



## Діагностична значущість новітніх біомаркерів прогресування стеатозу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, що поєднана з неалкогольною жировою хворобою печінки

I. I. Вакалюк, Н. Г. Вirstюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

**Мета роботи** – визначити діагностичну цінність селенопротеїну Р і фрагментів М30 цитокератину 18 у взаємозв'язку з прозапальними цитокінами для ранньої діагностики та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС).

**Матеріали та методи.** Обстежили 140 хворих на НАЖХП і стабільну ІХС ФК II–III: 89 хворих із неалкогольним жировим гепатозом (I група); 51 хворий на неалкогольний стеатогепатит (II група). Усім хворим здійснили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, коронарографію, ехокардіографію, ультразвукове дослідження печінки, визначення рівня фрагментів М30 цитокератину 18, селенопротеїну Р, ТНФ-альфа, інтерлейкіну-6, високочутливого С-реактивного протеїну в сироватці крові.

**Результати.** Встановлена наявність стеатозу печінки різного ступеня в усіх хворих, яких обстежили. При цьому в більшості хворих I групи був 1 та 2 ступінь стеатозу; у 2 групі переважав 3 ступінь стеатозу. Рівень селенопротеїну Р у хворих із 1 ступенем стеатозу був на 39,6 % вищим порівняно з 0 ступенем; при 2 ступені був більшим у 2,8 раза за його рівень у контролі та в 1,9 раза більшим за показник при 1 ступені стеатозу ( $p < 0,05$ ). Рівень цитокератину 18 М30 при 1 ступені стеатозу був у 1,8 раза більшим за його значення в контролі, при 2 ступені перевищував цю величину в 2,3 раза, при 3 ступені досягнув свого найбільшого значення ( $p < 0,05$ ). Рівень ТНФ-альфа при 1 ступені стеатозу був у 2,5 раза вищим за його показник у контролі, при 2 ступені перевищував це значення в 3,7 раза, при 3 ступені був в 5,4; 2,2 та 1,5 раза вищим порівняно з 0, 1 і 2 ступенями стеатозу ( $p < 0,05$ ). Подібні закономірності змін спостерігали за величиною ІЛ-6 і вч-СРП. Виявлені позитивні кореляційні взаємозв'язки між сироватковими рівнями селенопротеїну Р, фрагментів М30 цитокератину 18 і прозапальними цитокінами.

**Висновки.** Наростання сироваткових рівнів селенопротеїну Р і фрагментів М30 цитокератину 18 поруч із прозапальними цитокінами вже при 1 ступені стеатозу печінки свідчить про їхню незалежну діагностичну та прогностичну цінність на ранніх стадіях розвитку НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

### Диагностическая значимость новейших биомаркеров прогрессирования стеатоза у больных со стабильной ишемической болезнью сердца, совмещенной с неалкогольной жировой болезнью печени

И. И. Вакалюк, Н. Г. Вirstюк

**Цель работы** – определить диагностическую ценность селенопротеина Р и фрагментов М30 цитокератина 18 во взаимосвязи с провоспалительными цитокинами для ранней диагностики и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** Обследовано 140 больных с НАЖБП и стабильной ИБС ФК II–III: 89 больных с неалкогольным жировым гепатозом (I группа); 51 больной с неалкогольным стеатогепатитом (II группа). Всем больным проводили общее клиническое обследование, электрокардиографию, коронарографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование печени, определение уровня фрагментов М30 цитокератина 18, селенопротеина Р, ТНФ-альфа, интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного протеина в сыворотке крови.

**Результаты.** Установлено наличие стеатоза печени различной степени у всех обследованных больных. При этом у большинства больных I группы были 1 и 2 степень стеатоза; во 2 группе преобладала 3 степень стеатоза. Уровень селенопротеина Р у больных с 1 степенью стеатоза был на 39,6 % выше по сравнению с 0 степенью; при 2 степени – в 2,8 раза больше по сравнению с уровнем в контроле и в 1,9 раза – по сравнению с показателем при 1 степени стеатоза ( $p < 0,05$ ). Уровень цитокератина 18 М30 при 1 степени стеатоза был в 1,8 раза больше его значения в контроле, при 2 степени превышал эту величину в 2,3 раза, при 3 степени достиг своего наибольшего значения ( $p < 0,05$ ). Уровень ТНФ-альфа при 1 степени стеатоза был в 2,5 раза выше его показателя в контроле, при 2 степени превышал это значение в 3,7 раза, при 3 степени был в 5,4; 2,2 и 1,5 раза выше по сравнению с 0, 1 и 2 степенями стеатоза ( $p < 0,05$ ). Подобные закономерности изменений наблюдали по величине ИЛ-6 и вч-СРБ.

