

УДК 616.36-008.6-071-084

А. А. Чумак✉, Л. М. Овсяннікова, Е. О. Саркісова, О. В. Гасанова

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ (огляд літератури)

В статті представлено аналіз літературних даних, що узагальнюють особливості механізмів розвитку клінічних проявів та ускладнень неалкогольної жирової хвороби печінки. Показана провідна роль інсулінорезистентності, порушень жирового та вуглеводного обмінів, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту. Клінічне значення неалкогольної жирової хвороби печінки визначається значною кількістю коморбідної патології, порушенням рівноваги в основних регуляторних системах організму.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, клінічне значення.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 277–288.

А. А. Chumak✉, L. M. Ovsyannikova, E. A. Sarkisova, E. V. Gasanova

State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Clinical importance of the nonalcoholic fatty liver disease: a review

Literature data analysis summarizing features and peculiarities of clinical presentation, pathways and complications of the nonalcoholic fatty liver disease is presented. The key role of insulin resistance, lipid and carbohydrate metabolic disorders, lipid peroxidation and abnormal antioxidant defense system is described. Clinical importance of nonalcoholic fatty liver disease is essential because of a widespread comorbidity and imbalance in the key regulatory body systems.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, clinical importance.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013;18:277–288.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) являє собою проблему не тільки сучасної гепатології, але й має глобальне значення для стану здоров'я людини, що зумовлено як її широким розповсюдженням, так і наслідками прогресування цієї патології та розвитком цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми, печінковоклітинної недостатності. Вперше поняття “неалкогольний стеатогепатит” було застосовано у науковій літературі в 1980 р. Н. Ludwig для характеристики окремої нозологічної форми хронічного ураження печінки невірусної неалкогольної природи, для якої характерна жирова дистрофія печінки із запально-некротичними змінами її паренхіми та строми. В наш час захворюваність на НАЖХП досягла епідемічних розмірів: вияв-

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is not only a challenging issue of modern hepatology, but has a global importance for human health due to both its widespread and the consequences of the progression of this disease with the development of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and hepatocellular insufficiency. For the first time the term “nonalcoholic steatohepatitis” was used in the scientific literature in 1980 by H. Ludwig to characterize individual nosological forms of chronic liver disease of non-alcoholic non-viral nature, featuring the fatty liver with inflammatory necrotic changes of parenchyma and stroma. At present the incidence of NAFLD reached an epidemic extent, being diagnosed in about 20–30% of the adult

✉ Чумак Анатолій Андрійович, e-mail: rapatolia@mail.ru

© Чумак А. А., Овсяннікова Л. М., Саркісова Е. О., Гасанова О. В., 2013

ляється приблизно у 20–30 % дорослого населення, у 70–90 % осіб із ожирінням або діабетом, а в структурі захворювань печінки зайняла провідні позиції. За Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду НАЖХП входить до рубрики “Жирова хвороба печінки” з шифром K76.0.

Згідно з аналізом 260 епідеміологічних досліджень, за даними MEDLINE, EMBASE, Кокрановської бібліотеки, звітних документів ВООЗ, 29 млн мешканців Європи мають хронічні захворювання печінки [1]. У Росії поширеність НАЖХП складає 27 %, кожний третій пацієнт, що звертається до терапевта, потребує лікування для запобігання розвитку метаболічного синдрому (МС) та стеатозу печінки [2]. У 24–88% хворих на цукровий діабет (ЦД) виявляють діабетичні гепатопатії, серед яких найчастіше трапляється НАЖХП [3].

Захворювання починається з розвитку стеатозу, у 12–40 % хворих патологічний процес переходить у наступну стадію, що характеризується розвитком стетогепатиту і помірного фіброзу. У 15–20 % пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) протягом 20 років формуються виражений фіброз і цироз печінки. Близько 50 % хворих з цирозом печінки на тлі НАЖХП протягом 10 років помирають від печінкової недостатності та інших ускладнень, а у 7 % діагностують гепатоцелюлярну карциному [4]. Разом з тим у значної частини пацієнтів з НАЖХП стеатоз ніколи не переходить у стадію запально-некротичних і фібротичних змін. Ці дані дають підставу припустити, що для індукції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) потрібна наявність інших чинників.

Чинниками ризику прогресування НАЖХП з розвитком стеатогепатиту і фіброзу вважаються вік старше 45 років, ожиріння (індекс маси тіла – ІМТ > 30), ЦД другого типу, артеріальна гіпертензія (АГ), гіпертригліцеридемія, а також відношення аспартатамінотрансферази (АсТ) до аланінамінотрансферази (АлТ) більше 1. Доведено, що в осіб із НАСГ у порівнянні зі стеатозом печінки прогноз здебільшого серйозний, що обумовлено високим ризиком формування цирозу печінки [5].

Процес накопичення тригліцеридів у печінці при жировій дистрофії будь-якої етіології включає наступні основні ланки: збільшення надходження вільних жирних кислот (ВЖК); підвищення синтезу ліпідів у мітохондріях гепатоцитів; зниження активності бета-окиснення ліпідів у мітохондріях гепатоцитів; уповільнення елімінації тригліцеридів з печінки.

У патогенезі НАЖБП традиційно розглядають два етапи – два “поштовхи”. Перший обумовлений по-

population, in 70–90% of people with obesity or diabetes, and taking a leading position in the structure of liver disease. According to the International Classification of Diseases of 10th revision the NAFLD is in the column “fatty liver disease” with K76.0 code.

According to analysis of 260 epidemiological studies through the data from MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, and WHO reports the 29 million people in Europe have chronic liver disease [1]. In Russia the NAFLD prevalence is 27%, where every third patient addressing to a therapist needs treatment to prevent the development of metabolic syndrome (MS) and hepatic steatosis [2]. In 24–88% of patients with diabetes mellitus (DM) the diabetic hepatopathy, including the most common NAFLD have been revealed [3].

The disease begins with the development of steatosis. In 12–40% of patients the pathological process evolves to the next stage, which is characterized by a moderate development of steatohepatitis and fibrosis. In 15–20% of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) for 20 years a clinically apparent fibrosis and cirrhosis appear. About 50% of patients with cirrhosis of the liver against NAFLD die within 10 years from liver failure and other complications, and 7% are diagnosed the hepatocellular carcinoma [4]. However, a significant proportion of patients with NAFLD the steatosis never evolve to the stage of inflammatory necrosis and fibrosis. So, presumably some other factors are required to induce the lipid peroxidation (LPO).

