

Зміни прямих маркерів фіброзу печінки у хворих зі стеатогепатитами неалкогольного та алкогольного генезу на тлі ожиріння та патології біліарного тракту

О. Ю. Філіппова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Ключові слова:

матриксна металопротеїназа-1, ламінін, фактор росту гепатоцитів, фіброз печінки, неалкогольний стеатогепатит, алкогольний стеатогепатит, ожиріння.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 168–171

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95682

E-mail: Filippova-dma@i.ua

Мета роботи – дослідити прямі маркери фіброзу печінки (ФП) у хворих зі стеатогепатитами неалкогольного та алкогольного генезу в поєднанні з ожирінням (ОЖ) і патологією біліарного тракту (БТ).

Матеріали та методи. Обстежили 30 хворих зі стеатогепатитами різної етіології: з них у 15 пацієнтів був неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та в 15 – алкогольний стеатогепатит (АСГ). До контрольної групи увійшли 15 практично здорових осіб (ПЗО). Прямі маркери фіброзу – матриксну металопротеїназу-1 (ММП-1), ламінін (ЛН), фактор росту гепатоцитів (HGF) визначали імуноферментним методом.

Результати. В усіх групах хворих встановлене вірогідне зниження ММП-1 у 1,7 раза при НАСГ ($p < 0,001$) та у 1,6 раза при АСГ щодо контрольних значень у ПЗО ($p < 0,05$).

Визначено збільшення вмісту ЛН у 1,8 раза у групі НАСГ щодо ПЗО ($p < 0,001$). Найвищий рівень ЛН спостерігався у групі АСГ зі збільшенням у 2,2 раза щодо ПЗО ($p < 0,001$) та у 1,2 раза – щодо пацієнтів із НАСГ ($p < 0,001$). Вміст HGF був знижений порівняно з контролем у 1,5 та 1,6 раза відповідно при НАСГ та АСГ ($p < 0,001$ при всіх порівняннях).

Висновки. Встановили, що знижений рівень ММП-1 і підвищений ЛН свідчать про прогресування ФП у пацієнтів зі стеатогепатитами з більш вираженим прогресуванням при АСГ.

Доведено, що підвищений рівень ЛН і знижений HGF разом із наявністю неалкогольного чи алкогольного фактора роблять вагомий внесок у розвиток ФП у пацієнтів із НАСГ та АСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа-1, ламинин, фактор роста гепатоцитов, фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, ожирение.

Запорозький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 168–171

Key words: matrix metalloproteinase-1, laminin, hepatocyte growth factor, liver fibrosis, non-alcoholic steatohepatitis, alcoholic steatohepatitis, obesity.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (2), 168–171

Изменения прямых маркеров фиброза печени у больных со стеатогепатитами неалкогольного и алкогольного генеза на фоне ожирения и патологии билиарного тракта

А. Ю. Филиппова

Цель работы – исследовать прямые маркеры фиброза печени (ФП) у больных со стеатогепатитами неалкогольного и алкогольного генеза в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ).

Материалы и методы. Обследовано 30 больных со стеатогепатитами различной этиологии: из них у 15 пациентов был неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и у 15 – алкогольный стеатогепатит (АСГ). Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц (ПЗЛ). Прямые маркеры фиброза – матриксную металлопротеиназу-1 (ММП-1), ламинин (ЛН), фактор роста гепатоцитов (HGF) определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Во всех группах больных установлено достоверное снижение ММП-1 в 1,7 раза при НАСГ ($p < 0,001$) и в 1,6 раза при АСГ относительно контрольных значений ПЗЛ ($p < 0,05$). Определено увеличение содержания ЛН в 1,8 раза в группе НАСГ по отношению к ПЗЛ ($p < 0,001$). Высокий уровень ЛН наблюдался в группе АСГ с увеличением в 2,2 раза относительно ПЗО ($p < 0,001$) и в 1,2 раза по отношению к пациентам с НАСГ ($p < 0,001$). Содержание HGF было сниженным по сравнению с контролем в 1,5 и 1,6 раза соответственно при НАСГ и АСГ ($p < 0,001$ при всех сравнениях).

Выводы. Установлено, что сниженный уровень ММП-1 и повышенный ЛН свидетельствуют о прогрессировании ФП у пациентов со стеатогепатитами с более выраженным прогрессированием при АСГ. Доказано, что повышенный уровень ЛН и пониженный HGF вместе с наличием неалкогольного или алкогольного фактора делают свой весомый вклад в развитие ФП у пациентов с НАСГ и АСГ в сочетании с ОЖ и патологией БТ.

