інформації.

Підготовчий етап № 2 включав в себе визначення мети та завдань дисертаційної роботи, об'єкта та предмета дослідження, створення методологічної бази дослідження, обґрунтування вибору методів дослідження й розробку критеріїв включення та виключення пацієнтів.

Крок 1 включав огляд, збір скарг, аналіз лабораторних та інструментальних показників пацієнтів з НАЖХП. Окремо відзначались пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, гіпертонічною хворобою, які приймали ліпідознижуючу терапію. В дослідження не включались пацієнти, які вживали алкоголь (більше 30 г на день, для чоловіків і 20 г на день для жінок), медикаменти, що можуть викликати стеатоз печінки, пацієнти з вірусним гепатитом В та С, вагітні жінки, жінки що користуються комбінованими оральними контрацептивами, пацієнти з декомпенсованим ЦД 2 типу. Пацієнти були розділені на групи за статтю.

Крок 2. Для обґрунтування доцільності використання індексу HOMA-IR в порівнянні з визначенням тільки глюкози крові, з метою формування групи ризику розвитку НАЖХП в когорті пацієнтів без ЦД2 типу, проведений кластерний аналіз за такими параметрами як HOMA-IR, HOMA-2 IR Calculator, функціональна активність бета-клітин (%B) та чутливість до інсуліну (%S). З дослідження були виключені пацієнти, що приймають препарати групи статинів.

З метою визначення граничного значення індексу HOMA-IR, для формування пацієнтів групи ризику розвитку НАЖХП, в когорті пацієнтів без ЦД2 типу, було проведено кластерний аналіз з використанням показників HOMA-1 IR, HOMA-2 IR Calculator, (%B), (%S).

Крок 3. Для дослідження зв'язку підвищеного рівня феритину з НАЖХП була проведена оцінки між двома незалежними вибірками, з використанням непараметричного U-критерія Манна –Уїтні та кореляційний аналіз з показниками інсулінорезистентності.

Крок 4. Для визначити наявність впливу поліморфних варіантів 677 C>T й 1298 A>C в гені *MTHFR* на розвиток НАЖХП було використано метод множинної логістичної регресії.

Крок 5. Для обґрунтування доцільності визначення рівня гомоцистеїну в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки було проведено порівняння рівнів гомоцистеїну в групі НАЖХП та групі контролю, шляхом використання непараметричного U-критерія Манна –Уїтні.

Крок 6. Для створення онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», що є складовою онтології «Системна біомедицина», було проведено аналіз та систематизація літературних даних щодо неалкогольною жировою хворобою печінки методом онтології. Для реалізації даного розділу онтології основні роботи виконувалися в середовищі MSExcel 2013 та когнітивній інформаційній технології «ПОЛПЕДР» [187].

Крок 7. Для розробки покрокової схеми прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні, як основної мети роботи були використані результати отримані у попередніх етапах дослідження.

Кількісна складова клінічної частини дослідження представлена в табл. 2.1.

Кількісна складова клінічної частини дослідження

Напрямок дослідження	Завдання дослідження	Методи дослідження	Кількість спостережень
1	2	3	4
Повна база даних пацієнтів на основі яких робились всі етапи досліджень.	Оцінка та порівняння клінічних та лабораторних показників у групі пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2 типу та з ЦД 2 типу й групи контролю.	Клінічні, лабораторно – інструментальні, статистичні.	Загальна кількість 174 пацієнта віком від 20 до 60 років: група з НАЖХП включала 85 осіб, серед них 57 чоловіків й 28 жінок та група контролю, що включала 89 осіб, серед них 38 чоловіків та 51 жінка.
Обґрунтування доцільності використання індексу НОМА-IR в порівнянні з визначенням тільки глюкози крові при діагностиці НАЖХП.	Виділення типового лабораторного кластеру для формування пацієнтів групи ризику розвитку НАЖХП в когорті без ЦД2 типу.	Клінічні, лабораторно – інструментальні, кластерний аналіз, U-критерій Манна –Уїтні, критерій χ^2 (Пірсона).	Включено 151 пацієнта віком від 20 до 60 років. Група НАЖХП - 71 пацієнт (44 чоловіка та 27 жінок), Група - 80 пацієнтів (32 чоловіка та 48 жінок).

1	2	3	4
Формування критеріїв для визначення групи ризику розвитку НАЖХП.	Розрахунок граничного значення індексу НОМА-IR, як лабораторного кластеру, для формування пацієнтів групи ризику розвитку НАЖХП, в когорті пацієнтів без ЦД2 типу.	Клінічні, лабораторно – інструментальні, кластерний аналіз, U-критерій Манна –Уїтні, критерій χ^2 (Пірсона).	Включено 151 пацієнта віком від 20 до 60 років. Група НАЖХП - 71 пацієнт (44 чоловіка та 27 жінок), Група - 80 пацієнтів (32 чоловіка та 48 жінок).
Обґрунтування доцільності використання феритину крові при діагностиці НАЖХП.	Дослідити зв'язок підвищеного рівня феритину з НАЖХП та оцінити його зв'язок з показниками інсулінорезистентності.	Клінічні, лабораторно – інструментальні, кластерний аналіз, U-критерій Манна –Уїтні, критерій χ^2 (Пірсона).	Включено 151 пацієнта віком від 20 до 60 років. Група НАЖХП - 71 пацієнт (44 чоловіка та 27 жінок), Група - 80 пацієнтів (32 чоловіка та 48 жінок).

1	2	3	4
Обґрунтування доцільності використання генетичних досліджень на ризик розвитку гемохроматозу в пацієнтів з підвищеним рівнем феритину.	Дослідити зв'язок підвищеного рівня феритину з генетичним ризиком розвитку гемохроматозу в пацієнтів з групи НАЖХП та групи контролю.	клінічні; лабораторно – інструментальні, кластерний аналіз, U-критерій Манна –Уїтні, критерій χ^2 (Пірсона), кореляційний аналіз.	Група НАЖХП (n=17), група контролю (n=15).
Обґрунтування доцільності використання генетичних досліджень на наявність поліморфних варіантів 677 C>T й 1298 A>C в гені <i>MTHFR</i> у пацієнтів з НАЖХП.	Дослідити наявність впливу поліморфних варіантів 677 C>T й 1298 A>C в гені <i>MTHFR</i> на розвиток НАЖХП.	Клінічні, лабораторно – інструментальні, кластерний аналіз, U-критерій Манна –Уїтні, критерій χ^2 (Пірсона), метод множинної логістичної регресії.	Група НАЖХП (n=17), група контролю (n=32).

1	2	3	4
Обґрунтування доцільності визначення рівня гомоцистеїну в пацієнтів з НАЖХП	Дослідити зв'язок рівня гомоцистеїну з НАЖХП.	Клінічні, лабораторно – інструментальні, статистичні: U-критерій Манна –Уїтні.	81 пацієнт: група НАЖХП 44 пацієнта, група контролю 41пацієнт.
Онтологія, як принципово новий підхід в навчанні лікарів з теми НАЖХП.	Створити онтологічну модель «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», що є складовою онтології «Системна біомедицина»	Онтологічний метод, когнітивно інформаційна технологія «ПОЛЕДР».	Теоретичне дослідження 506 літературних джерел.
Підвищення ефективності надання медичної допомоги хворим з НАЖХП на різних рівнях надання медичної допомоги.	Створити покрокову схему прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП.	Методи аналізу інформації з урахуванням рівня доказовості для прийняття клінічного рішення.	Теоретичне дослідження 217 літературних джерел

2.2. Клінічна характеристика пацієнтів групи НАЖХП та групи контролю

Обстеження включало огляд шкірних покривів, аускультацию легень та серця, пальпацію живота. Антропометричні вимірювання проводились натщесерце, при цьому пацієнт був без верхнього важкого одягу та без взуття. Вимірювання маси тіла проводилось з використанням медичних ваг, а зріст з використанням настінного ростоміру для дорослих. Індекс маси тіла розраховувався за формулою: $IMT \text{ (кг/м}^2\text{)} = \text{маса тіла (кг)} : \text{зріст}^2 \text{ (м}^2\text{)}$. Окружність талії вимірювалась у положенні стоячи, точно посередині між задньою частиною реберної дуги та верхівкою клубової кістки. За наявності показань проведені консультації таких фахівців: кардіолог, ендокринолог.

Клінічна характеристика пацієнтів з НАЖХП.

Група НАЖХП включала 85 пацієнтів, середній вік яких становив $42,5 \pm 9,3$ років. Серед обстежених переважали чоловіки, які склали 57 осіб (67,1%), над жінками, які склали 28 осіб (32,9%). Середнє значення росту в групі становило $175,0 \pm 8,1$ см. Показники ваги та зросту після розподілу групи НАЖХП за статтю й результати їх порівняння представлені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Показники ваги та зросту чоловіків та жінок групи НАЖХП

Показник	Чоловіки n=57		Жінки n=28		p
	M	SE	M	SE	
Вік	39,8	8,9	47,9	7,6	p=0,06
Зріст, см	178	6,6	167,5	7,6	p<0,01*

* статистично значуща різниця кількісних показників за t-критерієм Стьюдента

Результати розрахунків, представлені в табл. 2.2 демонструють, що не було виявлено статистично значущої різниці між чоловіками та жінками за віком

($p=0,06$), але була виявлена статистично значуща різниця за ростом ($p < 0,01$), чоловіки були вищі за жінок.

Наступним етапом було аналіз ваги, індексу маси тіла та об'єму талії у пацієнтів з НАЖХП. Медіана ваги у групі становила 98 [83; 106] кг, медіана індексу маси тіла становила 32,5 [27,8; 35] $\text{кг}/\text{м}^2$, медіана об'єму талії становила 102,5 [95; 115,8] см. Значення даних показників після розподілу групи за статтю й результати їх порівняння представлені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Показники ваги, ІМТ та ОТ у чоловіків та жінок групи НАЖХП

Показник	Чоловіки n=57	Жінки n=28	p
Вага, кг	104 [89,5; 109]	84,5 [80; 94,8]	<0,01*
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	30,7 [27,8; 34,8]	31 [28,2; 34]	0,44
ОТ, см	103 [96; 117,5]	101 [93,3; 105]	<0,01*

* статистично значущі показники достовірності різниці при порівнянні двох незалежних вибірок за U-критерієм Манна Уїтні.

Результати розрахунків представлені в табл. 2.3 демонструють відсутність статистично значущої різниці між чоловіками та жінками за ІМТ ($p=0,44$), та наявність статистично значущої різниці між чоловіками та жінками за вагою та об'ємом талії ($p < 0,01$), що відповідає критеріям кардіометаболічних факторів ризику.

Клінічна характеристика пацієнтів групи контролю.

В групі контролю, практично здорові люди, яка складалась з 89 пацієнтів, середній вік становив $36,8 \pm 8,5$ років. Серед обстежених переважали жінки, які складали 51 особу (57,3%), над 38 чоловіками (42,7%). Середній зріст в групі контролю становив $172,2 \pm 9,3$ см. Показники ваги та зросту після розподілу групи контролю за статтю й результати їх порівняння представлені в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Розподіл показників ваги та зросту за статтю в групі контролю

Показник	Чоловіки n=38		Жінки n=51		p
	M	SE	M	SE	
Вік	34,1	8,2	38,8	8,1	0,057
Зріст, см	179,6	7,1	166,8	5,8	$p < 0,01^*$

* статистично значуща різниця кількісних показників за t-критерієм Ст'юдента

Дані представлені в табл. 2.4 демонструють відсутність статистично значущої різниці між чоловіками та жінками за віком ($p=0,057$), та наявність статистично значущої різниці між чоловіками та жінками за зростом ($p < 0,01$), чоловіки вищі за жінок.

На наступному етапі проводився аналіз ваги, індексу маси тіла та об'єму талії у пацієнтів групи контролю. Медіана ваги в групі контролю становила $68,5 [59,3; 80,8]$ кг, медіана ІМТ в становила $23,5 [20,7; 25,5]$ $\text{кг}/\text{м}^2$, медіана ОТ становила $80,5 [72; 90]$ см. Значення даних показників після розподілу групи за статтю й результати їх порівняння представлені в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

**Розподіл показників ваги, ІМТ та ОТ у чоловіків
та жінок групи контролю**

Показник	Чоловіки n=38	Жінки n=51	p
Вага, кг	82,5 [70,8; 87,3]	62 [55,8; 68]	p<0,01*
ІМТ, кг/м ²	25,3 [22; 26,7]	22,8 [20,2; 24,5]	p=0,062
ОТ, см	88 [81; 92,3]	79,5 [72,8; 84,3]	p<0,031*

* статистично значущі різниці при порівнянні двох незалежних вибірок за U-критерієм Манна Уїтні.

Результати розрахунків представлені в табл. 2.5 демонструють відсутність статистично значущої різниці між чоловіками та жінками за ІМТ (p=0,062) та наявність статистично значущої різниці між чоловіками та жінками за вагою (p < 0,01) та об'ємом талії (p<0,031). Дані групі контролю по різниці в значенні ваги, ІМТ та ОТ співпадають з результатами групи НАЖХП.

Наступним етапом було порівняння антропометричних показників між чоловіками групи НАЖХП та групи контролю.

Показники ваги та зросту чоловіків групи НАЖХП та групи контролю й результати їх порівняння представлені в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Показники ваги та зросту чоловіків групи НАЖХП та групи контролю

Показник	Чоловіки НАЖХП n=57		Чоловіки контроль n=38		p
	М	SE	М	SE	
Вік	39,8	8,9	34,1	8,2	p=0,072
Зріст, см	178,7	6,6	179,6	7,9	p=0,339

Отримані результати порівняння чоловіків обох груп (табл. 2.6) демонструють відсутність статистично значущої різниці за віком ($p=0,072$) та зростом ($p=0,339$).

Показники медіан ваги, ІМТ, ОТ у чоловіків групи НАЖХП й контролю та результати порівняльного аналізу між ними представлені в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Показники ваги, ІМТ та ОТ у чоловіків групи НАЖХП й групи контролю

Показник	Чоловіки НАЖХП n=57	Чоловіки контроль n=38	p
Вага, кг	104 [89,5; 109]	82,5 [70,8; 87,3]	$p<0,01^*$
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$,	30,7 [27,8; 34,8]	25,3 [22; 26,7]	$p<0,01^*$
ОТ, см	103 [96; 117,5]	88 [81; 92,3]	$p<0,01^*$

* статистично значущі різниці при порівнянні двох незалежних вибірок за U-критерієм Манна Уїтні.

Результати порівняльного аналізу, представлені в табл. 2.7, демонструють статистично значущу різницю між чоловіками групи НАЖХП та групи контролю за вагою, ІМТ та ОТ ($p < 0,01$). Проаналізовані показники були достовірно вищі в групі НАЖХП.

Наступним етапом було порівняння антропометричних показників між жінками групи НАЖХП та групи контролю.

Показники ваги та зросту жінок групи НАЖХП та групи контролю й результати їх порівняння представлені в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

Розподіл показників ваги та зросту жінок групи НАЖХП та групи контролю

Показник	Жінки НАЖХП n=28		Жінки контроль n=38		p
	М	SE	М	SE	
Вік	47,9	7,6	38,8	8,1	p=0,062
Зріст, см	167,5	5,4	166,8	5,8	p=0,561

* статистично значуща різниця якісних показників за критерієм Стьюдента

Отримані результати порівняння жінок обох груп (табл. 2.8) демонструють відсутність статистично значущої різниці між жінками групи НАЖХП та групи контролю за віком (p=0,062) та ростом (p=0,561).

Показники медіан ваги, індексу маси тіла та об'єму талії у жінок групи НАЖХП й групи контролю та результати порівняльного аналізу між ними представлені в табл. 2.9.

Таблиця 2.9

Показники ваги, ІМТ та ОТ у жінок групи НАЖХП й групи контролю

Показник	Жінки НАЖХП n=28	Жінки контроль n=51	p
Вага, кг	84,5 [80; 94,8]	62 [55,8; 68]	p<0,01*
ІМТ, кг\м ² ,	31 [28,2; 34]	22,8 [20,2; 24,5]	p<0,01*
ОТ, см	101 [93,3; 105]	79,5 [72,8; 84,3]	p<0,01*

* статистично значущі різниці при порівнянні двох незалежних вибірок за U-критерієм Манна Уїтні.

Результати порівняльного аналізу, представлені в табл. 2.9, демонструють статистично значущу різницю між жінками групи НАЖХП та групи контролю за вагою, ІМТ та ОТ ($p < 0,01$). Проаналізовані показники були достовірно вищі в групі НАЖХП.

Наступним етапом опису сформованих груп було розподіл пацієнтів кожної з них за категорією ІМТ та порівняння різниці між кількістю чоловіків та жінок в кожній з груп.

В групі НАЖХП 5 людей (5,9%) було з нормальною масою тіла (ІМТ = 20-24,9 кг/м²), з надлишковою вагою (ІМТ = 25-29,9 кг/м²) було 23 людини (27,1 %), з ожирінням I ступеню (ІМТ = 30-34,9 кг/м²) було 41 людина (48,2%), з ожирінням II ступеню (ІМТ = 35-39,9 кг/м²) 7 людей (12,9 %), з ожирінням III ступеню (ІМТ = 40 і більше кг/м²) 5 осіб (5,9%).

Результати розподілу по категоріях ІМТ в групі НАЖХП між чоловіками та жінками та їх різниця представлені в табл. 2.10.

Таблиця 2.10

Розподілу за ІМТ в групі НАЖХП між чоловіками й жінками

Категорія	Чоловіки n=57		Жінки n=28		p
	абс	%	абс	%	
1	2	3	4	5	6
Нормальна маса тіла (ІМТ 20-24,9 кг/м ²)	2	3,5	3	10,7	p=0,8
Надлишкова вага (ІМТ 25-29,9 кг/м ²)	16	28,0	7	25	p=0,769

1	2	3	4	5	6	7
Ожиріння I ступеню (ІМТ 30-34,9 кг\м ²)		28	49,1	13	46,4	p=0,668
Ожиріння II ступеню (ІМТ 35-39,9 кг\м ²)		7	12,3	4	14,3	p=0,164
Ожиріння III ступеню (ІМТ ≥ 40 кг\м ²)		4	7,1	1	3,6	p=0,99

Табл. 2.10 демонструє, що група НАЖХП включала в себе переважно пацієнтів з надлишковою вагою та ожирінням I ступеню, всього 63 особи (75,3%), серед них 44 чоловіка (77,1%) та 20 жінок (71,4%), за відсутності статистично значущої різниці при порівнянні кількості чоловіків та жінок при розподілі на категорії по ІМТ ($p > 0,05$).

В групі контролю, з нормальною масою тіла (ІМТ = 20-24,9 кг\м²) було 58 осіб (65,2 %), з надлишковою вагою (ІМТ = 25-29,9 кг\м²) було 28 осіб (31,4%), з ожирінням I ступеню (ІМТ = 30-34,9 кг\м²) було 3 особи (3,4%). Відповідно, група контролю включала в себе переважно пацієнтів з нормальною та надлишковою вагою, всього 86 осіб (96,6%), серед них 37 чоловіків (97,4%) та 49 жінок (96,0%). В групі контролю не було пацієнтів з ожирінням II та III ступеню. Результати розподілу по ІМТ між чоловіками та жінками в групі контролю та їх різниця представлені в табл. 2.11.

Таблиця 2.11

Розподіл по ІМТ між чоловіками та жінками в групі контролю

Категорія	Чоловіки n=38		Жінки n=51		p
	абс	%	абс	%	
Нормальна маса тіла ІМТ 20-24,9 кг\м ²	18	47,4	40	78,4	0,165
Надлишкова вага ІМТ 25-29,9 кг\м ²	19	50,0	9	17,6	0,735
Ожиріння І ступеню ІМТ 30-34,9 кг\м ²	1	2,6	2	3,9	0,99

Дані табл. 2.11 демонструють відсутність статистично значущої різниці між кількістю чоловіків та жінок в групі контролю при розподілі на категорії за ІМТ ($p > 0,05$). Ожиріння II та III ступенів в контрольній групі не спостерігалось.

Враховуючи, що в критеріях кардіометаболічних факторів ризику для чоловіків норма об'єму талії становить ≤ 94 см, а для жінок ≤ 80 см, то на наступному етапі було проведено розподіл чоловіків та жінок в залежності від цих значень.

Чоловіки групи НАЖХП, що становили 57 осіб, були розділені на 2 групи за $OT \leq 94$ см та більше 94 см. Група з $OT \leq 94$ см включала 7 осіб (12,3%) з Ме 92 [90;94] см, а група з OT більше 94 см включала 50 осіб (87,7%) з Ме 108 [102; 118] см. Жінки групи НАЖХП, що становили 28 осіб, були також розділені на 2 групи за $OT \leq 80$ см та більше 80 см. Група з $OT \leq 80$ см включала одну особу (3,5%), а група з OT більше 80 см включала 27 осіб (96,5%) з Ме 102 [94; 105] см.

Серед чоловіків (87,7%) та жінок (96,5%) у групі НАЖХП переважали пацієнти із об'ємом талії, що перебільшував норму.

Аналогічний розподіл було проведено і з пацієнтами групи контролю. Серед 38 чоловіків група з $OT \leq 94$ см включила 31 особу (81,6%) з Ме 86 [80;90] см, а група з OT більше 94 см включила 7 осіб (18,4%) з Ме 101 [97; 100] см. Серед 52 жінок групи контролю, група з $OT \leq 80$ см включала 31 особу (60,1%) з Ме 75 [70; 78] см, а група з OT більше 80 см включала 20 осіб (39,9%) з Ме 85 [82; 91,5] см.

Серед чоловіків (81,6%) та жінок (60,1%) у групі контролю переважали пацієнти з нормальним OT .

Далі наводимо результати розподілу за метою візиту, скаргам, фізикальними даними пацієнтів з НАЖХП.

На рис. 2.1 продемонстровано результати розподілу пацієнтів групи НАЖХП за метою візиту.

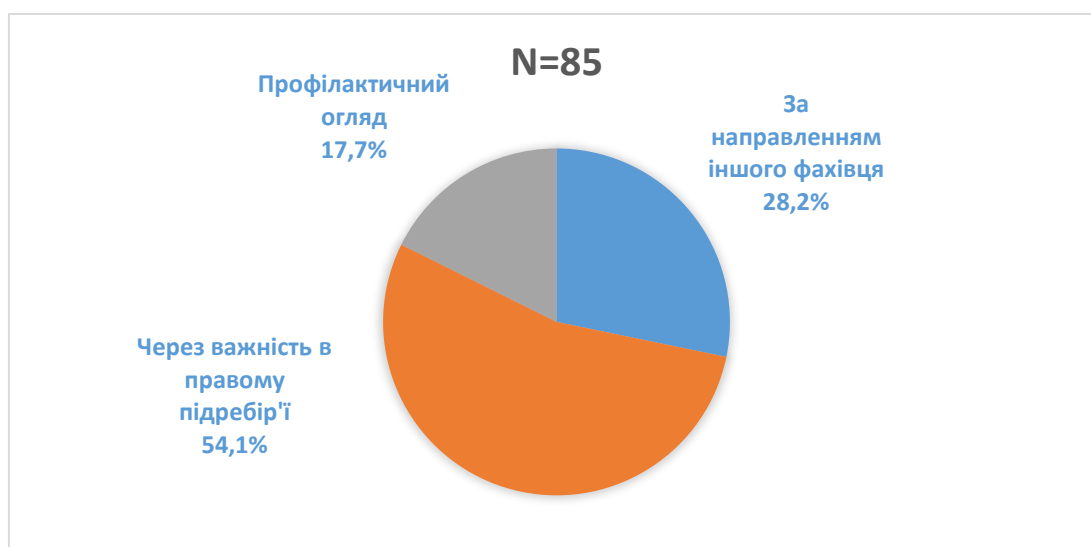


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів групи НАЖХП за метою візиту

Рис. 2.1 демонструє, що 24 пацієнта (28,2%) звернулись до гастроентеролога за направленням іншого фахівця (терапевта, кардіолога, ендокринолога), у 46 пацієнтів (54,1%) було самозвернення через важкість в правому підребер'ї, дискомфорт в животі, гіркоту в роті та ін., 15 пацієнтів (17,7%) звернення з метою профілактичного огляду без наявності активних скарг. Наведені дані

демонструють, що діагностика НАЖХП має проводитися активно лікарями різних спеціальностей. Важкість у правому підребр'ї пацієнти частіше оцінювали як таку, що пов'язана із жовчним міхуром чи підшлунковою залозою.

При активному опитуванні пацієнтів з НАЖХП найбільш поширені були такі скарги (рис. 2.2.): загальна слабкість та зниження працездатності – 59,4%, підвищений апетит – 57,1%, сонливість після прийому їжі – 56,4%, відчуття втоми зранку, після прокидання – 46,3%, періодичний головний біль – 41,6%, погіршення когнітивної функції – 38,2%, періодичне серцебиття та дихальний дискомфорт – 34,7%, зниження уваги – 25,7%, підвищення артеріального тиску – 21,9 %, храп уві сні 18,5% та ін.

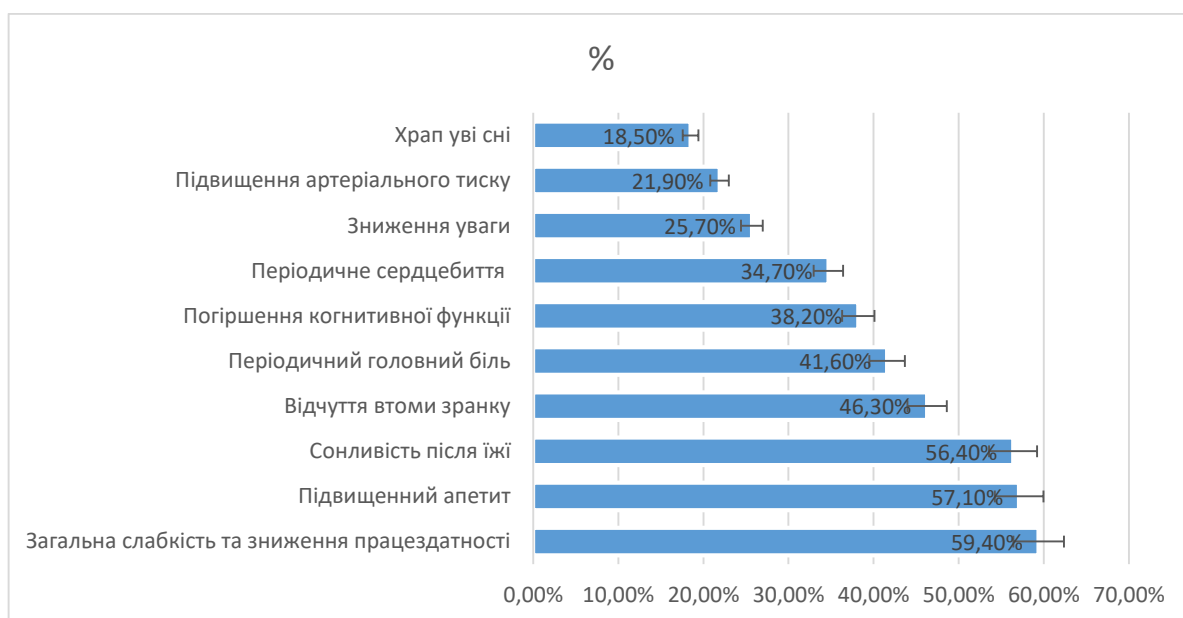


Рис. 2.2. Поширеність основних скарг у пацієнтів з НАЖХП.

Дані рис. 2.2. демонструють, що пацієнти з НАЖХП не мають певних специфічних скарг, які б змушували їх активно звертатися до лікаря саме через жирове ураження печінки, в той же час, активний збір анамнезу допомагає виявити скарги характерні саме для хронічного ураження печінки з інсулінорезистентністю, а саме, загальна слабкість, зниження працездатності, сонливість після їжі. Особливої уваги привертає скарга на храп уві сні, як можливий клінічний прояв

апанное уві сні, що є однією із ланок патогенезу захворювання. Важливим є те, що жоден пацієнт не скаржився на надмірну масу тіла чи збільшений об'єм талії.

При фізикальному обстеженні виявлено множинні папіломи на шиї та тулубі – 16,5 %, *acanthosis nigricans* у 9,3 % та фіолетові смуги розтягу – 8,7 %, які є клінічними проявами підвищеної інсулінорезистентності але не були зазначені серед скарг пацієнтів.

Як ми бачимо, пацієнти з НАЖХП не мають специфічних скарг які б могли мотивувати звернутися до лікаря з метою обстеження печінки на наявність стеатозу, відповідно, саме активна діагностика з боку лікарів первинної ланки та суміжних фахівців є запорукою виявлення даної патології. Відсутність статистично значущої різниці в ІМТ між чоловіками та жінками обґрунтовує однакові показники норми для обох статей, як критерій кардіометаболічного фактору ризику для діагностики НАЖХП. Наявність статистично значущої різниці між ОТ між чоловіками та жінками підтверджує потребу в гендерних нормах, за цим показником.

2.3. Лабораторно-інструментальні методи дослідження

Лабораторні показники визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Забір крові з ліктьової вени для лабораторних досліджень проводився зранку натще після нічного голодування щонайменше 8 годин.

Клінічний аналіз крові виконувався аналізатором гематологічним, типу МЕК 7300 К, № 00974, виробник – фірма «Nihon Kohden».

Рівень глюкози, загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) виконувались імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі типу Anthos 2020 № 1153, виробник – фірма «Biochrom».

Аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гаммаглутамілтрансміназа, альбумін крові виконувався аналізатором - фотометр біохімічний, типу ACCENT-200, № WN-46105414, виробник – фірма «Cormay».

Інсулін (мкОД/мл), феритин (нг/мл), гомоцистеїн (мкмоль/л) виконувався аналізатором хемілюмінесцентним, типу Access Base, № 522308, виробник – фірма «Beckman Coulter Inc.» визначався методом хемілюмінесцентного імуноаналізу з референтними значеннями

HOMA-IR - є лабораторним аналогом золотого стандарту діагностики інсулінорезистентності – еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту. Індекс HOMA-IR розраховується за формулою (217, 218):

$$\text{HOMA-IR} = \text{глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/мл)} / 22,5 \quad (2.1)$$

Інтерпретація значень індексу HOMA-IR представлена в таблиці 2.12.

Таблиця 2.12

Інтерпретація значень індексу HOMA-IR

Значення індексу HOMA-IR	Оцінка інсулінорезистентності
<1,82	Інсулінорезистентності нема
≥1,82 - <3,63	Переддіабет, початкова інсулінорезистентність
≥ 3,63	Переддіабет, висока інсулінорезистентність з високим ризиком ЦД 2 типу

Значення відповідають даним дорослих європейців середнього віку [155].

Використовуючи HOMA-2 IR Calculator були розраховані такі показники: %B – функція бета клітин, %S – чутливість до інсуліну, IR – показник інсулінорезистентності (on-line розрахунок) (219). Розрахунок вівся за комп'ютерною моделлю, яка відкалібрована для отримання значень % B та % S, де рівень 100% прийнятий для здорових молодих людей, при використанні доступних в теперішній час аналізів на інсулін.

Розраховано Fatty Liver Index за формулою [127]:

$$FLI = e^y / (1 + e^y) \times 100 \quad (2.2)$$

Де $y = 0.953 \times \ln(\text{TГ, mg/dL}) + 0.139 \times \text{ІМТ, kg/m}^2 + 0.718 \times \ln(\text{ГГТ, U/L}) + 0.053 \times \text{ОТ, cm} - 15.745$

Інтерпретація значень FLI представлена в табл. 2.13.

Таблиця 2.13

Інтерпретація FLI.

Значення FLI	Ступінь ризику стеатозу печінки	Ймовірність стеатозу печінки
<30	низький	виключений
30 - 60	невизначений	можливий
≥ 60	високий	присутній

NAFLD Fibrosis score розраховувався за формулою [136, 137]:

$$\begin{aligned} \text{NAFLD Fibrosis score} = & -1.675 + (0.037 \times \text{вік (роки)}) + (0.094 \times \text{ІМТ (kg/m}^2)) + \\ & (1.13 \times \text{нема ЦД 2 типу/ є ЦД 2 типу (так = 1, ні = 0)}) + (0.99 \times \text{АСТ/АЛТ}) - \\ & (0.013 \times \text{тромбоцити (} \times 10^9/\text{L)}) - (0.66 \times \text{альбумін (g/dl)}) \end{aligned} \quad (2.3)$$

Інтерпретація значень NAFLD Fibrosis score представлена в табл. 2.14.

Таблиця 2.14

Інтерпретація NAFLD Fibrosis score.