Age over 45 years, obesity (body mass index – BMI > 30), diabetes type II, hypertension (HT), hypertriglyceridemia, and the ratio of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) over 1 are the risk factors of NAFLD progressing with the development of steatohepatitis and fibrosis. It was shown that in patients with NASH compared to patients with steatosis the prognosis was mainly severe due to the high risk of liver cirrhosis developing [5].

The accumulation of triglycerides in the liver with fatty degeneration of any etiology involves the following main elements: an increased ingress of free fatty acids (FFA), increased lipid synthesis in hepatocyte mitochondria, reduced activity of beta-oxidation of lipids in hepatocyte mitochondria, slow elimination of triglycerides from the liver.

The two stages i.e. two “bumps” are traditionally considered in pathogenesis of the NAFLD. The

рушенням вуглеводного та ліпідного обміну. Індукторами та додатковими чинниками “другого поштовху”, що призводить до НАСГ, розглядають вплив ліків, дефіцит у їжі антиоксидантів, гормональний дисбаланс. При цьому відзначають високу роль інсулінорезистентності (ІР) як в генезі НАЖХП, так і НАСГ. НАЖХП дуже часто супроводжує МС, при якому ІР є провідною ланкою [6, 7]. Робоча група ВООЗ (1998) визнала складовими компонентами МС наступний симптомокомплекс: вісцеральне (абдомінальне, центральне, андроїдне) ожиріння, ІР, гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози або ЦД другого типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, порушення гемостазу, гіперурикемія, мікроальбумінурія [8]. Останнім часом був встановлений чіткий взаємозв'язок порушень ліпідного та вуглеводного обміну, зумовлених ІР, із НАЖХП [9].

ІР розвивається, головним чином, у м'язовій і жировій тканинах, клітинах печінки. ІР жирової тканини зумовлює дисліпідемію і гіперінсулінемію за рахунок гідролізу тригліцеридів клітин жирової тканини і вивільнення ВЖК. ІР порушує надходження глюкози в клітини і, як наслідок, підсилює ліполіз у жировій тканині, що в свою чергу спричиняє підвищення у крові рівня ВЖК, їх активне захоплення клітинами печінки. При цьому гіперінсулінемія стимулює синтез ВЖК *de novo* і одночасно гальмує їх окиснення, що призводить до накопичення в гепатоцитах тригліцеридів і формування жирової дистрофії цих клітин. З'явилося розуміння, що тільки надмірне накопичення в печінці ВЖК є необхідною, але недостатньою умовою для виникнення “оксидативного стресу”. Проведені дослідження з вивчення патогенезу, етіологічних чинників, та клінічної картини показали, що НАЖХП є компонентом МС [2], а деякі дослідники вважають дану патологію чинником розвитку МС.

У відповідності до етапів патогенезу виділяють первинну та вторинну НАЖХП. При первинній НАЖХП, коли етіологічними факторами є ожиріння, ЦД другого типу, дисліпідемія, виявляють високий вміст тригліцеридів, ліпопротеїдів і ВЖК у крові і в печінці. Накопичення ВЖК у печінці сприяє високому рівню інсуліну в крові, гіперінсулінізму, що супроводжує ожиріння, ЦД другого типу та МС, є патогенетичним фактором, оскільки інсулін стимулює синтез ВЖК, тригліцеридів, а також знижує бета-окиснення ВЖК і евакуацію ліпідів з печінки. “Першим поштовхом” при первинному варіанті НАЖХП є накопичення ВЖК в гепатоциті. ВЖК є високореактивним субстратом перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Патологічні зміни в

first one is due to disorders of carbohydrate and lipid metabolism. The impact of drugs, lack of antioxidants in the diet, hormonal imbalance are considered the inductors and additional factors of the second “bump” that causes NASH. In genesis of both NAFLD and NASH the high role belongs to insulin resistance (IR). NAFLD often accompanies metabolic syndrome in which the IR is the leading element [6, 7]. The WHO Working Group (1998) recognized the following building blocks of MC syndrome: visceral (abdominal, central, android) obesity, IR, hyperinsulinemia, glucose intolerance or diabetes mellitus type II, hypertension, dyslipidemia, impaired hemostasis, hyperurikemia, microalbuminuria [8]. Clear relationship of lipid and carbohydrate metabolism disturbances due to IR with NAFLD was recently established [9].

IR develops mainly in muscle, adipose tissue and liver cells. IR of the adipose tissue leads to dyslipidemia and hyperinsulinemia due to hydrolysis of triglyceride fat cells and release of free fatty acids (FFA). IR disturbs the influx of glucose into cells and, consequently, increases lipolysis in adipose tissue, which in turn leads to the increase in blood levels of fatty acids and their active capture by liver cells. Hyperinsulinemia at that stimulates the *de novo* synthesis of fatty acids and simultaneously inhibits their oxidation, leading to accumulation of triglycerides in hepatocytes and their fatty degeneration. Excessive accumulation of fatty acids in liver is necessary but not sufficient for the emergence of “oxidative stress”. Studies of pathogenesis, etiological factors, and clinical presentation showed that NAFLD is a part of MS, but some researchers consider this disorder as a factor of MS [2].

According to stages of pathogenesis the primary and secondary NAFLD are distinguished. In primary NAFLD when obesity, diabetes type II, dyslipidemia are the etiological factors a high content of triglycerides, lipoproteins and fatty acids in the blood and liver is revealed. Accumulation of fatty acids in the liver contributes to high levels of insulin in the blood i.e. hyperinsulinism that accompanies obesity, type 2 diabetes and metabolic syndrome is a pathogenic factor, since insulin stimulates the synthesis of fatty acids, triglycerides, and reduces beta-oxidation of fatty acids and evacuation of lipids from the liver. “The first impulse” in the primary version of NAFLD is the accumulation of fatty acids in hepatocytes. FFA is a highly reactive

печінці при НАСГ пов'язують з активізацією ПОЛ поряд з пригніченням функціональної активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [10]. Цей процес з утворенням активних радикалів призводить до пошкодження мітохондрій і клітинних мембран. Незважаючи на те, що ІР є одним з основних механізмів розвитку дисліпідемії, деякі дослідження показують, що акумуляція жиру в печінці може бути незалежним фактором дисліпідемії [11]. Вважають, що стеатоз печінки індукує запалення в печінці, подібне до запалення жирової тканини після накопичення ліпідів в адипоцитах. За цей процес відповідають окисний стрес та ендоплазматичний ретикулум [12]. Ознаки НАЖХП відзначають у 10–15 % людей без клінічних проявів МС, що може бути зумовлено синдромом надмірної проліферації бактерій у кишечнику чи дисбіозом [13].