Changes in direct markers of liver fibrosis in patients with steatohepatitis non-alcoholic and alcoholic origin on the background of obesity and pathology of the biliary tract

A. Yu. Filippova

The aim of this work is to investigate the direct markers of liver fibrosis (LF) in patients with steatohepatitis non-alcoholic and alcoholic origin in combination with obesity (OB) and pathology of the biliary tract (BT).

Materials and Methods. We examined 30 patients with steatohepatitis of different etiology, in 15 patients of them was non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and 15 had alcoholic steatohepatitis (ASH). The control group consisted of 15 practically healthy persons (PHP). Direct markers of fibrosis – matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), laminin (LN), hepatocyte growth factor (HGF) were determined by ELISA.

Results. In all groups of patients we found a significant decrease in MMP-1 1.7 times in NASH ($p < 0,001$) and 1.6 times at ASH in comparison with the reference values of PHP ($p < 0,05$). It has been defined the increase in the content of LN 1.8 times

in the NASH group in relation to PHP ($p < 0.001$). A high level of LN was observed in the group of ASH and increased in 2.2 times compared with PHP ($p < 0.001$) and 1.2 times compared with NASH patients ($p < 0.001$). The content of HGF was reduced compared with control 1.5-fold and 1.6-fold respectively, in NASH and ASH ($p < 0.001$ for all comparisons).

Conclusions. It has been established that reduced levels of MMP-1 and increased levels of LN indicated the progression of LF in patients with steatohepatitis with more pronounced progression during the ASH. It has been proved that the elevated level of LN and reduced level of HGF, coupled with the presence of non-alcoholic or alcoholic factor, had made a significant contribution to the development of LF in patients with NASH and ASH in combination with the OB and pathology of BT.

Визначення фіброзу печінки (ФП) – один із найважливіших аспектів у курації пацієнтів із неалкогольною чи алкогольною жировою хворобою печінки (ЖХП), особливо під час її коморбідному перебігу при поєднанні з ожирінням (ОЖ) і супутньою патологією з боку біліарного тракту (БТ) [1,2]. Згідно з сучасним уявленням, жоден із відомих способів визначення фіброзу не може вважатися оптимальним [3].

Відповідно до сучасних даних, серологічні маркери ФП поділяють на прямі, що показують метаболізм позаклітинного матриксу та процеси регенерації печінкової тканини, і непрямі, котрі свідчать про порушення функції печінки при виразному ФП або прогресуванні до цирозу печінки [4].

Оцінювання розвитку ФП за допомогою непрямих сироваткових маркерів легко здійснено в умовах посякденної клінічної практики та показує порушення функції печінки під час тривалого ФП. Визначення прямих маркерів – матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1), ламініну (ЛН), фактора росту гепатоцитів (HGF – Hepatocyte growth factor) використовуються як показники, що відбивають зміни метаболізму сполучної тканини за рівнем маркера фіброгенезу ЛН і вказують на антифібротичні властивості при деградації колагену за рівнем змін маркера фібринолізу – ММП-1 на тлі регуляції регенерації печінки за показниками HGF [5].

Відомо, що ММП відіграють центральну роль в обміні білків сполучної тканини, процесах нормального розвитку матриксу, під час трансформації клітин, при ангіогенезі та патології гепатобіліарної системи [1,5]. Також на сьогодні доведено, що для визначення фіброзу в пацієнтів із ЖХП використовується вимір рівня не тільки ММП, а й компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) – ламініну, колагену IV типу, оксипроліну, галуронату [1,6]. Ламінін – один із глікопротеїнів, що входять до складу ЕЦМ. Ламінін і пепсин-резистентний фрагмент ламініну – основні неколагенові глікопротеїни, сироватковий рівень яких збільшується під час хронічних захворювань печінки незалежно від етіології та відбиває наявність перисинусоїдального фіброзу [1]. За результатами дослідження науковців авторів кафедри клінічної біохімії клініки Шишли у Стамбулі доведено взаємозв'язок розвитку тяжких тканинних некротичних ушкоджень печінки з переходом у цироз і фіброз за низьких концентрацій фактора росту гепатоцитів [6].

Нині активно вивчаються різні маркери фіброгенезу в печінці, але не зустрічались роботи, що присвячені вивченню прямих маркерів ФП у хворих із коморбідним перебігом ЖХП неалкогольної та алкогольної етіології в поєднанні з ОЖ і супутньою патологією БТ.