Показник NAFLD Fibrosis score	Інтерпретація NAFLD Fibrosis score стосовно фіброзу печінки
< - 1,455	відповідає F0-F2
-1,455-0,675	ризик невизначений
>0,675	відповідає F3-F4

Дослідження на поліморфні варіанти 677 C>T й 1298 A>C в гені *MTHFR* проводились в лабораторії «Діаген» методом ПЛР в реальному часі. Варіанти результатів по *MTHFR* 677 C>T: C/C - «нейтральний» алель, C/T – гетерозигота за мутантним алелем, T/T – гомозигота за мутантним алелем. Варіанти результатів по *MTHFR* 1298 A>C: A/A - «нейтральний» алель, A/C – гетерозигота за мутантним алелем, C/C – гомозигота за мутантним алелем. Варіант результатів *MTR* поліморфізм 2756 A>G: A/A - «нейтральний» алель, A/G – гетерозигота за мутантним алелем, G/G – гомозигота за мутантним алелем. В гені *MTRR* 66 A>G: A/A - «нейтральний» алель, A/G – гетерозигота за мутантним алелем, G/G - гомозигота за мутантним алелем.

Дослідження на поліморфізми в гені *Homeostatic iron regulator (HFE)* проводились в лабораторії «Діаген» методом ПЛР в реальному часі. Варіанти результатів по *HFE* 8671 C>G, *HFE* 10633 G>A, *HFE* 8677 A>T можуть бути представлені нейтральним алелем, в гомозиготному стані та в гетерозиготному стані.

Артеріальний тиск вимірювався на обох руках на середині між олекраноном і акроміоном в положенні сидячи, після 10 хвилин відпочинку, ноги не схрещені. Довжина манжети охоплювала від 80 до 100% окружності плеча в тому ж положенні.

Всім пацієнтам проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. УЗД-критерії стеатозу печінки: гіперехогенність паренхіми внаслідок дифузної жирової інфільтрації, дрібно- або середньозернисте ущільнення, дорзальне затухання ультразвукового сигналу, гіпоехогенність портальних судин; іноді на фоні жирової інфільтрації можуть візуалізуватися ділянки зниженої ехогенності, що відповідають незмінній паренхімі печінки, наявність гепатомегалії.

2.4. Методи оброблення даних дослідження

Статистичне опрацювання даних здійснювалося за допомогою програми SPSS Statistics 26.

Для вибірки, яка не відрізнялась від нормальної розраховувалися середнє арифметичне значення (M) та похибка стандартного відхилення (SE). Для вибірки, яка відрізнялася від нормального розподілу, розраховувалась медіана (Me) [$Q1$ 25%; $Q3$ 75%].

Кластерний аналіз проводився з використанням результатів лабораторних досліджень: глюкоза, інсулін, індекс HOMA-IR, показників HOMA 2 IR Calculator (%B, %S, IP).

Для розрахунку прогнозування ризику розвитку НАЖХП в залежності від наявності поліморфних варіантів 677 $C>T$ та 1298 $A>C$ в гені *MTHFR* було використано метод апарат множинної логістичної регресії. Статистично достовірними результатами вважались при $p < 0,05$ [233]. Використання логістичного рівняння дає можливість спрогнозувати ймовірність настання певної досліджуваної події. Даний метод дозволяє виявити приховані та неочевидні закономірності в масивах різнорідних даних та розробити модель, яка підходить дослідницьким цілям найкраще [233, 234].

Для оцінки між двома незалежними вибірками використовувався непараметричний U-критерій Манна – Уїтні. Me [$Q1$ 25%; $Q3$ 75%]. Статистично достовірними результатами вважались при $p < 0,05$.

2.5. Когнітивно інформаційна технологія «Поліедер», як метод створення онтології

У цьому дослідженні "онтологія" – це термін, який означає програмне забезпечення або веб–систему, що складається з вершин з певними даними для забезпечення системи прийняття рішень та таксономізації інформаційних ресурсів.

Усі вершини розташовані в певному ієрархічному порядку, часто згадуваному, як онтологічне дерево або онтологічний граф [220].

Когнітивно інформаційна технологія «Поліедр» – це інноваційна ІТ-технологія онтологічного управління знаннями та інформаційними ресурсами незалежно від стандартів їх створення. КІТ «Поліедр» використовує функцію інструментів онтологічного інтерфейсу [16]. Це інтелектуальний засіб взаємодії користувача з онтологічною інформаційною системою, що дозволяє візуалізувати результати інтеграції та агрегування розподілених інформаційних ресурсів у процесі організації спілкування користувачів у легкодоступній візуальній формі [221]. Когнітивно інформаційна технологія «ПОЛІЕДР» призначена для підтримки процесів семантико-лінгвістичного аналізу великих обсягів просторово-розподіленої неструктурованої інформації (BigData), їх структуризації, встановлення контекстних зв'язків між документами, що обробляються, для прогнозування та підтримки процесів раціонального вибору з наступним формуванням інформаційно-аналітичних веб-орієнтованих рішень [15, 16]. КІТ «Поліедр» забезпечує інноваційне технологічне рішення побудови корпоративних інформаційно-аналітичних систем від багатофакторного аналізу інформаційних ресурсів до онтологічної системи колективного прийняття рішень і управління знаннями. Одним з основних принципів КІТ «Поліедр» є так звана «Ситуаційна обізнаність», що забезпечує надання користувачам необхідної інформації, що стосується напрямів їх діяльності, в нашому випадку по темі НАЖХП і є достатньою для прийняття ефективного рішення [220].

Висновки до розділу:

1. Наведені та проаналізовані клінічні характеристики пацієнтів групи НАЖХП та групи контролю.
2. Запропоновано використання онтологічних методів для упорядкування та структуризації даних дослідження пацієнтів з НАЖХП

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Nosko N, Kharchenko V. Insulin resistance as an indicator of differentiation for the formation of risk groups for non-alcoholic fatty liver disease in patients without type 2 diabetes mellitus, as a part of ontological model of non-alcoholic fatty liver disease. *Wiadomosci lekarskie*. 2021;74(10 cz 2):2593-2598. DOI: 10.36740/WLek202110212 *(Здобувачем проведено планування та розробка дизайну дослідження, аналіз та систематизація даних літератури, збір, аналіз та систематизація клініко-лабораторних даних, узагальнення результатів, написання тексту, участь у формуванні висновків).*

2. Харченко ВВ, Носко НО. Диференційний діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки, як складова створеної онтологічної моделі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2019;33:136-150. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, участь у формуванні висновків).*

3. Носко НО, Рудь ОМ. Поліморфізми 677 С>Т й 1298 А>С в гені *MTHFR* та рівень гомоцистеїну у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки як складова онтологічної моделі. Сучасна гастроентерологія. 2021;5-6:21-29. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2021-5-21>. *(Здобувачем розроблено концепцію та дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту, редагування та формування висновків).*

4. Носко НО, Харченко ВВ, Ладичук ОК. Онтологічна модель "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" як складова онтології "Системна біомедицина". Медична інформатика та інженерія. 2022;1-2:46-55. DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.1-2.13111> *(Здобувачем проведено аналіз та систематизація даних літератури, узагальнення результатів, написання тексту, участь у формуванні висновків).*

5. Носко НО. Онтологічна модель для вдосконалення діагностики та вибору тактики ведення пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. В: Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини 2018. Матеріали

доповідей в рамках Всеукр. наук.-мед. відео конф. 2018 квіт 25-26; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. С. 63-4.

6. Носко НО. Систематизація діагностики стеатозу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки, як складова онтологічної моделі. В: «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. 2020 лют 19; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2019. С. 57-8.

7. Носко НО. Рівень феритину, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2020 лист 20; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2020. С. 94-6.

8. Носко НО. Рівень інсуліну у пацієнтів без цукрового діабету 2 типу, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2020 лист 20; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2020. С. 93-4.

9. Носко НО. Референтні значення індексу HOMA-IR, задля визначення інсулінорезистентності, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2021 берез 26; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2021. С. 91-3.

10. Носко НО. Рівень гомоцистеїну, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. Матеріали конгресу. 2021 квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2021. С. 33-4.

РОЗДІЛ 3

ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ ІНДЕКСУ НОМА-IR ДЛЯ ФОРМУВАННЯ ГРУПИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НАЖХП У ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

3.1. Порівняльна характеристика клініко-лабораторних показників пацієнтів групи НАЖХП та групи контролю

Із загальної групи 174 пацієнта було відібрано 151 які не приймали ліпідознижуючу терапію та не мали діагнозу цукровий діабет 2 типу. Тим не менше за основними характеристиками групи дослідження і контролю репрезентативні до генеральної сукупності дослідження. Вік пацієнтів варіював від 20 до 60 років. Група НАЖХП складала 71 пацієнта середній вік яких становив $43 \pm 11,0$ роки, включаючи 44 чоловіків з середнім віком $39 \pm 10,6$ років та 27 жінок з середнім віком $48 \pm 9,4$ років. Група контролю складала 80 пацієнтів з середнім віком $36 \pm 10,3$ років, включаючи 32 чоловіків з середнім віком $35 \pm 9,5$ років та 48 жінки з середнім віком $38 \pm 9,0$ років.

Було проведено розрахунки та порівняння показників вуглеводного та ліпідного обміну між двома групами. Для характеристики вуглеводного обміну дослідили значення рівня глюкози крові та інсуліну крові натще. Використовуючи дані лабораторні показники був розраховано індекс НОМА-IR, IR НОМА-2 IR Calculator, функція В клітин (% В) та чутливість тканин до інсуліну (% S). Для характеристики жирового обміну було досліджено рівень холестерину крові, Хл ЛПНЩ, Хл ЛПВЩ та ТГ. При розвідувальному аналізі було виявлено розподіл, що відрізнявся від нормального тому використовувався непараметричний U-критерій Манна – Уїтні з Ме [Q1 25%; Q3 75%]. Статистично достовірними результатами вважались при $p < 0,05$.

В табл. 3.1 наведено порівняльну характеристику медіан показників вуглеводного та жирового обміну в групі НАЖХП та в групі контролю.

**Порівняльна характеристика медіан показників
інсулінорезистентності та жирового обміну в групі НАЖХП та в групі
контролю**

Показник	НАЖХП	Контроль	p
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,0; 5,8]	5,0 [4,7; 5,3]	<0,01*
Інсулін, од/л	13,8 [11,3; 18,7]	7,4 [6,0; 8,7]	<0,01*
Індекс НОМА-IR	3,5 [2,7; 5,1]	1,7 [1,3; 1,9]	<0,01*
Функція В клітин (% В)	116,7 [101,4; 156,4]	97,6 [81,7; 115,9]	<0,01*
Чутливість до інсуліну (% S)	54,5 [39,4; 65,8]	105,1 [88,4; 128,5]	<0,01*
IR НОМА-2 IR Calculator	1,8 [1,5; 2,5]	1,0 [0,8; 1,1]	<0,01*
Холестерин, ммоль/л	5,8 [5,2; 6,5]	4,8 [4,5; 5,7]	<0,01*
Хл ЛПНЩ, ммоль/л	4,0 [3,3; 4,6]	3,1 [2,6; 3,8]	<0,01*
Хл ЛПВЩ, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,5]	1,6 [1,5; 1,9]	<0,01*
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,2]	1,0 [0,8; 1,5]	<0,01*

* Статистично значущі різниці при порівнянні двох незалежних вибірок за U-критерієм Манна Уїтні.

При порівнянні медіан показників рівня глюкози крові натще, інсуліну крові натще, індексу НОМА-IR, НОМА-2 IR Calculator та ліпідного обміну була виявлена статистично значуща різниця між значеннями в групі НАЖХП та групі контролю ($p < 0,01$). Значення рівня глюкози, інсуліну, індексу НОМА-IR, функції В клітин, IR НОМА-2 IR Calculator, холестерину, Хл ЛПНЩ та ТГ були статистично вищі в групі НАЖХП. Значення рівня чутливості до інсуліну та Хл ЛПВЩ були статистично вищі в групі контролю.

Отримані дані засвідчують, що пацієнти групи НАЖХП мали достовірно підвищену інсулінорезистентність та атерогенну дисліпідемію в порівнянні з пацієнтами групи контролю.

Враховуючи, що референтні значення для рівня феритину в чоловіків та жінок відрізняються, аналіз та порівняння проводились окремо для кожної статі й представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Порівняльна характеристика медіан показників рівнів феритину
у чоловіків та жінок в групі НАЖХП та в групі контролю.**

Феритин, нг/мл	НАЖХП	Контроль	p
Чоловіки	223,5 [165,3; 289,5]	105,0 [88,3; 162,3]	<0,01*
Жінки	58,0 [36,0; 89,7]	27,3 [18,0; 54,7]	<0,01*

* Статистично значущі різниці при порівнянні двох незалежних вибірок за U-критерієм Манна Уїтні.

Дані табл. 3.2 демонструють, що при порівнянні рівнів феритину в чоловіків з НАЖХП 223,5 [165,3; 289,5] нг/мл з чоловіками контрольної групи 105,0 [88,3; 162,3] нг/мл, було виявлено статистично значущу різницю ($p < 0,0001$), з більшим рівнем в групі НАЖХП. При порівнянні рівнів феритину в жінок з НАЖХП 58,0 [36,0; 89,7] нг/мл з жінками контрольної групи 27,3 [18,0; 54,7] нг/мл, було виявлено статистично значущу різницю ($p < 0,01$), з більшим рівнем в групі НАЖХП. Отримані дані демонструють асоціацію підвищеного рівня феритину з НАЖХП як у чоловіків так і у жінок.

3.2. Характеристика груп, отриманих в результаті кластерного аналізу

Враховуючі, що первинний розподіл пацієнтів у групу НАЖХП та групу контролю нами проводився за таким кластером диференціювання, як стеатоз печінки методом УЗД, нами було вирішено перевірити, яким чином відбудеться незалежний розподіл методом кластерного аналізу. В кластерний аналіз були

залучені пацієнти групи НАЖХП та групи контролю й використані показники вуглеводного обміну, такі як рівень глюкози й інсулін крові натще та розраховані значення індексу HOMA-IR, інсулінорезистентності по HOMA-2 IR Calculator, функція В клітин та чутливість тканин до інсуліну.

Для проведення кластерного аналізу нами було випробувано декілька методів ієрархічної кластеризації, а саме метод міжгрупового та внутрішньогрупового зв'язку, найбільш близького та найбільш віддаленого сусіда, центроїдної та медіанної централізації. Найбільш показову дендрограму було отримано при використанні методу Уорда з інтервальною шкалою Чебишева. Отримана дендрограма із сформованими 5 групами представлена на рис. 3.1.

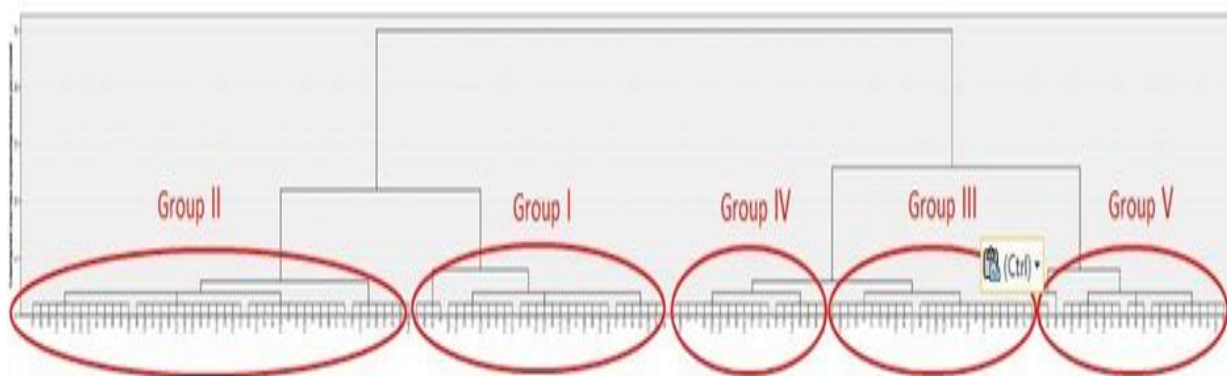


Рис. 3.1. Результати кластерного розподілу на групи.

Результати розподілу пацієнтів за статтю на п'ять сформованих груп представлено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів по групах за статтю

Групи	Всього спостережень	Чол.		Жін.		р
		абс	%	абс	%	
I	34	13	38,2	21	61,8	0,053
II	45	23	51,1	22	48,9	0,834
III	27	12	55,6	15	44,4	0,415
IV	19	9	47,4	10	52,6	0,746
V	26	19	73,1	7	26,9	0,003
Всього	151	76	50,4	75	49,6	

Результати розподілу пацієнтів у п'яти сформованих групах, представлені в табл. 3.3, демонструють відсутність різниці між кількістю чоловіків та жінок в групах II ($p=0,834$), III ($p=0,415$), IV ($0,746$), переважання жінок над чоловіками в групі I та навпаки в групі V.

Розподіл пацієнтів по групах за наявністю чи відсутністю у них НАЖХП наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Розподіл пацієнта на групи за наявністю у них НАЖХП

Групи	Всього спостережень	НАЖХ		Контр.		р
		абс	%	абс	%	
I	34	3	8,8%	31	91,2%	<0,01
II	45	10	22,2%	35	77,8%	<0,01
III	27	17	62,9 %	10	37,1%	0,057
IV	19	17	89,5%	2	10,5%	<0,01
V	26	24	92,3%	2	7.7%	<0,01
Всього	151	71	47,0	80	53,0	0,301

Як бачимо із табл. 3.4, до I групи потрапило 34 особи серед яких 91,2% складали пацієнти із групи контролю. В групу IV потрапило 19 осіб серед яких переважали пацієнти із групи НАЖХП 17 осіб (89,5%). В групу V потрапило 26 осіб серед яких 92,3% складали пацієнти із групи НАЖХП. Відповідно, групи I, IV та V сформувалися однорідно, за рахунок переважання пацієнтів з групи НАЖХП чи групи контролю. Особливої уваги привернули результати групи II та III, в яких розподіл пацієнтів був неоднорідним. В групу II потрапило 45 пацієнтів та включило 10 пацієнтів (22,2%) із групи НАЖХП та 34 пацієнтів (77,8%) із групи контролю. В групу III потрапило 27 пацієнтів та включило 17 пацієнтів (62,9%) із групи НАЖХП та 10 пацієнтів (37,1%) із групи контролю.

В табл. 3.5 представлена характеристика груп по антропометричним показникам. При розвідувальному аналізі було виявлено розподіл, що відрізнявся від нормального, тому розраховувались Me [Q1 25%; Q3 75%].

Таблиця 3.5

Характеристика груп за антропометричними показниками

Група	Всього спостережень	ІМТ, кг\м ²	ОТ, см	
			Чоловіки	Жінки
I	34	23,7 [21,3; 26,0]	90,0 [81,0; 92,0]	80,0 [71,0; 84,5]
II	45	24,0 [20,8; 25,5]	88,0 [81,0; 96,0]	79,5 [71,5; 89,5]
III	27	30,2 [28,1; 33,9]	115,0 [97,0; 119,0]	97,5 [88,8; 102,8]
IV	19	28,7 [24,8; 33,1]	101,5 [94,3; 107,8]	92,0 [82,0; 102,0]
V	26	32,5 [28,5; 35,0]	106,1 [96,0; 119,0]	102,0 [96,0; 112,0]

Як можна побачити з табл. 3.5, в групах I та II ІМТ відповідав нормі 23,7 [21,3; 26,0] та 24,0 [20,8; 25,5] відповідно, але Q3 був на верхній межі нормальної ваги тіла. ОТ у чоловіків I та II груп також становив верхню межу норми 90,0 [81,0; 92,0] см та 88 [81,0; 96,0]см відповідно, але Q3 виходив за межі норми. Об'єм талії у жінок I та II груп становив верхню межу норми 80,0 [71,0; 84,5] та 79,5 [71,5; 89,5] відповідно, в той час як Q3 виходив за межу норми. В групах III, IV та V показники ІМТ та ОТ були вище норми, як у чоловіків так і у жінок, включаючи Q1 та Q3.

Дані дослідження пацієнтів п'яти груп, виділених шляхом кластерного аналізу, представлені в табл. 3.6. Розглянемо порівняння за основними показниками між ними.

Характеристика антропометричних даних, показників вуглеводного та ліпідного обміну в групах I,II,III,IV,V

	Група I n=34	Група II n=45	Група III n=27	Група IV n=19	Група V n=26
ІМТ, кг\м	23,7 [21,3; 26,0]	24,0 [20,8; 25,5]	30,2 [28,1; 33,9]*	28,7 [24,8; 33,1]	32,5 [28,5; 35,0]
ОТ чоловіки, см	90,0 [81,0; 92,0]	88,0 [81,0; 96,0]	115,0 [97,0; 119,0]*	101,5 [94,3; 107,8]	106,1 [96,0; 119,0]
ОТ жінки, см	80,0 [71,0; 84,5]	79,5 [71,5; 89,5]	97,5 [88,8; 102,8]*	92,0 [82,0; 102,0]	102,0 [96,0; 112,0]
Глюкоза, ммоль\л	5,2 [4,7; 5,3]	5,1 [4,9; 5,5]	5,9 [5,6; 6,5]*	5,2 [4,9; 5,6]*	5,1 [5,0; 5,6]*
Інсулін, од\л	6,1 [5,6; 6,8]	8,1 [8,0; 8,5]*	12,5 [11,9; 13,8]*	13,5 [11,6; 16,9]	23,7 [16,7; 30,6]*
НОМА-IR	1,4 [1,2; 1,5]	1,8 [1,7; 2,0]*	3,4 [3,0; 3,6]*	3,6 [2,7; 4,0]	5,5 [3,7; 7,7]*
B%	79,3 [67,7; 86,4]	105,0 [95,9;111,9]*	101,2 [92,6;106,6]*	119,9 [115,6;128]*	174,5 [154;182,5]*
S%	134,1 [117,8; 145,7]	96,1 [84,9; 105,1]*	60,2 [54,6; 63,1]*	59,6 [48,0; 64,3]	41,0 [29,4; 47,2]*
IR НОМА-2	0,8 [0,7; 0,8]	1,0 [1,0; 1,2]*	1,7 [1,6; 2,1]*	1,6 [1,5; 1,8]	2,8 [2,2; 4,2]*
Холестерин ммоль\л	5,2 [4,6; 6]	4,7 [4,4; 5,3]*	5,8 [5,3; 6,2]*	5,8 [5,6; 6,6]	5,8 [5,6; 6,6]
Хл ЛПВЩ ммоль\л	1,6 [1,4; 1,8]	1,7 [1,4; 1,9]	1,3 [1,1; 1,6]*	1,3 [1,1; 1,6]	1,2 [1,0; 1,7]
ТГ ммоль\л	1,1 [0,9; 1,67]	0,9 [0,7; 1,3]	1,4 [1,0; 1,7]*	1,7 [1,2; 2,3]	1,5 [1,3; 2,3]

* статистично значущі різниці при порівнянні двох незалежних вибірок за U-критерієм Манна Уїтні

Виявлено статистично значущу різницю між групами I та II за рівнем інсуліну крові, значенням індексу HOMA-IR, функцією В клітин підшлункової залози, чутливістю тканин до інсуліну, значенням IR HOMA-2 Calculator із рівнем $p < 0,01$. Дані показники в обох групах становлять норму, в той же час, показники в групі I демонструють високу чутливість тканин до інсуліну S% 134,1 [117,8; 145,7] при відносно низькій функції В клітин (В%) 79,3 [67,7; 86,4] та рівні IR 0,8 [0,7; 0,8]. Показники інсулінорезистентності в групі II наближаються до межі норми, функція В клітин при нормі 100, становить 105,0 [95,9; 111,9], чутливість тканин до інсуліну при нормі 100 становить 96,1 [84,9; 105,1], показник IR при нормі 1,0 становить саме норму 1,0 [1,0; 1,2]. Виходячи з наведених даних показник індексу HOMA – IR 1,8 теж пропонуємо вважати за межеве значення.

Статистично значуща різниця між рівнем холестерину ($p = 0,021$) між групами I та II не є вагомим, бо значення показників входить в межі референтних норм.

Статистично значущої різниці по ІМТ, ОТ у чоловіків та жінок, рівнем глюкози, Хл ЛПВЩ та ТГ між групами I та II виявлено не було ($p > 0,05$).

При порівнянні рівнів феритину в чоловіків з групи I 104,0 [92,0; 116,0] нг/мл з чоловіками групи II 143,0 [111,5; 224,0] нг/мл, не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,93$). При порівнянні рівнів феритину в жінок з групи I 44,5 [18,0; 74,2] нг/мл з жінками групи II 27,5 [21,0; 47,8] нг/мл також не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,402$).

Результатами порівняння антропометричних даних, всіх показників вуглеводного та ліпідного обміну між групами II та III демонструють статистичну значущу різницю із значенням $p < 0,01$. В групі III статистично достовірно вищий ІМТ та ОТ у чоловіків та жінок. Окрему увагу привертає значно знижений рівень чутливості тканин до інсуліну (S%) 60,2 [54,6; 63,1] при близькій до норми функції В клітин підшлункової залози (В%) 101,2 [92,6; 106,6] за рахунок чого показник IR підвищується і становить 1,7 [1,6; 2,1] при нормі 1,0. Значення індексу HOMA-IR в групі III становить 3,4 [3,0; 3,6], що безперечно демонструє підвищену інсулінорезистентність.

Дані табл. 3.6 демонструють перехід між групою II та III від нормальної інсуліночутливості до вираженої інсулінорезистентності. Статистично значуща різниця між групами II та III у рівні холестерину, Хл ЛПВЩ та ТГ не є вагомою, бо показники не виходять за межі референтних норм.

При порівнянні рівнів феритину в чоловіків з групи II 143,0 [111,5; 224,0] нг/мл з чоловіками групи III 292,0 [159,5; 452,5] нг/мл, було виявлено статистично значущої різниці ($p < 0,030$). При порівнянні рівнів феритину в жінок з групи II 27,5 [21,0; 47,8] нг/мл з жінками групи III 57,3 [25,2; 113,6] нг/мл не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,099$). Відсутність різниці між рівнями феритину у жінок при наявності достовірної різниці між чоловіками у досліджуваних групах можна пояснити регулярними крововтратами у жінок.

Також продемонстрована наявність статистично значущої різниці між групою III та IV за рівнем глюкози крові з $p < 0,01$. Рівень глюкози статистично вищий в групі III, хоча в обох групах не виходить за межі референтних значень. Серед показників інсулінорезистентності привертає увагу статистично значуща різниця ($p < 0,01$) підвищення функції В клітин підшлункової залози з В% 101,2 [92,6; 106,6] в групі III до В% 119,9 [115,6; 128] в групі IV. Дане підвищення пояснює компенсаторне зниження рівня глюкози крові в групі IV за рахунок підвищення функції В клітин підшлункової залози та є прикладом їх тривалої адаптації на стадії переддіабету. В групі IV індекс НОМА-IR і показник IR НОМА-2 IR Calculator не демонструє значного підвищення в порівнянні з групою III. Показники ліпідного обміну продовжують знаходитись в межах лабораторних норм та не демонструють різниці у даних групах.

При порівнянні рівнів феритину в чоловіків з групи III 292,0 [159,5; 452,5] нг/мл з чоловіками групи IV 200,0 [147,8; 393,0] нг/мл, не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,111$). При порівнянні рівнів феритину в жінок з групи III 57,3 [25,2; 113,6] нг/мл з жінками групи IV 36,0 [21,0; 51,8] нг/мл не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,196$).

Також було підтверджено статистично значущу різницю між групами IV та V за показниками рівня інсуліну та глюкози крові, індексу НОМА-IR, В%, S%,

IR HOMA-2 Calculator із рівнем доказовості $p < 0,01$. Показовим є те, що рівень інсуліну достовірно підвищується від групи IV до V, в той час як рівень глюкози достовірно знижується, що пояснюється тривалими компенсаторними механізмами виснажливої роботи В клітин підшлункової залози в групі V (В%) 174,5 [154;182,5] на фоні прогресивного зниження чутливості тканин до інсуліну (S%) 41,0 [29,4; 47,2]. Значне підвищення значення індексу HOMA-IR до 5,5 [3,7; 7,7] та значення IR HOMA-2 Calculator до 2,8 [2,2; 4,2] є очікуваним, логічним та прогнозованим. За наявності достовірної різниці між показниками інсулінорезистентності антропометричні показники достовірно не змінюються. Показники ліпідного обміну, на рівні даних двох груп, так само не демонструють достовірної різниці і залишається в межах лабораторної норми.

При порівнянні рівнів феритину в чоловіків з групи IV 200,0 [147,8; 393,0] нг/мл з чоловіками групи V 243,0 [165,0; 307,0] нг/мл, не було виявлено статистично значущої різниці ($p=0,101$). При порівнянні рівнів феритину в жінок з групи IV 36,0 [21,0; 51,8] нг/мл з жінками групи V 71,0 [36,0; 79,0] нг/мл не було виявлено статистично значущої різниці ($p=0,162$).

Окремо демонструємо розподіл досліджуваних параметрів одразу в п'яти групах.

На рисунку 3.3. представлено розподіл та порівняння по значенню ІМТ у п'яти групах.

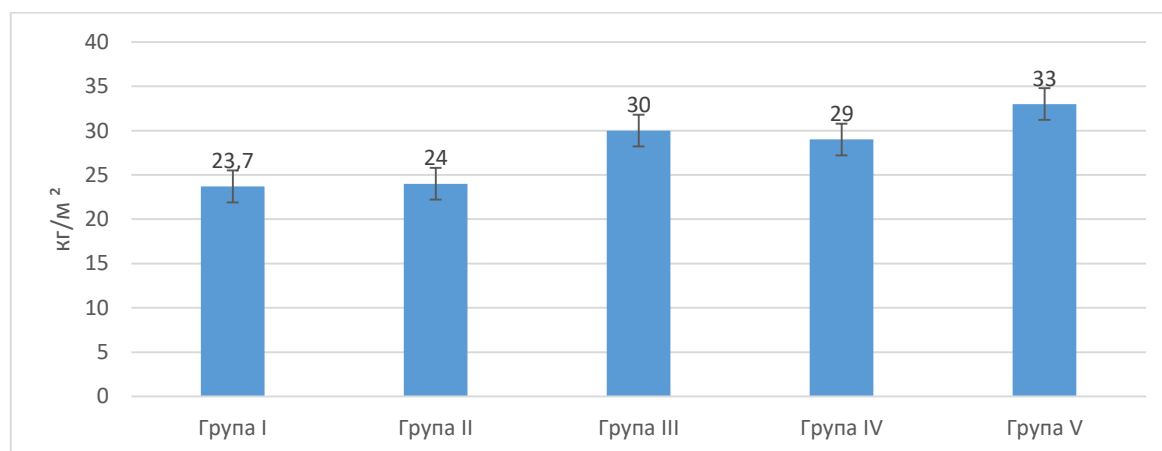


Рис. 3.2. Розподіл значення ІМТ по групах.

На рис. 3.2. продемонстровано, що в групі I та II показник ІМТ дорівнює 23,7 [21,3; 26,0] кг/м² та 24,0 [20,8; 25,5] кг/м², що відповідає нормальній вазі й ці групи не відрізняються за даним параметром ($p=0,485$), важливо, що в ці групи під час кластерного аналізу були включені пацієнти з встановленим діагнозом НАЖХП, а саме, 3 пацієнти в групу I та 13 осіб в групу II. В групах III, IV та V показник ІМТ становив 30,2 [28,1; 33,9] кг/м², 28,7 [24,8; 33,1] кг/м² та 32,5 [28,5; 35,0] кг/м² відповідно, що відповідає надмірній вазі та ожирінню I ступеню. Статистично достовірна різниця ($p<0,01$) за ІМТ виявлена тільки між групами II та III.

На рисунку 3.4 представлено розподіл та порівняння по значенню об'єму талії у чоловіків та жінок у п'яти групах.

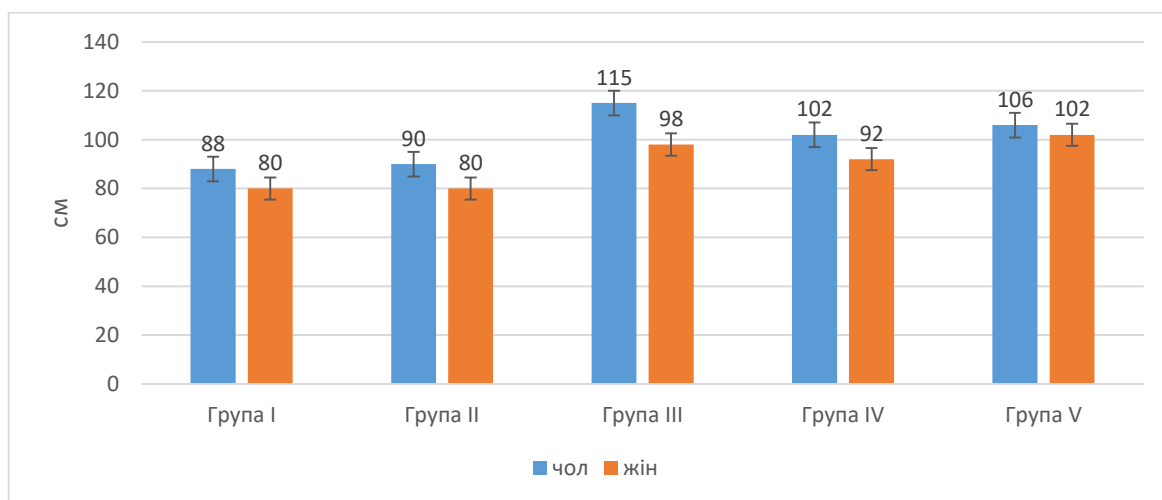


Рис. 3.3. Розподіл значення ОТ по групах у чоловіків та жінок.