Гіпоксія, токсини, інфекції та інші фактори також негативно впливають на ендоплазматичний ретикулум, що супроводжується накопиченням незгорнутих і неправильно згорнутих білків [14, 15]. У прогресуванні НАЖХП до стеатогепатиту, фіброзу і цирозу печінки нез'ясована роль персистуючих гепатотропних інфекцій – цитомегаловірусу, вірусів Епштейна-Бара, герпесвірусів, токсоплазми.

Морфологічна характеристика послідовних етапів розвитку жирової печінки підрозділяється на:

- 1) стеатоз – переважання жирової дистрофії гепатоцитів над усіма іншими морфологічними змінами;
- 2) стеатогепатит – виражені запальні інфільтрати як у стромі, так і в паренхімі з осередковими некрозами;
- 3) стеатофіброз – переважання фіброзу портальної стромы, але без порушення дольової структури;
- 4) стеаточироз – порушення дольової структури печінки [16, 17].

Критеріями діагнозу НАЖХП є дані пункційної біопсії (жирова дистрофія печінки або запальні зміни, подібні до алкогольного гепатиту), відсутність вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, відсутність іншої патології печінки [18].

Діагноз НАЖХП передбачає, що накопичення жиру в печінці перевищує 5 % маси гепатоцитів (згідно з рекомендаціями ASSLD – Американської асоціації з вивчення хвороб печінки), а вживання алкоголю не перевищує 20 г на добу для чоловіків та 10 г на добу для жінок.

Сучасні візуалізаційні методики, що включають ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерну томографію, та магнітно-резонансну томографію, також дають можливість виявити стеатоз, якщо залу-

substrate of lipid peroxidation (LPO). Pathological changes in the liver in NASH are associated with activation of lipid peroxidation along with the suppression of the functional activity of antioxidant protection (AOP) [10]. The process of formation of active radicals causes damage to mitochondria and cell membranes. Despite the fact that IR is one of the main mechanisms of dyslipidemia, some studies suggest that accumulation of fat in the liver may be an independent factor for dyslipidemia [11]. It is believed that steatosis induces inflammation in liver similar to inflammation of adipose tissue after lipid accumulation in adipocytes [12]. Signs of NAFLD are noted in 10–15% of people with no clinical manifestations of MS that can be caused by a syndrome of excessive proliferation of bacteria in the gut or dysbiosis [13].

Hypoxia, toxins, infections, and other factors also affect the endoplasmic reticulum, accompanied by the accumulation of non-folded and misfolded proteins [14, 15]. In NAFLD progression to steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis the role of persistent hepatotropic infections – Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Herpesviruses, Toxoplasma is unexplained.

Morphological characteristics of consecutive stages in the development of fatty liver is divided into:

- 1) steatosis – the predominance of fatty dystrophy of hepatocytes over all other morphological changes;
- 2) steatohepatitis – expressed inflammatory infiltrates in the stroma and in the parenchyma with focal necrosis;
- 3) steatofibrosis – prevalence of portal fibrosis of the stroma, but with no damage of lobular structure;
- 4) steatocirrhosis – damage of lobular structure of the liver [16, 17].

Criteria for NAFLD diagnosis are: biopsy data showing a fatty dystrophy of liver or inflammatory changes similar to alcoholic hepatitis in the absence of alcohol hepatotoxic doses, absence of other liver disease [18].

The NAFLD diagnosis is relevant if the fat accumulated in a liver is >5% of hepatocyte mass (according to the American Association for the Study of Liver Diseases – ASSLD), and alcohol consumption does not exceed 20 g per day for men and 10 g per day for women.

Modern imaging techniques, including ultrasound (US) investigation, computed tomography and magnetic resonance imaging, also make it possible to detect steatosis if the pathological process

чено більше 1/3 печінки [19]. При УЗД виявляють характерне для жирового гепатозу збільшення ехогенності паренхіми печінки порівняно з кірковою речовиною нирки. На цьому ґрунтується обчислення гепаторенального індексу [20], що має прямий достовірний зв'язок із стеатозом за даними біопсії ($r=0,820$; $p<0,0010$) [21].

При встановленні клінічного діагнозу, оскільки клініко-лабораторні та ультрасонографічні ознаки алкогольного і неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту дуже схожі, основне завдання полягає у визначенні етіологічного чинника захворювання. Обов'язковим критерієм діагнозу НАСГ є відсутність вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, тобто ідентифікація НАСГ ґрунтується на визначенні негепатотоксичної дози. Встановлено, що вживання алкоголю призводить до розвитку жирової інфільтрації печінки рідше, ніж ожиріння, хвороби жовчовивідних шляхів, ІР, прийом певних лікарських препаратів [22].

Об'єктивними маркерами хронічної алкогольної інтоксикації вважаються результати лабораторних досліджень: підвищення активності в крові гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ); підвищення в крові IgA; збільшення середнього об'єму еритроцитів; підвищення в крові АсТ, що перевищує активність АлТ; підвищення в крові трансферину. Для алкогольного стеатогепатиту характерним є співвідношення рівнів АсТ/АлТ більше 2 [23, 24]. До найчастіших лабораторних порушень при токсичному ураженні печінки алкоголем належить підвищення амінотрансфераз у крові при випереджувальному зростанні АсТ, лужної фосфатази та достовірно вищі ніж у хворих із НАСГ показники гіпербілірубінемії [25].

Морфологічні зміни печінки у хворих з неалкогольними та алкогольними стеатогепатитами (АСГ) мають багато спільного, проте ступінь їх тяжкості при алкогольній жировій хворобі печінки більш виражений. Крім того, якщо для НАСГ характерніша лімфоцитарна інфільтрація, то для АСГ – лейкоцитарна інфільтрація портальних трактів і осередків некрозу. Прикметною рисою стеатозу при алкогольному ураженні є його переважання в перивенулярній зоні.

Головною клінічною особливістю НАСГ є нерідко безсимптомний перебіг. Основним критерієм найчастіше стає скринінгова інструментально-лабораторна діагностика пацієнтів з супутньою патологією серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія), патологією жовчовивідної системи (жовчнокам'яна хвороба) і хворих, що страждають на екзогенно-конституційне ожиріння [26]. Астенічний і диспепсичний синдроми (швидка втомлю-

involved more than 1/3 of the liver [19]. Ultrasonography shows an increase in echogenicity of liver parenchyma compared with kidney cortex that is characteristic for fatty liver. This is the basis for calculation of hepatorenal index (HRI) [20], which has a direct reliable relationship with steatosis according to biopsy ($r=0.820$; $p<0.0010$) [21].