Мета роботи

Дослідити прямі маркери фіброзу печінки у хворих зі стеатогепатитами неалкогольного та алкогольного генезу

в поєднанні з ожирінням (ОЖ) і патологією біліарного тракту (БТ).

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 30 хворих зі стеатогепатитами різної етіології: з них у 15 пацієнтів був неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та в 15 – алкогольний стеатогепатит (АСГ). Серед хворих із НАСГ було 5 чоловіків і 10 жінок. Середній вік пацієнтів із НАСГ – (47,3±2,57) року. Серед хворих з АСГ – 13 чоловіків і 2 жінки. Середній вік пацієнтів з АСГ – (41,9±2,37) року. До контрольної групи увійшли 15 практично здорових осіб (ПЗО), з них 4 чоловіки та 11 жінок, середній вік – (42,3±1,78) року. Усі групи були порівнянними за віком пацієнтів ($p > 0,05$).

Діагноз НАСГ, АСГ, ОЖ і патології БТ встановлений згідно з глобальними практичними рекомендаціями з ожиріння Всесвітньої Гастроентерологічної Організації (WGO Global Guideline Obesity) та класифікацією Міжнародної групи з ожиріння ВООЗ (1997) за розрахунковим показником «індекс маси тіла», а також згідно зі стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення відповідно до наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит», «Алкогольний стеатогепатит», МКХ-10 і критеріями ВООЗ [7–9], на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників і на підставі підвищення рівня печінкових ферментів. Хворі з НАСГ, які залучені до дослідження, не зловживали алкоголем (споживання <50 г етанолу/тиждень для чоловіків, <30 г етанолу/тиждень для жінок протягом останнього року). Прихована алкогольна залежність у хворих з АСГ встановлена згідно з даними CAGE тесту [8]. В обстежених осіб не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, автоімунних і спадкових захворювань печінки.

Середній ІМТ становив по групах: НАСГ – (30,7±0,88) кг/м², АСГ – (31,6±0,62) кг/м², ПЗО – (22,8±0,26) кг/м². Хворі зі стеатогепатитами мали супутню патологію з боку біліарного тракту (БТ): хронічний некалькульозний холецистит – 20 осіб, хронічний калькульозний холецистит – 4, післяхолецистектомічний синдром – 6 пацієнтів.

Прямі маркери фіброзу – ММП-1, ламінін (ЛН), HGF, визначали імуноферментним методом [10]. Принцип метода ELISA заснований на кількісному визначенні шуканого антигена, безпосередньо його пошарового зв'язування «сендвич» зі специфічними до нього антитілами. Дослідження здійснили відповідно до інструкцій для кожного тест-набору. У роботі використовували набори

Таблиця 1. Прямі маркери фіброзу печінки у хворих на неалкогольний та алкогольний стеатогепатит у сполученні з ожирінням і патологією біліарного тракту (M±m)

Група	ММП-1 (пг/мл)	ЛН (од/мл)	HGF (пг/мл)
ПЗО (n=15)	8170,4±213,0	7,98±0,30	1167,4±35,5
НАСГ (n=15)	4931,9±170,6**	14,48±0,47**	802,9±29,8**
АСГ (n=15)	5216,4±939,9*	17,17±0,30***	713,4±23,3***

*: p<0,05; **: p<0,001 порівняно з групою ПЗО; #: p<0,05; ***: p<0,001 порівняно з групою НАСГ.

реагентів фірми «R&D» для визначення концентрації ММП-1, фірми «Bender Medsystems» – для визначення сироваткового ЛН, фірми «Invitrogen» – HGF.

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму Statistica 6.1 (№ AGAR909E415822FA). Гіпотезу про нормальність розподілу кількісних ознак перевіряли за критерієм Колмогорова–Смирнова. Кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього (M±m), для порівняння середніх показників у всіх підгрупах використовували t-критерій Стюдента. Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s).

Результати та їх обговорення

Уперше при коморбідному перебігу ЖХП проаналізовані прямі маркери ФП, котрі показують процеси фіброгенезу, фібринолізу та регенерації печінкової тканини у хворих із НАСГ та АСГ у сполученні з ОЖ і патологією БТ (табл. 1).

Як відомо, пошкодження печінки активує зірчасті клітини, збільшується кількість рецепторів до цитокінів, що стимулюють проліферацію та фіброгенез [1,4]. Один із факторів розвитку фіброзної тканини – руйнування білків матриксу ММП. Як поліфункціональні білки ММП-1 здатні денатурувати колагени, тобто у хворих із груп НАСГ та АСГ за зниженим рівнем цього показника йде активний процес фіброгенезу. В усіх групах хворих нами встановлене вірогідне зниження ММП-1 у 1,7 раза при НАСГ – 4931,9±170,6 пг/мл (p<0,001) і 5216,4±939,9 пг/мл зі зниженням у 1,6 раза при АСГ проти 8170,4±213,0 пг/мл у контролі (p<0,05). Це може свідчити про виснаження захисних механізмів, що протидіють формуванню фіброзу печінки.