Рис. 3.3. демонструє аналогічну ситуацію по зміні ОТ у чоловіків та жінок як і при зміні ІМТ що представлено на рис. 3.2. ОТ достовірно відрізнявся тільки між групами II та III ($p<0,01$) як у жінок та і у чоловіків. Достовірної різниці по ОТ між групами I та II, III та IV, IV та V виявлено не було.

Наявність пацієнтів з НАЖХП в групі I та II демонструють приклад окремої когорти пацієнтів з НАЖХП та нормальним ІМТ й ОТ. Наявність пацієнтів групи

контролю в групах III-V можна пояснити тим, що надмірна вага та збільшений ОТ не завжди супроводжується НАЖХП.

Розподіл рівня глюкози крові по групах представлено на рисунку 3.4.

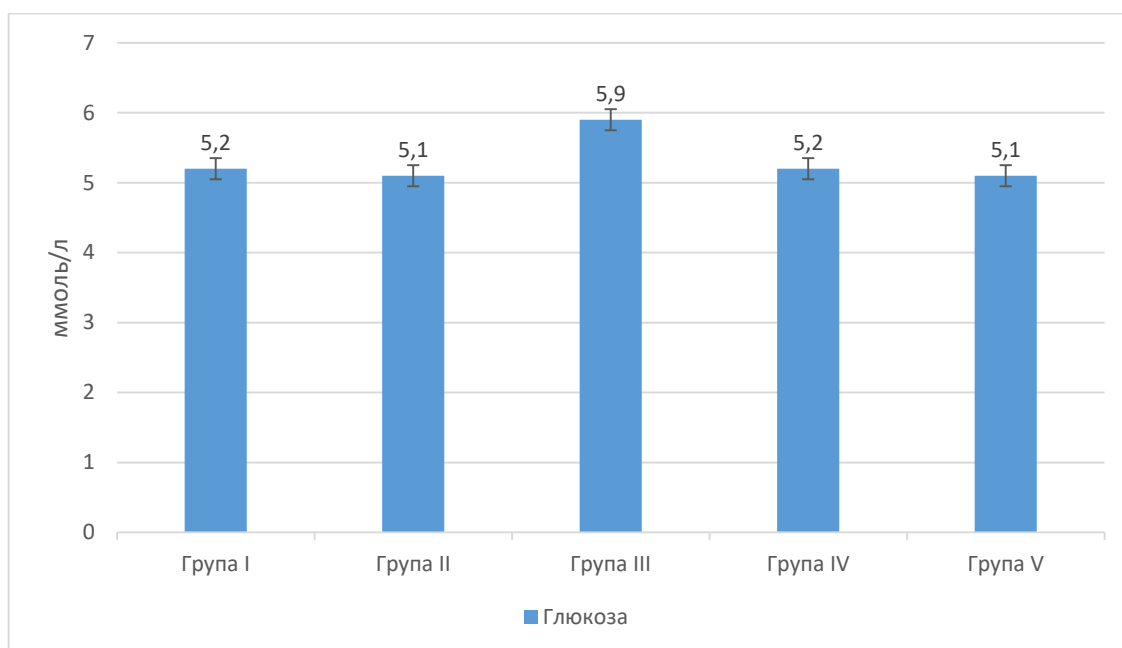


Рис. 3.4. Розподіл рівня глюкози по групах.

Розподіл рівня інсуліну крові по групах представлено на рис. 3.5.

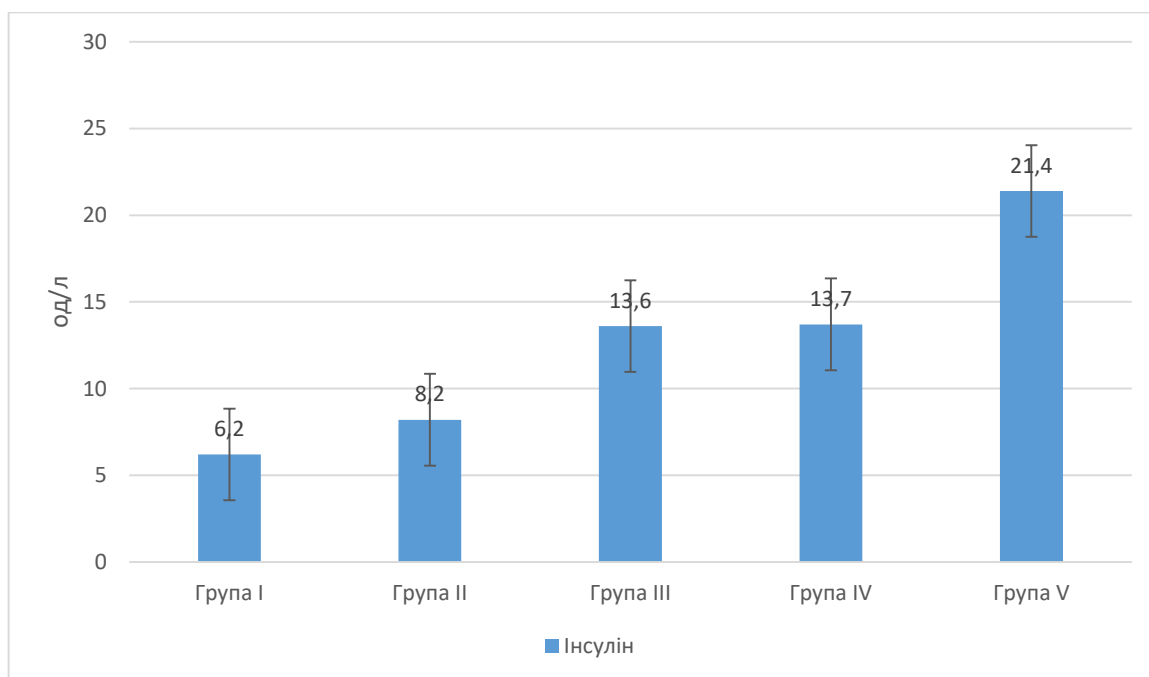


Рис. 3.5. Розподіл рівня інсуліну по групах.

На рис. 3.4. та рис. 3.5. продемонстрована динаміка змін рівня глюкози та інсуліну крові натще серед пацієнтів п'яти сформованих груп. Привертає увагу, що рівень глюкози крові у всіх групах знаходиться в межах лабораторної норми (4,2-6,1 ммоль/л) [159] в той час, як рівень інсуліну прогресивно збільшується від групи I 6,1 [5,6; 6,8] од/л до групи V 23,7 [16,7; 30,6] од/л [159, 223].

Достовірна різниця між рівнем інсуліну виявлена між групами I й II, II й III та IV та V ($p < 0,01$).

Отримані дані демонструють, що рівень глюкози крові не може бути рекомендованим для ранньої діагностики інсулінорезистентності, а використовується саме для діагностики цукрового діабету 2 типу, коли стеатоз печінки вже буде сформований і ризик неалкогольного стеатогепатиту збільшений.

Результати розподілу функції В клітин підшлункової залози та чутливість тканин до інсуліну у групах представлено на рис. 3.6.

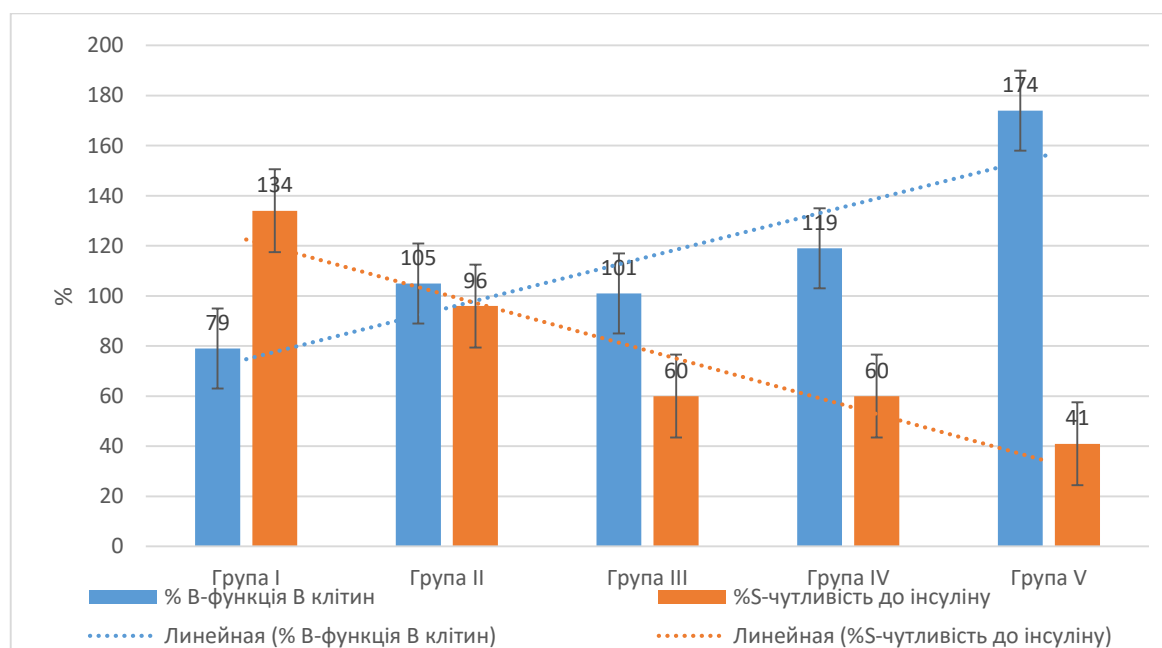


Рис. 3.6. Розподіл %В – функції В клітин підшлункової залози та %S – чутливість до інсуліну по групах.

На рис. 3.6. продемонстрована логічна динаміка змін в показниках інсулінорезистентності. Функція В клітин підшлункової залози збільшується від 79,3[67,7; 86,4]% в групі I до 174,5 [154;182,5]% в групі V в той час, як чутливість

тканин до інсуліну зменшується з 134,1[117,8; 145,7]% в групі I до 41 [29,4;47,18]% в групі V. Була виявлена статистично достовірна різниця ($p<0,01$) при порівнянні функції В клітин підшлункової залози між всіма парами груп (табл.3.6). При порівнянні чутливості тканин до інсуліну була виявлена статистично значуща різниця між групами I й II, II й III, IV й V, й різниця не була виявлена між групами III й IV ($p=0,938$).

Як і у попередніх результатах, перехід від нормальних показників до змін в бік наростання інсулінорезистентності відбувається між групами II та III [159]. При цьому функція В клітин у групі III наближається до норми (100%), а чутливість до інсуліну вже знижується до 60%, демонструючи, що чутливість тканин до інсуліну починаються раніше за підвищення функції В клітини підшлункової залози. Показники групи V демонструють, як в стадії переддіабету на фоні підвищеної функції В клітин підшлункової залози падає чутливість тканин до інсуліну, при цьому рівень глюкози в крові ще залишається в нормі (рис. 3.4.).

Результати розподілу значення індексу HOMA-IR представлені на рис. 3.7.

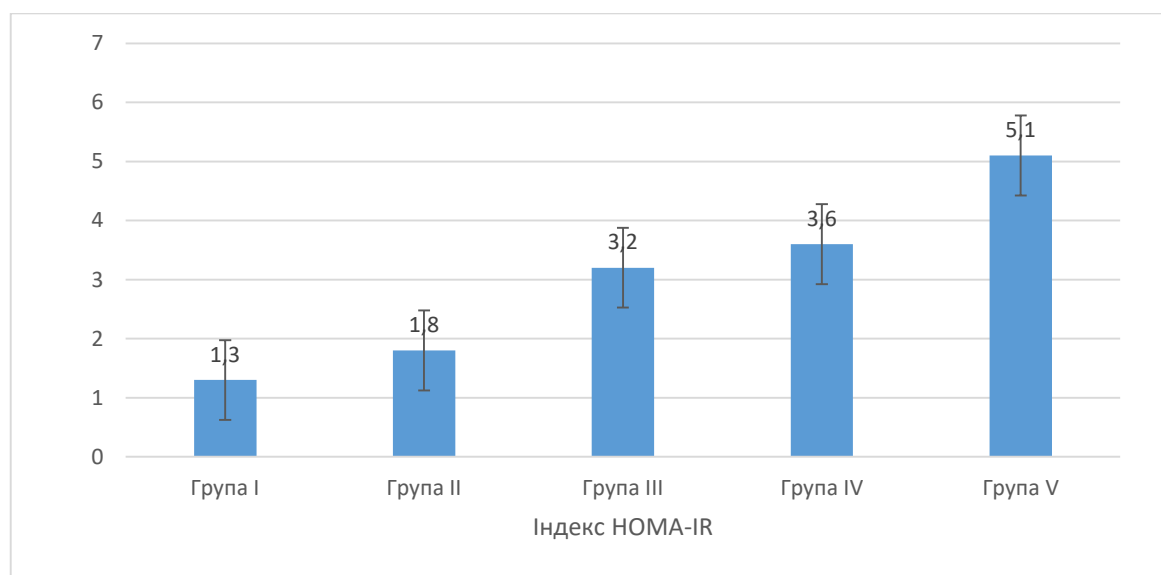


Рис. 3.7. Розподіл значення індексу HOMA-IR.

Показника інсулінорезистентності IR HOMA-2 IR Calculator представлені на рис. 3.8.

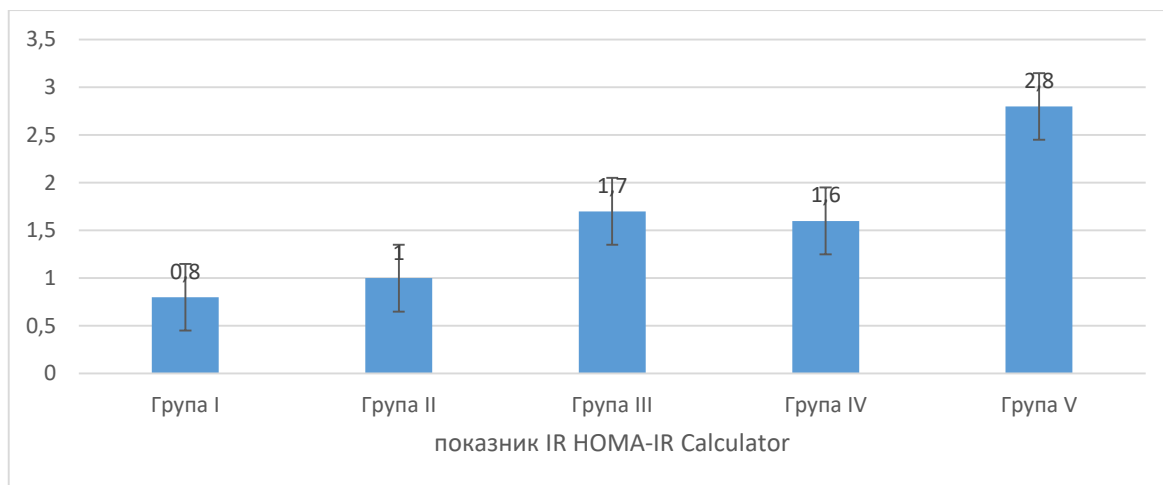


Рис. 3.8. Розподіл значення показника інсулінорезистентності IR HOMA-2 IR Calculator по групах.

На рис. 3.7. та рис. 3.8. візуально продемонстровано ідентичність змін показників індексу HOMA-IR та IR HOMA-2 IR Calculator. Аналогічну ідентичність продемонстрували результати порівняння між групами, а саме, виявлено статистично достовірну різницю між групами I й II, II й III та IV й V по значенню HOMA-IR та IR HOMA-2 IR Calculator ($p < 0,01$). Між групами III та IV значущої різниці виявлено не було $p = 0,422$ та $p = 0,655$, відповідно.

Між II та III групами відбувається перехід від пацієнтів з показником індексу HOMA-IR на межі норми 1,8 [1,7; 2,0] до підвищеної інсулінорезистентності 3,4 [3,0; 3,6], відповідно. В групі III показник індексу HOMA-IR вже становить 3,4 [3,0; 3,6], в групі IV 3,6 [2,7; 4,0], що відповідає високій інсулінорезистентності, в групі V 5,5 [3,7; 7,7], що свідчить про високий ризик розвитку ЦД 2 типу. На рис. 3.8. продемонстровано, що показник інсулінорезистентності IR по HOMA-2 IR Calculator, також, відповідно зростає: 0,8 [0,7; 0,8] в групі I, 1,0 [1,0; 1,2] в групі II, 1,7 [1,6; 2,1] в групі III, 1,6 [1,5; 1,8] в групі IV, 2,8 [2,2; 4,2] в групі V. Між групами II та III відбувається перехід від нормального значення індексу IR 1,0 [1,0; 1,2] до підвищеного 1,7 [1,6; 2,1] [159, 222].

Виходячи із представлених даних значення індексу HOMA-IR $> 1,8$ можемо розглядати, як пограничне для оцінки підвищеної інсулінорезистентності.

Підвищений рівень ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л), як критерій кардіометаболічного фактору ризику, в дослідженні був виявлений лише у IV групі й становив 1,7 [1,2; 2,3]. Рівень ХЛ ЛПВЩ (≤ 1 ммоль/л у чоловіків та $\leq 1,3$ ммоль/л у жінок), як критерій КМФР, був виявлений лише у жінок групи V і становив 1,2 [1,0; 1,7]. Рівень холестерину більше норми ($> 5,6$ ммоль/л) було виявлено в групах III та IV, та становив 5,8 [5,3; 6,2] ммоль/л та 5,8 [5,6; 6,6] ммоль/л, відповідно. Рівень ХЛ ЛПНЩ вище норми ($> 3,9$ ммоль/л) було також виявлено в групах III та IV й становив 4,3 [3,8; 4,8] ммоль/л та 4,0 [3,2; 4,2] ммоль/л відповідно. Проте рівні холестерину та ХЛ ЛПНЩ не входять до критеріїв КМФР по НАЖХП.

Розподіл рівнів феритину по групах в залежності від статі представлено на рис. 3.9.

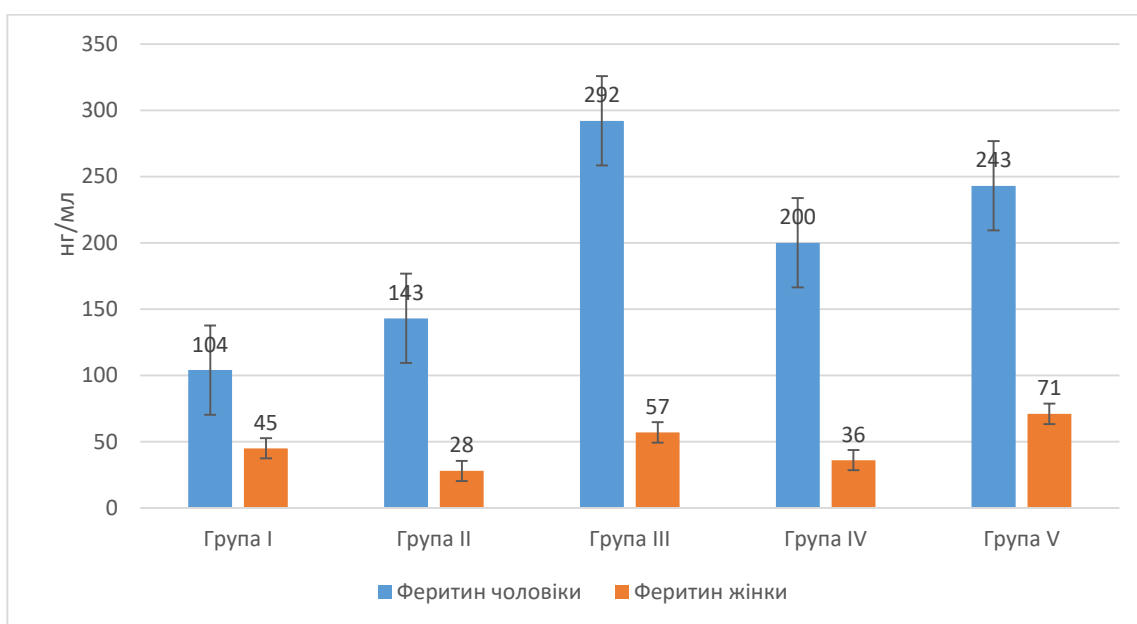


Рис. 3.9. Розподіл значень показників рівнів феритину в чоловіків та жінок.

Рис. 3.9. демонструє важливість окремо оцінювати рівні феритину в чоловіків та жінок. Статистично достовірна різниця між рівнями феритину крові у чоловіків була виявлена тільки між групами II та III ($p < 0,030$). Це пояснюється асоціацією підвищеного рівня феритину з інсулінорезистентністю, враховуючи результати попередніх даних саме в цих двох групах. При порівнянні рівню

феритину крові у жінок між групами I та II, II та III, III та IV, IV та V статистично значущої різниці виявлено не було. Це пояснюється тим, що в групу НАЖХП та групу контролю входили жінки переважно репродуктивного віку, середній вік яких в обох групах становив 42,1 ($\pm 9,0$) роки.

Для подальшого дослідження зв'язку рівня феритину з інсулінорезистентністю у чоловіків та жінок, нами було проведено кореляційний аналіз між рівнем феритину, глюкози, інсуліну, індексу HOMA-IR, функцією В клітин підшлункової залози, чутливістю тканин до інсуліну та IR HOMA-2 Calculator методом Спірмена.

Результати кореляційного аналізу в чоловіків продемонстрували кореляційний зв'язок між рівнем феритину та глюкози ($r = 0,372$), між рівнем феритину та інсуліну ($r = 0,342$), між рівнем феритину та чутливістю тканин до інсуліну ($r = -0,441$), між рівнем феритину та IR HOMA-2 IR Calculator ($r = 0,440$), між рівнем феритину та індексом HOMA-IR ($r = 0,437$) ($p < 0,01$).

Результати кореляційного аналізу в жінок продемонстрували кореляційний зв'язок між рівнем феритину та глюкози ($r = 0,357$), між рівнем феритину та інсуліну ($r = 0,327$), між рівнем феритину та чутливістю тканин до інсуліну ($r = -0,334$), між рівнем феритину та IR HOMA-2 IR Calculator ($r = 0,357$), між рівнем феритину та індексом HOMA-IR ($r = 0,361$) ($p < 0,01$).

Отримані результати демонструють високий кореляційний зв'язок між рівнем феритину та показниками інсулінорезистентності як у чоловіків так і жінок.

Результати розподілу показників FLI у групах представлені на рис. 3.10.

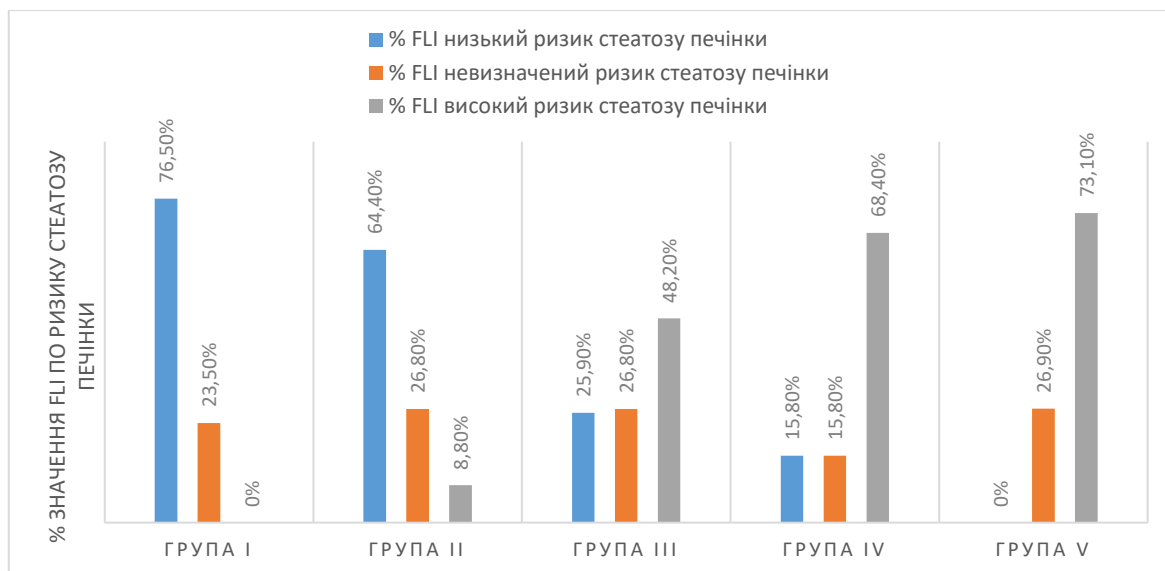


Рис. 3.10. Розподіл показників FLI по групах.

При аналізі результатів розподілу показника FLI у групах було, також, виділено перехідну зону саме між групою II та групою III. В групі II низький ризик стеатоз печінки був у 29 пацієнтів (64,4%) із 45 пацієнтів, а в групі III тільки у 7 пацієнтів (25,9%) із 27. Високий ризик стеатоз печінки у II групі був у 4 (8,8%) пацієнтів, а в III групі у 13 (48,2%) пацієнтів. Невизначений ризик стеатоз в обох групах був у 12 пацієнтів (26,8%) та 7 пацієнтів (25,9%) відповідно (рис. 3.9.) [159].

Отримані результати демонструють, що визначення стеатозу печінки як методом УЗД так і розрахунком FLI, на початкових стадіях формування НАЖХП, мають похибки, тож активний пошук показників формування інсулінорезистентності є фундаментальним з патогенетичної точки зору.

Оригінальність нашого дослідження полягає в тому, що шляхом кластерного аналізу, було проведено розподіл між пацієнтами не за відомим кластером диференціювання НАЖХП, таким як стеатоз печінки за даними УЗД, а саме за показниками інсулінорезистентності. Показовими виявились II та III групи, між якими відбувався перехід від нормальних показників чутливості к інсуліну до підвищених значень. Ключовим є те, що в цих групах були пацієнти як з наявною НАЖХП так і без неї. Враховуючи, що корекція ІР з наявною НАЖХП так і без неї (з урахуванням, що методом УЗД можна не виявити стеатоз в печінці при вмісті жиру в ній < 20%), включає модифікацію способу життя, регулярні

фізичні навантаження та корекцію харчування, вважаємо актуальним активне виявлення пацієнтів з інсулінорезистентністю ще до формування НАЖХП, як метод профілактики її розвитку.

Результати кластерного аналізу продемонстрували, що показники інсулінорезистентності у пацієнтів без ЦД 2 типу, такі як рівень індексу НОМА-IR, НОМА-2 IR Calculator, функціональна активності бета-клітин та чутливості до інсуліну, змінюються раніше за рівень глюкози крові, що дозволяє використовувати їх для ранньої діагностики порушення вуглеводного обміну. Крім того призначення аналізу глюкози крові натще без інсуліну, не дає можливості виявляти пацієнтів в яких вже формується інсулінорезистентність але стеатоз печінки, що діагностується шляхом УЗД, ще не візуалізується.

Індекс НОМА-IR забезпечує сурогатну оцінку інсулінорезистентності у осіб, що не страждають ЦД 2 типу, за умови розрахунку відповідних референтних значень, рівень доказовості (A1) згідно клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO по діагностиці і лікуванню НАЖХП [3]. Відсутність референтних значень для України, з урахуванням віку, обмежує його використання. Більш докладно дане питання висвітлено у розділі 1.6. Вперше у Україні отримане нами значення індексу $\text{НОМА-IR} \geq 1.8$, як референтний показник, співпадає з результатами дослідження команди Horáková D 2019 року, що було проведено у Чеській республіці [155], й рекомендувались як норма для дорослих європейців середнього віку.

Науковці Туреччини оцінювали поширеність ІР та визначали оптимальні порогові значення індексу НОМА-IR для держави й прийшли до висновку, що оптимальні порогові значення для НОМА-IR були 2,46 [158, 159]. Науковці Бразилії прийшли до висновку, що точка максимальної комбінованої чутливості та специфічності індексу НОМА-IR для метаболічного синдрому становила 2,35 у всій вибірці, з підвищенням значень при вищих категоріях ІМТ [159, 160]. Іранські науковці опублікували дані про оптимальні межі для НОМА-IR при НАЖХП, що становили 1,65 для чоловіків і 1,90 для жінок. Загалом, оптимальна гранична точка для НОМА-IR при НАЖХП становила 1,75. У висновку було

зазначено, що НОМА-IR можна використовувати як надійний критерій раннього виявлення НАЖХП [156].

3.3. Результати обстеження на генетичний ризик розвитку гемохроматозу

Окремо розглянемо результати розподілу рівнів феритину в чоловіків та жінок в групі НАЖХП та групі контролю, що представлені на рис. 3.11. та рис 3.12.

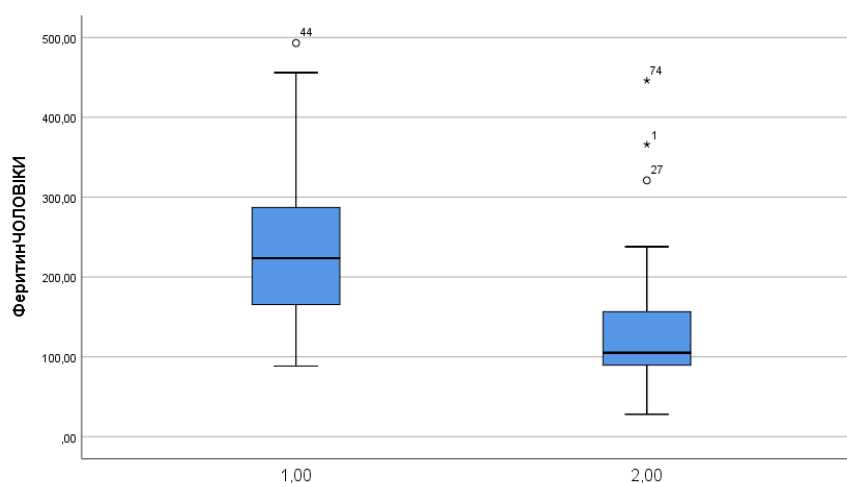


Рис. 3.11. Розподіл рівнів феритину в чоловіків у групі НАЖХП (1) та групі контролю (2).

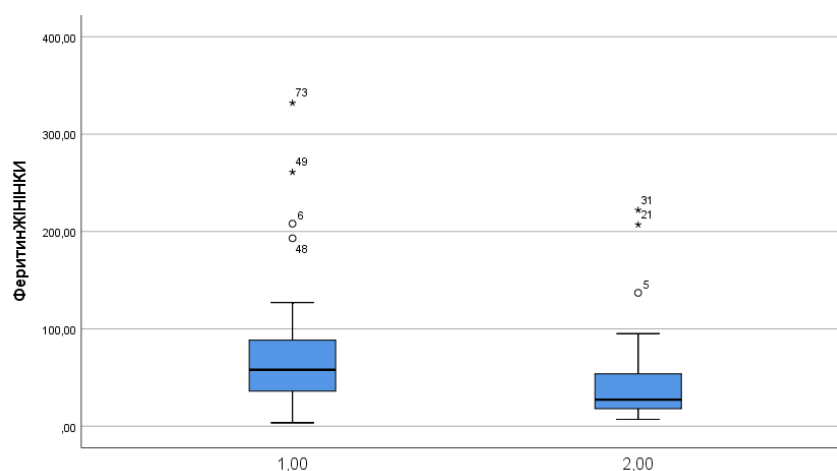


Рис. 3.12. Розподіл рівнів феритину в жінок у групі НАЖХП (1) та групі контролю (2).

На рис. 3.11. та рис. 3.12. звертаємо увагу на випадки значно підвищених рівнів феритину в обох групах у обох статей. Пацієнти із значно підвищеними рівнями феритину були окремо проаналізовані й з'ясувалось, що вони відрізнялись від іншої когорти підвищеним рівнем еритроцитів та гемоглобіну. Це було підставою для проведення кореляційного аналізу з рівнем феритину, еритроцитів та гемоглобіну в чоловіків та жінок шляхом розрахунку коефіцієнта кореляції методом Спірмена.

За результатами кореляційного аналізу в групі чоловіків не було визначено кореляційного зв'язку між рівнем феритину та гемоглобіну ($r = 0,138$) та рівнем феритином та кількістю еритроцитів ($r = 0,624$).

Результати кореляційного аналізу в групі жінок представлені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Результати кореляційного аналізу між рівнем гемоглобіну, еритроцитів та феритину в жінок.