As clinical-laboratory and ultrasonographic signs of alcoholic and non-alcoholic steatosis and steatohepatitis are very similar, so the main task in establishing the clinical diagnosis is to determine the etiological factor of the disease. Mandatory criteria for the diagnosis of NASH is no alcohol in the hepatotoxic doses, i.e. identification of NASH is based on the definition of non-hepatotoxic dose. It was found that alcohol consumption less commonly leads to the development of fatty liver than obesity, biliary tract diseases, IR, or intake of certain medications [22].

Objective markers of chronic alcohol intoxication are the results of laboratory tests i.e. the increase in blood activity of gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), levels of IgA, transferrin content, increase in the average volume of red blood cells, elevated AST levels exceeding the ALT activity, and elevated transferrin concentration in blood. Alcoholic steatohepatitis is characterized by an increased activity of alkaline phosphatase and aminotransferase levels with a ratio of AST / ALT more than 2 [23, 24]. Toxic liver injury is usually followed by the aminotransferase elevation (more pronounced for alkaline phosphatase and AST) and significantly higher hyperbilirubinemia than in patients with NASH [25].

Morphological changes in the liver of patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis have much in common, but the severity degree in alcoholic fatty liver disease is more pronounced. In addition the leukocyte infiltration of portal tracts and foci of necrosis are characteristic for alcoholic steatohepatitis, whereas the lymphocytic infiltration for the NASH. The distinguishing feature in alcohol-induced steatosis is its dominance in perivenular area.

The asymptomatic course is often a main clinical feature of NASH. The instrumental and laboratory diagnosis of patients with concomitant diseases of the cardiovascular system (coronary heart disease, arterial hypertension), biliary system diseases (cholelithiasis) and patients with exogenous-constitutional obesity is often the essential criterion for screening [26]. Asthenic and dyspeptic syndromes (fatigue, weakness,

ваність, слабкість, а також періодична тяжкість, дискомфорт у правому і лівому підребер'ї, що не мають чіткого зв'язку з будь-якими провокуючими факторами) вдається виявити у 30 % пацієнтів, та й то лише при прицільному опитуванні. При виході у цироз печінки відмічаються зростаючі диспепсичні скарги, свербіж шкіри, жовтяниця, ознаки портальної гіпертензії, малі печінкові знаки. На цьому етапі у третини хворих відмічається зниження м'язової маси, що важко розпізнати через ожиріння. Важливими для встановлення вірної етіології захворювання є анамнестичні дані: зв'язок дебюту захворювання з прийомом будь-яких лікарських засобів; можливою гемотрансфузією, оперативним втручанням (що вимагає виключення вірусного гепатиту); подорож у східні країни (гострий гепатит E); наявність декількох захворілих серед близького оточення (для диференціальної діагностики з інфекційним захворюваннями, в тому числі малярією, лейшманіозом); епізодом інтенсивної інсоляції (як провокатора дебюту аутоімунного гепатиту).

При клініко-лабораторному дослідженні пацієнтів із НАСГ виявляють підвищення трансаміназ (АСТ, АЛТ) не більше ніж у 3 рази у порівнянні з нормальними значеннями, можуть відмічатися гіпербілірубінемія, підвищення лужної фосфатази та/або ГГТ, що, зазвичай, не перевищує нормальні значення у 2 рази. При високій активності трансаміназ необхідно виключити вірусне, токсичне, аутоімунне ураження печінки. Виражений синдром холестазу може розвинути в результаті токсичного гепатиту, а також первинного склерозуючого холангіту, первинного біліарного цирозу печінки. Печінково-клітинна недостатність розвивається лише на пізніх стадіях формування цирозу печінки.

При УЗД оцінюють вираженість гепатомегалії, наявність дифузної неоднорідності паренхіми печінки, нечіткість судинного малюнка, наявність затухання ультразвукового променя. Однак вказані ознаки не є специфічними. Важливу роль при оцінці сонографічних ознак відводять виявленню ознак портальної гіпертензії. За допомогою езофагогастродуоденоскопії виключають варикозне розширення вен стравоходу, що характерне для трансформації НАСГ у цироз печінки. Таким чином, діагноз НАСГ можливо встановити лише з урахуванням всього спектру клініко-лабораторних та інструментальних знахідок.

Гістологічне дослідження займає місце "золотого стандарту" діагностики НАСГ, але слід констатувати, що в рутинній гастроентерологічній практиці воно виконується нечасто [27].

Таким чином, НАЖХП пов'язана з ІР, атеросклерозом і МС [28], а поєднання двох та більше нозо-

weight and periodic discomfort in the right and left subcostal area, with no clear connection to any triggers) can be detected in 30% of patients only within a target inquiry. The outcome to cirrhosis is marked by an exacerbating dyspeptic complaints, itching, jaundice, signs of portal hypertension, and minor liver symptoms. At this point in 1/3 of patients the muscle mass is decreased, which is hard to recognize due to obesity. Data of medical and life history are critical to establish the true etiology of the disease: the relationship of disease debut with taking of medications, possible blood transfusion, surgery (which requires exclusion of viral hepatitis), traveling in eastern countries (acute hepatitis E), presence of several ill individuals among the neighboring environment (for differential diagnosis of infectious diseases, including malaria, leishmaniasis), an episode of intense insolation (as provocative debut autoimmune hepatitis).

Clinical and laboratory study of patients with NASH exhibit the increased indices of aminotransferases (AST, ALT) not more than 3 times compared with normal values, hyperbilirubinemia, increased ALP and/or GGT, which usually does not exceed normal values by 2 times. High transaminase activity needs to exclude the viral, toxic, or autoimmune liver disease. Severe cholestatic syndrome may develop as a result of toxic hepatitis and primary sclerosing cholangitis or otherwise of primary biliary cirrhosis. Hepatocellular insufficiency develops only at later stages of liver cirrhosis.

Ultrasound investigation provides the assay of extent of hepatomegaly, presence of diffuse heterogeneity of liver parenchyma, blurred vascular pattern, presence of an ultrasonic beam attenuation. But those signs are not specific. Important role in assessing the sonographic features belongs to allocating signs of portal hypertension. The varicose veins of the esophagus, which is typical for the transformation of NASH to cirrhosis can be excluded with esophagogastroduodenoscopy. Thus, the diagnosis of NASH can be set only including the entire spectrum of clinical, laboratory and instrumental findings.

Histological study is recognized as a "gold standard" for NASH diagnosis, but it should be noted that it is rarely performed in a routine gastroenterological practice [27].