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123648>

УДК: 616-07+616-003.26+616.127-004+616.36  
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123648

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 35–39

E-mail: ivakal5@gmail.com, virstyukn@gmail.com

**Ключові слова:** стеатоз, біомаркери, стабільна ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Надійшла до редакції: 17.10.2017 // Після доопрацювання: 01.11.2017 // Прийнято до друку: 23.11.2017

Виявлені позитивні кореляційні взаємозв'язки між сировоточними рівнями селенопротеїна Р, фрагментів М30 цитокератина 18 і провоспалительних цитокінів.

**Висновки.** Наростання сировоточних рівнів селенопротеїна Р і фрагментів М30 цитокератина 18 разом з провоспалительними цитокінами уже при 1 ступені стеатоза печінки свідчить про їх незалежну діагностичну і прогностичну цінність на ранніх стадіях розвитку НАЖБП у хворих з стабільною ІБС.

**Ключові слова:** стеатоз, біомаркери, стабільна ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 35–39**

### **Diagnostic significance of the newest biomarkers of steatosis progression in patients with stable coronary heart disease, combined with nonalcoholic fatty liver disease**

I. I. Vakalyuk, N. G. Virstyuk

**The purpose** was to determine the diagnostic value of selenoprotein P and M30 fragments of cytokeratin 18 in conjunction with proinflammatory cytokines for early diagnosis and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with stable coronary heart disease (CHD).

**Materials and methods.** 140 patients with NAFLD and stable CHD of II-III functional classes were examined: 89 patients with non-alcoholic steatosis (Group I); 51 patients with non-alcoholic steatohepatitis (Group II). General-clinical examination, electrocardiography, coronary angiography, echocardiography, liver ultrasound, determination of cytokeratin 18 M30, selenoprotein P, TNF-alpha, interleukin-6, high-sensitivity C-reactive protein serum levels were performed to all patients.

**Results.** The presence of liver steatosis of different degrees was established in all examined patients. However, the majority of the patients of Group I had steatosis of 1 and 2 degrees; in group 2 – steatosis of 3 degree prevailed. Selenoprotein P level in patients with steatosis of 1 degree was on 39.6 % higher compared with 0 degree; at 2 degree – it was by 2.8 times higher vs. its level in the control group and by 1.9 times vs. its level at steatosis of 1 degree ( $P < 0.05$ ). Cytokeratin 18 M30 level at steatosis of 1 degree was by 1.8 times higher than its value in the control group; at 2 degree – it exceeded this value by 2.3 times; at 3 degree – it reached its highest value ( $P < 0.05$ ). TNF-alpha level at 1 degree of steatosis was by 2.5 times higher than its value in the control group; at 2 degree – it exceeded this value by 3.7 times; at 3 degree – it was by 5.4; 2.2 and 1.5 times higher vs. its value at steatosis 0, 1 and 2 degrees ( $P < 0.05$ ). Similar patterns were observed by IL-6 and hsCRP levels. Positive correlation relationships between serum selenoprotein P, cytokeratin 18 M30 and proinflammatory cytokines levels were revealed.

**Conclusion.** Increasing of serum selenoprotein P and cytokeratin 18 M30 levels next to proinflammatory cytokines at liver steatosis of 1 degree indicates their independent diagnostic and prognostic value at the early stages of NAFLD development in patients with stable CHD.

**Key words:** liver steatosis, biomarkers, coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver disease.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 35–39**

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань гепатобіліарної системи, частота якої щороку зростає в усьому світі [1,6]. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), будучи прогресуючою формою НАЖХП, може призвести до цирозу печінки, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми у 10–15 % випадків [2]. При цьому виживання таких пацієнтів, за даними довгострокових досліджень, значно знижене [8]. Відомо, що НАЖХП асоціюється з високим серцево-судинним ризиком і смертністю хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС). Окрім цього, доведена кореляція НАСГ з атеросклеротичним ураженням судин, що вказує на необхідність оцінювання наявності метаболічних порушень у хворих на НАЖХП, котра, своєю чергою, може розглядатись як ранній предиктор розвитку серцево-судинної патології [5]. Саме тому рання діагностика та своєчасний вплив на основні патогенетичні ланки захворювання є ключовими у поліпшенні прогнозу хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП.