Кореляції			Гемоглобін	Еритроцити	Феритин
			Жінки	Жінки	Жінки
Ро Спірмена	Гемоглобін Жінки	Коефіцієнт кореляції	1,000	,738**	,467**
		Знач. (двобічна)	.	,000	,000
		N	75	75	75
	Еритроцити Жінки	Коефіцієнт кореляції	,738**	1,000	,278*
		Знач. (двобічна)	,000	.	,016
		N	75	75	75
	Феритин Жінки	Коефіцієнт кореляції	,467**	,278*	1,000
		Знач. (двобічна)	,000	,016	.
		N	75	75	75

** . Кореляція значуща на рівні 0,01 (двобічна).

* . Кореляція значуща на рівні 0,05 (двобічна).

За результатами кореляційного аналізу в групі жінок (табл. 3.7) було визначено кореляційний зв'язок між рівнем феритину та гемоглобіну ($r = 0,467$) ($p < 0,01$) та між рівнем феритину та кількістю еритроцитів ($r = 0,278$) ($p < 0,05$).

Пацієнти, в кого рівень феритину виходив за верхню межу референтних значень були обстежені на генетичний ризик розвитку гемохроматозу. В групі з НАЖХП було обстежено 17 пацієнтів, а в групі контролю 15 пацієнтів.

В групі з НАЖХП було виявлені алелі ризику розвитку гемохроматозу в 4 людей (в двох чоловіків та в двох жінок), що становило 23,5% від обстежених на генетичний ризик та 5,6% від загальної кількості людей в групі.

В групі контролю були виявлені алелі ризику розвитку гемохроматозу в 5 людей (всі жінки), що становило 33,3% від обстежених на генетичний ризик та 6,2% від загальної кількості людей в групі.

В групі з НАЖХП та контролю разом були виявлені алелі ризику гемохроматозу в 9 людей (у двох чоловіків та у сімох жінок), що становило 28,1 % від обстежених на генетичний ризик та 5.9 % від загальної кількості пацієнтів. З них 7 людей (78%) – в гетерозиготному стані, 2 людини (22%) – в гомозиготному стані.

Отримані результати демонструють, що гіперферитинемія є поліетіологічним фактором і потребує додаткової диференційної діагностики у пацієнтів з НАЖХП, як у жінок так і у чоловіків. Докладніше на цю тему викладено в розділі 1.3. Отримані нами дані співпадають з результатами мета-аналізу 2020 року [11], які підтверджують асоціацію між НАЖХП та підвищеним рівнем феритину.

Додатковим патогномонічним фактором у жінок, для перевірки їх на наявність генетичної схильності до гемохроматозу є підвищенні рівні гемоглобіну та кількості еритроцитів в клінічному аналізі крові.

Отримані результати досліджень по частоті виявлення ризику розвитку гемохроматозу демонструють доцільність більш широкого використання генетичних досліджень, в даному випадку на гемохроматоз, з метою індивідуалізації лікувальної тактики та дієтотерапії згідно сучасних рекомендацій [117, 118]. Виявлення наявності алелів ризику розвитку гемохроматозу потребує додаткової діагностики по накопиченню заліза в організмі та індивідуальної лікувальної тактики.

Висновки до розділу:

1. Отримані нами дані демонструють, що інсулінорезистентність, яку ми можемо розрахувати використовуючи індекси НОМА-IR та НОМА-2 IR Calculator, з'являється значно раніше до змін в рівні глюкози крові, тригліцеридів та ХЛ ЛПНЩ, як критеріїв кардіометаболічних факторів ризику для встановлення діагнозу НАЖХП, в пацієнтів без цукрового діабету 2 типу.

2. Продemonстровано, що зниження чутливості тканин до інсуліну з'являється раніше за підвищення функції В клітин підшлункової залози, що можна використовувати для ранішнього призначення немедикаментозного лікування інсулінорезистентності, як стану, що передує розвитку НАЖХП та ЦД 2 типу, які є патологіями із спільними ланками патогенезу.

3. В групі НАЖХП було виявлено 13 пацієнтів (8,6%) з нормальною вагою й об'ємом талії, що є демонстрацією окремої категорії пацієнтів з НАЖХП без ожиріння.

4. Значення індексу НОМА-IR $> 1,8$ пропонуємо розглядати, як межеве для початку формування інсулінорезистентності.

5. Продemonстровано, що підвищений рівень феритину асоціюється з НАЖХП як у жінок так і у чоловіків.

6. Підвищений рівень феритину може мати поліетіологічну природу, що потребує проведення диференційної діагностики через можливу зміну лікувальної тактики.

7. Дослідження на генетичний ризик розвитку гемохроматозу може розглядатись як додатковий метод обстеження при підвищеному рівні феритину крові у пацієнтів з НАЖХП і без НАЖХП.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Nosko N, Kharchenko V. Insulin resistance as an indicator of differentiation for the formation of risk groups for non-alcoholic fatty liver disease in patients without type 2 diabetes mellitus, as a part of ontological model of non-alcoholic fatty liver disease.

Wiadomosci lekarskie. 2021;74(10 cz 2):2593-2598. DOI: 10.36740/WLek202110212
(Здобувачем проведено планування та розробка дизайну дослідження, аналіз та систематизація даних літератури, збір, аналіз та систематизація клініко-лабораторних даних, узагальнення результатів, написання тексту, участь у формуванні висновків).

2. Носко НО. Рівень інсуліну у пацієнтів без цукрового діабету 2 типу, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2020 лист 20; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2020. С. 93-4.

3. Носко НО. Референтні значення індексу HOMA-IR, задля визначення інсулінорезистентності, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2021 берез 26; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2021. С. 91-3.

4. Носко НО. Рівень феритину, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2020 лист 20; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2020. С. 94-6.

РОЗДІЛ 4

ВИЗНАЧЕННЯ НАЯВНОСТІ ВПЛИВУ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ 677 C>T
Й 1298 A>C В ГЕНІ *MTHFR* НА РОЗВИТОК НАЖХП.ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ГОМОЦИСТЕЇНУ
В ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП4.1. Розподіл частоти поліморфних варіантів генах *MTHFR* 677 C>T,
MTHFR 1298 A>C, *MTR* 2756 A>G, *MTRR* 66

На даному етапі дослідження із загальної кількості пацієнтів дослідження було обстежено 49 на наявність поліморфних варіантів генів у фолатному циклі. При цьому обрана підгрупа за своїми характеристиками була репрезентативна досліджуваній вибірці.

Дослідження проводилась по таких генах: поліморфні варіанти (677 C>T та 1298 A>C) в гені 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (*MTHFR*), B12 залежна метіонін-синтаза (*MTR* 2756) та метіонін-синтаза-редуктаза (*MTRR* 66). Частота з якою зустрічались поліморфні варіанти в даних генах з розподілом по групах НАЖХП та контролю представлені на рис. 4.1.

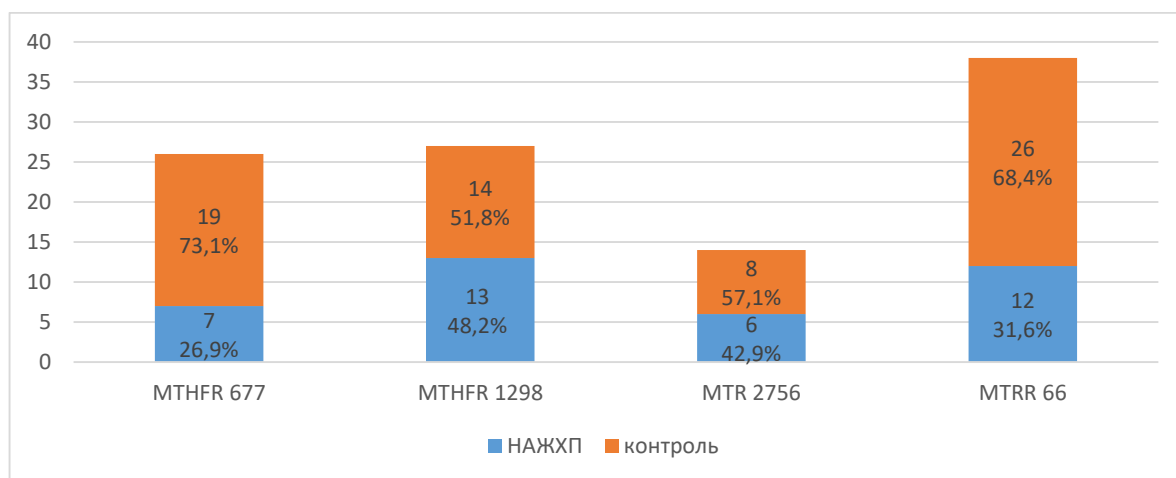


Рис. 4.1. Частота зустрічаємості поліморфних варіантів генів фолатного циклу серед пацієнтів з НАЖХП та групи контролю.

Як можна побачити на рис. 4.1., поліморфний варіант *MTRR* 66 *A>G* зустрічається найчастіше, у 38 (77,6%), але в порівнянні з частотою *MTHFR* 1298 26 (53,1%) статистична вірогідність різниці не підтверджується. Найрідше зустрічався поліморфний варіант *MTR* 2756 *A>G*, що становив лише 14 (28,6%) випадків. Поліморфні варіанти 677 *C>T* та 1298 *A>C* в гені *MTHFR* зустрічалися в 26 (53,1%) та в 27 (55,1%) досліджуваних відповідно. Варіанти поліморфних варіантів *MTHFR* 677 *C>T* та *MTRR* 66 *A>G* зустрічались частіше у групі контролю ($p<0.05$).

Розподіл частоти зустрічаємості поліморфних варіантів у генах фолатного циклу серед чоловіків та жінок представлено на рис. 4.2.

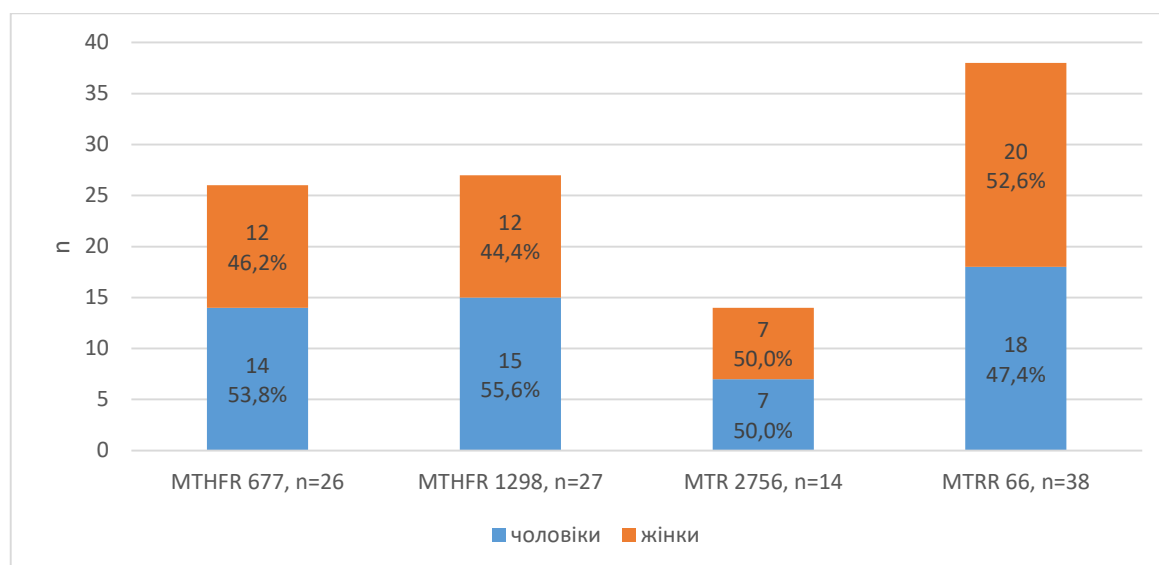


Рис. 4.2. Розподіл частоти зустрічаємості поліморфних варіантів у генах фолатного циклу серед чоловіків та жінок.

Рис. 4.2. ілюструє, що частоти зустрічаємості поліморфних варіантів у генах фолатного циклу серед чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись ($p>0,05$).

Наступним етапом було проведення аналізу комбінацій в генах фолатного циклу в яких зустрічались досліджувані поліморфні варіанти (рис. 4.3.).

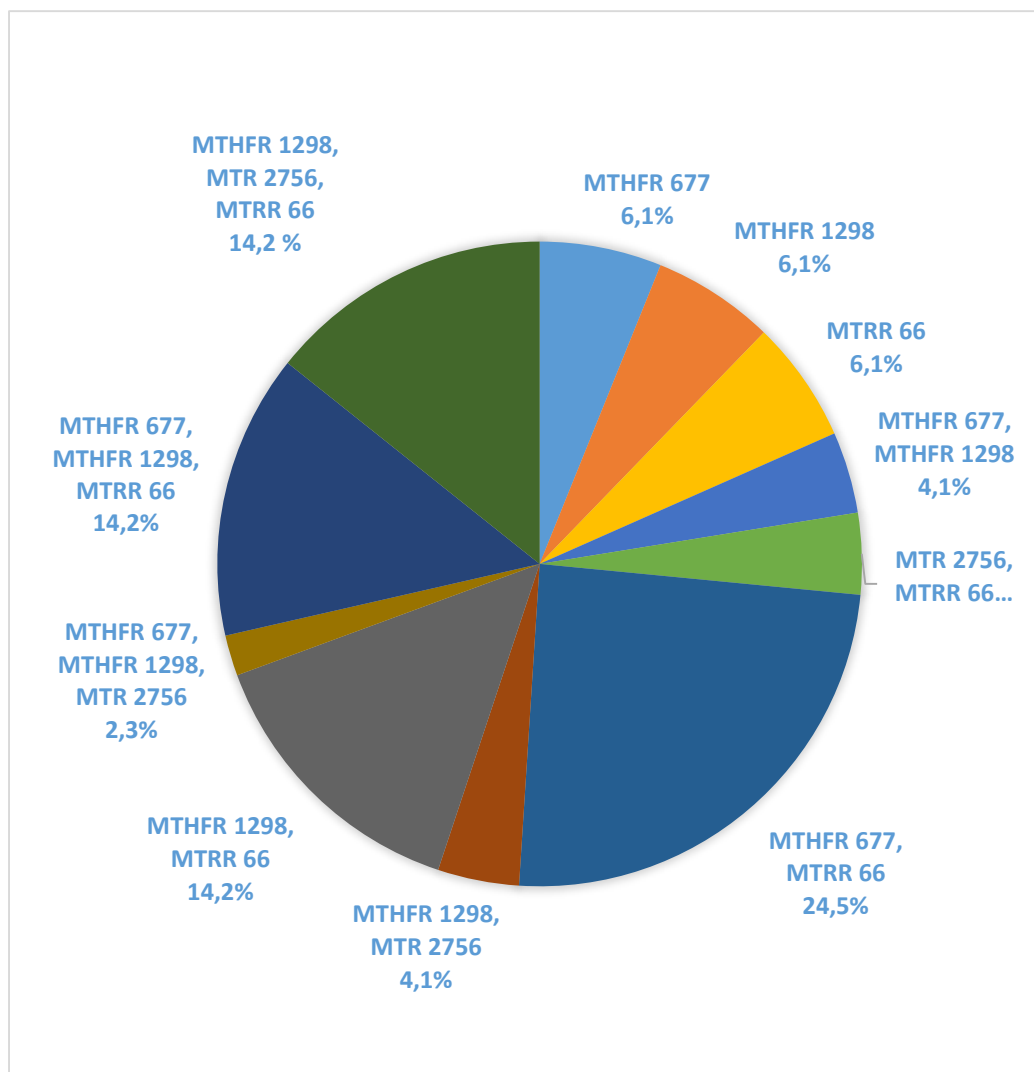


Рис. 4.3. Розподіл за наявністю комбінацій поліморфних варіантів у генах фолатного циклу серед 49 пацієнтів.

Рисунок 4.3 свідчить, що в 9 пацієнтів (18,3%) було виявлено по одному поліморфному варіанту в одному із генів *MTHFR* 677 C>T, *MTHFR* 1298 A>C та *MTRR* 66 A>G. Поліморфний варіант в гені *MTR* 2756 A>G без комбінації з іншими варіантами не зустрічався в жодного пацієнта. Серед комбінацій з наявністю поліморфних варіантів у двох генах частіше зустрічались варіанти *MTHFR* 677 C>T : *MTRR* 66 A>G в 12 пацієнтів (24,5%) та *MTHFR* 1298 A>C / *MTRR* 66 A>G в 7 пацієнтів (14,3%). У 15 пацієнтів була виявлена комбінація із наявністю

поліморфних варіантів одразу в трьох генах. Найчастіше зустрічались комбінації *MTHFR* 677 C>T : *MTR* 2756 A>G : *MTRR* 66 A>G та *MTHFR* 677 C>T : *MTHFR* 1298 A>C : *MTRR* 66 A>G у 7 пацієнтів (14,2%) в кожній із груп. Вищезазначені комбінації включали наявність поліморфних варіантів як в гомозиготному так і в гетерозиготному стані. Привертає увагу, що не було виявлено жодного пацієнта без наявності поліморфних варіантів у генах фолатного циклу. Також не було виявлено жодного пацієнта з наявністю поліморфних змін одразу в 4 варіантах. Продемонстровано, що наявність двох та трьох поліморфних варіантів у однієї людини зустрічається частіше, ніж наявність одного із поліморфних варіантів.

На наступному етапі вивчали розподіл досліджуваних генів на наявність чи відсутність в них поліморфних варіантів та розраховували частоту гетерозиготного та гомозиготного носійства за наявності поліморфізму.

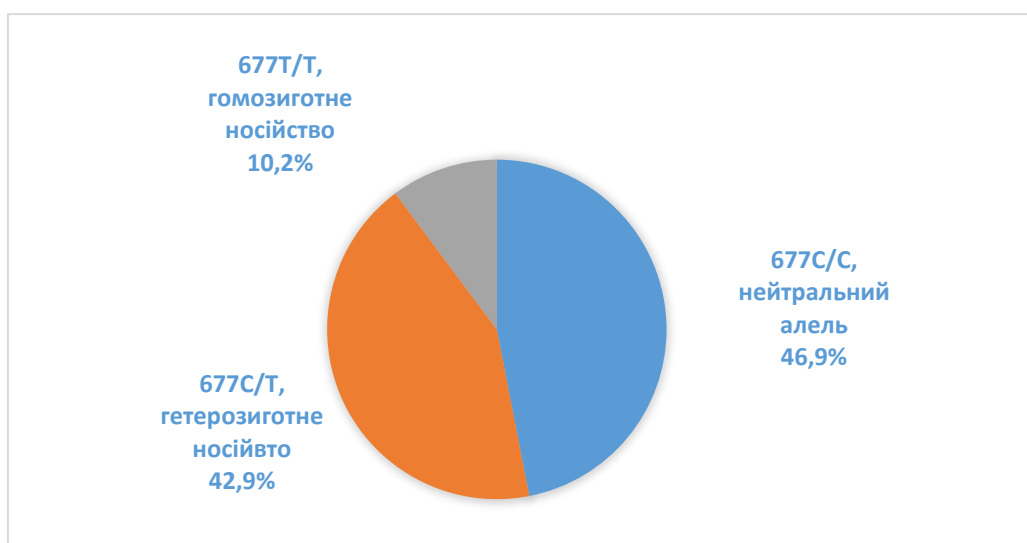


Рис. 4.4. Розподіл на поліморфні варіанти в гені *MTHFR* 677 C>T.

На рис. 4.4 продемонстровано, що в гені *MTHFR* поліморфний варіант 677 C>T в гетерозиготному стані (*MTHFR* 677 C/T) зустрічався у 21 пацієнта (42,9%), в гомозиготному стані (*MTHFR* 677 T/T) зустрічалась у 5 пацієнтів (10,2%), що разом становило фактично половину (53,1%). Варіант без мутації (нейтральний алель) (*MTHFR* 677 C/C) зустрічався в 23 пацієнтів (46,9%).

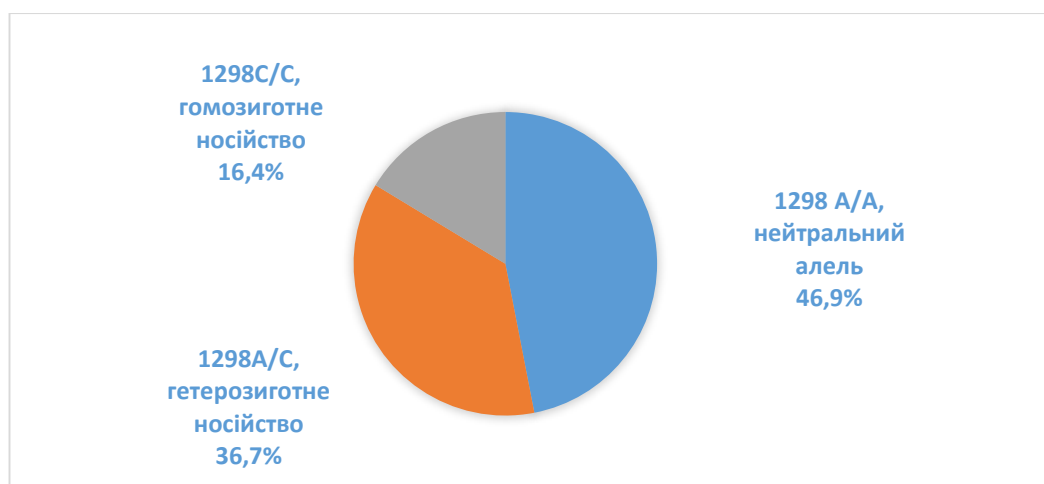


Рис. 4.5. Розподіл на поліморфні варіанти в гені *MTHFR* 1298 A>C.

На рис. 4.5. продемонстровано, що в гені *MTHFR* поліморфний варіант 1298 A>C в гетерозиготному стані (*MTHFR* 1298 A/C) зустрічався у 18 пацієнтів (36,7%), в гомозиготному стані (*MTHFR* 1298 C/C) зустрічався у 8 досліджуваних (16,4%), що разом становило фактично половину (53,1%). Нейтральний алель (*MTHFR* 1298 A/A) зустрічалась в 23 пацієнтів (46,9%).

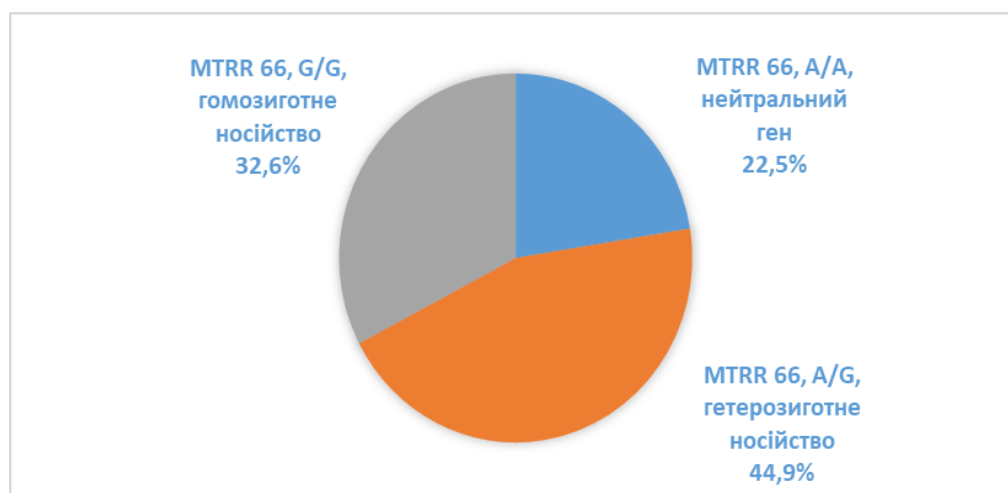


Рис. 4.6. Розподіл на поліморфні варіанти в гені *MTRR* 66 A>G.

На рис. 4.6. продемонстровано, що в гені *MTRR* поліморфний варіант 66 A>G в гетерозиготному стані (*MTRR* 66 A/G) зустрічався у 22 пацієнтів (44,9%), в гомозиготному стані (*MTRR* 66 G/G) зустрічався у 16 досліджуваних (32,6%),

що разом становило 38 людей (77,6%). Нейтральний алель (*MTRR 66 A/A*) зустрічалась в 11 пацієнтів (22,4%).

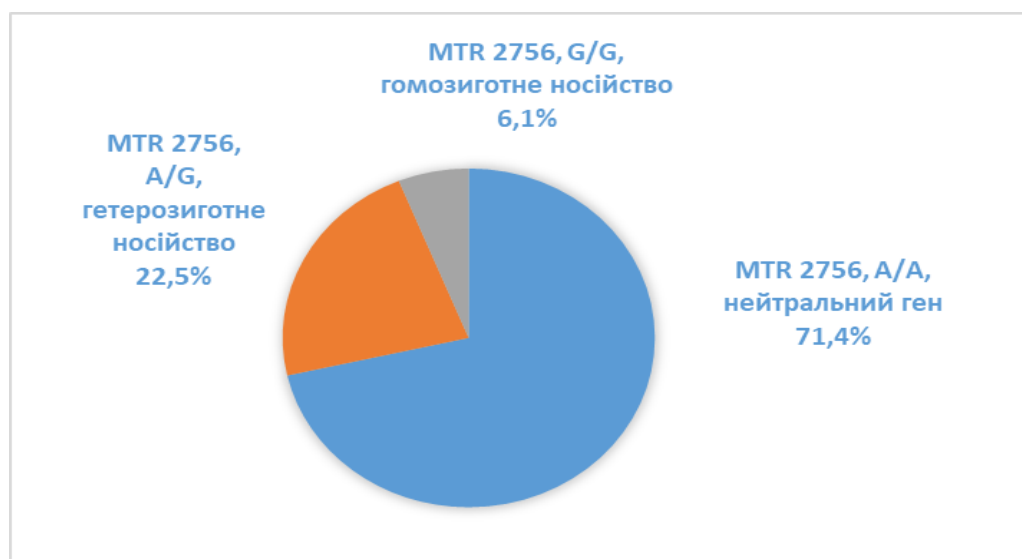


Рис. 4.7. Розподіл на поліморфні варіанти в гені *MTR 2756 A>G*.

На рис. 4.7. продемонстровано, що в гені *MTR* поліморфний варіант 2756 *A>G* в гетерозиготному стані (*MTR 2756 A/G*) зустрічався у 11 пацієнтів (22,5%), в гомозиготному стані (*MTR 2756 G/G*) зустрічався у 3 досліджуваних (6,1%), що разом включало 14 людей (28,6%). Нейтральний алель (*MTR 2756 A/A*) зустрічалась в 35 пацієнтів (71,4%).

Представлені результати демонструють високу розповсюдженість поліморфних варіантів 1298 *A>C* та 677 *C>T* в гені *MTHFR* (53,1%) та *MTRR 66 A>G* (77,6%).

На наступному етапі нами було проведено кореляційний аналіз для визначення наявності зв'язку між досліджуваними поліморфними варіантами генів *MTHFR 677 C>T*, *MTHFR 1298 A>C*, *MTR 2756 A>G* та *MTRR 66 A>G*.

За результатами аналізу було визначено зв'язок ($r = 0,429$) ($p < 0,05$) між поліморфними варіантами 677 *C>T* та 1298 *A>C* в гені *MTHFR*, що дало підставу для проведення порівняння їх комбінацій [111]. Кореляційного зв'язку між іншими варіантами виявлено не було: ($r = 0,120$) ($p > 0,05$) між поліморфними варіантами

MTHFR 677 C>T та *MTR* 2756 A>G, ($r = 0,140$) ($p > 0,05$) між поліморфними варіантами *MTHFR* 677 C>T та *MTRR* 66 A>G, ($r = - 0,310$) ($p > 0,05$) між поліморфними варіантами *MTHFR* 1298 A>C та *MTR* 2756 A>G, ($r = 0,065$) ($p > 0,05$) між поліморфними варіантами *MTHFR* 1298 A>C та *MTRR* 66 A>G.

Частота комбінацій генотипів *MTHFR* 677 C>T та *MTHFR* 1298 A>C представлена на рисунку 4.8.

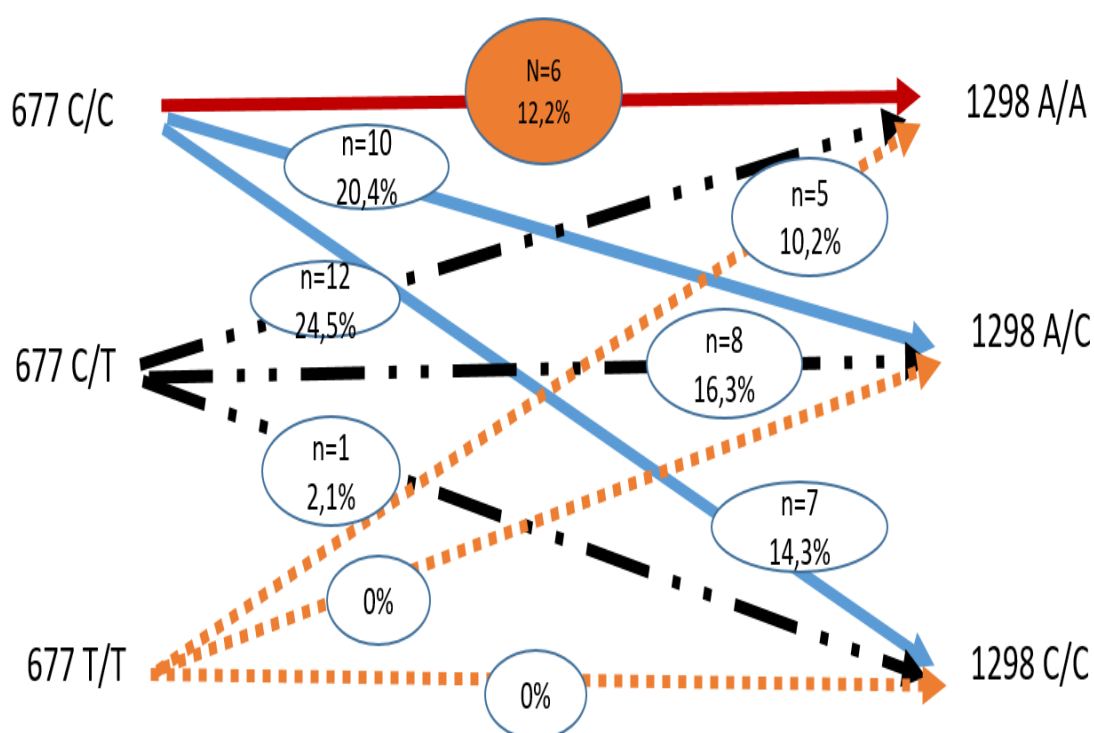


Рис. 4.8. Частота комбінацій генотипів *MTHFR* 677 C>T та *MTHFR* 1298 A>C (n=49) [111].

За результатами аналізу частоти комбінацій генотипів *MTHFR* 677 C>T та *MTHFR* 1298 A>C серед всіх обстежених на рисунку 4.8. продемонстровано, що варіант *MTHFR* 667 C/C (відсутність мутації) : *MTHFR* 1298 A/A (відсутність мутації) був тільки в 6 людей (12,2%). Варіанти генотипів *MTHFR* 667 T/T (гомозиготне носійство): *MTHFR* 1298 A/C (гетерозиготне носійство) та *MTHFR* 667 T/T (гомозиготне носійство) : *MTHFR* 1298 C/C (гомозиготне

носійство) в дослідженні не зустрілися [111]. Рисунок демонструє, що серед 49 пацієнтів у 43 (87,8%) є мінімум один із поліморфних варіантів у гені *MTHFR*, що говорить про широку поширеність даних поліморфних варіантів.

Далі було проведено розподіл кожного з варіантів комбінацій отриманих на попередньому етапі, на групу НАЖХП та групу контролю (рис. 4.9.).