Thus, NAFLD is related to IR, atherosclerosis and metabolic syndrome [28], and the combina-

логічних форм у одного пацієнта негативно впливає на перебіг патології внаслідок формування так званого синдрому взаємного обтяження. Ожиріння, ЦД другого типу та гіперліпідемія окремо чи в поєднанні найчастіше спричиняють розвиток НАЖХП, оскільки всі ці патологічні стани об'єднує синдром ІР. За даними автопсій померлих, хворих на ЦД другого типу, НАЖХП виявлена у 65,5 % випадків, зокрема стеатоз – 24,6 %, стеатогепатит – 37,3%, фіброз – 3,6% [29]. Припускають, що проатерогенний сироватковий профіль, який зазвичай спостерігається в осіб із стеатогепатозом (низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, високий рівень тригліцеридів і аполіпопротеїну В-100, дрібні щільні частки ліпопротеїнів низької щільності), частково відповідає за цей зв'язок [30]. Отримані докази наявності прямого патогенетичного ланцюга між стеатозом печінки і дисліпідемією, а далі – атеросклерозом. Клінічне значення цього зв'язку полягає у зниженні функціональної активності гепатоцитів і трансформації стеатозу печінки в стеатогепатит, а також у значному прогресуванні атеросклеротичного ураження судин. Результати останніх досліджень свідчать про збільшення частоти серцево-судинних ускладнень в осіб із жировою печінкою [31]. Підвищення рівня холестерину в сироватці крові відноситься до факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а стеатоз печінки є предиктором серцево-судинних подій [32].

Цікаві дослідження по вивченню взаємозв'язку між наявністю НАЖХП та середньою товщиною інтими каротидних артерій. Було встановлено, що пацієнти з НАЖХП мають збільшену товщину інтими даних судин у порівнянні з пацієнтами контрольної групи з відсутністю стетозу, що є достовірним маркером субклінічного атеросклерозу. Скероване вивчення та метааналіз 7 перехресних досліджень за участю 3497 пацієнтів підтвердили, що діагностована за даними УЗД НАЖХП асоційована зі збільшеною товщиною інтими каротидних артерій та наявністю каротидних атеросклеротичних бляшок, а рівні АлТ і ГГТ чітко корелювали з товщиною каротидних артерій ($p < 0,00006$) [33]. Дослідниками було запропоновано використовувати товщину інтими каротидних артерій з діагностичною метою у даній групі пацієнтів.

Дослідження, проведене у Швеції, показало, що НАСГ (не стеатоз) був асоційований з підвищеною захворюваністю “від усіх причин” і від серцево-судинних захворювань, зокрема, серед пацієнтів із НАЖХП, які спостерігались протягом 21 року [34].

tion of two or more nosologic forms in one patient has a negative impact on the course of diseases as a result of the formation of the so-called syndrome of mutual exacerbation. Obesity, type 2 diabetes and hyperlipidemia separately or mutually often result in the development of NAFLD because all these pathological conditions integrate the IR syndrome. According to autopsy of deceased patients with type 2 diabetes the NAFLD was detected in 65.5% of cases, in particular the steatosis – in 24.6%, steatohepatitis – in 37%, fibrosis – in 3.6% [29]. It is believed that proatherogenic serum profile which is commonly observed in patients with steatohepatosis (low HDL cholesterol, high triglycerides and apolipoprotein B-100, small dense LDL particles) is partly responsible for this relationship [30]. There is an evidence obtained of the direct pathogenetic chain between steatosis and dyslipidemia, and then – atherosclerosis. The clinical significance of this relationship lies in reducing of functional activity of hepatocytes, transformation of hepatic steatosis to steatohepatitis, and a significant progression of atherosclerotic vascular lesions. Recent studies show an increase in frequency of cardiovascular complications in patients with fatty liver [31]. Increasing the level of cholesterol in blood is one of the risk factors for cardiovascular disease with hepatic steatosis being a predictor of cardiovascular events [32].

In studies of the relationship between the NAFLD and average thickness of carotid artery intima it was found that patients with NAFLD have an increased intimal thickness of these vessels compared with patients in the control group who did not have steatosis that was a reliable marker of subclinical atherosclerosis. Targeted studies and meta-analysis of seven crossover studies involving 3497 patients confirmed that NAFLD diagnosed by ultrasound was associated with an increased carotid artery intimal thickness and presence of carotid atherosclerotic plaques. Levels of ALT and GGT at that clearly correlated with the thickness of carotid artery wall ($p < 0.00006$) [33]. Researchers have proposed using the carotid artery intima thickness for diagnostic purposes in this group of patients.

The research conducted in Sweden showed that NASH (not steatosis) was associated with an increased “all-cause” morbidity and morbidity from cardiovascular disease, particularly in patients with NAFLD that were observed for 21 years [34]. The

Експерти ВООЗ підкреслюють, що первинна та вторинна профілактика серцево-судинних захворювань через дію на фактори ризику дозволить попередити до 80% смертей від атеросклеротичних захворювань серця, мозкового інсульту, цукрового діабету [31]. В клінічному дослідженні у пацієнтів із НАЖХП та високим кардіоваскулярним ризиком при комбінованому використанні аторвастатину та урсодезоксихолевої кислоти було показано достовірне покращення показників ліпідного та вуглеводного обмінів, нормалізація функціональної активності печінки, підвищення рівня адипонектину на тлі зниження ступеня вираженості стеатозу печінки [35]. Існує думка, що адипонектин разом із вісцеральним ожирінням відіграє провідну роль у формуванні НАЖХП, при цьому на зміни цих показників суттєво впливає генетичний чинник – алель G у поліморфному гені *ADIPOR1* [36].

Моніторингові дослідження в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, показали, що у пацієнтів із стеатозом печінки та НАСГ часто визначаються підвищення артеріального тиску, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, хронічна недостатність мозкового кровообігу, атеросклеротичне ураження судин головного мозку. При доплерографічному дослідженні судин печінки було виявлено значне зниження кровотоку у загальній печінковій артерії, зменшення її діаметру, а також розширення нижньої порожнистої вени [37]. Зниження кровотоку в печінці при розвитку стеатозу було показано в експерименті на щурах – порушення мікроциркуляції, зниження артеріального кровотоку [38].