Золотим стандартом для постановки діагнозу НАЖХП вважається пункційна біопсія печінки. Однак ця методика має цілу низку недоліків: інвазивність, висока вартість, ризик ускладнень і неточність результатів у чималій

кількості випадків. Саме тому протягом останніх років перевагу надають неінвазивним інструментальним і лабораторним методам, за допомогою яких оцінюють ступінь стеатозу, фіброзу та запалення печінки [7]. Зокрема, вагомим місцем посідає верифікація ступеня стеатозу печінки методом ультразвукового дослідження, що є не тільки доволі доступним, має низьку вартість і безпечність для пацієнта, але й володіє високою чутливістю та специфічністю для діагностики стеатозу [9].

Для підсилення точності постановки діагнозу рекомендують поєднувати результати інструментальних методів дослідження з визначенням специфічних біомаркерів стеатозу, апоптозу, фіброзу та запалення печінки, що в сукупності дає можливість чітко оцінити ступінь прогресування НАЖХП [7,10]. Існує ціла когорта серологічних маркерів, що дають змогу оцінити основні патофізіологічні процеси, які лежать в основі розвитку та прогресування НАЖХП [9]. Однак, на нашу думку, недостатньо вивченими щодо ранньої діагностики НАЖХП є сироваткові рівні фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р і прозапальних цитокінів (ТНФ-альфа, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), високочутливий С-реактивний протеїн (вч-СРП)).

## Мета роботи

Визначити діагностичну цінність селенопротеїну Р і фрагментів М30 цитокератину 18 у взаємозв'язку з прозапальними цитокінами для ранньої діагностики та прогресування НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

## Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження стали 140 хворих (середній вік –  $54,2 \pm 5,7$  року) на НАЖХП і стабільну ІХС ФК II–III, які перенесли гострий коронарний синдром понад 3 місяці тому. Серед них виділили 89 пацієнтів із неалкогольним жировим гепатозом (НАЖГ) (I група) та 51 хворого на НАСГ (II група). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. №826) [3], адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [1], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [6]. Діагноз стабільної ІХС верифікований за даними електрокардіографії (ЕКГ), результатами коронарографії та наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ України від 02.03.2016 р. №152) [4].

Усім хворим здійснили загальноклінічне обстеження (аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя, об'єктивного статусу), електрокардіографію, коронарографію, ехокардіографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінювання функціонального стану печінки, визначення рівня фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р, ТНФ-альфа, інтерлейкіну-6, високочутливого С-реактивного протеїну в сироватці крові.

Ультразвукове дослідження печінки виконали на апараті Hitachi EUB-7000HV (Японія) за загальноновизнаною методикою. Ступінь стеатозу печінки оцінювали за 4-бальною шкалою відповідно до встановлених критеріїв [9]: 0 ступінь – відсутність стеатозу (ехоструктура печінки в межах норми); 1 ступінь – незначний стеатоз (підвищена ехогенність печінки з помітною перипортальною та діафрагмальною ехогенністю); 2 ступінь – помірний

стеатоз (підвищена ехогенність печінки з непомітною перипортальною ехогенністю, без затемнення діафрагми); 3 ступінь – значний стеатоз (підвищена ехогенність печінки з непомітною перипортальною ехогенністю та затемненням діафрагми).

Рівень фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р, ТНФ-альфа, інтерлейкіну-6, високочутливого С-реактивного протеїну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostic pasteur, France), набори фірми Human Sex-depend test, тести «Elisa», ФРН.

Результати статистично опрацювали за допомогою програмного забезпечення: табличного процесора Microsoft Excel і пакета прикладних програм Statistica v. 10.0 StatSoft, USA. Вірогідність розходження середніх величин оцінювали за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Середні величини подані у вигляді ( $M \pm m$ ), де  $M$  – середнє значення показника,  $m$  – стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично вірогідними при значенні  $p < 0,05$ . Наявність кореляційного взаємозв'язку визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції ( $r$ ) Spearman.