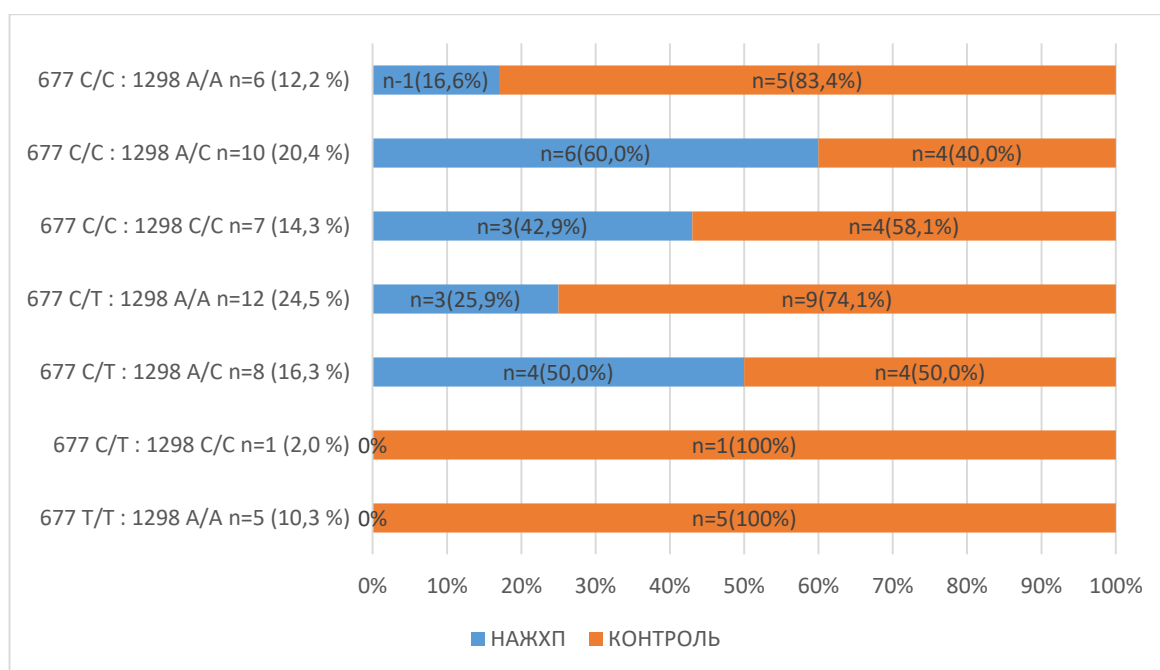


Рис. 4.9. Розподіл комбінацій генотипів *MTHFR* 677 *C>T* та *MTHFR* 1298 *A>C* за наявності НАЖХП [111].

Як бачимо з рис. 4.9., комбінація генотипу *MTHFR* 667 *C/C* : *MTHFR* 1298 *A/A* (відсутність мутації) була лише в одного пацієнта з НАЖХП (16,6 %). Серед пацієнтів з НАЖХП комбінація поліморфних варіантів *MTHFR* 667 *C/C* : *MTHFR* 1298 *A/C* була виявлена в 6 пацієнтів (60,0%), комбінація *MTHFR* 667 *C/C* : *MTHFR* 1298 *C/C* – в 3 пацієнтів (42,9%), комбінація *MTHFR* 667 *C/T* : *MTHFR* 1298 *A/A* – в 3 пацієнтів (25,9%), комбінація *MTHFR* 667 *C/T* : *MTHFR* 1298 *A/C* – в 4 пацієнтів (50,0%). Отримані дані привели нас до прийняття рішення про доцільність проведення логістичної регресії, як різновиду множинної регресії, за мету якого покладено аналіз зв'язку між

декількома незалежними змінними. Це є метод оцінки вірогідності того, що якщо людина є носієм певної комбінації певних генів, то у неї розів'ється певний фенотип захворювання [111].

4.2. Параметри та характеристики моделі логістичної регресії для прогнозування розвитку НАЖХП

Поставивши за мету дослідити, чи є наявність поліморфних варіантів *677 C>T* та *1298 A>C* в гені *MTHFR* потенційним маркером для прогнозування ризику розвитку НАЖХП, нами було використано статистичний метод апарат множинної логістичної регресії.

Отримані коефіцієнти рівняння моделі логістичної регресії для прогнозування розвитку НАЖХП не були статистично значущі, що не дає можливості включити їх у відповідне рівняння та унеможлиблює прогнозування.

Отримані результати аналізу логіст-моделі, доводять відсутність статистично значущого впливу поліморфних варіантів гену *MTHFR 677 C>T* та *MTHFR 1298 A>C* на розвиток НАЖХП ($p>0,05$) [111].

Докладно на тему зв'язку НАЖХП з наявністю поліморфних варіантів *677 C>T* та *1298 A>C* в гені *MTHFR* викладено в розділі 1.3. Отримані нами дані співпадають з результатами мета-аналізу 2020 року [115]. Дослідження з даної тематики в Україні нами проведено вперше. Дана тема потребує подальшого розвитку та досліджень через суперечливість даних [9, 96, 107-112].

4.3. Визначення рівня гомоцистеїну в групі НАЖХП та групі контролю

Рівень гомоцистеїну було визначено у 44 пацієнтів у групі НАЖХП та у 41 пацієнта в групі контролю. Для порівняння рівня гомоцистеїну було проведено пілотний аналіз, виявлено розподіл даних, що аналізується, відрізнявся від нормального, тому для оцінки статистично значущої різниці між двома

незалежними вибірками (група НАЖХП та група контролю) використовувався непараметричний U-критерій Манна – Уїтні [103, 111].

Рівень гомоцистеїну в групі НАЖХП становив 9,8 [8,3; 10,6] мкмоль/л, а в групі контролю 8,8 [7,4; 10,6] мкмоль/л. При порівнянні цих даних не було виявлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$) [103, 111].

Результати розподілу рівнів гомоцистеїну в групі НАЖХП та групі контролю представлені на рис. 4.10.

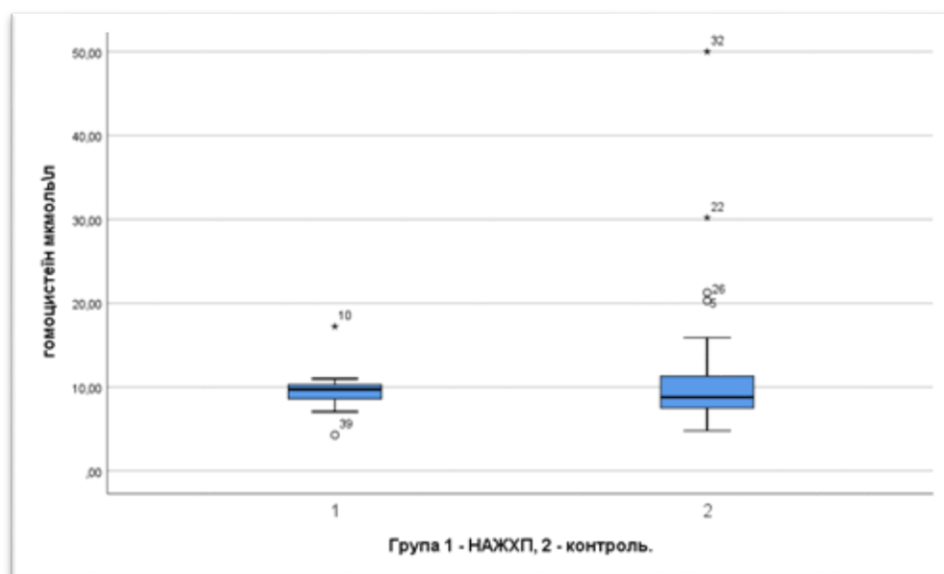


Рис. 4.10. Рівень гомоцистеїну в групі НАЖХП та групі контролю [111].

Як ми бачимо з рисунка 4.10., в групі контролю були виявлені випадки рівня гомоцистеїну, що значно перевищують норму. Це говорить про багатofакторність причин гіпергомоцистеїнемії, що потребує ретельної диференційної діагностики, про що було зазначено в огляді літератури [103, 111].

З метою пояснення можливої причини відсутності різниці між рівнем гомоцистеїну в досліджуваних групах було проведено розрахунок NAFLD Fibrosis score для оцінки ризику фіброзу печінки у пацієнтів обох груп (табл. 4.1).

**Показники NAFLD Fibrosos score в групі НАЖХП
та групі контролю [111].**

NAFLD Fibrosos score		НАЖХП n=44		Контроль n=41		p
		абс	%	абс	%	
Ризик фіброзу	F0-F2	43	97,3	38	92,7	0,970
	невизначений	1	2,3	3	7,3	
	F3-F4	0	0	0	0	

При порівнянні результатів обчислення NAFLD Fibrosos score в обох групах було отримано показники, що статистично не відрізнялись ($p > 0,05$). Ризик фіброзу F0-F2 було виявлено в 43 людей (97,3%) у групі НАЖХП та у 38 пацієнтів (92,7%) в групі контролю. В обох групах не було виявлено жодного випадку з ризиком фіброзу печінки F3-F4 (табл. 4.1). Відсутність різниці у рівні гомоцистеїну в обох групах можемо пояснити тим, що в групі НАЖХП переважали пацієнти молодого віку $38 \pm 7,7$ років, серед них було тільки 3 (7,1%) людини з гіпертонічною хворобою та 1 (2,1%) з ЦД 2 типу [111].

Значення гіпергомоцистеїнемії при НАЖХП було викладено в розділі 1.3., де зазначено, що підвищений рівень гомоцистеїну асоціюється з стеатогепатитом та серцево-судинними захворюваннями. Отримані в цьому розділі дані співпадають з результатами дослідження [7]. Відсутність статистично значущої різниці за рівнем гомоцистеїну між групами пояснюється молодим віком, відсутністю фіброзу і стеатогепатиту, незначною часткою (6,2%) гіпертонічної хвороби серед пацієнтів групи НАЖХП.

Висновки до розділу:

1. Продemonстровано, високу розповсюдженість наявності поліморфних варіантів у генах фолатного циклу.
2. Комбінація наявності двох та трьох поліморфних варіантів зустрічається частіше наявності одного поліморфного варіанта.
3. Не доведено статистично значущого впливу поліморфізму *MTHFR* 677 C>T та *MTHFR* 1298 A>C на розвиток НАЖХП ($p > 0,05$).
4. Не виявлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$) між рівнем гомоцистеїну крові у пацієнтів з НАЖХП та групи контролю.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Носко Н, Рудь О. Поліморфізми 677 C> T й 1298 A> C в гені *MTHFR* та рівень гомоцистеїну у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки як складова онтологічної моделі. Сучасна гастроентерологія. 2021;5-6:..21-29.

<https://doi.org/10.30978/MG-2021-5-21>

2. Носко НО. Рівень гомоцистеїну, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. Матеріали конгресу. 2021 квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2021. С. 33-4.

РОЗДІЛ 5

СТВОРЕННЯ ОНТОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ «МЕДИЧНА ДОПОМОГА ХВОРИМ З НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ», ЩО Є СКЛАДОВОЮ ОНТОЛОГІЇ «СИСТЕМНА БІОМЕДИЦИНА»

5.1. Створення онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольної жирової хвороби печінки», що є складовою онтології «Системна біомедицина».

Для створення онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольної жирової хвороби печінки», що є складовою онтології «Системна біомедицина» було проведено аналіз та систематизація літературних даних щодо неалкогольної жирової хвороби печінки методом онтології. Первинний текст онтології було створено в форматі Word з використанням програми EndNote для цитування. Пошук статей проводився в пошукових базах Web of Science, PubMed, Cochrane. Базах Web of Science дає можливість доступу не тільки до першоджерел статті, а й до цитувань, що полегшую пошук найновіших публікацій по даній тематиці. При створенні онтології основні роботи виконувалися в середовищі MSExcel 2013 та когнітивній інформаційній технології КІТ «ПОЛІЕДР» [16].

В основу онтологічної моделі «Надання медичної допомоги пацієнтам з неалкогольною жировою хворобою печінки» було покладено рекомендації «EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease» 2016 р.[37], як базисного документу з даної теми на 2019 рік. На базі цих рекомендацій були створені основні вершини онтології. Для подальшого наповнення онтології використовувались дані Американської асоціації по вивченню хвороб печінки «The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases» 2018 р.[224], Італійської асоціації з вивчення печінки «AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions» 2017 р.[225], Азіатсько-Тихоокеанської робочої групи з рекомендаціями щодо

неалкогольної жирової хвороби печінки 2017 р. «Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 Part 1: Definition, risk factors and assessment; Part 2: Management and special groups» [226, 227], Національного інституту здоров'я та медичної допомоги (Великобританії) «Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management» [143], які доповнювали основну структуру онтології та формували нові вершини та зв'язки. У вищевказаних документах основна увага була приділена саме клінічній складовій НАЖХП. На наступному етапом створення онтологічної моделі НАЖХП проводився пошук і введення новітніх даних, знайдених в Кокранівській бібліотеці з результатами мета-аналізів й систематичних оглядів – медичних документів з найвищою доказовою базою. В результаті чого розширювались і доповнювались розділи онтології, формувались нові вершини та зв'язки в розділах по поширеності та захворюваності, діагностичним та прогностичним показникам, по зв'язку НАЖХП з іншими патологіями.

Окремої уваги заслуговує великий розділ онтології щодо сучасного патогенезу НАЖХП. В його основу покладена стаття «The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)» [42] з обґрунтуванням сучасної патогенетичної гіпотези розвитку НАЖХП - «множинних ударів». Окремий розділ онтології «Класифікація вторинної НАЖХП» був створений на основі авторської статті «Диференційна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки як складова онтологічної моделі» [40]. В розділі представлені дані по основним нозологічним одиницям з якими має бути проведена диференціація при виявленні стеатозу печінки. В розділі «діагностика» систематизовані сучасні методи діагностики стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу печінки інвазивними та неінвазивними методами, наведено цитування по валідації зазначених методів. Створено окрема вершина «НАЖХП та SARS-CoV-2» [228].

Розділ «Лікування НАЖХП» включає в себе систематизовані доказові дані щодо немедикаментозного та медикаментозного лікування НАЖХП. Всі дані по лікуванню НАЖХП зібрані з основних нормативних документів світу та

представлені, для зручності, у таблицях. Також систематизовані дані щодо баріатричної терапії та трансплантації печінки при НАЖХП.

5.2. Характеристики онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольною жирковою хворобою печінки»

Онтологія «Медична допомога хворим з неалкогольною жирковою хворобою печінки» є складовою онтології «Системна біологія». За глибиною концептуалізації області знань є онтологією домену (предметної області), що порівняно з більш формальними онтологіями верхнього рівня є низькорівневою.

Вершина, з якої починаються усі зв'язки та вершини називається батьківською. Інші вершини називаються дочірніми. Традиційно, онтологія складаються з семантики термінології кожної із вершин. Онтологія це система, що передбачає включення множин термінів, даних та твердження про ці терміни (поняття; у вигляді метаданих) на основі яких будуються класи, що можуть бути використані для обробки даних, а також зв'язки й функції. Онтологія містить концепти, їх властивості та відношення між ними, а також додаткові правила та сутності, які передбачені аксіомами [220].

Загальна мета створення онтології полягала в уніфікації структури знань по НАЖХП шляхом тематичної, термінологічної і структурної систематизація даних для реалізації можливості ефективніше здійснювати інтеграцію електронних навчальних курсів в учбовий процес. Дана онтологія створена для побудови єдиного інформаційного простору системи навчання, який реалізується навігацію по цій базі знань. Вимоги семантичного пошуку та отримання нових знань реалізуються засобами вихідної онтології і передаються у вигляді оновлення в єдиний інформаційний простір [229].

Створено тезаурус, що є особливим різновидом словника, в якому вказані семантичні відношення між лексичними одиницями, що дозволяє виявити сенс не тільки за допомогою визначення, а й за допомогою співвіднесення слова з іншими поняттями, що полегшує пошук і принципово відрізняє від тлумачного словника

[220]. Структура тезауруса побудована на основі семантичних мереж, які відображають семантику предметної області у вигляді понять і відношень й є одним з найбільш зручних способів представлення знань. У семантичній мережі роль вершин виконують поняття бази знань, а зв'язки описують відношеннями між поняттями [220].

Онтологія визначає терміни предметної області, дає їх тлумачення, містить твердження, які обмежують зміст цих термінів. Вони використовуються для фіксування знань в сфері НАЖХП і визначають поняття або концепції, які стосуються обраної нами предметної області, а також задають відношення між цими термінами [220].

За рівнем виразності (ступінь детальності опису понять) створена онтології являє собою великовагову, повну онтологію. До основних понять наведено визначення. Для кожного виду відношень задана область значення.

За характеристикою ступеню формальності онтологія «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки» є неформальною, виконаною природною мовою. Іншими важливими характеристиками є: багатоспрямованість, несуперечливість, точність, високий рівень деталізації.

За метою створення дана онтологія є довідковою.

Онтологічна модель «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», як складова онтології «Системна біомедицина», включає 333 вершини, з яких перша (НАЖХП) є головною ієрархоутворюючою вершиною онтології [230, 231].

Технічні характеристики онтології «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки»: головні класи онтології - 14; різного рівня дочірні вершини ієрархічної структури головних класів онтології – 314. Кількість вершин з контекстним наповненням – 332. Кількість елементів наповнення – 909, з яких наповнення текстовою інформацією – 439, наповнення посиланнями на зовнішні джерела інформації (сайти, бази даних) – 8, посилання на внутрішні джерела інформації – 409, малюнки – 36, таблиці – 17 [230, 231].

При створенні онтологічної моделі використано 506 джерел наукової інформації [230, 231].

Об'єкти онтології можуть бути відображені в чотирьох варіантах, кожна з яких має певні опції для зручності використання: об'єктне, табличне, графове відображення та відображення у вигляді призми.

Об'єктне відображення об'єктів онтології. Об'єктне відображення демонструє об'єкти у формі ієрархічних рівнів, що задані в даному онтографі. Користувач обирає на верхньому рівні цільовий об'єкт онтології, в наслідок чого, базуючись на семантичних відношеннях об'єктів, які з ним пов'язані, формується черговий рівень. За аналогією можна перейти на нижні рівні пов'язані з даним об'єктом, якщо вони сформовані.

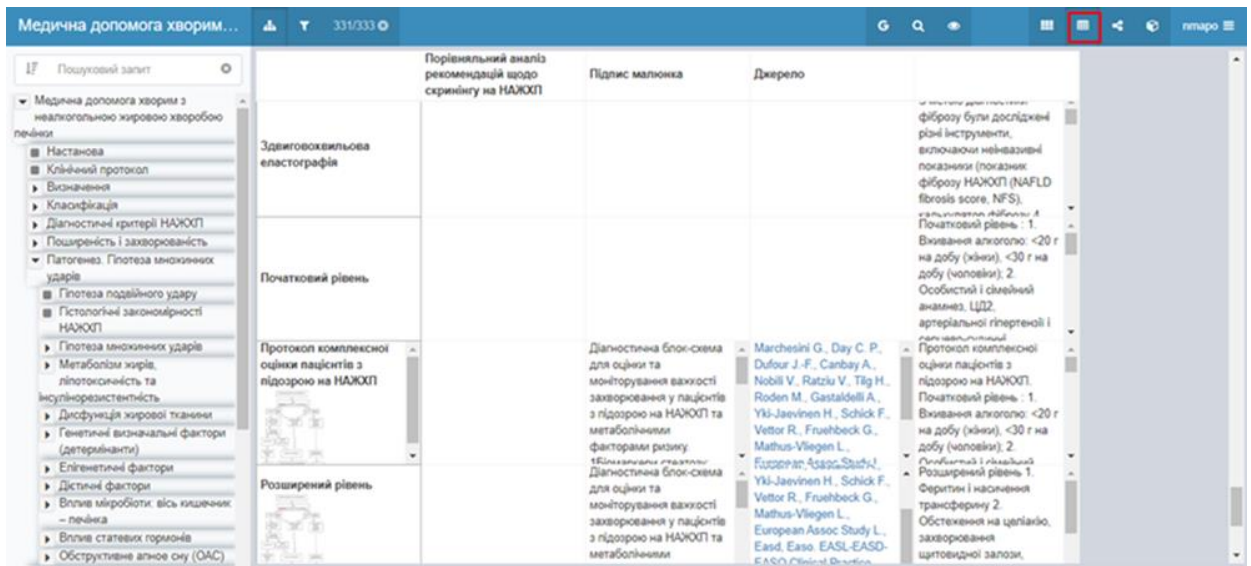
Всі вершини мають два керуючих елементи, а саме «Деталі» та «Фільтрувати оточення», використовуючи які можна отримати дані про цей об'єкт, проводити пошук у внутрішніх та зовнішніх джерелах та здійснювати ієрархічну фільтрацію.

Приклад об'єктного відображення об'єктів онтології представлено на рис. 6.1. [230].



Рис. 6.1. Зразок об'єктного відображення об'єктів онтології «Медична допомога хворим з неалкогольною жирowoю хворобою печінки», розділ «Патогенез. Гіпотеза множинних ударів» [230].

Табличне відображення об'єктів онтології представлено на рисунку 6.2.



Медична допомога хворим...	Порівняльний аналіз рекомендацій щодо скринінгу на НАЖОП	Підпис малюнка	Джерело
Здагнанохвильова еластографія			фіброзу були досліджені різні інструменти, включаючи неінвазивні показники (показник фіброзу НАЖОП (NAFLD fibrosis score, NFS), експресія ліпідів 4
Початковий рівень			Початковий рівень : 1. Вживання алкоголю: <20 г на добу (жінки), <30 г на добу (чоловіки); 2. Особистий і сімейний анамнез, ЦДЗ, артеріальної гіпертензії і
Протокол комплексної оцінки пацієнтів з підозрою на НАЖОП	Діагностична блок-схема для оцінки та моніторингу важкості захворювання у пацієнтів з підозрою на НАЖОП та метаболічними факторами ризику	Marchesini G., Day C. P., Dufour J.-F., Canbay A., Nobili V., Ratzku V., Tilg H., Roden M., Gastaldello A., Yki-Jaavinen H., Schick F., Vetter R., Fruehbeck G., Mathus-Vliegen L., European Assoc Study L., Yki-Jaavinen H., Schick F., Vetter R., Fruehbeck G., Mathus-Vliegen L., European Assoc Study L., Easid, Easo, EASL-EASD-EASO Clinical Reaction	Протокол комплексної оцінки пацієнтів з підозрою на НАЖОП. Початковий рівень : 1. Вживання алкоголю: <20 г на добу (жінки), <30 г на добу (чоловіки); 2. Особистий і сімейний анамнез, ЦДЗ, артеріальної гіпертензії і
Розширений рівень	Діагностична блок-схема для оцінки та моніторингу важкості захворювання у пацієнтів з підозрою на НАЖОП та метаболічними		Розширений рівень 1. Феритин і масовий трансферин 2. Обстеження на ціліацію, захворювання щитовидної залози,

Рис. 6.2. Варіант табличного відображення онтології «Медична допомога хворим з неалкогольною жирковою хворобою печінки» [230].

Табличне відображення об'єктів створеної онтології представляє собою таблицю іменованих атрибутів об'єктів (метаданих) та їх значень. Табличне відображення в об'єкті, є носієм виключно інформативного характеру (рис. 6.2.) [230].

Відображення об'єктів онтології у вигляді призми. Приклад представлення об'єктів онтології у вигляді призми надано на рисунку 6.3. [230].

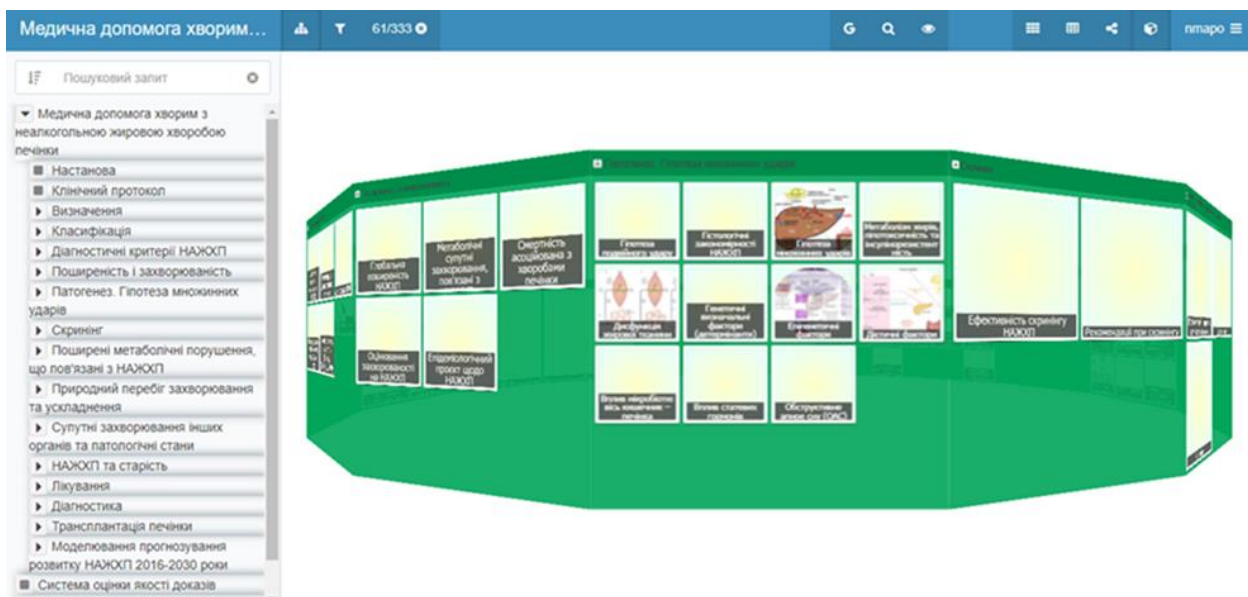


Рис. 6.3. Представлення об'єктів верхнього рівня онтології у вигляді призми [230].

Як ми бачимо на рис. 6.3., технологічно, призма представляє собою набір прямокутників-екранів, що відображають прев'ю змісту термінів та понять, агрегованих у вершинах онтографа [230, 231]. Всі екрани є рівноправними, однакового розміру та об'єднуються в одну фігуру, яка є правильною прямою призмою (основи призми є правильні багатогранники). Кожна із граней може містити вкладені об'єкти які є елементами призми [230].

Об'єкт грані (елемент призми) представляє собою мініатюру (від англ. thumbnail, зображення попереднього перегляду) – зображення із супроводжувальним текстом. Кількість таких елементів може бути необмеженою, а перегляд тих, що входять в онтологічне дерево до даної грані, здійснюється за допомогою спеціальної позначка, наявність якої, і означає те, що грань має вкладену призму [230].

Перегляд всіх наявних граней здійснюється шляхом обертання (зліва направо та справа наліво) за допомогою утримання натиснутою лівої клавіші миші [230].

В разі виникнення труднощів під час пошуку інформації застосовуючи формат призми, можна використовувати безпосередньо вікно (поле) пошуку в ієрархічному фільтрі. Використання цього поля дає можливість сформулювати

власний запит на задану тему, в результаті чого відкриється вкладена призма розвернеться на центр екрану відповідною гранню.

Графове відображення об'єктів онтології. На рис. 6.4. та рис. 6.5. представлено графове відображення онтології, яку візуалізує фрагмент онтографу розділу патогенез в різних форматах [230].

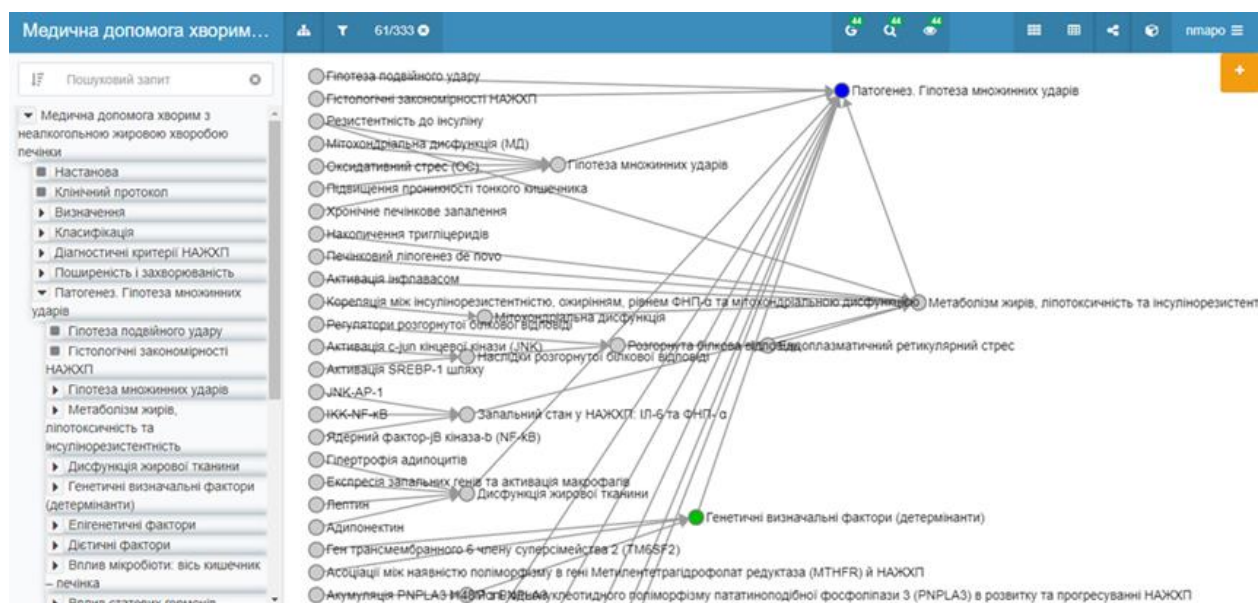


Рис. 6.4. Фрагмент графового зображення розділу «Патогенез. Гіпотеза множинних ударів» онтології «Надання медичної допомоги пацієнтам з неалкогольною жировою хворобою печінки» [230].

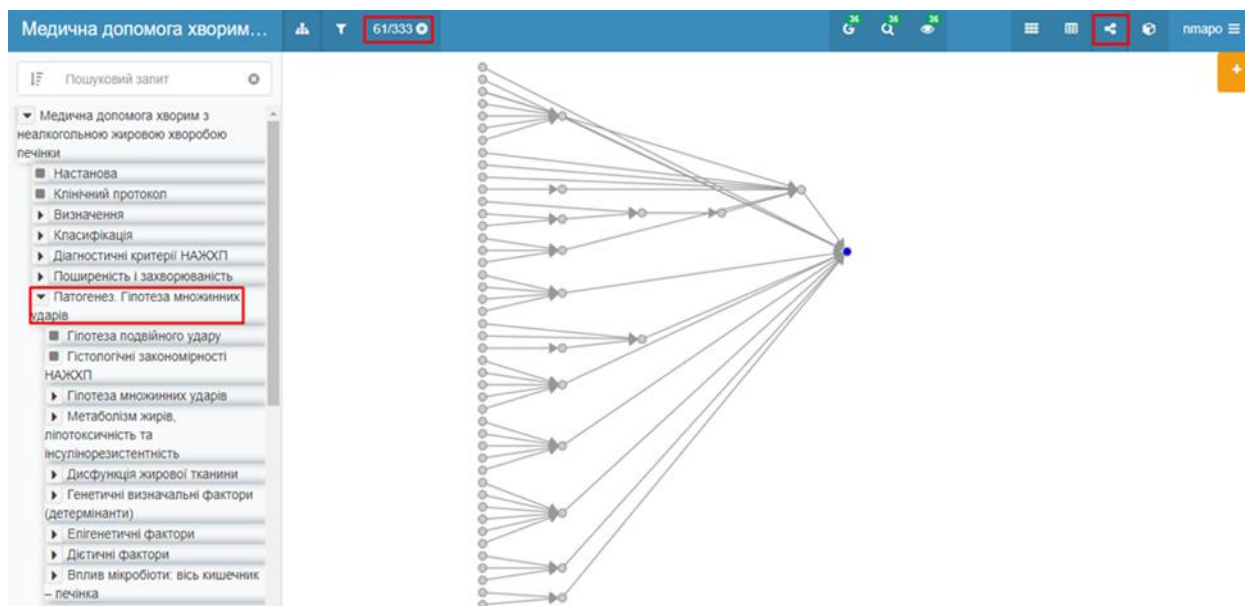


Рис. 6.5. Варіант графового відображення розділу «Патогенез. Гіпотеза множинних ударів» онтології «Надання медичної допомоги пацієнтам з неалкогольною жировою хворобою печінки» [230].

Застосування онтологічної моделі «Медицина допомога хворим з НАЖХП» має свої переваги та недоліки.

1. Онтологія дозволила зібрати єдину, добре структуровану і прозору систему специфічної предметної області по НАЖХП, що допомагає викладачам орієнтуватися при побудові нових і розвитку старих курсів, забезпечуючи тим самим реалізацію дидактичного принципу систематичності і послідовності навчання. Студентам це дає можливість осмислити логіку і системність в змісті засвоєваних знань, а також мати принципово нове, з точки зору своїх можливостей, джерело інформації.

2. Створена онтологія дозволяє шляхом логічних запитів одержувати нові знання в зазначеній галузі. Результатом використання наведеного методу можуть бути структури предметної області, оформлені у вигляді нових об'єктів, отримані внаслідок візуального аналізу або у якості результатів виконання семантичних запитів.

3. Недоліком використання даної онтології є потреба у постійному оновленні навчального цифрового контенту відповідно до швидких змін в освітніх програмах.

4. Важливість включення когнітивних послуг у освітній процес, з метою ефективної обробки великих обсягів наукової інформації.

Використання онтології «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», як складова онтології «Системна біомедицина», було впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Використання онтології «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», як складова онтології «Системна біомедицина» рекомендовано застосовувати в навчальному процесі гастроентерологів, терапевтів та кардіологів в закладах післядипломної медичної освіти під час спеціалізації, підвищенні кваліфікації, тематичного удосконалення та заходах безперервного професійного розвитку. (Додаток Г).