У багатьох дослідженнях було показано, що жирова печінка продукує гуморальні фактори, які впливають на сигнальні шляхи інсуліну [28]. Сучасне клінічне значення НАЖХП визначається її роллю як раннього маркера глибоких порушень ліпідного та вуглеводного обмінів, що розвиваються в осіб із морбідним ожирінням, МС і ЦД другого типу. А саме поєднання стеатозу і надмірної маси тіла представляє значний науковий інтерес, оскільки може бути фактором, який поглиблює ІР. Виявлена наявність тісного взаємозв'язку між певним типом дисліпідемії та порушенням толерантності до глюкози, при цьому первинним вважається порушення ліпідного обміну. Резистентність до інсуліну виникає внаслідок накопичення тригліцеридів у клітинах нежирових тканин, головним чином у скелетних м'язах і печінці [39, 40]. Попри те, що значення жирової тканини і, особливо, вісцерального жиру у патофізіології таких захворювань, як ЦД другого типу, МС і атеросклероз були ретельно вивчені, роль

WHO experts emphasize that primary and secondary prevention of cardiovascular disease through the modification of risk factors will avoid the 80% of deaths due to atherosclerotic heart disease, stroke, and diabetes [31]. In a clinical study in patients with NAFLD and high cardiovascular risk the combined use of atorvastatin and ursodeoxycholic acid resulted in a significant improvement of lipid and carbohydrate metabolism, normalization of functional activity of the liver, increased adiponectin level against decrease the severity of hepatic steatosis [35]. It is believed that adiponectin in combination with visceral obesity plays a leading role in onset of NAFLD, while the genetic factor – allele G in polymorphic gene *ADIPOR1* significantly affect the the changes in these parameters [36].

Monitoring studies of the Chernobyl accident survivors have shown that patients with liver steatosis and NASH often had high blood pressure, arterial hypertension, coronary heart disease, chronic insufficiency of cerebral circulation, and atherosclerotic vascular lesions of the brain. Doppler-ultrasound scan of the liver vessels revealed a significant decrease in blood flow velocity in the common hepatic artery, reduced its diameter, and dilatation of the vena cava inferior [37]. Reduced blood flow in the liver and microcirculation disturbances within the development of steatosis has been shown in experiments on rats [38].

Fatty liver produces humoral factors that affect the insulin signaling pathways [28]. Modern clinical significance of NAFLD is defined by its role as an early marker of profound disturbances of lipid and carbohydrate metabolism that develop in patients with morbid obesity, MS and type 2 diabetes. The combination of steatosis and excessive body weight is of considerable scientific interest, because it can be a factor that exacerbates the IR. A close relationship was revealed between a certain type of dyslipidemia and impaired glucose tolerance, and the lipid metabolism disturbances are primary here. Insulin resistance is caused by accumulation of triglycerides in the fat-free lean tissue cells, mainly in skeletal muscle and liver [39, 40]. Although the importance of adipose tissue and particularly of visceral fat in the pathophysiology of diseases such as type 2 diabetes, metabolic syndrome and atherosclerosis have been carefully studied, the

НАЖХП у природньому перебігу цих захворювань довгий час була недооцінена.

Останнім часом увагу дослідників привертає вивчення впливу стеатозу печінки на перебіг супутньої патології. Так, у хворих з повторними випадками негоспітальної пневмонії та стеатозом печінки було визначено тривале збереження у сироватці крові підвищеного рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ФНП- α , ІЛ-6), а також збільшення коефіцієнтів, які відображають співвідношення про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β /ІЛ-4, ІЛ-2/ІЛ-4, ФНП- α /ІЛ-4, ІЛ-6/ІЛ-4), що в клінічному плані зазвичай супроводжується загостренням хронічного патологічного процесу в печінці [41].

Проведений аналіз дозволив зробити висновок, що клінічне значення НАЖХП визначається наявністю значної кількості коморбідної патології, прогресуючим порушенням вуглеводного та ліпідного обмінів, рівноваги в системі гемостазу, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, регуляції артеріального тиску, активації механізмів системного запалення, а також рівноваги в системі проліферація-апоптоз. Ці порушення можуть призводити до розвитку незворотних процесів та декомпенсації механізмів гомеостазу. На сьогодні залишаються не вивченими стан антиінфекційного імунітету та впливу персистуючих в організмі людини вірусів на розвиток та прогресування НАЖХП як в загальній популяції так і в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, що потребує додаткових досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О. Я. Современная гепатология: достижения, проблемы и перспективы / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 2 (70). – С. 12–20.
2. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома [Электронный ресурс] / О. М. Драпкина, Д. С. Гацולהва, В. Т. Ивашкин // Рос. мед. вести. – 2010. – № 2. – Режим доступа : <http://www.m-vesti.ru/rmv/rmv210.html>
3. Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: возможные риски, механизмы развития и способы коррекции / Колесникова Е. В. // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 42.
4. Неалкогольна жирова хвороба печінки: переваги і недоліки інвазивних та неінвазивних методів діагностики / Л. В. Журавльова, О. В. Лакно, О. І. Цівенко [та ін.] // Therapia. Український медичний вісник. – 2012. – № 12 (75). – С. 24–28.
5. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени / Ч. С. Павлов // Рос. мед. журн. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 11–15.
6. Маколкин, В. И. Метаболический синдром / В. И. Маколкин. – М. : МИА, 2010. – 142 с.

NAFLD role in the natural course of these diseases has been long underestimated.

Recently the impact of hepatic steatosis on the course of comorbidity has attracted the attention of researchers. Thus, in patients with recurrent cases of community-acquired pneumonia and liver steatosis a long-term persistence of elevated serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-2, TNF- α , IL-6) and increased ratios that reflect the value of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β /IL-4, IL-2/IL-4, FNP- α /IL-4, IL-6/IL-4) were defined, which in clinical terms usually was accompanied by an acute exacerbation of chronic pathological liver process [41].

The held analysis led to conclusion that clinical significance of NAFLD is determined by the presence of significant comorbid diseases, progressive disorder of carbohydrate and lipid metabolism, balance in the hemostatic system, lipid peroxidation and antioxidant protection, regulation of blood pressure, activating mechanisms of systemic inflammation, and equilibrium in the proliferation–apoptosis system. These disorders can lead to development of irreversible processes resulting in decompensation of homeostasis mechanisms. To date, the impact of anti-infective immunity and persistent viruses in the human body on the development and progression of NAFLD is faintly studied both in the general population and in individuals survived after the Chernobyl accident, which requires further research.