Протилежний напрям змін зі зростанням у крові хворих із НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ ламініну є одним із важливих факторів прогресування фіброзу в печінці. У нашому дослідженні у хворих усіх груп визначено вірогідне збільшення вмісту ЛН, найменше – у групі НАСГ із рівнем 14,48±0,47 од./мл зі збільшенням у 1,8 раза щодо до ПЗО (7,98±0,30 од./мл; p<0,001). Найвищий рівень ЛН спостерігався у групі АСГ – 17,17±0,30 од./мл зі збільшенням у 2,2 раза щодо ПЗО (p<0,001) та у 1,2 раза щодо пацієнтів із НАСГ (p<0,001). Можливо, при НАСГ деградація ЛН відбувається інтенсивніше, ніж у пацієнтів з АСГ. Отже, можна стверджувати: концентрація ЛН у сироватці крові є чутливим біомаркером для скринінгу печінкового фіброзу. Підвищений рівень ЛН свідчить про відсутність деградації цього глікопротеїну печінки ендотеліальних клітин, що є

основною причиною підвищення цього білка при фібротичних процесах.

Також проаналізовані показники фактора росту гепатоцитів (HGF), що бере участь у регенерації печінки, є митогеном для гепатоцитів [6]. Вміст HGF був вірогідно знижений порівняно з контролем – у 1,5 та 1,6 раза відповідно при НАСГ і АСГ (p<0,001 при всіх порівняннях). Одночасно в цих групах знижений рівень ММП-1 і підвищений ЛН свідчать про прогресування фіброзу в пацієнтів зі стеатогепатитами з більш вираженим прогресуванням при алкольному стеатогепатиті. Виявлені порушення можуть вказувати на несприятливий перебіг захворювань неалкогольного та алкогольного генезу та, як наслідок, – розвиток фібротичного процесу з можливістю дальшого прогресування до циротичних змін.

Дослідження ймовірної взаємозалежності прямих маркерів ФП із неалкольным чи алкольным стеатогепатитом виявило наявність вірогідного середнього ступеня прямого кореляційного взаємозв'язку між вмістом ЛН та етіологічним фактором виникнення стеатогепатитів ($r_s=0,686$; p<0,001) і зворотного взаємозв'язку між рівнем HGF та етіологічним фактором стеатогепатиту ($r_s=-0,439$; p<0,05), що є доказом того, що підвищений рівень ЛН і знижений HGF разом із наявністю неалкогольного чи алкольного фактора вносять вагомий внесок до розвитку ФП у пацієнтів із НАСГ та АСГ у поєднанні з ожирінням та патологією БТ.

Отже, для оцінювання фіброзу можуть використовуватися прямі маркери фіброгенезу, які показують процеси деградації колагену, метаболізм сполучної тканини та регенерацію печінки з наявністю вірогідної різниці в досліджуваних маркерах фібринолізу, фіброгенезу та регенерації печінки при міжгруповому порівнянні хворих із НАСГ та АСГ, а також при порівнянні щодо ПЗО (від p<0,05 до p<0,001).

Висновки

1. Результати дослідження за рівнем прямих маркерів фіброгенезу вказують, що на відміну від нормальної печінки у ПЗО, в печінці хворих із НАСГ та АСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ спостерігається формування фібротичних змін.

2. Встановлено, що знижений рівень ММП-1 і підвищений ЛН свідчать про прогресування фіброзу в пацієнтів зі стеатогепатитами з більш вираженим прогресуванням при алкольному стеатогепатиті. Доведено, що підвищений рівень ЛН і знижений HGF разом із наявністю неалкогольного чи алкольного фактора вносять вагомий внесок у розвиток ФП у пацієнтів із НАСГ та АСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ.