5.3. Покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні

Проаналізувавши та узагальнивши останні сучасні рекомендації провідних світових асоціацій по вивченню хвороб печінки пропонуємо почати використовувати нову номенклатуру НАЖХП, яка була запропонована EASL в 2023 році згідно консенсусної заяви Delphi, й підготовлена представниками різних світових товариств. За даними цієї консенсусної заяви запропоновано новий термін – метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки та КМФР для встановлення цього діагнозу [36].

Для встановлення діагнозу МАСХП достатньо хоча б одного з п'яти КМФР.

1. $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$ або $OT > 94 \text{ см (Ч)} \text{ } 80 \text{ см (Ж)}$.
2. Глюкоза натще $\geq 5,6 \text{ ммоль/л}$, або 2 годинний постпрандіальний рівень глюкози $\geq 7,8 \text{ ммоль/л}$, або $HbA1c \geq 5,7 \%$, або ЦД 2 тип, або лікування ЦД 2 типу.
3. Артеріальний тиск $\geq 130/85 \text{ мм. рт. ст.}$ або прийом гіпотензивних препаратів.

4. ТГ плазми крові $\geq 1,7$ ммоль/л або прийом ліпідознижуючих препаратів.

5. ХЛ ЛПВЩ ≤ 1 ммоль/л (чоловіки) та ≤ 1.3 ммоль/л (жінки) або прийом ліпідознижуючих препаратів.

Нова парадигма підходу до НАЖХП/МАСХП забезпечує чіткі критерії діагностики даної патології, а не є діагнозом виключення, як є в діючих рекомендаціях. Причин стеатозу печінки може бути декілька і кожна із них визначається окремим діагнозом з призначенням індивідуального лікування.

На основі сукупності проаналізованих та систематизованих даних сучасних рекомендацій провідних світових асоціацій по вивченню печінки та отриманих в даній роботі результатів, пропонуємо покрокову схему прийняття клінічного рішення для пацієнтів з НАЖХП/МАСХП.

«Покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні» [232].

В Україні пацієнти з НАЖХП/МАСХП можуть спостерігатися на первинному рівні надання медичної допомоги сімейним лікарем та на вторинному (спеціалізованому) рівні лікарем гастроентерологом.

На першому етапі сімейний лікар по антропометричним та фізикальним даним ($IMT > 25$ кг/м² або ОТ > 94 см для чоловіків та > 80 см для жінок; АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. або прийом гіпотензивних препаратів; відсутність зловживання алкоголю) визначає групу пацієнтів, що потребують додаткової лабораторної та інструментальної діагностики. Даним пацієнтам проводиться УЗД печінки або стеатометрія печінки, ліпідограма, глікований гемоглобін, індекс НОМА-IR, а не цукор крові, якщо відсутня інформація про ЦД 2 тип. Пацієнти без стеатозу печінки, за результатами інструментальних методів дослідження, й відсутності КМФР, за лабораторними показниками, та значенням індексу НОМА-IR $< 1,8$ не мають НАЖХП/МАСХП та не є в групі ризику по її розвитку. Якщо в таких пацієнтів значення індексу НОМА-IR $\geq 1,8$, вони є в групі ризику по розвитку НАЖХП/МАСХП і потребують спостереження у сімейного лікаря, модифікації способу життя, дієти й контрольного огляду через 1 – 2 роки.

Пацієнтам з виявленим стеатоз печінки, за результатами інструментальних методів дослідження, виставляється діагноз НАЖХП/МАСХП і проводиться оцінка ризику фіброзу печінки. Для пацієнтів віком більше 35 років рекомендовано використовувати неінвазивний метод оцінки ризику фіброзу печінки FIB-4. Пацієнтам у віці від 18 до 35 років рекомендовано проводити визначення жорсткості печінки (LSM) методом еластометрії, бо FIB-4 не валідизован для пацієнтів даної вікової групи. Пацієнти зі значенням FIB-4 < 1,3 (у віковій групі від 36 до 64 років), FIB-4 < 2,0 (у віковій групі від 65 років і більше) та LSM < 8 кПа (у віковій групі від 18 до 35 років включно) залишаються під спостереженням та періодичною переоцінкою ризику розвитку фіброзу та стеатозу печінки у сімейного лікаря. Частота контрольних оглядів для переоцінки ступеню фіброзу печінки:

- пацієнти без переддіабету чи ЦД 2 типу та наявністю одного КМФК, кожні 2-3 роки;
- пацієнти з переддіабетом, ЦД 2 типу або з 2 та більше метаболічними факторами ризику, кожні 1-2 роки [36].

На вторинному (спеціалізованому) рівні надання медичної допомоги пацієнтів з НАЖХП/МАСХП спостерігає лікар гастроентеролог. До гастроентеролога направляються пацієнти зі значенням FIB-4 $\geq$ 1,3 у віковій групі від 36 до 65 років, FIB-4 > 2,0 у віковій групі 65 років й старше та всі пацієнти зі значенням жорсткості печінки > 8 кПа за результатами еластометрії.

Пацієнти зі значенням FIB-4 в діапазоні 1,3-2,67 (для вікової групи від 36 до 64 років) та 2,0-2,67 (в груп 65 років і старше) й значенням жорсткості печінки 8-12 кПа мають невизначений ризик фіброзу печінки. Всі пацієнти зі значенням FIB-4 > 2,67 та LSM > 12 кПа мають високий ризик фіброзу печінки [1, 3].

Гастроентеролог додатково проводить оцінку фіброзу печінки та стеатогепатиту незапатентованими та запатентованими неінвазивними методами (NAFLD Fibrosis Score, FAST score, Agile 3+, LSM+ кількість тромбоцитів, Fibrotest, Fibromax), диференційну діагностику з іншими патологіями, які можуть

викликати стеатоз та фіброз печінки [40]. При підвищеному рівні феритину крові проводиться генетичне обстеження на ризик розвитку гемохроматозу, для зміни лікувальної тактики, в разі потреби. Потреба в обстеженні на рівень гомоцистеїну крові приймається фахівцями мультидисциплінарної команди з урахуванням наявності супутньої патології, серцево-судинних ризиків та ураження нирок.

Потреба в проведенні біопсії печінки розглядається індивідуально при невизначеному ризику розвитку фіброзу печінки за результатами неінвазивних методів, при персистуючих показниках АЛТ та АСТ, відсутності відповіді на лікування [1, 3].

Лікар гастроентеролог проводить скринінг на компенсовану хронічну прогресуючу хворобу печінки, моніторинг клінічно-значущої портальної гіпертензії з метою вчасного початку лікування направлено на попередження декомпенсації. При виявленні цирозу печінки використовують алгоритм ведення цирозу.

Рекомендації з немедикаментозного лікування по корекції способу життя, що включає поради по режиму фізичного навантаження та зміни способу харчування, пацієнти з НАЖХП/МАСХП мають отримувати на всіх етапах діагностики та спостереження від усіх лікарів та бути індивідуалізованими з урахуванням супутньої патології та стадії фіброзу печінки.

Прийняття рішення про медикаментозне лікування пацієнтів з НАЖХП/МАСХП приймається за результатами заключень фахівців мультидисциплінарної команди з урахуванням супутньої патології та в залежності від показника ризику розвитку фіброзу печінки. Рекомендацій направлені на корекцію ваги, контроль артеріальної гіпертензії, ЦД 2 типу та дисліпідемії, що представлено в додатку В.

Використання покрокової схеми прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні, з визначенням групи ризику в залежності від рівня індексу НОМА-IR, було впроваджено в науково-педагогічний процес на кафедрі гастроентерології дієтології і ендоскопії та кафедрі кардіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика

й рекомендовано застосовувати в навчальному процесі гастроентерологів, терапевтів та кардіологів в закладах післядипломної медичної освіти під час спеціалізації, підвищенні кваліфікації, тематичного удосконалення та заходах безперервного професійного розвитку. (Додаток Г).

Використання покрокової схеми прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні з визначенням групи ризику в залежності від рівня індексу HOMA-IR, було впроваджено в лікувально-діагностичний процес у гастроентерологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні №8, в клініці «INTO-SANA» та рекомендовано для використання в лікувально-діагностичному процесі лікарів терапевтів та гастроентерологів. Запропонована схема продемонструвала свою ефективність: у профілактиці, шляхом формування групи ризику; у скороченні кількості консультацій (візитів) на $24,7 \pm 5,1\%$ на рівні гастроентеролога; у скороченні кількості консультацій (візитів) на $27,3 \pm 4,9\%$ на рівні терапевта. (Додаток Г).

Висновки до розділу

1. Представлено етапи створення онтології, її структура та характеристики.
2. Описані та продемонстровані варіанти відображення об'єктів онтології.
3. Наведені переваги та недоліки створеної онтології.
4. Представлена покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні з включенням отриманих власних результатів дослідження.
5. Аргументована рекомендація по використанню нової номенклатура та критеріїв діагностики НАЖХП/МАСХП.

6. Представлені результати впровадження використання онтології «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», як складова онтології «Системна біомедицина», в науково-педагогічний процес.

7. Представлені результати впровадження використання покрокової схеми прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні в науково-педагогічний та лікувально-діагностичний процеси.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Харченко ВВ, Носко НО. Неалкогольна жирова хвороба печінки, як об'єкт для онтологічної моделі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2018;30:653-662.

2. Харченко ВВ, Носко НО. Диференційний діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки, як складова створеної онтологічної моделі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2019;33:136-150.

3. Носко НО, Харченко ВВ, Ладичук ОК. Онтологічна модель "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" як складова онтології "Системна біомедицина". Медична інформатика та інженерія. 2022;1-2:46-55.

DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.1-2.13111>

4. Носко НО. Онтологічна модель для вдосконалення діагностики та вибору тактики ведення пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. В: Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини 2018. Матеріали доповідей в рамках Всеукр. наук.-мед. відео конф. 2018 квіт 25-26; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. С. 63-4.

5. Носко НО, Шевцова ОМ. Використання онтологічних моделей для удосконалення післядипломного навчання лікарів. В: Актуальні питання вищої медичної освіти в Україні. Матеріали доповідей в рамках XV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.; 2018 трав 17-18; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ

імені І. Я. Горбачевського; 2018. С. 423-4. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, участь у формування висновків).*

6. Харченко ВВ., Носко НО, Шевцова ОМ. Використанні онтології знань з неалкогольної жирової хвороби печінки в післядипломній медичній освіті. В: Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку). Матеріали доповідей в рамках XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.; 2019 трав 16-17; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2019. С. 283-4. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, участь у формування висновків).*

7. Попова МА, Носко НО, Суханова ОО, Мироненко НВ, Сарканич ОВ, Ганинець ПП. Тематичні онтології - функціональне ядро медичних інформаційних систем. В: Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференцзв'язку). Матеріали XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.; 2019 трав 6-7; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2019. С. 126-7. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу).*

8. Носко НО, Харченко ВВ. Створення онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки для вдосконалення надання медичної допомоги. В: Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених, присвячена Дню науки. 2019 трав 16-17; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2019. С. 54-5. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, формування висновків).*

9. Носко НО, Харченко ВВ. Створення онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки, як складова метаболічного синдрому, для вдосконалення надання медичної допомоги. В: «Постерна сесія» «Метаболічний синдром в міждисциплінарному аспекті: конкуренція чи взаємодія». Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2019 жовт 4-6; Київ. Київ: 2019. С. 14-5. *(Здобувачем*

проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, формування висновків).

10. Носко НО. Систематизація діагностики стеатозу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки, як складова онтологічної моделі. В: «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. 2020 лют 19; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2019. С. 57-8.

11. Носко НО. Алгоритм діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на різних рівнях медичної допомоги в Україні. В: XXVIII конгрес студентів та молодих вчених “Майбутнє за наукою”. Матеріали конгресу присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського. 2024 квіт 8-10; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2024. С. 33.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі було вирішено актуальне завдання сучасної гепатології, а саме, оптимізація надання медичної допомоги хворим з НАЖХП шляхом створення онтологічної моделі та представлення покрокової схеми прийняття клінічного рішення на етапі формування групи ризику розвитку даної патології та ведення пацієнтів на рівні сімейного лікаря та гастроентеролога.

1. Обґрунтовано доцільність визначення індексу НОМА-IR в порівнянні з визначенням тільки глюкози крові для ранньої діагностики інсулінорезистентності у пацієнтів з НАЖХП й для формування групи ризику розвитку НАЖХП у пацієнтів без ЦД 2 типу. Розраховано значення індексу $\text{НОМА-IR} \geq 1.8$, як межа для формування групи ризику розвитку НАЖХП, з профілактичною метою, в когорті без ЦД 2 типу.

2. Статистично ($p < 0,01$) доведено більш високий рівень феритину в крові у пацієнтів з НАЖХП як у жінок (при нормі 10-150 нг/мл), так й у чоловіків (при нормі 20-300 нг/мл). Встановлено вірогідний ($p < 0,01$) високий кореляційний зв'язок рівня феритину з показниками інсулінорезистентності у чоловіків і у жінок. Цей зв'язок обумовлює доцільність введення значення феритину в схему обстеження пацієнтів з НАЖХП.

Обґрунтовано доцільність більш широкого використання генетичних досліджень на ризик розвитку гемохроматозу при проведенні диференційної діагностики пацієнтів з підвищеним рівнем феритину задля можливої вчасної зміни лікувальної тактики.

3. Не було визначено статистично значущого впливу поліморфних варіантів 677 $C > T$ та 1298 $A > C$ в гені *MTHFR* на розвиток НАЖХП ($p > 0,05$). Рутинне визначення наявності поліморфних варіантів 677 $C > T$ та 1298 $A > C$ в гені *MTHFR* у пацієнтів з НАЖХП не є доцільним.

4. Не було виявлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$) при порівнянні рівнів гомоцистеїну в групі з НАЖХП та групі контролю. Рутинне визначення рівня гомоцистеїну пацієнтам з НАЖХП не є доцільним.

5. Створена онтологія «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», як складова онтології «Системна біомедицина», що є принципово новим підходом в навчанні лікарів з теми НАЖХП.

6. Створена покрокова схема прийняття клінічного рішення пацієнтам з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання їм медичної допомоги. Розроблена схема забезпечує формування групи ризику, суттєво скорочує кількість необхідних консультацій як на рівні гастроентеролога, так й терапевта (в середньому на $24,7 \pm 5,1\%$ та $27,3 \pm 4,9\%$ відповідно).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Застосування розрахованого значення показника індексу НОМА-IR ≥ 1.8 , як межі для формування пацієнтів групи ризику по розвитку НАЖХП в когорті без ЦД2 типу, дає можливість використовувати немедикаментозні методи лікування інсулінорезистентності, які запобігають або відстрочують дебют як НАЖХП так і ЦД 2 типу, через спільні ланки патогенезу, що має позитивний вплив на прогноз.

Отримані результати по визначенню рівня гомоцистеїну та відсутність статистично значущого впливу поліморфних варіантів 677 C>T та 1298 A>C в гені *MTHFR* на розвиток НАЖХП ($p>0,05$) є аргументом не використовувати ці аналізи в рутинній практиці.

Враховуючи результати виявлення підвищеного ризику розвитку гемохроматозу в 5,6 % випадків серед пацієнтів з НАЖХП та групи контролю, практична значимість полягає в більш широкому використанні даних досліджень серед пацієнтів з підвищеним рівнем феритину, за для вчасної зміни лікувальної тактики.

Використання нової номенклатури НАЖХП/МАСХП та критеріїв її діагностики з урахуванням КМФР, оптимізує діагностичну схему для лікарів, що дозволяє встановлювати діагноз за 2-3 візити. Використання нових критеріїв діагностики НАЖХП/МАСХП збільшить кількість виявлених випадків на ранішній стадії та дасть можливість максимально рано призначити немедикаментозне лікування, що буде мати позитивний ефект для здоров'я нації.

Первинний розподіл пацієнтів за визначенням рівня ризику фіброзу печінки шляхом використання таких доступних неінвазійних методів, як FIB-4 та еластометрія печінки, на первинній ланці медичної допомоги, може покращити вчасне виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком фіброзу печінки, спрямувати їх на додаткові обстеження до гастроентеролога та вчасно призначити комплексне лікування. Мультидисциплінарний підхід до цих пацієнтів, який включає в себе командну роботу лікарів гастроентерологів, кардіологів, ендокринологів, дієтологів може забезпечити обрання оптимальної терапевтичної тактики

у кожному конкретному випадку з урахуванням супутньої патології. Це все, в свою чергу, може запобігати як ранішній смертності від серцево-судинних захворювань, з якими асоціюється НАЖХП, так і прогресуванню фіброзу печінки до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. В кінцевому результаті це може покращити демографічні показники та знизити фінансове навантаження на систему охорони здоров'я.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-835.
2. Quek J, Chan K, Wong Z, Tan C, Tan B, Lim W, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet gastroenterology & hepatology*. 2023;8(1):20-30.
3. Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, Zelber-Sagi S, Valenti L, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of hepatology*. 2024;81(3):492-542.
4. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(4):284-96.
5. Tripathi M, Singh BK, Yen PM. Reply to: "Hyperhomocysteinemia predicts liver-related clinical outcomes in the general population". *Journal of Hepatology*. 2023;78(5):E174-E5.
6. Li W, Liu J, Cai J, Zhang X-j, Zhang P, She Z-g, et al. NAFLD as a continuous driver in the whole spectrum of vascular disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022;163:118-32.
7. Fu L, Wang Y, Hu Y. Association between homocysteine and nonalcoholic fatty liver disease: Mendelian randomisation study. *European journal of clinical investigation*. 2023;53(3):E13895.
8. Liew S-C, Das Gupta E. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European Journal of Medical Genetics*. 2015;58(1):1-10.
9. Zarembska E, Slusarczyk K, Wrzosek M. The Implication of a Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Homocysteine

Metabolism and Related Civilisation Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(1):193.

10. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: Evidence from a case-control study. American Journal of Gastroenterology. 2007;102(6):1251-8.

11. Du S-X, Lu L-L, Geng N, Victor DW, Chen L-Z, Wang C, et al. Association of serum ferritin with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Lipids in Health and Disease. 2017;16(1):228.

12. Shen X, Yu Z, Wei C, Hu C, Chen J. Iron metabolism and ferroptosis in nonalcoholic fatty liver disease: what is our next step? American journal of physiology-endocrinology and metabolism. 2024;326(6):E767-E75.

13. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocrine Practice. 2022;28(5):528-62.

14. Попова М. Тематичні онтології – функціональне ядро медичних інформаційних систем. В: Інновація у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференції-зв'язку). Матеріали XVI Всеукр. Наук.-практ. конф з міжнар участю.; 2019 трав 16-17; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2019. С. 126-7.

15. Мінцер О, Попова М, Приходнюк О, Стрижак О. Онтологія в системній біомедицині: монографія. Київ: Інтерсервіс; 2021. 300 С.

16. Стрижак О, Глоба Л, Величко В, Попова М. А.с. Комп'ютерна програма —Когнітивна ІТ платформа ПОЛІЕДРІ (—KIT ПОЛІЕДР) (—POLYHEDRON) №96078 від 17.02.2020 р. Офіційний бюлетень. 2020. С. 402-3.

17. Younossi Z, Golabi P, Paik J, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47.
18. Le M, Le D, Baez T, Wu Y, Ito T, Lee E, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *Journal of hepatology*. 2023;79(2):287-295.
19. Younossi ZM, Henry L. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. 2021;3(4):100305.
20. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, Lisanti CJ, Schwobe RB, Cebbe KM, et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. *Journal of Hepatology*. 2021;75(2):284-91.
21. Wong R. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and alcohol-related liver disease (ALD). *Metabolism and target organ damage*. 2024;4(4):35.
22. Lazarus JV, Mark HE, Villota-Rivas M, et al. The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? *Journal of hepatology*. 2022;76(4):771-780.
23. Younossi Z, Golabi P, Price J, Owringi S, Gundu-Rao N, Satchi R, et al. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2024;22(10):1999-2010.
24. Younossi Z, Henry L. Epidemiology of NAFLD - Focus on diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2024;210:111648.
25. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(3):580-589.e5.

26. Younossi Z, Paik J, Stepanova M, Ong J, Alqahtani S, Henry L. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2024;80(5): 694-701.
27. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375-82.
28. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021;184(10):2537-64.
29. Kim Y, Medicis J, Davis M, Nunag D, Gish R. Progression from Non-alcoholic Steatohepatitis to Advanced Liver Diseases and Mortality Among Medicare Patients. *Advances in therapy*. 2024;41(11):4335-55.
30. Бенца Т. Неалкогольна жирова хвороба печінки і цукровий діабет 2 типу: діагностичні та терапевтичні аспекти. *Огляд. Сучасна гастроентерологія*. 2023;6:59-68.
31. Shang Y, Grip E, Modica A, Skröder H, Ström O, Ntanios F, et al. Metabolic Syndrome Traits Increase the Risk of Major Adverse Liver Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2024;47(6):978-985.
32. Huang Y, Wang Y, Xiao Z, Yao S, Tang Y, Zhou L, et al. The association between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, cardiovascular and cerebrovascular diseases and the thickness of carotid plaque. *BMC cardiovascular disorders*. 2023;23(1):554.
33. Roskilly A, Hicks A, Taylor EJ, Jones R, Parker R, Rowe IA. Fibrosis progression rate in a systematic review of placebo-treated nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International*. 2021;41(5):982-95.
34. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(4):643-54.

35. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020;73(1):202-9.
36. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86.
37. Marchesini G, Day CP, Dufour J-F, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1388-402.
38. Манжальїй Е.Г. Неалкогольна жирова хвороба печінки. Нова номенклатура. Огляд. *Сучасна гастроентерологія*, 2023;4(132).
39. Ioannou G. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC. *Journal of hepatology*. 2021;75(6):1476-84.
40. Харченко В, Носко Н. Диференційна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки, як частина онтологічної моделі. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2019;33:133-50.
41. Alboraie M, Tanwandee T, Xu X, Nikolova D, Estupiñan E, Ghazinyan H, et al. Global multi-societies endorsement of the MAFLD definition. *Annals of hepatology*. 2024;29(6):101573.
42. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2016;65(8):1038-48.
43. Juanola O, Martinez-Lopez S, Frances R, Gomez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(10):5227.
44. Hu S, Bawa F, Zhu Y, Pan X, Wang H, Gopoju R, et al. Loss of adipose ATF3 promotes adipose tissue lipolysis and the development of MASH. *Communications biology*. 2024;7(1):1300.
45. Sandoval-Bórquez A, Carrión P, Hernández M, Pérez J, Tapia-Castillo A, Vecchiola A, et al. Adipose Tissue Dysfunction and the Role of Adipocyte-Derived

Extracellular Vesicles in Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of the endocrine society*. 2024;8(8): bvae126.

46. Степанов ЮМ, Діденко ВІ, Татарчук ОМ, Коненко ІС., Петішко ОП. Цитокіни, інсулінорезистентність і жорсткість артеріальної стінки в оцінюванні перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки. *Патологія*. 2022;19(1):5-11.

47. Фадєєнко Г, Гріднєв О, Буряковська О. Внесок гормональних порушень у патогенез метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки. *Огляд. Сучасна гастроентерологія*, 2024;2(136):26-37.

48. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(3):151-66.

49. Guha S, Sesili S, Mir IH, Thirunavukkarasu C. Epigenetics and mitochondrial dysfunction insights into the impact of the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Biochemistry and Function*. 2023;41(1):4-19.

50. Grattagliano I, Di Ciaula A, Baj J, Molina-Molina E, Shanmugam H, Garruti G, et al. Protocols for Mitochondria as the Target of Pharmacological Therapy in the Context of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). In: Palmeira CM, Rolo AP, editors. *Mitochondrial regulation*, 2 edition: Methods and Protocols. *Methods in Molecular Biology*. 2021;2310:201-46.

51. Palma R, Pronio A, Romeo M, Scognamiglio F, Ventriglia L, Ormando VM, et al. The Role of Insulin Resistance in Fueling NAFLD Pathogenesis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(13): 3649.

52. Maude H, Sanchez-Cabanillas C, Cebola I. Epigenetics of Hepatic Insulin Resistance. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:681356.

53. Manzhali E, Tatarchuk T, Tutchenko T, Kosei N, Mnevets R. Relationships between nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome: Literature review. *Reproductive endocrinology*. 2023;70:40–45.

54. Radun R, Trauner M. Role of FXR in Bile Acid and Metabolic Homeostasis in NASH: Pathogenetic Concepts and Therapeutic Opportunities. *Seminars in Liver Disease*. 2021;41(04):461-75.

55. Careau V, Halsey LG, Pontzer H, Ainslie PN, Andersen LF, Anderson LJ, et al. Energy compensation and adiposity in humans. *Current Biology*. 2021;31(20):4659-4666.
56. Verweij N, Haas ME, Nielsen JB, Sosina OA, Kim M, Akbari P, et al. Germline Mutations in CIDEA and Protection against Liver Disease. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(4):332-44.
57. Moretti V, Romeo S, Valenti L. The contribution of genetics and epigenetics to MAFLD susceptibility. *Hepatology international*. 2024;18(SUPPL 2):848-60.
58. Mahmoudi S, Tarzamani S, Aghajanzadeh T, Kasravi M, Hatami B, Zali M, et al. Exploring the role of genetic variations in NAFLD: implications for disease pathogenesis and precision medicine approaches. *European journal of medical research*. 2024;29(1):190.
59. Hasin-Brumshtein Y, Sakaram S, Khatri P, He YDD, Sweeney TE. A robust gene expression signature for NASH in liver expression data. *Scientific Reports*. 2022;12(1):2571.
60. D'Erasmo L, Di Martino M, Neufeld T, Fraum T, Kang C, Burks K, et al. ANGPTL3 Deficiency and Risk of Hepatic Steatosis. *Circulation*. 2023;148(19):1479-89.
61. Yang Z, Han X, Wang K, Fang J, Wang Z, Liu G. Combined with multiplex and network analysis to reveal the key genes and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *International Immunopharmacology*. 2023;123:110708.
62. Luo F, Oldoni F, Das A. TM6SF2: A Novel Genetic Player in Nonalcoholic Fatty Liver and Cardiovascular Disease. *Hepatology Communications*. 2022;6(3):448-60.
63. Herranz JM, Lopez-Pascual A, Claveria-Cabello A, Uriarte I, Latasa MU, Irigaray-Miramon A, et al. Comprehensive analysis of epigenetic and epitranscriptomic genes' expression in human NAFLD. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2023;79(4):901-24.

64. Zhu X, Xia M, Gao X. Update on genetics and epigenetics in metabolic associated fatty liver disease. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2022;13:20420188221132138.
65. Isac T, Isac S, Rababoc R, Cotorogea M, Iliescu L. Epigenetics in inflammatory liver diseases: A clinical perspective (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022;23(5): 366.
66. Zaiou M, Amrani R, Rihn B, Hajri T. Dietary Patterns Influence Target Gene Expression through Emerging Epigenetic Mechanisms in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. 2021;9(9):1256.
67. Zeng X, Varady K, Wang X, Targher G, Byrne C, Tayyem R, et al. The role of dietary modification in the prevention and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international multidisciplinary expert consensus. *Metabolism-clinical and experimental*. 2024;161:156028.
68. Bentsa T. The dietary treatment of obesity. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(5):376-82.
69. Shakhshir M, Zyoud S. Mapping global research trends: Nutrition associations with nonalcoholic fatty liver disease - a Scopus bibliometric analysis. *World journal of gastroenterology*. 2024;30(24):3106-3119.
70. Muriel P, Lopez-Sanchez P, Ramos-Tovar E. Fructose and the Liver. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):6969.
71. Tirosh O, Verman M, Ivancovsky-Wajcman D, Grinshpan L, Fliss-Isakov N, Webb M, et al. Differential effects of low or high-fat dairy and fat derived from dairy products on MASLD. *JHEP reports*. 2024;6(11):101194.
72. Харченко Н, Ткач С, Дорофеев А. Інтервальне голодування як перспективний метод лікування метаболічно-асоційованої стеатозної хвороби печінки». *Сучасна гастроентерологія*. 2024;2(136):38-45.
73. Bentsa T. Nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity and type 2 diabetes and gut dysbiosis. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(2):120–5.

74. Stepanov YM, Didenko VI, Klenina IA, Tatarchuk OM, Petishko OP, Kyslova RM. Evaluation of the state of small intestinal microbiota, pro- and anti-inflammatory cytokines, short-chain fatty acids in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with immune response to SARS-CoV-2 . Гастроентерологія – Gastroenterologia. 2025;5(1):37-43.
75. Stepanov Y, Didenko V, Klenina I, Tatarchuk O, Petishko O. Метаболічні порушення в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю на SARS-CoV-2. Гастроентерологія – Gastroenterologia. 2024;58(1):25–30.
76. Catala-Senent JF, Hidalgo MR, Berenguer M, Parthasarathy G, Malhi H, Malmierca-Merlo P, et al. Hepatic steatosis and steatohepatitis: a functional meta-analysis of sex-based differences in transcriptomic studies. *Biology of Sex Differences*. 2021;12(1):29.
77. Armandi A, Rosso C, Caviglia GP, Bugianesi E. Insulin Resistance across the Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolites*. 2021;11(3):155.
78. Scoditti E, Sabatini S, Carli F, Gastaldelli A. Hepatic glucose metabolism in the steatotic liver. *Nature reviews gastroenterology & hepatology*. 2024;21(5):319-34.
79. Papaetis G, Sacharidou A, Michaelides I, Mikellidis K, Karvounaris S. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia and Atherosclerosis: Insights into Pathophysiological Aspects and Future Therapeutic Prospects. *Current cardiology reviews*. 2024;Oct 16.
80. de Oliveira dos Santos AR, de Oliveira Zanuso B, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC, Flato UAP, et al. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2639.
81. Ota T. Molecular Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)/Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). Carotenoids: Biosynthetic and Biofunctional Approaches. 2021;1261:223-9.

82. Arroyave-Ospina JC, Wu Z, Geng Y, Moshage H. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Implications for Prevention and Therapy. *Antioxidants*. 2021;10(2):174.
83. Alexopoulos AS, Crowley MJ, Wang Y, Moylan CA, Guy CD, Henao R, et al. Glycemic Control Predicts Severity of Hepatocyte Ballooning and Hepatic Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2021;74(3):1220-33.
84. Bovi APD, Marciano F, Mandato C, Siano MA, Savoia M, Vajro P. Oxidative Stress in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. An Updated Mini Review. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:595371.
85. Bo T, Gao L, Yao Z, Shao S, Wang X, Proud C, et al. Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Cell metabolism*. 2024;36(5):947-68.
86. Njei B, Al-Ajlouni YA, Ugewndum D, Abdu M, Forjindam A, Mohamed MF. Genetic and epigenetic determinants of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in lean individuals: a systematic review. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2023;9:11.
87. Choudhary NS, Duseja A. Genetic and epigenetic disease modifiers: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ALD). *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2021;6:2.
88. Ramos-Lopez O, Milagro F, Riezu-Boj J, Martinez J. Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflammation research*. 2021;70(1):29-49.
89. Ramezani M, Zobeiry M, Abdolahi S, Hatami B, Zali MR, Baghaei K. A crosstalk between epigenetic modulations and non-alcoholic fatty liver disease progression. *Pathology Research and Practice*. 2023;251:154809.
90. Vidovic E, Pelikan S, Atanasova M, Kouter K, Pileckyte I, Oblak A, et al. DNA Methylation Patterns in Relation to Acute Severity and Duration of Anxiety and Depression. *Current Issues in Molecular Biology*. 2023;45(9):7286-303.

91. Vachher M, Bansal S, Kumar B, Yadav S, Burman A. Deciphering the role of aberrant DNA methylation in NAFLD and NASH. *Heliyon*. 2022;8(10):E11119.
92. Dalgaard LT, Sorensen AE, Hardikar AA, Joglekar MV. The microRNA-29 family: role in metabolism and metabolic disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2022;323(2):367-77.
93. Liu M, Lu T, Bai Y, Han X, Zhang W, Zhang L, et al. The Critical Role of microRNA-21 in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Current Pharmaceutical Design*. 2023;29(12):904-13.
94. Li Y-J, Baumert BO, Stratakis N, Goodrich JA, Wu H-T, He J-X, et al. Circulating microRNA expression and nonalcoholic fatty liver disease in adolescents with severe obesity. *World Journal of Gastroenterology*. 2024;30(4):332-45.
95. Shi F, Zhao M, Zheng S, Zheng L, Wang H. Advances in genetic variation in metabolism-related fatty liver disease. *Frontiers in genetics*. 2023;14:1213916.
96. Leclerc D, Christensen KE, Reagan AM, Keser V, Luan Y, Malysheva OV, et al. Folate Deficiency and/or the Genetic Variant Mthfr 677C>T Can Drive Hepatic Fibrosis or Steatosis in Mice, in a Sex-Specific Manner. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2024;68(5):E2300355.
97. Yang M, Wang D, Wang X, Mei J, Gong Q. Role of Folate in Liver Diseases. *Nutrients*. 2024;16(12):1872.
98. Ulloque-Badaracco JR, Hernandez-Bustamante EA, Alarcon-Braga EA, Al-kassab-Cordova A, Cabrera-Guzman JC, Herrera-Anazco P, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1221259.
99. Tripathi M, Singh BK, Zhou J, Tikno K, Widjaja A, Sandireddy R, et al. Vitamin B12 and folate decrease inflammation and fibrosis in NASH by preventing syntaxin 17 homocysteinylation. *Journal of Hepatology*. 2022;77(5):1246-55.
100. Costa DS, Guahnon MP, Seganfredo FB, Pinto LP, Tovo CV, Fernandes SA. Vitamin B12 and homocysteine levels in patients with NAFLD: a systematic review and metanalysis. *Arquivos de gastroenterologia*. 2021;58(2):234-9.