REFERENCES

1. Babak OYa [Modern hepatology: achievements, problems and prospects]. Suchasna gastroenterologhiia. 2013;2(70):12–20. Russian.
2. Drapkina OM, Gatsolaeva DS, Ivashkin VT. [Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome] [Internet]. Rossiiskie meditsinskie vesti. 2010; (2). Available from: <http://www.m-vesti.ru/rmv/rmv210.html>. Russian.
3. Kolesnikov EV. [Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: the possible risks, mechanisms of development and methods of correction]. Zdorovia Ukrainy. 2010;(1):42. Russian.
4. Zhuravliova LV, Lakhno OV, Tsivenko OI, Filonenko MV, Zhuravliova AK. [Nonalcoholic fatty liver disease: advantages and disadvantages of invasive and noninvasive diagnostic techniques]. Therapia. Ukrainskyi medychnyi visnyk. 2012;12(75):24–8. Ukrainian.
5. Pavlov ChS. [The principles of diagnosis and treatment approaches to fibrosis and cirrhosis of liver]. Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2007;9(1):11–5. Russian.
6. Makolkin I. [Metabolic syndrome]. M: MIA; 2010. 142 p. Russian.

7. Larter C. Z. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat / C. Z. Larter, G. C. Farrell // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 253–261.
8. Метаболический синдром (патогенез, диагностика, лечение) : методическое руководство для врачей / А. В. Каминский, О. Н. Гирина, А. Н. Коваленко [и др.]. – 2008. – 63 с.
9. Gastaldelli A. Fatty Liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population /A. Gastaldelli, M. Rozakova, K. Hujlund // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1537–1544.
10. Пруднікова І. В. Активність ліпопероксидації та стан антиоксидантної системи у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні із ожирінням / І. В. Пруднікова // *Сучасна гастроентерологія.* – 2009. – № 6 (50). – С. 38–41.
11. Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease / G. Targher, G. Arcaro // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 191. – P. 235–240.
12. Shoelson S. E. Inflammation and insulinresistance / S. E. Shoelson, J. Lee, A. B. Goldfine // *J. Clin. Invest.* – 2006. – N. 116. – P. 1793–1801.
13. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic liver disease and metabolic syndrome / O. Cheung, A. Kapoor, P. Puri [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46 (4). – P. 1091–1100.
14. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach / S. Bellentani, G. R. Dalle, A. Suppini [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 746–754.
15. Predictionof non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors / A. Kotronen, M. Peltonen, A. Hakkarainen [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 137. – P. 865–872.
16. Крахмалова Е.О. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология. Современный взгляд на проблему / Е. О. Крахмалова, А. П. Козлов // *Укр. тер. журн.* – 2010. – №4. – С. 82–85.
17. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – М. : Анахарис, 2009. – 182 с.
18. Полунина Т. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // *Cons. Med.. Гастроэнтерология.* – 2012. – № 1. – С. 35–40.
19. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computertomography and magnetic resonance / N. F. Schwenzer, F. Springer, C. Schraml [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51, No. 3. – P. 443–445.
20. Діагностична ефективність гепаторенального індексу у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольним стеатозом / Н. М. Кобиляк, П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин, О. Б. Динник // *Укр. мед. часопис.* – 2012. – № 6 (92). – С. 125–128.
21. Diagnostic value of computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis / M. Webb, H. Yeshua, S. Zelber-Sagi [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Vol. 192, No. 4. – P. 909–914.
22. Ткач С. М. Современные подходы к диагностике и лечению жировой болезни печени / С. М. Ткач // *Здоров'я України.* – 2008. – № 22. – С. 64–65.
7. Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat. *J Hepatol.* 2006; 44: 253–61.
8. Kaminski AV, Kirin ON, Kovalenko AN, et al. [Metabolic siindrom (pathogenesis, diagnosis, treatment): a guide for physicians]. 2008. 63 p. Russian.
9. Gastaldelli A Rozakova M, Hujlund K. Fatty Liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology.* 2009; 49:1537–44.
10. Prudnikova IV. [Activity lipid peroxidation and antioxidant system in patients with nonalcoholic steatohepatitis in conjunction with obesity]. *Suchasna hastroenterolohiia.* 2009;6(50):38–41. Ukrainian.
11. Targher G, Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007; 191:235–40.
12. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulinresistance. *J Clin Invest.* 2006;116:1793–801.
13. Cheung O, Kapoor A, Puri P, Sistrun S, Luketic VA, Sargeant CC, et al. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic liver disease and metabolic syndrome. *Hepatology.* 2007 Oct; 46(4):1091–100.
14. Bellentani S, Dalle GR, Suppini A, Marchesini G; Fatty Liver Italian Network. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology.* 2008 Feb;47:746–54.
15. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, Lundbom N. Predictionof non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology.* 2009 Sep;137:865–72.
16. Krakhmalova EO, Kozlov A. [Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. The modern approach to the problem]. *Ukrainskii terapevtychnyi zhurnal.* 2010;(4):82–5. Russian.
17. Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA. [Metabolic Syndrome]. *Moskva: Anakharis;* 2009. 182 p. Russian.
18. Polunin TE, Maev IV. [Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment]. *Cons. Med. Gastroenterologija.* 2012;(1):35–40. Russian.
19. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, et al. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computertomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009; 51(3):443–5.
20. Kobylyak NM, Bodnar PM, Mykhalchyshyn GP, Dynnyk OB. [Diagnostic efficiency of hepato-renal index in patients with diabetes mellitus type 2 with nonalcoholic steatosis]. *Ukrainian Medical Journal.* 2012;6(92):125–8. Ukrainian.
21. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, Oren R. Diagnostic value of computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *Am J Roentgenol.* 2009 Apr;192(4):909–14.