## Результати та їх обговорення

Аналіз результатів ультразвукового дослідження печінки виявив наявність стеатозу різного ступеня у всіх хворих на НАЖХП, зумовивши характерний відсотковий розподіл залежно від стадії захворювання (табл. 1). Зокрема, 1 ступінь стеатозу печінки спостерігали у 29,2 % хворих I групи та тільки в 5,9 % пацієнтів II групи. Натомість 2 ступінь стеатозу печінки був у більш ніж половини хворих I групи (53,9 %) і чималого відсотка осіб II групи (33,3 %). Своєю чергою, 3 ступінь стеатозу виявили тільки у 16,9 % хворих I групи та у більшості пацієнтів II групи (60,8 %). Такий відсотковий розподіл ступенів стеатозу серед хворих, яких обстежили, свідчить про вагому участь жирової інфільтрації печінки у формуванні важкості НАЖХП, що в сукупності впливає на перебіг коморбідної стабільної ІХС.

Величина біомаркерів стеатозу чітко залежала від ступеня стеатозу печінки та наростала в із його прогресуванням (табл. 2). Зокрема, рівень селенопротеїну Р у хворих із I ступенем стеатозу був на 39,6 % вищий по-

Таблиця 1. Поділ хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, що поєднана з неалкогольною жировою хворобою печінки, за ступенем стеатозу печінки

Ступінь стеатозу	Контрольна група (n = 20)	Хворі на неалкогольну жирову хворобу печінки (n = 140)	
		I група (n = 89)	II група (n = 51)
0 ступінь	15 (75,0 %)	0	0
1 ступінь	4 (20,0 %)	26 (29,2 %)	3 (5,9 %)
2 ступінь	1 (5,0 %)	48 (53,9 %)	17 (33,3 %)
3 ступінь	0	15 (16,9 %)	31 (60,8 %)

1: наведена абсолютна кількість осіб; 2: в дужках наведений відсоток від загальної кількості осіб у групі.

**Таблиця 2.** Величина біомаркерів стеатозу та прозапальних цитокінів у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, що поєднана з неалкогольною жировою хворобою печінки, залежно від ступеня стеатозу печінки (M ± m)

Ступінь стеатозу, одиниці вимірювання	Контрольна група	Хворі на неалкогольну жирову хворобу печінки		
	0 ступінь (n = 15)	1 ступінь (n = 29)	2 ступінь (n = 65)	3 ступінь (n = 46)
Селенопротеїн Р, нг/мл	1,06 ± 0,02	1,48 ± 0,03*	2,93 ± 0,09* <sup>§</sup>	4,35 ± 0,12* <sup>§</sup>
Цитокератин 18 М30, Од/л	145,2 ± 3,56	258,3 ± 5,07*	329,7 ± 4,12* <sup>§</sup>	479,6 ± 3,32* <sup>§</sup>
ТНФ-альфа, пг/мл	2,34 ± 0,08	5,76 ± 0,24*	8,68 ± 0,17* <sup>§</sup>	12,57 ± 0,23* <sup>§</sup>
Інтерлейкін-6, пг/мл	1,34 ± 0,02	3,17 ± 0,04*	4,25 ± 0,02* <sup>§</sup>	5,87 ± 0,03* <sup>§</sup>
Високочутливий-СРП, мг/л	0,45 ± 0,01	1,56 ± 0,03*	3,24 ± 0,07* <sup>§</sup>	5,79 ± 0,06* <sup>§</sup>

\*: вірогідність різниці порівняно з контрольною групою (p < 0,05); <sup>§</sup>: вірогідність різниці порівняно з хворими з 1 ступенем стеатозу (p < 0,05); ¶: вірогідність різниці порівняно з хворими з 2 ступенем стеатозу (p < 0,05).

рівняно з 0 ступенем у контрольній групі (p < 0,05). При 2 ступені стеатозу цей показник був вищим у 2,8 раза за його рівень у контрольній групі та в 1,9 раза – за показник при 1 ступені стеатозу (p < 0,05). Найбільшого значення селенопротеїн Р досягнув при 3 ступені стеатозу печінки, будучи в 4,1 раза вищим за показник у контролі та у 2,9 та 1,5 раза вищим порівняно з його величиною при 1 та 2 ступенях стеатозу відповідно (p < 0,05).

Цитокератин 18 М30 вірогідно перевищував його рівень при 0 ступені стеатозу в усіх хворих на НАЖХП. Зокрема, якщо при 1 ступені стеатозу цей показник був у 1,8 раза вищим за його значення в контрольній групі, при 2 ступені – перевищував цю величину в 2,3 раза, то при 3 ступені досягнув свого найвищого значення – 479,6 ± 3,32 Од/л (p < 0,05). До того ж величина цитокератину 18 М30 при 3 ступені стеатозу вірогідно перевищувала не тільки його рівень при 0 ступені, але й була в 1,9 та 1,5 раза вищою порівняно з 1 та 2 ступенями стеатозу печінки відповідно (p < 0,05). Отже, така динаміка наростання сироваткових рівнів селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 щодо прогресування стеатозу печінки є свідченням участі стеатозу та апоптозу гепатоцитів у розвитку НАЖХП, а самі біомаркери можуть розглядатись як альтернатива неінвазивної діагностики цього захворювання у хворих на стабільну ІХС.