101. Dai Y, Zhu J, Meng D, Yu C, Li Y. Association of homocysteine level with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2016;58(1):76-83.
102. De Carvalho SCR, Muniz MTC, Siqueira MDV, Siqueira ERF, Gomes AV, Silva KA, et al. Plasmatic higher levels of homocysteine in Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrition Journal*. 2013;12(1):37.
103. Носко НО. Рівень гомоцистеїну, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. Матеріали конгресу. 2021 квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2021. С. 33-4.
104. Levin BL, Varga E. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. *Journal of Genetic Counseling*. 2016;25(5):901-11.
105. Губергриц НБ, Фадеев ГД, Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ. Гепатопротекторы: от теории к практике. Донецк: Лебедь; 2012. 154 С.
106. Werge MP, McCann A, Galsgaard ED, Holst D, Bugge A, Albrechtsen NJW, et al. The Role of the Transsulfuration Pathway in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(5):1081.
107. Cai Y, Liu B, Zhang Y, Zhou Y. MTHFR gene polymorphisms in diabetes mellitus. *Clinica chimica acta*. 2024;561:119825.
108. Wrzosek M, Slusarczyk K. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Variant in Relation to Body Mass Index and Folate Concentration in a Polish Population. *Biomedicines*. 2022;10(12):3140.
109. Манжалій Е, Кондратюк В, Сокальська Г. Вплив стресу на функції печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2024;3(137):89-98.
110. Liang Z, Li K, Chen H, Jia J, Li J, Huo Y, et al. The Association of Plasma Homocysteine Concentrations with a 10-Year Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in a Community-Based Chinese Population. *Nutrients*. 2024;16(12):1945.
111. Носко Н, Рудь О. Поліморфізми 677 C > T і 1298 A > C гена MTHFR та рівень гомоцистеїну у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки як складова онтологічної моделі. *Сучасна гастроентерологія*. 2021;5-6(121-122):21-29.

112. Sun DD, Zhang XM, Tang CH, Zhao QY, Qin YC, Zhang JM. Mild methylenetetrahydrofolate reductase deficiency accelerates liver triacylglycerol and uric acid accumulation in fructose-fed mice. *Nutrition Research*. 2022;108:33-42.
113. Kong SY, Zhang GX, Yang Z, Kong ZH, Ye F. Effects of folic acid supplementation on chronic atrophic gastritis based on MTHFR C677T polymorphism. *Medicine*. 2023;102(24):e33980.
114. Molaqanbari MR, Zarringol S, Talari HR, Taghizadeh M, Bahmani F, Mohtashamian A, et al. Effects of Folic Acid Supplementation on Liver Enzymes, Lipid Profile, and Insulin Resistance in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Advanced Biomedical Research*. 2023;12(1):103.
115. De Vincentis A, Mancina RM, Pihlajamäki J, Männist V, Petta S, Dongiovanni P, et al. Genetic variants in the MTHFR are not associated with fatty liver disease. *Liver International*. 2020;40(8):1934-40.
116. Носко НО. Рівень феритину, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2020 лист 20; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2020. С. 94-6.
117. British Columbia Guidelines. High Ferritin and Iron Overload – Investigation. Last updated on September 17, 2023.
118. Barton J, Barton J, Acton R. Non-alcoholic fatty liver disease in hemochromatosis probands with iron overload and HFE p.C282Y/p.C282Y. *BMC Gastroenterology*. 2023;23(1):137.
119. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(1):18-35.
120. Long MT, Nouredin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;163(3):764-774.e1.
121. Méndez-Sánchez N, Brouwer W, Lammert F, Yilmaz Y. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease in healthy weight individuals. *Hepatology international*. 2024;18(SUPPL 2):884-96.

122. Eslam M, El-Serag H, Francque S, Sarin S, Wei L, Bugianesi E, et al. Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease in individuals of normal weight. *Nature reviews gastroenterology & hepatology*. 2022;19(10):638-51.

123. Vilarinho S, Ajmera V, Zheng M, Loomba R. Emerging Role of Genomic Analysis in Clinical Evaluation of Lean Individuals With NAFLD. *Hepatology*. 2021;74(4):2241-50.

124. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis-2021 update. *Journal of Hepatology*. 2021;75(3):659-89.

125. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in Der Medizin*. 2017;38(4):E16-E47.

126. Heyens LJM, Busschots D, Koek GH, Robaey G, Francque S. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:615978.

127. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*. 2006;6(1):33.

128. Lee C-O, Li H-L, Tsoi M-F, Cheung C-L, Cheung BMY. Association between the liver fat score (LFS) and cardiovascular diseases in the national health and nutrition examination survey 1999–2016. *Annals of Medicine*. 2021;53(1):1066-74.

129. Носко НО. Систематизація діагностики стеатозу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки, як складова онтологічної моделі. В: «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. 2020 лют 19; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2019. С. 57-8.

130. Vali Y, Lee J, Boursier J, Petta S, Wonders K, Tiniakos D, et al. Biomarkers for staging fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease

(the LITMUS project): a comparative diagnostic accuracy study. *Lancet gastroenterology & hepatology*. 2023;8(8):714-25.

131. Eslam M, Wong G, Hashem A, Chan H, Nielsen M, Leeming D, et al. A Sequential Algorithm Combining ADAPT and Liver Stiffness Can Stage Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Hospital-Based and Primary Care Patients. *American journal of gastroenterology*. 2021;116(5):984-93.

132. Anstee Q, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *Journal of hepatology*. 2022;76(6):1362-78.

133. Castera L, Garteiser P, Laouenan C, Vidal-Trécan T, Vallet-Pichard A, Manchon P, et al. Prospective head-to-head comparison of non-invasive scores for diagnosis of fibrotic MASH in patients with type 2 diabetes. *Journal of hepatology*. 2024;81(2):195-206.

134. Kim B, Tamaki N, Imajo K, Yoneda M, Sutter N, Jung J, et al. Head-to-head comparison between MEFIB, MAST, and FAST for detecting stage 2 fibrosis or higher among patients with NAFLD. *Journal of hepatology*. 2022;77(6):1482-90.

135. Boursier J, Hagström H, Ekstedt M, Moreau C, Bonacci M, Cure S, et al. Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. *Journal of hepatology*. 2022;76(5):1013-20.

136. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors. *Gastroenterology*. 2009;137(3):865-72.

137. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.

138. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(10):1104-12.

139. Anushiravani A, Alswat K, Dalekos G, Zachou K, Örmeci N, Al-Busafi S, et al. Multicenter validation of FIB-6 as a novel machine learning non-invasive score to

rule out liver cirrhosis in biopsy-proven MAFLD. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2023;35(11):1284-8.

140. Sripongpun P, Kim W, Mannalithara A, Charu V, Vidovszky A, Asch S, et al. The steatosis-associated fibrosis estimator score: A tool to detect low-risk NAFLD in primary care. *Hepatology*. 2023;77(1):256-67.

141. van Kleef L, Francque S, Prieto-Ortiz J, Sonneveld M, Sanchez-Luque C, Prieto-Ortiz R, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Fibrosis 5 (MAF-5) Score Predicts Liver Fibrosis Risk and Outcome in the General Population With Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology*. 2024;167(2):357-367.e9.

142. Xie Q, Zhou X, Huang P, Wei J, Wang W, Zheng S. The Performance of Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e92772.

143. National Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Guidance. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright © National Institute for Health and Care Excellence 2016.; 2016.

144. Lin H, Lee H, Yip T, Tsochatzis E, Petta S, Bugianesi E, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography Scores to Predict Liver-Related Events in Steatotic Liver Disease. *Jama-journal of the american medical association*. 2024;331(15):1287-97.

145. Petta S, Sebastiani G, Viganò M, Ampuero J, Wong VWS, Boursier J, et al. Monitoring Occurrence of Liver-Related Events and Survival by Transient Elastography in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(4): 806-815.e5.

146. Oeda S, Takahashi H, Imajo K, Seko Y, Ogawa Y, Moriguchi M, et al. Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan (R) M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Journal of Gastroenterology*. 2020;55(4):428-40.

147. Younossi Z, Anstee Q, Wong V, Trauner M, Lawitz E, Harrison S, et al. The Association of Histologic and Noninvasive Tests With Adverse Clinical and Patient-

Reported Outcomes in Patients With Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2021;160(5): 1608-1619.e13.

148. Taru M-G, Neamti L, Taru V, Procopciuc LM, Procopet B, Lupsor-Platon M. How to Identify Advanced Fibrosis in Adult Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) Using Ultrasound Elastography-A Review of the Literature and Proposed Multistep Approach. *Diagnostics*. 2023;13(4):788.

149. Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity*. 2022;30(8):1549-63.

150. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment - insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma-glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

151. Horakova D, Stepanek L, Stepanek L, Pastucha D, Janoutova J, Janout V, et al. What are the real associations of homeostasis model assessment (HOMA) with body mass index and age? *Endokrynologia Polska*. 2022;73(4):736-42.

152. Kalmpourtzidou A, Di Napoli I, Vincenti A, De Giuseppe R, Casali PM, Tomasinelli CE, et al. Epicardial fat and insulin resistance in healthy older adults: a cross-sectional analysis. *Geroscience*. 2024;46(2):2123-37.

153. Park S, Kim C, Wu X. Development and Validation of an Insulin Resistance Predicting Model Using a Machine-Learning Approach in a Population-Based Cohort in Korea. *Diagnostics*. 2022;12(1):212.

154. Kazukauskiene N, Podlipskyte A, Varoneckas G, Mickuviene N. Insulin Resistance in Association with Thyroid Function, Psychoemotional State, and Cardiovascular Risk Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(7):3388.

155. Horakova D, Stepanek L, Janout V, Janoutova J, Pastucha D, Kollarova H, et al. Optimal Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) Cut-Offs: A Cross-Sectional Study in the Czech Population. *Medicina-Lithuania*. 2019;55(5):158.

156. Masoodian SM, Omidifar A, Moradkhani S, Asiabanha M, Khoshmirsafa M. HOMA-IR mean values in healthy individuals: a population-based study in iranian subjects. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2022;22(1):219-224.
157. Vega-Cardenas M, Flores-Sanchez J, Lucina Torres-Rodriguez M, Omar Sanchez A, Manuel Vargas-Morales J, Elizabeth Cossio-Torres P, et al. Distribution of triglycerides and glucose (TyG) index and homeostasis model assessment insulin resistance for the evaluation of insulin sensitivity on late adolescence in Mexicans. *Nutricion Hospitalaria*. 2022;39(6):1349-56.
158. Kevser Demir A, Şahin Ş, Uzun Kaya S, Bütün İ, Çıtlı R, Önder Y, et al. Prevalence of insulin resistance and identifying HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in the Middle Black Sea region of Turkey. *African Health Sciences*. 2020;20(1):277-86.
159. Nosko N, Kharchenko V. Insulin resistance as an indicator of differentiation for the formation of risk groups for non-alcoholic fatty liver disease in patients without type 2 diabetes mellitus, as a part of ontological model of non-alcoholic fatty liver disease. *Wiadomosci lekarskie*. 2021;74(10 cz 2):2593-2598.
160. Diniz MDFHS, Beleigoli AMR, Schmidt MI, Duncan BB, Ribeiro ALP, Vidigal PG, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and metabolic syndrome at baseline of a multicentric Brazilian cohort: ELSA-Brasil study. *Cadernos de Saúde Pública*. 2020;36(8):e00072120.
161. Motamed B, Vajargah MK, Kalantari S, Shafaghi A. HOMA-IR index in non-diabetic patient, a reliable method for early diagnosis of liver steatosis. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2022;13(3):519-26.
162. ElSayed N, Aleppo G, Bannuru R, Bruemmer D, Collins B, Ekhlaspour L, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes care*. 2024;47:S20-S42.
163. Meneghel P, Pinto E, Russo FP. Physiopathology of nonalcoholic fatty liver disease: from diet to nutrigenomics. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2022;25(5):329-33.

164. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, et al. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*. 2020;12(4):1066.
165. Haigh L, Kirk C, El Gendy K, Gallacher J, Errington L, Mathers JC, et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2022;41(9):1913-31.
166. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Seminars in Liver Disease*. 2021;41(03):225-34.
167. Wei X, Lin B, Huang Y, Yang S, Huang C, Shi L, et al. Effects of Time-Restricted Eating on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The TREATY-FLD Randomized Clinical Trial. *Jama network open*. 2023;6(3):e233513.
168. Yki-Järvinen H, Luukkonen PK, Hodson L, Moore JB. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(11):770-86.
169. Fordham T, Salvador A, Lambert J, Anderson J, Parks E. Dietary Carbohydrates and Lipogenesis Influence Liver Fat in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity*. 2018;21(4):277-282.
170. Hansen C, Gram-Kampmann E, Hansen J, Hugger M, Madsen B, Jensen J, et al. Effect of Calorie-Unrestricted Low-Carbohydrate, High-Fat Diet Versus High-Carbohydrate, Low-Fat Diet on Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Randomized Controlled Trial. *Annals of internal medicine*. 2023;176(1):10-21.
171. Buzzetti E, Linden A, Best L, Madden A, Roberts D, Chase T, et al. Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis (Review). *Cochrane database of systematic reviews*. 2021;6(6):CD013156.
172. Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2021;36(6):1470-8.

173. Stine J, Long M, Corey K, Sallis R, Allen A, Armstrong M, et al. American College of Sports Medicine (ACSM) International Multidisciplinary Roundtable report on physical activity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology communications*. 2023;7(4):e0108.
174. Baker C, Martinez-Huenchullan S, D'Souza M, Xu Y, Li M, Bi Y, et al. Effect of exercise on hepatic steatosis: Are benefits seen without dietary intervention? A systematic review and meta-analysis. *Journal of diabetes*. 2021;13(1):63-77.
175. Chun H, Lee M, Lee H, Oh S, Baek H, Moon J, et al. Association of Physical Activity With Risk of Liver Fibrosis , Sarcopenia, and Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2023;21(2):358-369.e12.
176. Medina SP, Kim RG, Magee C, Stapper N, Khalili M. Cross-sectional study on stigma and motivation to adhere to lifestyle modification among vulnerable populations with fatty liver disease. *Obesity Science & Practice*. 2023;9(6):581-9.
177. Fernández T, Viñuela M, Vidal C, Barrera F. Lifestyle changes in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263931.
178. Ezpeleta M, Gabel K, Cienfuegos S, Kalam F, Lin S, Pavlou V, et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Cell metabolism*. 2023;35(1):56-70.e3.
179. Majumdar A, Verbeek J, Tsochatzis EA. Non-alcoholic fatty liver disease: Current therapeutic options. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;61:98-105.
180. Albert SG, Wood EM. Meta-analysis of trials in non-alcoholic fatty liver disease with therapeutic interventions for metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome-Clinical Research & Reviews*. 2021;15(5):102232.
181. Koutoukidis D, Koshiaris C, Henry J, Noreik M, Morris E, Manoharan I, et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism-clinical and experimental*. 2021;115:154455.

182. Malespin MH, Barritt AS, Watkins SE, Schoen C, Tincopa MA, Corbin KD, et al. Weight Loss and Weight Regain in Usual Clinical Practice: Results From the TARGET-NASH Observational Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(10):2393-2395.e4.

183. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar A, Pickett-Blakely O, Teigen L, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology*. 2022;163(5):1198-225.

184. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2024;390(6):497-509.

185. Ray K. Resmetirom proves positive for NASH with liver fibrosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2024;21(4):218.

186. Panunzi S, Maltese S, Verrastro O, Labbate L, De Gaetano A, Pompili M, et al. Pioglitazone and bariatric surgery are the most effective treatments for non-alcoholic steatohepatitis: A hierarchical network meta-analysis. *Diabetes Obesity & Metabolism*. 2021;23(4):980-90.

187. Drucker D. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Molecular metabolism*. 2022;57:101351.

188. Blüher M, Rosenstock J, Hoefler J, Manuel R, Hennige A. Dose-response effects on HbA1c and bodyweight reduction of survodutide, a dual glucagon/GLP-1 receptor agonist, compared with placebo and open-label semaglutide in people with type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2024;67(3):470-82.

189. Pennisi G, Celsa C, Enea M, Vaccaro M, Di Marco V, Ciccioli C, et al. Effect of pharmacological interventions and placebo on liver Histology in nonalcoholic steatohepatitis: A network meta-analysis. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2022;32(10):2279-88.

190. Newsome P, Ambery P. Incretins (GLP-1 receptor agonists and dual/triple agonists) and the liver. *Journal of hepatology*. 2023;79(6):1557-65.

191. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(12):1113-24.
192. Ng CH, Lin SY, Chin YH, Lee MH, Syn N, Goh XL, et al. Antidiabetic Medications for Type 2 Diabetics with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Evidence From a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocrine Practice*. 2022;28(2):223-30.
193. Brown E, Heerspink H, Cuthbertson D, Wilding J. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet*. 2021;398(10296):262-76.
194. Yang R, Shang J, Zhou Y, Liu W, Tian Y, Shang H. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2021;15(12):1401-9.
195. Carpi R, Barbalho S, Sloan K, Laurindo L, Gonzaga H, Grippa P, et al. The Effects of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Non-Alcoholic Fat Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(15):8805.
196. Naghipour A, Amini-Salehi E, Gorabzarmakhi M, Shahdkar M, Fouladi B, Alipourfard I, et al. Effects of gut microbial therapy on lipid profile in individuals with non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella meta-analysis study. *Systematic reviews*. 2023;12(1):144.
197. Amiri P, Arefhosseini S, Bakhshimoghaddam F, Gurvan H, Hosseini SA. Mechanistic insights into the pleiotropic effects of butyrate as a potential therapeutic agent on NAFLD management: A systematic review. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:1037696.
198. Гріднєв О, Черелюк Н. Оптимізація ранньої діагностики фіброзу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з ожирінням та надлишковою масою тіла. *Сучасна гастроентерологія*. 2023;4(123):21-33.
199. Фадєєнко ГД, Кушнір ІЕ, Гальчинська ВЮ, Гріднєв ОЄ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Нікіфорова ЯВ, Курінна ОГ, Черелюк НІ. Кишкова мікробіота як

неінвазивний біомаркер для діагностики та прогнозу неалкогольної жирової хвороби печінки. Сучасна гастроентерологія. 2025;1(139):5-13.

200. Liu SY-W, Wong VW-S, Wong SK-H, Wong GL-H, Lai CM-S, Lam CC-H, et al. A prospective 5-year study on the use of transient elastography to monitor the improvement of non-alcoholic fatty liver disease following bariatric surgery. *Scientific Reports*. 2021;11(1):5416.

201. Hwang J, Hwang H, Shin H, Kim B, Kang S, Yoo J, et al. Bariatric intervention improves metabolic dysfunction- associated steatohepatitis in patients with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and molecular hepatology*. 2024;30(3):561-576.

202. Yeoh A, Wong R, Singal A. The Role Bariatric Surgery and Endobariatric Therapies in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in liver disease*. 2023;27(2):413-27.

203. Zhou H, Luo P, Li P, Wang G, Yi X, Fu Z, et al. Bariatric Surgery Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity surgery*. 2022;32(6):1872-83.

204. Ладичук О, Попова М. Онтологія, як інноваційний STEM інструмент інтерактивного навчання в медичній освіті. Актуальні аспекти розвитку STEM-освіти у навчанні природно наукових дисциплін: збірник матеріалів III Міжнародної науково практичної конференції (м Кропивницький, 14-15 травня 2020 року). 2020. С. 129-31.

205. Мінцер О, Заліський В. Системна біомедицина: монографія. Київ: Інтерсервіс; 2019. 552 С.

206. Мінцер О, Попова М. Когнітивна платформа моніторингу стану здоров'я. Інновація у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку): матеріали X VI Всеукр наук-практ конф з міжнар участю, 16-17 травня 2019 р Тернопіль: ТНМУ. 2019. С. 191-2.

207. Мінцер О, Попова М. Онтолого-керовані інформаційні системи в забезпеченні безперервного професійного розвитку лікарів та провізорів. *Медична освіта*. 2019. С. 171-7.

208. Мінцер О, Бабінцева Л, Мохначов С, та ін. Системна біомедицина як основа персоналізованої та прецизійної медицини. *Medical Informatics and Engineering*. 2023;1-2:92-97.

209. Харченко ВВ, Носко НО. Неалкогольна жирова хвороба печінки, як об'єкт для онтологічної моделі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2018;30:653-662.

210. Носко НО. Онтологічна модель для вдосконалення діагностики та вибору тактики ведення пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки. В: Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини 2018. Матеріали доповідей в рамках Всеукр. наук.-мед. відео конф. 2018 квіт 25-26; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. С. 63-4.

211. Носко НО, Шевцова ОМ. Використання онтологічних моделей для удосконалення післядипломного навчання лікарів. В: Актуальні питання вищої медичної освіти в Україні. Матеріали доповідей в рамках XV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.; 2018 трав 17-18; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2018. С. 423-4.

212. Харченко ВВ., Носко НО., Шевцова ОМ. Використанні онтології знань з неалкогольної жиркової хвороби печінки в післядипломній медичній освіті. В: Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку). Матеріали доповідей в рамках XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.; 2019 трав 16-17; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2019. С. 283-4.

213. Мінцер ОП, Горшков ЄВ, Твердохліб ОІ, Попова МА, Гаминець ПП, Сарканич ОВ. Персоніфікована медицина як глобальна об'єднуюча мета розвитку страхової та системної медицини. *Медична інформатика та інженерія*. 2019;2:38-44.

214. Носко НО, Харченко ВВ. Створення онтологічної моделі неалкогольної жиркової хвороби печінки для вдосконалення надання медичної допомоги. В: Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний

науковий простір: сьогодення та перспективи. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених, присвячена Дню науки. 2019 трав 16-17; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2019. С. 54-5.

215. Носко НО, Харченко ВВ. Створення онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки, як складова метаболічного синдрому, для вдосконалення надання медичної допомоги. В: «Постерна сесія» «Метаболічний синдром в міждисциплінарному аспекті: конкуренція чи взаємодія». Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2019 жовт 4-6; Київ. Київ: 2019. С. 14-5.

216. Наказ МОЗ України від 06 листопада 2014 № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит».

217. Otten J, Ahren B, Olsson T. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(9):1781-8.

218. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World journal of diabetes*. 2010;1(2):36-47.

219. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.

220. Шаповалов ВБ. Онтологічна модель віртуального stem-центру: дис. д-ра. філос.: 122 Комп'ютерні науки. Київ, 2024. 212 с. URL: <https://itgip.org/wp-content/uploads/2023/12/shapovalov-dysertacija.pdf> (дата завершення 27 лютого 2024).

221. Mintser O, Stryzhak O, Prychodniuk V. Ontology-Based Approach for the Creation of Medically-Oriented Transdisciplinary Information-Analytical Platforms. *Journal of Applied Interdisciplinary Research, Special Issue*, 2023. С. 37-45.

222. Носко НО. Референтні значення індексу HOMA-IR, задля визначення інсулінорезистентності, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2021 берез 26; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2021. С. 91-3.

223. Носко НО. Рівень інсуліну у пацієнтів без цукрового діабету 2 типу, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2020 лист 20; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2020. С. 93-4.

224. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.

225. Lonardo A, Nascimbeni F, Targher G, Bernardi M, Bonino F, Bugianesi E, et al. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(5):471-83.

226. Chitturi S, Wong VW-S, Chan W-K, Wong GL-H, Wong SK-H, Sollano J, et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 Part 2: Management and special groups. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;33(1):86-98.

227. Wong VW-S, Chan W-K, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 Part 1: Definition, risk factors and assessment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;33(1):70-85.

228. Dietrich C, Geier A, Merle U. Non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: Harmless companions or disease intensifier? *World journal of gastroenterology*. 2023;29(2):367-77.

229. Мухін В, Базалій М, Завгородній В, та ін. Розробка онтологічної моделі системи дистанційного навчання. Телекомунікаційні та інформаційні технології. 2021;1 (70):28-41.

230. Носко НО, Харченко ВВ, Ладичук ОК. Онтологічна модель "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" як складова онтології "Системна біомедицина". Медична інформатика та інженерія. 2022;1-2:46-55.

231. Носко НО, Ладичук ОК. Практичне використання онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки». В: «YOUNG SCIENCE 4.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2022 трав 30; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2022. С. 93-6.

232. Носко НО. Алгоритм діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на різних рівнях медичної допомоги в Україні. В: XXVIII конгрес студентів та молодих вчених “Майбутнє за наукою”. Матеріали конгресу присвяченого 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського. 2024 квіт 8-10; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2024. С. 33.

233. Крячкова ЛВ, Коробко МЮ, Сімон КІ, Кротова ЛО. Доцільність застосування логістичного регресійного аналізу у медико-біологічних дослідженнях. В: Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині: матеріали II науково-практичної інтернет-конференції, м. Чернівці, 22 червня 2022 р. БДМУ, Чернівці, 2022. С. 216-18.

234. Гудзь АС, Захаревич ГЄ, Петренко ОВ, Луньова ГГ. Прогнозування розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу Архів офтальмології України. 2018;6(1):23-30.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

Статті у наукових виданнях інших держав:

1. Nosko N, Kharchenko V. Insulin resistance as an indicator of differentiation for the formation of risk groups for non-alcoholic fatty liver disease in patients without type 2 diabetes mellitus, as a part of ontological model of non-alcoholic fatty liver disease. Wiadomosci lekarskie. 2021;74(10 cz 2):2593-2598.

DOI: 10.36740/WLek202110212 *(Здобувачем проведено планування та розробка дизайну дослідження, аналіз та систематизація даних літератури, збір, аналіз та систематизація клініко-лабораторних даних, узагальнення результатів, написання тексту, участь у формуванні висновків).*

Статті у наукових фахових виданнях України:

2. Харченко ВВ, Носко НО. Неалкогольна жирова хвороба печінки, як об'єкт для онтологічної моделі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2018;30:653-662. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, участь у формуванні висновків).*

3. Харченко ВВ, Носко НО. Диференційний діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки, як складова створеної онтологічної моделі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО. 2019;33:136-150. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, участь у формуванні висновків).*

4. Носко НО, Рудь ОМ. Поліморфізми 677 С> Т й 1298 А> С в гені MTHFR та рівень гомоцистеїну у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки як складова онтологічної моделі. Сучасна гастроентерологія. 2021;5-6:21-29. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2021-5-21>. *(Здобувачем розроблено концепцію та дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту, редагування та формування висновків).*

5. Носко НО, Харченко ВВ, Ладичук ОК. Онтологічна модель "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" як складова онтології "Системна біомедицина". Медична інформатика та інженерія.

2022;1-2:46-55. DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.1-2.13111>
(Здобувачем проведено аналіз та систематизація даних літератури, узагальнення результатів, написання тексту, участь у формуванні висновків).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації: тези.

Тези:

6. Носко НО. Онтологічна модель для вдосконалення діагностики та вибору тактики ведення пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. В: Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини 2018. Матеріали доповідей в рамках Всеукр. наук.-мед. відео конф. 2018 квіт 25-26; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. С. 63-4.

7. Носко НО, Шевцова ОМ. Використання онтологічних моделей для удосконалення післядипломного навчання лікарів. В: Актуальні питання вищої медичної освіти в Україні. Матеріали доповідей в рамках XV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.; 2018 трав 17-18; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2018. С. 423-4. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, участь у формування висновків).*

8. Харченко ВВ., Носко НО, Шевцова ОМ. Використанні онтології знань з неалкогольної жирової хвороби печінки в післядипломній медичній освіті. В: Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку). Матеріали доповідей в рамках XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.; 2019 трав 16-17; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2019. С. 283-4. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, участь у формування висновків).*

9. Попова МА, Носко НО, Суханова ОО, Мироненко НВ, Сарканич ОВ, Ганинець ПП. Тематичні онтології - функціональне ядро медичних інформаційних систем. В: Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференцзв'язку). Матеріали XVI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар.

участю.; 2019 трав 6-7; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2019. С. 126-7. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу).*

10. Носко НО, Харченко ВВ. Створення онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки для вдосконалення надання медичної допомоги. В: Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених, присвячена Дню науки. 2019 трав 16-17; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2019. С. 54-5. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, формування висновків).*

11. Носко НО, Харченко ВВ. Створення онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки, як складова метаболічного синдрому, для вдосконалення надання медичної допомоги. В: «Постерна сесія» «Метаболічний синдром в міждисциплінарному аспекті: конкуренція чи взаємодія». Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2019 жовт 4-6; Київ. Київ: 2019. С. 14-5. *(Здобувачем проведено аналіз і оброблення матеріалу, написання тексту, формування висновків).*

12. Носко НО. Систематизація діагностики стеатозу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки, як складова онтологічної моделі. В: «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. 2020 лют 19; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2019. С. 57-8.

13. Носко НО. Рівень феритину, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2020 лист 20; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2020. С. 94-6.

14. Носко НО. Рівень інсуліну у пацієнтів без цукрового діабету 2 типу, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2020 лист 20; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2020. С. 93-4.

15. Носко НО. Референтні значення індексу НОМА-IR, задля визначення інсулінорезистентності, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2021 берез 26; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2021. С. 91-3.

16. Носко НО. Рівень гомоцистеїну, як складова онтологічної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки. В: XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. Матеріали конгресу. 2021 квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2021. С. 33-4.

17. Носко НО, Ладичук ОК. Практичне використання онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки». В: «YOUNG SCIENCE 4.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2022 трав 30; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2022. С. 93-6.

18. Носко НО. Алгоритм діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на різних рівнях медичної допомоги в Україні. В: XXVIII конгрес студентів та молодих вчених “Майбутнє за наукою”. Матеріали конгресу присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського. 2024 квіт 8-10; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2024. С. 33.

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідалися автором на наукових форумах:

1. Всеукраїнська науково-методична відеоконференція «Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини 2018». (м. Запоріжжя 25-26 квітня 2018). *(Тези, доповідь)*.
2. XV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти в Україні» (м. Тернопіль, 17-18 травня 2018). *(Тези)*.
3. XVI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інновації у вищій медичній та фармацевтичній освіті України (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку)». (м. Тернопіль, 16-17 травня 2019). *(Тези)*.
4. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених, присвячена Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» (м. Київ, 16-17 травня 2019). *(Тези, доповідь)*.
5. Науково-практична конференція «XI Український гастроентерологічний тиждень» (м. Одеса, 3-4 жовтня 2019). *(Співдоповідь)*.
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Постерна сесія» «Метаболічний синдром в міждисциплінарному аспекті: конкуренція чи взаємодія» (м. Київ, 4-6 жовтня 2019). *(Тези)*.
7. Всеукраїнська науково-практична конференція «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених» (м. Київ, 19 лютого 2020). *(Тези, оповідь)*.
8. Всеукраїнська науково-практична конференція «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених» (м. Київ, 20 листопада 2020). *(Тези, доповідь)*.
9. Науково практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених» (м. Київ, 26 березня 2021). *(Тези, доповідь)*.
10. XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021). *(Тези, доповідь)*.

11. Науковий симпозіум з міжнародною участю XXIII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України. Академії здорового харчування. «Коморбідні стани в гастроентерології, мультидисциплінарний підхід» (м. Київ, 23 квітня 2021 в режимі on-line). *(Доповідь)*.

12. Науково практична конференція в режимі онлайн\офлайн «XIII Український гастроентерологічний тиждень» (м. Київ, 23-34 вересня 2021). *(Доповідь)*.

13. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» для молодих вчених» (м. Київ, 30 травня 2022). *(Тези, доповідь)*.

14. Конгрес присвячений 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського «XXVIII конгрес студентів та молодих вчених “Майбутнє за наукою”» (м. Тернопіль, 8-10 квітня 2024). *(Тези, доповідь)*.

15. Всеукраїнський симпозіум з міжнародною участю XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Сучасні підходи до профілактики, діагностики, та лікування захворювань органів травлення та супутньої патології» (м. Київ, 4-5 квітня 2024). *(Доповідь)*.