23. Буеверов, А. О. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общность и различия / А. О. Буеверов // Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение: Методическое пособие / под ред. В. Т. Ивашкина. – М. : Изд. дом "М-Вести", 2004. – С. 32–43.
24. Шульпекова Ю. О. Алгоритм обследования и лечения пациентов с гепатитами и гепатозами / Ю. О. Шульпекова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2 (46). – С. 101–107.
25. Степанов Ю. М. Особливості перебігу стеатозу печінки і стеатогепатиту неалкогольного та алкогольного ґенезу у хворих із патологією біліарного тракту / Ю. М. Степанов, О. Ю. Філіппова // Укр. тер. журн. – 2011. – № 2. – С. 38–44.
26. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита / И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Е. Г. Лебедева, Е. В. Зайцева // Приложение Cons. Med. Гастроэнтерология. – 2011. – № 1. – С. 3–6.
27. Буеверов А. О. "Жирная печень": причины и последствия / А. О. Буеверов // Фарматека. – 2007. – № 13. – С. 42–46.
28. Бабак О. Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8–16.
29. Вдовиченко В. І. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки серед померлих, які страждали на цукровий діабет 2 типу / В. І. Вдовиченко, Х. Б. Аксентійчук // Здоров'я України. – 2013. – № 1 (69). – С. 41–46.
30. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach / S. Bellentani, G. R. Dalle, A. Suppini [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 746–754.
31. Targer, G. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / G. Targer, C. P. Day, E. Bonora // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1341–1350.
32. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL-an evolving field / M. Navab, G. M. Anantharamaiah, S.T. Reddy [et al.] // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 2. – P. 504–511.
33. Kim H. C. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome / H. C. Kim, D. Kim, K. B. Huh // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 204. – P. 521–525.
34. Decreased survival of subject with elevated liver function tests during a 28-year follow-up / C. Soderberg, P. Stal, G. Asking [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 595–602.
35. Колесникова Е. В. Подходы к терапевтической коррекции неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском / Е. В. Колесникова, В. Д. Немцов // Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2012. – № 3. – С. 60–64.
36. Бабак О. Я. Взаємозв'язок між вмістом адипонектину, вісцерального жиру та поліморфним геном ADIPOR1 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / О. Я. Бабак, О. В. Колеснікова, І. В. Шуть // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 5 (67). – С. 7–12.
37. Саркісова Е. О. Особливості порушень кровообігу в судинах печінки при хронічних дифузних захворюваннях печінки у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС / Е. О. Саркісова, О. В. Гасанова, 22. Tkach SM. [Modern approaches to diagnosis and treatment of fatty liver disease]. Zdorov'ia Ukrainy. 2008;(22):64–5. Russian.
23. Буеверов, А. О. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общность и различия / А. О. Буеверов // Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение: Методическое пособие / под ред. В. Т. Ивашкина. – М. : Изд. дом "М-Вести", 2004. – С. 32–43. Russian.
24. Shulpekova YO. [Algorithm of assessment and treatment of patients with hepatitis and hepatosis]. Suchasna gastroenterologhiia. 2009;2(46):101–7. Russian.
25. Stepanov YuM, Filippova OYu. [Peculiarities of hepatic steatosis and steatohepatitis with nonalcoholic and alcoholic origin in patients with biliary tract pathology]. Ukrainyskiy terapevtychnyi zhurnal. 2011;(2):38–44. Ukrainian.
26. Mayev IV, Dichev DT, E. Lebedeva G., Zaitseva EV. [Role of essential phospholipids in modern treatment regimens of non-alcoholic steatohepatitis]. Suppl. of Cons. Med. Gastroenterologhiia. 2011;(1):3–6. Russian.
27. Bueverov AO. ["Fatty liver": causes and consequences]. Farmateka. 2007;(13):42–6. Russian.
28. Babak OYa. [Causes and metabolic consequences of non-alcoholic fatty liver disease]. Suchasna gastroenterologhiia. 2010; 4(54):8–16. Russian.
29. Vdovichenko VI., Aksentyuchuk KhB. [Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among the dead, suffering from type 2 diabetes]. Zdorov'ia Ukrainy. 2013;1(69):41–6. Ukrainian.
30. Bellentani S, Dalle GR, Suppini A, Marchesini G; Fatty Liver Italian Network. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. Hepatology. 2008 Feb; 47:746–54.
31. Targer G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J Med. 2010; 363:1341–50.
32. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fogelman AM. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL-an evolving field. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006 Sep; 2: 504–11.
33. Kim HC, Kim D, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. Atherosclerosis. 2009; 204: 521–5.
34. Soderberg C, Stal P, Asking G, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, Hultcrantz R. Decreased survival of subject with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. Hepatology. 2010 Feb;51:595–602.
35. Kolesnikov EV, Nemtsov VD. [Approaches to therapeutic correction of non-alcoholic fatty liver disease in patients with high cardiovascular risk]. Diabet. Ozhyrinnia. Metabolichniy syndrom. 2012;(3):60–4. Russian.
36. Babak OYa, Kolesnikova OV, Shut IV. [The relationship between the content of adiponectin, and visceral fat ADIPOR1

- Л. С. Резнікова // Інформ. лист № 51-2011 / ДУ "Наук. центр радіаційної медицини АМН України", Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К. : [б. в.], 2011. – 4 с.
38. Ijas S. The effect of consecutively larger doses of L-arginine on hepatic microcirculation and tissue oxygenation in hepatic steatosis / S. Ijas, Marc C. Winslet, M. Alexander // *Microvasc. Res.* – 2009. – Vol. 78. – P. 206–211.
39. Губергриц Н. Б. Эффективность препарата гепадиф в лечении неалкогольного стеатогепатита, развившегося вследствие абдоминального ишемического синдрома / Н. Б. Губергриц, Е. Ю. Голуб // *Клін. та експерт. патол.* – 2008. – Т. 7, № 30. – С. 70–73.
40. Особливості лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, В. В. Харченко [та ін.] // *Сучасна гастроентерологія.* – 2011. – № 2 (58). – С.60–64.
41. Разумний Р. В. Вплив "Імуномаксу" на цитокіновий профіль крові у хворих зі стеатозом печінки на тлі повторних випадків не госпітальної пневмонії / Р. В. Разумний // *Сучасна гастроентерол.* – 2009. – № 6 (50). – С. 42–46.
- polymorphic gene in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *Suchasna gastroenterolohiia.* 2012;5(67):7–12. Ukrainian.
37. Sarkisova EO, Hasanova OV, Reznikova LS. [Features disorders of blood circulation in the vessels of the liver in chronic diffuse liver diseases in victims of the Chernobyl accident]. *Informatsiiny lyst N 51-2011.* Kyiv: Research Center for Radiation Medicine, AMS of Ukraine; Ukrmedpatentinform MOZ Ukrainy. 2011. 4 p. Ukrainian.
38. Ijas S, Winslet MC, Alexander M. The effect of consecutively larger doses of L-arginine on hepatic microcirculation and tissue oxygenation in hepatic steatosis. *Microvasc Res.* 2009;78: 206–11.
39. Gubergrits NB, Golub EYu. [Gepadif effectiveness in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis, which developed as a result of abdominal ischemic syndrome]. *Clin and Experim Patol.* 2008; 7(30):70–3. Russian.
40. Kharchenko NV, Anokhina GA, Kharchenko W, Opanasyuk ND, Lopukh IYa, Korulya IA. [Peculiarities of the treatment of non alcoholic steatohepatitis in patients with diabetes mellitus]. *Suchasna gastroenterolohiia.* 2011;2(58):60–4. Ukrainian.
41. Razumnyy RV. [Influence of immunomax on the blood cytokine profile of patients with hepatic steatosis against the background of the repeated cases of nonhospital pneumonia]. *Suchasna gastroenterolohiia.* 2009;6(50):42–6. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 19.05.2013

Received: 19.05.2013