Подібні зміни спостерігали за величинами маркерів запалення, що вірогідно зростали з прогресуванням стеатозу печінки. Зокрема, найсуттєвіші зміни виявлені за рівнем ТНФ-альфа, який уже при 1 ступені стеатозу був у 2,5 раза вищим за його показник у контрольній групі, при 2 ступені перевищував це значення у 3,7 раза, при 3 ступені був у 5,4; 2,2 та 1,5 раза вищим порівняно з 0, 1 і 2 ступенями стеатозу печінки відповідно (p < 0,05).

Рівень ІЛ-6 у сироватці крові поступово наростав відповідно до прогресування стеатозу печінки. Зокрема, якщо при 1 ступені стеатозу його величина перебувала в межах (3,17 ± 0,04) пг/мл, при 2 ступені збільшилась у 3,2 раза порівняно з цим рівнем, то при 3 ступені була в 4,4 раза вищою порівняно з контролем, у 1,9 раза – порівняно з 1 ступенем стеатозу та в 1,4 раза – порівняно з 2 ступенем

(p < 0,05) відповідно. Так само вч-СРП вірогідно перевищував рівень контролю в 3,5 раза при 1 ступені стеатозу, в 7,2 раза – при 2 ступені та у 12,9 раза – при 3 ступені відповідно (p < 0,05). Отже, встановили наростання рівня прозапальних цитокінів залежно від ступеня стеатозу печінки у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП.

Кореляційний аналіз виявив наявність прямих кореляційних взаємозв'язків між сироватковим рівнем цитокератину 18 М30 і селенопротеїну Р (r = 0,634, p = 0,0005); рівнем цитокератину 18 М30 і ТНФ-альфа (r = 0,573, p < 0,001); рівнем цитокератину 18 М30 та ІЛ-6 (r = 0,472, p < 0,001); рівнем селенопротеїну Р і вч-СРП (r = 0,647, p < 0,001), що свідчить про патогенетичну роль апоптозу, стеатозу та запалення в розвитку та прогресуванні НАЖХП у хворих на стабільну ІХС. Отже, позитивна кореляція селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 із прозапальними цитокінами вказує на їхню безпосередню участь у прогресуванні НАЖХП в умовах активації системного запалення у хворих на стабільну ІХС, що зі свого боку створює передумови для точнішої ранньої діагностики та прогнозування перебігу цієї коморбідної патології.

## Висновки

1. Перебіг НАЖХП у хворих на стабільну ІХС характеризується формуванням стеатозу печінки, ступінь якого збільшується з прогресуванням захворювання.

2. Наростання сироваткових рівнів селенопротеїну Р та фрагментів М30 цитокератину 18 поруч із прозапальними цитокінами вже при 1 ступені стеатозу печінки свідчить про їхню незалежну діагностичну та прогностичну цінність на ранніх стадіях розвитку НАЖХП у хворих на стабільну ІХС, що зумовлює перспективність їхнього застосування у клінічній практиці.

3. Виявлені позитивні кореляційні взаємозв'язки між сироватковими рівнями селенопротеїну Р, фрагментів М30 цитокератину 18 і прозапальними цитокінами вказують на патогенетичну роль системного запалення на тлі прогресування стеатозу печінки в розвитку НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

**Перспективи подальших досліджень.** Наявність позитивних взаємозв'язків між новітніми біомаркерами стеатозу печінки та прозапальними цитокинами зумовлює необхідність пошуку й розроблення шляхів диференційованого впливу на основні патогенетичні ланки НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of Interest:** authors have no conflict of interest to declare.