3. Дані порівняльного оцінювання маркерів фіброгенезу, що отримали, свідчать: виявлені порушення можуть вказувати на несприятливий перебіг коморбідних захворювань неалкогольного та алкольного генезу та, як наслідок, – розвиток, прогресування фібротичного процесу на тлі виснаження захисних механізмів.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей змін прямих маркерів ФП у динаміці лікування хворих із коморбідним перебігом НАСГ та АСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

Список літератури

- [1] Маркеры фиброгенеза и урсосан при хронических диффузных заболеваниях печени: материалы семнадцатого Российского конгресса ["Гепатология сегодня"], (Москва, 19–21 марта 2012 г.) / В. Ягмур, В. Кудрявцева, С. Ягмур и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. XXII. – №2. – Прил. №39. – С. 75.
- [2] Chrostek L. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease / L. Chrostek, A. Panasiuk // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20(25). – P. 8018–23.
- [3] Fitzpatrick E. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future / E. Fitzpatrick, A. Dhawan // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20(31). – P. 10851–63.
- [4] Non-invasive separation of alcoholic and non-alcoholic liver disease with predictive modeling / J.P. Sowa, Ö. Atmaca, A. Kahraman, et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(7). – e101444.
- [5] Mahmoud A.A. Serum TGF- β , Serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD / A.A. Mahmoud, A.S. Bacir, S.S. Shabana // *Saudi J. Gastroenterology*. – 2012. – №18(5). – P. 327–333.
- [6] Inhibition of hepcidin transcription by growth factors / J.B. Goodnough, E. Ramos, E. Nemeth et al. // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 25. – №10. – P. 1002–1015.
- [7] Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим за спеціальністю «Гастроентерологія» від 13.06.2005 р. №271.
- [8] Наказ МОЗ України «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Неалкогольний стеатогепатит" та "Алкогольний гепатит"» від 06.08.2014 р. № 826.
- [9] Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / J. Toouli, M. Fried, A.G. Khan, 2009. – 30 p.
- [10] Иммунологические методы 3. Методы исследований в иммунологии / под ред. И. Лefkovicitsa, Б. Перниса. – М. : Мир, 1988. – 530 с.

References

- [1] Yagmur, V., Kudryavceva, V., Yagmur, S., et al. (2012). Markery fibrogenезa i ursosan pri khronicheskikh diffuznykh zabolovaniyakh pecheni [Markers of fibrogenesis and Ursosan in chronic diffuse liver diseases] Proceedings of the 17th Russian Congress *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolonoproktologii*, 2(XXII), 75. [in Russian].
- [2] Chrostek, L., & Panasiuk, A. (2014). Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 20(25), 8018–23. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8018.
- [3] Fitzpatrick, E., & Dhawan, A. (2014). Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. *World J Gastroenterol*, 20(31), 10851–63. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10851.
- [4] Sowa, J. P., Atmaca, Ö., Kahraman, A., Schlattjan, M., Lindner, M., Sydor, S., et al. (2014). Non-invasive separation of alcoholic and non-alcoholic liver disease with predictive modeling. *PLoS One*, 9(7), e101444. doi: 10.1371/journal.pone.0101444.
- [5] Mahmoud, A. A., Bacir, A. S., & Shabana, S. S. (2012). Serum TGF- β , Serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD. *Saudi J. Gastroenterology*, 18(5), 327–333. doi: 10.4103/1319-3767.101132.
- [6] Goodnough, J. B., Ramos, E., Nemeth, E., & Ganz, T. (2012). Inhibition of hepcidin transcription by growth factors. *Hepatology*, 25(10), 1002–1015. doi: 10.1002/hep.25615.
- [7] (2005) Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy khvorym za spetsialnistiu Gastroenterologii» vid 13.06.2005 r. №271. [Order of the Ministry of Health of Ukraine On approval of protocols of medical care to patients in the specialty of Gastroenterology from June 13. 2005, №271] [in Ukrainian].
- [8] (2014) Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Nealkoholnyi steatohepatyt" ta "Alkoholnyi hepatyt"» vid 06.08.2014 r. №826. [Order of the Ministry of Health of Ukraine Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care «Nonalcoholic steatohepatitis», «Alcoholic hepatitis» from August 6. 2014, №826] [in Ukrainian].
- [9] Toouli, J., Fried, M., & Ghafoor, K.A. (2009). Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline.
- [10] Lefkovicitsa, I., & Pernisa, B. (1988) *Immunologicheskie metody 3. Metody issledovaniy v immunologii [Immunological methods 3. Research methods in immunology]*. Moscva: Mir. [in Russian].

Відомості про автора:

Філіппова О. Ю., канд. мед. наук, доцент, каф. внутрішньої медицини 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна.

Сведения об авторе:

Филиппова А. Ю., канд. мед. наук, доцент, каф. внутренней медицины 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро, Украина.

Information about author:

Filipova A. Yu., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2, Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipro, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 26.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 03.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 16.02.2017