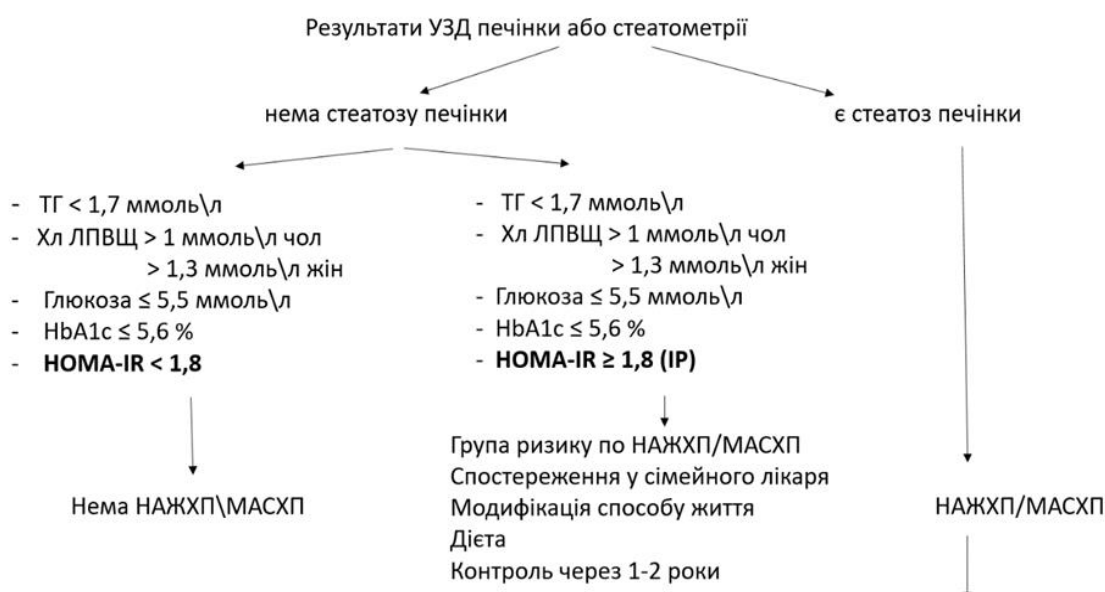
16. Всеукраїнський симпозіум з міжнародною участю XXVII Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Шляхи підвищення ефективності та новітні технології профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення та супутньої патології. Академія здорового харчування» (м. Київ, 3-5 квітня 2025). *(Доповідь)*.

1 ЕТАП (лікар первинної ланки).

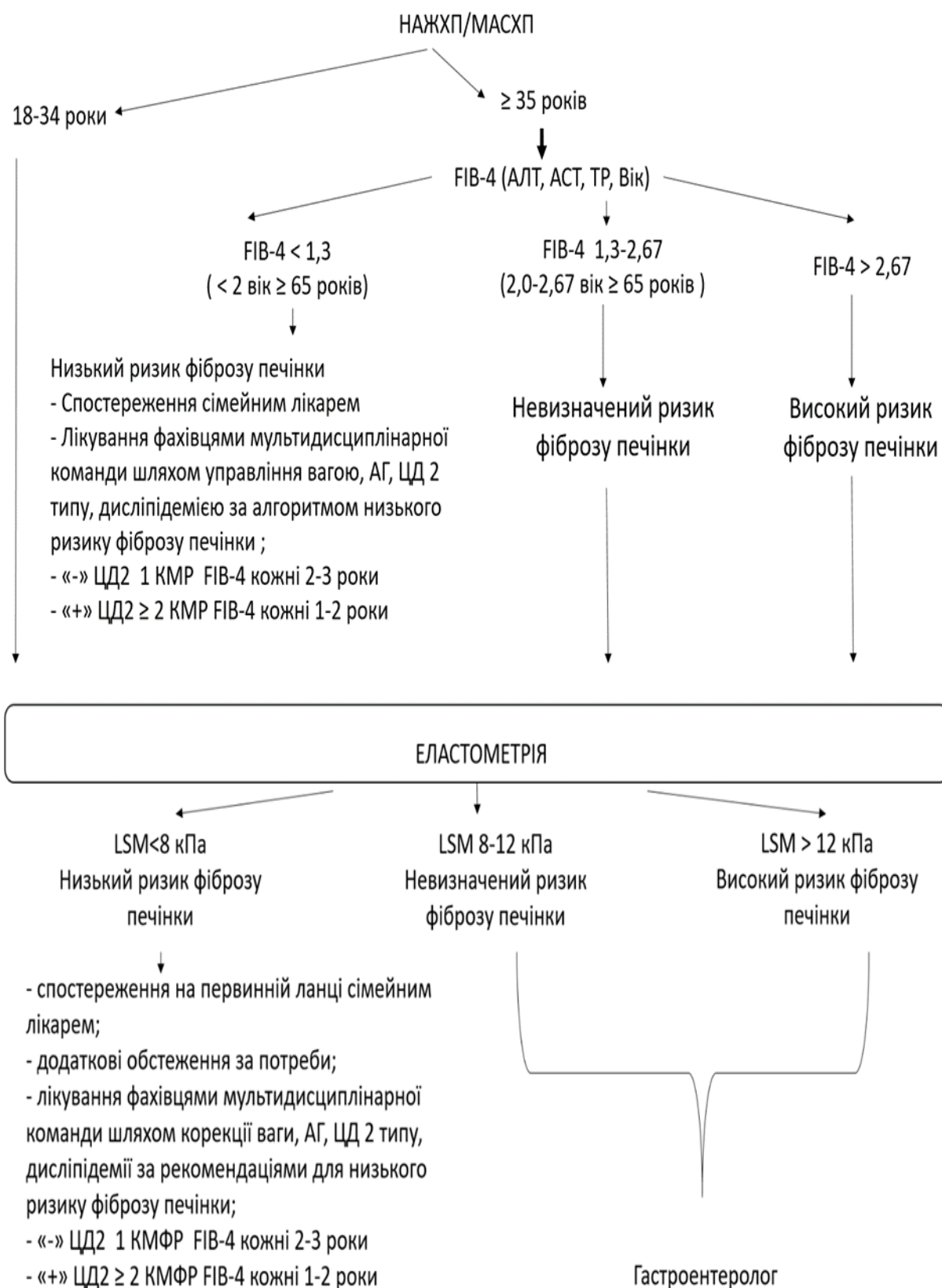
- відсутність зловживання алкоголем (не більше 30 гр. на день для чоловіків та не більше 20 гр. на день для жінок).

- індекс НОМА-IR (а не цукор крові), якщо відсутні дані про наявність ЦД 2 типу та ЦД 1 типу.

3 ЕТАП (лікар первинної ланки). Оцінка результатів отриманих на 1 та 2 етапах.



Додаток В (продовження)



4 ЕТАП (лікар гастроентеролог).

1. Перегляд та переоцінка ризику розвитку фіброзу печінки та стеатогепатиту незапатентованими та запатентованими неінвазивними методами діагностики (FibroTest, NFS, FAST score, Agile 3+, LSM+ кількість тромбоцитів, FIB-4+ та інші).
2. Проведення диференційного діагнозу.
3. Скринінг на компенсовану хронічну прогресуючу хворобу печінки, моніторинг клінічно-значущої портальної гіпертензії.
4. При виявленні цирозу печінки – алгоритм ведення цирозу.
5. Феритин визначається, як критерій НАСГ. При підвищеному рівні феритину проводиться дослідження на генетичний ризик розвитку гемохроматозу.
6. Гомоцистеїн визначається при НАСГ та серцево судинних захворюваннях.
7. Наявність поліморфних варіантів 677 C>T та 1298 A>C в гені *MTHFR* визначається за рішенням мультидисциплінарної команди з урахуванням супутньої патології.
8. Рішення про біопсію печінки розглядається при персистентному підвищенні АЛТ та АСТ, невизначеному ризику фіброзу печінки за результатами неінвазивних методів діагностики та відсутності відповіді на лікування.
9. Лікування фахівцями мультидисциплінарної команди з метою корекції ваги, артеріального тиску, рівня глікемії при ЦД 2 типу та дисліпідемії проводиться в залежності від ризику розвитку фіброзу печінки (невизначений, високий ризик фіброзу печінки) за для запобігання його прогресування.

Рекомендації для нормалізації ваги при НАЖХП/МАСХП*Узагальнено автором на основі праць [13].*

	Стратифікація ризиків фіброзу печінки		
	Низький ризик фіброзу FIB-4 < 1,3 LSN < 8 кПа	Невизначений ризик фіброзу FIB-4 1,3-2,67 LSN 8-12 кПа	Високий ризик фіброзу FIB-4 > 2,67 LSN > 12 кПа
Зміна способу життя	Збільшення щоденних фізичних навантажень та зменшення часу сидіння. Зниження стресу шляхом фізичних вправ та других методів.		
Дієтологічні рекомендації	Створення енергетичного дефіциту є пріоритетом із зниженням насичених жирів, крохмалю, доданого цукру, особливо фруктози. Пацієнти з цирозом печінки потребують індивідуальної харчової корекції.		
Фізичні вправи	Метою фізичних навантажень є покращення кардіометаболічного здоров'я, сприяння зниженню маси тіла та зменшенню саркопенії. Аеробні вправи по 30-60 хв (2-5 днів на тиждень), силові вправи по 20-30 хв (2-3 рази на тиждень).		
Вживання алкоголю	Мінімальне (до 30 г на день для чоловіків та до 20 г на день для жінок).		Уникати при F-3 чи цирозі F-4
Цільове зниження маси тіла для лікування НАЖХП (якщо є надмірна вага чи ожиріння)	Більше зниження маси тіла асоціюється з кращим станом печінки та кардіометаболічною користю.		
Засоби зниження маси тіла	Індивідуальні чи групові консультації з модифікації харчової поведінки та складу раціону.	Більш інтенсивне зниження маси тіла сприяє покращенню показників по стеатогепатиту та фіброзу.	Індивідуальне управління ожирінням із структурною програмою, що включає медикаменти для зниження маси тіла та бариатричну хірургію.
Медикаментозна терапія для лікування ожиріння	Орлістат, ліраглутид 3 мг\д, семаглутид 2,4 мг\тиж.	Пацієнтам з НАСГ надається перевага агоністам рецептора глюкагоноподібного пептиду-1. Семаглутид має найкраще доведену користь для пацієнтів з НАСГ та фіброзом. Лікування має бути індивідуалізованим та використовуватись з обережністю лише фахівцями ендокринологами та гепатологами.	
Бариатрична хірургія	Розглядається для лікування ожиріння та коморбідних станів.	Розглядаються та рекомендується для лікування НАСГ та фіброзу печінки.	Розглядаються та рекомендується для лікування НАСГ та фіброзу печінки. Уникають при декомпенсованому цирозі.

Рекомендації по контролю артеріального тиску при НАЖХП/МАСХП*Узагальнено автором на основі праць [13].*

	Стратифікація ризиків фіброзу печінки.		
	Низький ризик FIB-4 < 1,3 LSN < 8 кПа	Невизначений ризик FIB-4 1,3-2,67 LSN 8-12 кПа	Високий ризик FIB-4 > 2,67 LSN > 12 кПа
Загальні цілі	Оптимізація контролю артеріального тиску та покращення серцево-судинного прогнозу з використанням, за можливості, медикаментів, які мають перевагу. Переоцінка кожні 3 міс та посилення терапії до досягнення цільового рівня цифр артеріального тиску.		
Цільовий АТ (індивідуальний)	Систолічний < 130 мм. рт. ст. Діастолічний < 80 мм. рт. ст. Менш жорсткі цілі можуть бути розглянуті для ослаблених пацієнтів з коморбідними патологіями або тих, які мають побічну дію від гіпотензивних препаратів. Більш жорсткі цільові цифри АТ (<120\80 мм. рт. ст.) слід розглянути для деяких пацієнтів, якщо ця мета може бути досягнута безпечно без побічних дій від медикаментів.		Систолічний < 130 мм. рт. ст. Діастолічний < 80 мм. рт. ст. Індивідуально, якщо просунутий цироз В чи С по Чайлд-П'ю.
Дієтологічні рекомендації	Додатково до загальної дієти рекомендують зменшити вживання в їжі солі та збільшити вживання калію (DASH дієта).		
Фармакологічне лікування при гіпертонічній хворобі	І лінія терапії: інгібітори АПФ або БРА II. Якщо початковий рівень АТ > 150\100 мм. рт. ст., то лікування починається з подвійної терапії (інгібітори АПФ або БРА II + БКК, ББ чи тіазидні діуретики).		Те саме, але уникати інгібіторів АПФ та БРА II при декомпенсованому цирозі.
Розширена терапія	II лінія терапії: АКК, ББ (перевага надається карведілолу та небівалолю) чи тіазидні діуретики (як додаткові препарати за потреби)		Так само, але індивідуально при декомпенсованому цирозі. Використання діуретиків з обережністю через можливий надмірний діурез.
Додаткові опції	Додаткові медикаменти для зниження АТ: альфа адреноблокатори, препарати центральної дії, вазоділятори, антагоністи альдостерону.		Так само, але індивідуально при декомпенсованому цирозі. Перевага надається карведілолу та небівалолю

Інгібітори АПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; АКК – антагоністи кальцієвих каналів; ББ – бета блокатори.

Рекомендації по контролю цукрового діабету 2 типу при НАЖХП/МАСХП

Узагальнено автором на основі праць [13].

	Стратифікація ризиків фіброзу печінки		
	Низький ризик FIB-4 < 1,3 LSN < 8 кПа	Невизначений ризик FIB-4 1,3-2,67 LSN 8-12 кПа	Високий ризик FIB-4 > 2,67 LSN > 12 кПа
Загальна мета	Оптимізація глікемічного контролю надаючи перевагу препаратам, що зменшують прояви стеатогепатиту, за можливості. Перевага аГПП-1 та іНЗКТГ-2 при ССЗ. Перевага іНЗКТГ-2 при ХХН та СН.		
Дієтологічні рекомендації	Зменшення глікемічного навантаження з акцентом на вуглеводи, що містяться в продуктах (овочі, фрукти, бобові) замість цукровмісних продуктів та перероблених вуглеводів.		
Індивідуальна мета HbA1c	< 6,5 для людей без конкурентних важких захворювань та низьким гіпоглікемічним ризиком (> 6,5 в інших випадках).		При просунутому цирозі, враховуючи високий ризик гіпоглікемії, уникати пероральних медикаментів. Це ґрунтується на обмеженості даних по використанню пероральних медикаментів та аГПП-1 у пацієнтів з цирозом печінки. Перевага надається інсуліну.
Групи препаратів, яким надається перевага: аГПП-1 та іНЗКТГ-2	Розглянути препарати, що зменшують стеатоз печінки: піоглітазон, аГПП-1, іНЗКТГ-2.	Обов'язково розглянути ефективні при НАСГ піоглітазон та\чи аГПП-1 (семаглутид має найкраще доведену користь для пацієнтів з стеатогепатитом та фіброзом печінки). Не доведено, що іНЗКТГ-2 покращують стеатогепатит.	Обов'язково розглянути ефективні при НАСГ піоглітазон та\чи аГПП-1. Серед аГПП-1 семаглутид має найкраще доведену користь для пацієнтів з стеатогепатитом та фіброзом печінки. Не доведено, що іНЗКТГ-2 покращують НАСГ. Не доведений ефект при цирозі.
Метформін, препарати сульфонілсечовини, інгібітори депептидилпептидази 4 та інсулін.	Можна продовжувати прийом, але обмежена користь на гістологічному рівні при НАЖХП.		Можна продовжувати при (F2-F3), але уникати пероральні медикаменти при просунутому цирозі. Інсулін є єдиним медикаментом який можна використовувати при просунутому цирозі.

Рекомендації по корекції дисліпідемії при НАЖХП/МАСХП

Узагальнено автором на основі праць [13].

	Рівень ризику по ліпідах є аналогічним у пацієнтів з різними стадіями НАЖХП.		
Загальна мета	Рання інтенсивна корекція дисліпідемії пов'язана із зменшенням кардіоваскулярних ризиків. Інтенсивність терапії залежить від можливості досягнення цільового рівня показників.		
Дієтологічні рекомендації	Збільшення харчових волокон (> 25 г\день), надання пріоритетів овочам, фруктам, цільнозерновим крупам, горіхам, зменшення в раціоні насичених жирів та особливо цукру та фруктози.		
Рівень ліпідного ризику. Фактори серцево судинного ризику (ССР): вік > 40 років, ЦД 2 тип, низький Хл ЛПВЩ, високий Хл ЛПНЩ, паління; ХХН 3-4 стадії, серцево-судинні захворювання, що асоційовані з сімейною тригліцеридемією.	Помірний ССР. ≥ 2 факторів ризику та 10 річний ризик складає 10-20%. ЦД 2 тип або ХХН ≥ 3 стадії без факторів ризику.	Високий ССР. Встановлене ССЗ або 10 річний ризик складає $\geq 20\%$. ЦД 2 типу з більшим ніж одним фактором ризику. ХХН ≥ 3 стадії, гетерозиготна сімейна тригліцеридемія.	Дуже високий ССР. Прогресуюче ССЗ + ЦД 2 типу, ХХН ≥ 3 стадії або гетерозиготна сімейна тригліцеридемія, ранні ССЗ (< 55 років у чоловіків, < 65 років у жінок).
Цільовий рівень Хл ЛПНЩ	< 2,6 ммоль\л	< 1,8 ммоль\л	< 1,4 ммоль\л
Цільовий рівень ТГ	< 1,7 ммоль\л	< 1,7 ммоль\л	< 1,7 ммоль\л
I лінія терапії	Помірноінтенсивна чи високоінтенсивна терапія статинами (розувастатин 20-40 мг\добу, аторвастатин 40-80 мг\добу), за відсутності протипоказів. Статини є безпечними при НАЖХП та НАСГ, але не використовуються при декомпенсованому цирозі печінки (стадія С по Чайлд-П'ю).		
Якщо Хл ЛПНЩ не досяг цільового рівня, застосовується більш інтенсивна терапія	Використання більших доз чи більш високоінтенсивних статинів.		
Якщо Хл ЛПНЩ не досяг цільового рівня (або пацієнт не переносить статини), то додають препарати інших груп.	Якщо не досягнуто цільового рівня Хл ЛПНЩ рекомендовано використовувати інші ліпідомодифікуючі препарати в комбінації з максимально переносимими дозами статинів: езетіміб, інклісіран.		
Якщо ТГ > 5,7 ммоль\л	Фібрати, омега 3 жирні кислоти (якщо ЦД 2 типу слід розглянути піоглітазон). Ніацин може знижувати рівень ТГ але не знижує ССР та погіршує ІР, що може призвести до гіперглікемії та збільшення ризику розвитку ЦД 2 типу.		
Якщо ТГ 1,5 – 5,6 ммоль\л при максимальних дозах статинів	Робиться акцент на дієту (див. рекомендації для нормалізації ваги при НАЖХП/МАСХП).		



«Затверджую»

Професор з наукової роботи
Національного університету охорони
здоров'я України ім. П. Л. Шупика
професор Савичук Н. О.

09 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Носко Н. О. «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жирковою хворобою печінки» в науково-педагогічний процес кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика.

- 1. Назва пропозиції до впровадження:** покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні. Визначення груп ризику розвитку НАЖХП/МАСХП в залежності від рівня індексу НОМА-IR.
- 2. Заклад, де проведено розробку, адреса виконавця:** 04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8. Кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.
- 3. Автор:** Носко Н. О.
- 4. Джерела інформації:**
 - Nosko N., Kharchenko V. Insulin resistance as an indicator of differentiation for the formation of risk groups for non-alcoholic fatty liver disease in patients without type 2 diabetes mellitus, as a part of ontological model of non-alcoholic fatty liver disease. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960) vol. 74,10 cz 2 (2021): 2593-2598. DOI: 10.36740/WLek202110212
 - Носко НО. Алгоритм діагностики неалкогольної жиркової хвороби печінки на різних рівнях медичної допомоги в Україні. В: XXVIII конгрес студентів та молодих вчених "Майбутнє за наукою". Матеріали конгресу присвяченого 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського. 2024 квіт 8-10; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2024. С.33.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.
- 6. Форма впровадження:** науково-педагогічний процес.
- 7. Результат та ефективність використання методу у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** вирішено важливе науково практичне завдання, а саме: представлена покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні. Визначення груп ризику розвитку НАЖХП/МАСХП в залежності від рівня індексу НОМА-IR. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в науково-методичну роботу кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П. Л. Шупика для роботи з курсантами кафедри по темі: «НАЖХП/МАСХП», диференційна діагностика гепатитів.
- 8. Коли було впровадження:** 2023 - 2024 рік.
- 9. Строки впровадження:** жовтень 2023 р – травень 2024 р.
- 10. Зауваження та пропозиції:** рекомендується впровадження використання запропонованої покрокової схеми на кафедрах гастроентерології в науково-педагогічному процесі в закладах післядипломної медичної освіти при вивченні захворювань печінки.
- 11.** Обговорено та затверджено на засіданні кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П. Л. Шупика, протокол № 14, від 23.09.2024 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувачка кафедри гастроентерології,
дієтології і ендоскопії НУОЗ України
ім. П.Л. Шупика д.м.н., професор

Н. В. Харченко

Додаток Г (продовження)



«Затверджую»

Директор з наукової роботи
Національного університету охорони
здоров'я України ім. П. Л. Шупика
професор Савичук Н. О.
09 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Носко Н. О. «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки» в науково-педагогічний процес кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

1. **Назва пропозиції до впровадження.** використання онтології «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», як складова онтології «Системна біомедицина», як принципово новий підхід для навчання курсантів з теми НАЖХП/МАСХП.
2. **Заклад, де проведено розробку, адреса виконавця:** 04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8. Кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.
3. **Автор:** Носко Н.О.
4. **Джерела інформації:**
 - Носко НО, Харченко ВВ, Ладичук ОК. Онтологічна модель "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" як складова онтології "Системна біомедицина". Медична інформатика та інженерія. 2022;1-2:46-55.
DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.1-2.13111>
 - Носко НО, Ладичук ОК. Практичне використання онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки». В: «YOUNG SCIENCE 4.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2022 трав 30; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2022. С. 93-6.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.
6. **Форма впровадження:** науково-педагогічний процес.
7. **Результат та ефективність використання методу у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** створена онтологія «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», що є принципово новим підходом в навчанні лікарів, була впроваджена в навчальний процес кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України імені П. Л. Шупика для роботи з курсантами кафедри по темі «НАЖХП/МАСХП», в умовах очної та дистанційної форми навчання.
8. **Коли було впровадження:** 2023-2024 роки.
9. **Строки впровадження:** листопад 2023 р – травень 2024 р.
10. **Зауваження та пропозиції:** рекомендується впровадження використання запропонованої онтології на кафедрах гастроентерології в закладах післядипломної медичної освіти під час спеціалізації, підвищенні кваліфікації, тематичного удосконалення та заходах БПР лікарів гастроентерологів при вивченні теми НАЖХП/МАСХП, в умовах очної та дистанційної форми навчання, що забезпечується сучасними інформаційними технологіями.
11. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, протокол № 14, від 23.09.2024 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувачка кафедри гастроентерології,
дієтології і ендоскопії НУОЗ України
ім. П. Л. Шупика д.м.н., професор

Н.В. Харченко

Додаток Г (продовження)



«Затверджую»

Директор з наукової роботи
Національного університету охорони
України ім. П. Л. Шупика
професор Савичук Н. О.

06

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Носко Н. О. «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки» в науково-педагогічний процес кафедри кардіології НУОЗ України ім. П. Л. Шупика.

1. Назва пропозиції до впровадження. використання онтології «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», як складова онтології «Системна біомедицина», як принципово новий підхід для навчання курсантів з теми НАЖХП/МАСХП.
2. Заклад, де проведено розробку, адреса виконавця: 04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8. Кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.
3. Автор: Носко Н.О.
4. Джерела інформації:
 - Носко НО, Харченко ВВ, Ладичук ОК. Онтологічна модель "Медична допомога хворим із неалкогольною жировою хворобою печінки" як складова онтології "Системна біомедицина". Медична інформатика та інженерія. 2022;1-2:46-55.
DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.1-2.13111>
 - Носко НО, Ладичук ОК. Практичне використання онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки». В: «YOUNG SCIENCE 4.0» для молодих вчених. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 2022 трав 30; Київ. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2022. С. 93-6.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра кардіології НУОЗ України ім. П. Л. Шупика.
6. Форма впровадження: науково-педагогічний процес.
7. Результат та ефективність використання методу у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: створена онтологія «Медична допомога хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», як складова онтології «Системна біомедицина», що є принципово новим підходом в навчанні лікарів, була впроваджена в навчальний процес кафедри кардіології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика для роботи з курсантами кафедри по темі «Поліморбідні пацієнти в кардіології, спільні ланки патогенезу розвитку захворювань. Цукровий діабет 2 тип. НАЖХП/МАСХП. » в умовах очної та дистанційної форми навчання.
8. Коли було впровадження: 2023-2024 роки.
9. Строки впровадження: листопад 2023 р – травень 2024 р.
10. Зауваження та пропозиції: рекомендується впровадження використання запропонованої онтології на кафедрах терапії та кардіології в закладах вищої медичної освіти та закладах післядипломної медичної освіти при вивченні теми НАЖХП/МАСХП в умовах очної та дистанційної форми навчання, що забезпечується сучасними інформаційними технологіями.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри кардіології НУОЗ України
ім. П.Л. Шупика д.м.н., професор

М. М. Долженко

Додаток Г (продовження)



«Затверджую»

Проректор з наукової роботи
Національного університету охорони
України ім. П. Л. Шупика
професор Савичук Н. О.

06 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Носко Н. О. «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки» в науково-педагогічний процес кафедри кардіології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

1. Назва пропозиції до впровадження: покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні. Визначення груп ризику розвитку НАЖХП/МАСХП в залежності від рівня індексу НОМА-IR.
2. Заклад, де проведено розробку, адреса виконавця: 04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8. Кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.
3. Автор: Носко Н. О.
4. Джерела інформації:
 - Nosko N., Kharchenko V. Insulin resistance as an indicator of differentiation for the formation of risk groups for non-alcoholic fatty liver disease in patients without type 2 diabetes mellitus, as a part of ontological model of non-alcoholic fatty liver disease. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 74,10 cz 2 (2021): 2593-2598. DOI: 10.36740/WLek202110212
 - Носко НО. Алгоритм діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на різних рівнях медичної допомоги в Україні. В: XXVIII конгрес студентів та молодих вчених "Майбутнє за наукою". Матеріали конгресу присвяченого 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського. 2024 квіт 8-10; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2024. С.33.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра кардіології НУОЗ України ім. П. Л. Шупика.
6. Форма впровадження: науково-педагогічний процес.
7. Результат та ефективність використання методу у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: вирішено важливе науково практичне завдання, а саме: створена покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні. Визначено критерій для формування групи ризику розвитку НАЖХП/МАСХП в залежності від рівня індексу НОМА-IR. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в науково-методичну роботу кафедри кардіології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика для роботи з курсантами кафедри за темами: «Роль кардіолога в мультидисциплінарній команді при лікуванні пацієнтів з НАЖХП/МАСХП».
8. Коли було впровадження: 2023 - 2024 роки.
9. Строки впровадження: листопад 2023 р – травень 2024 р.
10. Зауваження та пропозиції: рекомендується впровадження використання запропонованої покрокової схеми в науково-педагогічному процесі на кафедрах терапії й кардіології в закладах вищої медичної освіти та післядипломної медичної освіти при вивченні лікувально-діагностичної тактики ведення поліморбідних пацієнтів з НАЖХП/МАСХП.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри кардіології НУОЗ України
ім. П. Л. Шупика д.м.н., професор

М. М. Долженко

Додаток Г (продовження)

«Затверджую»



Професор з наукової-педагогічної,
лікувальної роботи та діяльності
університетських клінік
Національного університету охорони
здоров'я України ім. П. Л. Шупика
професор Моїсєєнко Р. О.
2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Носко Н. О. «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки» в лікувально-діагностичний процес відділення гастроентерології КМКЛІ №8.

- Назва пропозиції до впровадження:** покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні. Визначення груп ризику розвитку НАЖХП/МАСХП в залежності від рівня індексу НОМА-IR.
- Заклад, де проведено розробку, адреса виконавця:** 04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8. Кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.
- Автор:** Носко Н. О.
- Джерела інформації:**
 - Nosko N., Kharchenko V. Insulin resistance as an indicator of differentiation for the formation of risk groups for non-alcoholic fatty liver disease in patients without type 2 diabetes mellitus, as a part of ontological model of non-alcoholic fatty liver disease. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 74,10 cz 2 (2021): 2593-2598. DOI: 10.36740/WLek202110212
 - Носко НО. Алгоритм діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на різних рівнях медичної допомоги в Україні. В: XXVIII конгрес студентів та молодих вчених "Майбутнє за наукою". Матеріали конгресу присвяченого 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського. 2024 квіт 8-10; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2024. С.33.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Київська міська клінічна лікарня № 8, відділення гастроентерології, завідувач відділення Червак І. Н.
- Форма впровадження:** лікувально-діагностичний процес.
- Результат та ефективність використання методу у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** діагностика НАЖХП/МАСХП, з використанням покрокової схеми прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні, була впроваджена в лікувально-діагностичний процес відділення та застосована при консультації 118 пацієнтів. Використання покрокового алгоритму скоротило кількість консультацій (візитів) на 24,7% в порівнянні із застосуванням діючого алгоритму. В результаті використання розрахованого рівня значення індексу НОМА-IR 23 особи (19,5%) були віднесені до групи ризику розвитку НАЖХП/МАСХП, та отримали профілактичні рекомендації по немедикаментозному лікуванню.
- Коли було впровадження:** 2023 - 2024 роки.
- Строки впровадження:** листопад 2023 р – квітень 2024 р.
- Зауваження та пропозиції:** рекомендується впровадження запропонованої покрокової схеми в лікувально-діагностичний процес НАЖХП/МАСХП лікарями первинної та вторинної ланки надання медичної допомоги.

Відповідальний за впровадження:
заступник директора з медичної
частини КМКЛІ №8



С. В. Плахотник

Додаток Г (продовження)



«Затверджую»

Генеральний директор
ТОВ «Медичні центри «Медісвіт»
клініки «INTO-SANA»
Усенко Г. В.

«21» грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Носко Н. О. «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жирковою хворобою печінки» в лікувально-діагностичний процес лікаря терапевта та лікаря гастроентеролога в клініці «INTO-SANA» на Дніпровській набережній, буд. 25.

- Назва пропозиції до впровадження:** покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні. Визначення груп ризику розвитку НАЖХП/МАСХП в залежності від рівня індексу НОМА-IR.
- Заклад, де проведено розробку, адреса виконавця:** 04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8. Кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.
- Автор:** Носко Н. О.
- Джерела інформації:**
 - Nosko N., Kharchenko V. Insulin resistance as an indicator of differentiation for the formation of risk groups for non-alcoholic fatty liver disease in patients without type 2 diabetes mellitus, as a part of ontological model of non-alcoholic fatty liver disease. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 74,10 cz 2 (2021): 2593-2598. DOI: 10.36740/WLek202110212
 - Носко Н.О. Алгоритм діагностики неалкогольної жиркової хвороби печінки на різних рівнях медичної допомоги в Україні. В: XXVIII конгрес студентів та молодих вчених "Майбутнє за наукою". Матеріали конгресу присвяченого 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського. 2024 квіт 8-10; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського; 2024. С.33.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Клініка «INTO-SANA» на Дніпровській набережній, буд. 25.
- Форма впровадження:** лікувально-діагностичний процес.
- Результат та ефективність використання методу у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** діагностика НАЖХП/МАСХП, з використанням покрокової схеми прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні, була впроваджена в лікувально-діагностичний процес відділення та застосована при консультації 109 пацієнтів (62 пацієнта (56,9%) у терапевта та 47 пацієнтів (43,1%) у гастроентеролога). Використання покрокового алгоритму скоротило кількість консультацій (візитів) на 27,3% в порівнянні із застосуванням діючого алгоритму на рівні терапевта, та на 26,3% на рівні гастроентеролога. В результаті використання розрахованого рівня значення індексу НОМА-IR 31 особу (28,4%) були віднесені до групи ризику розвитку НАЖХП/МАСХП, та отримали профілактичні рекомендації по немедикаментозному лікуванню.
- Коли було впровадження:** 2023 - 2024 роки.
- Строки впровадження:** листопад 2023 р – листопад 2024 р.
- Зауваження та пропозиції:** рекомендується впровадження запропонованої покрокової схеми прийняття клінічного рішення по діагностиці НАЖХП/МАСХП в лікувально-діагностичний процес лікарями терапевтами та гастроентерологами з метою профілактики та оптимізації діагностичного процесу шляхом зменшення кількості консультацій.

Відповідальний за впровадження:
головний лікар ТОВ «Медичні центри «Медісвіт»
компанії «INTO-SANA»,
вул. Дніпровська набережна, буд. 25

Брикульський І. Б.