**Відомості про авторів:**

Вакалюк І. І., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М. М. Бережницького, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.  
Вірстюк Н. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М. М. Бережницького, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

**Сведения об авторах:**

Вакалюк И. И., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины стоматологического факультета имени профессора Н. Н. Бережницкого, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.  
Вирстюк Н. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины стоматологического факультета имени профессора Н. Н. Бережницкого, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

**Information about authors:**

Vakalyuk I. I., PhD, Associate professor, the Department of Internal Medicine of Stomatological Faculty named by professor M. M. Berezhnyskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.  
Virstyuk N. G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Internal Medicine of Stomatological Faculty named by professor M. M. Berezhnyskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

**Список літератури**

[1] Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [Електронний ресурс] / Н.В. Харченко, О.М. Ліщишина, Г.А. Анохіна. – 2014. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod\\_akn\\_dn\\_20140616\\_2.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf).

[2] Степанов Ю.М. Стеатоз печени и стеатогепатит – неизбежность смешанного генеза / Ю.М. Степанов // Гастроэнтерология. – 2014. – №4. – С. 136–142.

[3] Хобзей М.К. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит» [Електронний ресурс] / М.К. Хобзей, Н.В. Харченко, О.М. Ліщишина // Наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. №826. – Режим доступу: [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20141106\\_0826\\_dod\\_ukr\\_nsg.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf).

[4] Кравченко В.В. Уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця» [Електронний ресурс] / В.В. Кравченко, М.Ю. Соколов, Т.В. Талаева // Наказ МОЗ України від 02.03.2016 р. №152. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20150716\\_1dod.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf).

[5] Фадеєнко Г.Д. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих / Г.Д. Фадеєнко, В.А. Чернишов // Український терапевтичний журнал. – 2014. – №2. – С. 10–20.

[6] EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 64(6). – P. 1388–1402.

[7] 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. 10851–10863.

[8] From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines / F. Nascimbeni, R. Pais, S. Bellentani et al. // *J Hepatol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 859–871.

[9] Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / P. Marianthi, S. Areti, T. Konstantinos // *World J Hepatol.* – 2015. – Vol. 7(4). – P. 638–648.

[10] Francque S.M. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications / S.M. Francque, D. van der Graaff, W.J. Kwanten // *J of Hepatology.* – 2016. – Vol. 65. – P. 425–443.

**References**

[1] Kharchenko, N. V., Lishchysyna, O. M., & Anokhina, H. A. (2014). Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Nealkoholna zhvroba pechinky» [Adapted clinical guidance, based on the evidence «Non-alcoholic fatty liver disease»]. Retrieved from [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod\\_akn\\_dn\\_20140616\\_2.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf). [in Ukrainian].

[2] Stepanov, Yu. M. (2014). Steatoz pecheni i steatogepatit – neizbezhnost' smeshannogo geneza [Hepatic steatosis and steatohepatitis is the inevitability of mixed genesis]. *Gastroenterologiya*, 4, 136–142. [in Russian].

[3] Khobzei, M. K., Kharchenko, N. V., & Lishchysyna, O. M. (2014). Unifikovanyi klinichniy protokol «Nealkoholnyi steatohepatyt» [Unified clinical protocol «Nonalcoholic steatohepatitis»]. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 06 lystopada 2014 roku №826*. Retrieved from [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20141106\\_0826\\_dod\\_ukr\\_nsg.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf). [in Ukrainian].

[4] Kravchenko, V. V., Sokolov, M. Yu., & Talaieva, T. V. (2016). Unifikovanyi klinichniy protokol «Stabilna ishemichna khvoroba sertsia» [Unified Clinical Protocol «Stable coronary heart disease»]. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 02 bereznia 2016 roku №152*. Retrieved from [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20150716\\_1dod.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf). [in Ukrainian].

[5] Fadienko, G. D., & Chernyshov, V. A. (2014). Komorbidna patolohiia, shcho vplyvaie na sertsevo-sudynnyi ryzyk u postinfarktnykh khvorykh [Comorbid pathology influenced on cardiovascular risk in patients survived myocardial infarction]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 2, 10–20. [in Ukrainian].

[6] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

[7] Fitzpatrick, E., & Dhawan, A. (2014). Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. *World Journal of Gastroenterology*, 20(31), 10851–10863. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10851.

[8] Nascimbeni, F., Pais, R., Bellentani, S., Day, C. P., Ratziu, V., Loria, P., & Lonardo, A. (2013). From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *Journal of Hepatology*, 59, 859–871. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.044.

[9] Marianthi, P., Areti, S., & Konstantinos, T. (2015). Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*, 7(4), 638–648. doi: 10.4254/wjh.v7.i4.638.

[10] Sven, M., van der Graaff, D., & Kwanten, W. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *Journal of Hepatology*, 65, 425–443. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.005.