

REFERENCES

1. Kozljuk NI, et al. [National registry of patients with chronic kidney disease: 2012]. SI "Institute of Nephrology AMS of Ukraine". Kyiv, 2013;89. Ukrainian.
2. Pyrig LA, Ivanov DD, et al. [Nephrology: National textbook]. Donec'k: Vydavec' Zaslavs'kyj O.Ju., 2014;292. Ukrainian.
3. [The approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care in hypertension: MOH Ukraine N 384 of 24.05.2012]. Kyiv, 2012;72. Ukrainian.
4. [On approval of the protocols of care, specialty "Nephrology": MOH Ukraine N 593 of 12.12.2004]. Kyiv; 2004. Ukrainian.
5. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/>



УДК 616.36-002-003.826:616.379-008.64]-02-036-085

**І.В. Чопей,
Т.І. Гряділь,
К.І. Чубірко**

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ
ТА ПАТОГЕНЕЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ
ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ
(огляд літератури)**

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки
кафедра терапії та сімейної медицини
(зав. – к. мед. н., доцент К.І. Чубірко)
вул. Університетська, 14, Ужгород, 88000, Україна
State Higher Education Establishment "Uzhhorod National University"
Department of Therapy and Family Medicine
Universytets'ka str, 14, Uzhhorod, 88000, Ukraine
e-mail: kseniya.chubirko@uzhnu.edu.ua*

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння
Key words: obesity, NAFLD, prediabetes, type 2 diabetes, cardiovascular risk

Реферат. Современные представления об этиологии и патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы). Чопей И.В., Грядиль Т.И., Чубирко К.И. Исходя из литературных данных о патогенезе НАЖХП, саму болезнь можно считать независимым фактором риска ССЗ, поскольку доказана тесная связь последней с инсулинорезистентностью, а затем и сахарным диабетом 2 типа, и дислипидемией. Нерешенным при этом остается вопрос отнесения пациентов с предиабетом и НАЖХП к той или иной группе сердечно-сосудистого риска.

Abstract. Modern views on etiology and pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (literature survey). Chopey IV, Griadil TI, Chubyrko K.I. Judging from literature data on pathogenesis of NAFLD, the disease itself may be considered as independent risk factor of CVD as it was proved a close link of the latter with insulin-resistance and further with diabetes type 2 and dislipidemia. The question on whether the patients with pre-diabetes and NAFLD are related to one or another cardio-vascular risk group remains unsolved.

Протягом останніх років неалкогольну жирову хворобу печінки розглядають у контексті метаболічного синдрому та асоціюють із абдомінально-вісцеральним ожирінням, перифе-

ричною ІР, дисліпідемією та артеріальною гіпертензією [2, 5, 6, 7, 12].

Майже у третини населення неалкогольна жирова хвороба печінки виявляється за

допомогою візуалізаційних методів діагностики [26, 268], при цьому більшу частину (70%-90%) становить неалкогольний стеатогепатоз. Проте 10% – 30% пацієнтів з НАЖХП мають неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який може прогресувати до цирозу, що значно підвищує ризик виникнення ускладнень з боку печінки [3, 9, 27]. Поширеність НАЖХП в рази більша у групах високого ризику. До них належать особи, які страждають ожирінням, пацієнти з цукровим діабетом 2 типу або метаболічним синдромом [16].

Згідно з епідеміологічними даними, у 2030 році в світі налічуватиметься 366 млн хворих на цукровий діабет [23]. Пацієнти з ЦД 2 типу мають більш високий ризик розвитку тяжкого захворювання печінки, ніж пацієнти без діабету [17]. У той час, як у загальній популяції НАЖХП виявляється у 20%-30% [19], вона досягає вражаючої частоти серед пацієнтів з ожирінням I ступеня та II-III ступеня – 75% [28, 29, 30] та 90% [21, 35] відповідно. НАЖХП виявляється в 90% пацієнтів з ЦД та гіперліпідемією [32].

При цьому поєднання ЦД 2 типу та НАЖХП в 2,0-2,5 рази підвищує ризик розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми і посідає четверте місце серед причин летальності хворих з ЦД [31, 32]. У пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП частіше розвивається НАСГ. За даними ряду авторів, поширеність НАСГ серед пацієнтів з ЦД становить 12,2% порівняно з 4,7% - без діабету, а серед пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням частота НАСГ досягає 21-40% [20].

Ураження печінки, сьогодні відоме як НАЖХП, вперше описав J. Ludwig у 1980 р., виявивши в печінці пацієнтів, які не зловживали алкоголем, зміни, притаманні алкогольному гепатиту. Згодом це захворювання виділили в самостійну нозологічну одиницю і стали називати неалкогольною жировою хворобою печінки [34]. Термін «неалкогольна» підкреслює відокремленість цієї нозологічної одиниці від алкогольної хвороби печінки [10, 11].

Сучасне поняття НАЖХП охоплює спектр уражень печінки, що включає три основні форми: неалкогольний стеатогепатоз, неалкогольний стеатогепатит і цироз (як результат прогресуючого НАСГ). НАЖХП вважається захворюванням із високим розповсюдженням, труднощами діагностики та можливістю прогресування патологічного процесу [24]. Рідко результатом НАСГ може бути гепатоцелюлярна карцинома [13, 9].

Неалкогольний стеатогепатоз – захворювання, зумовлене жировою дистрофією гепатоцитів

[10]. Стеатоз печінки являє собою перший прояв неалкогольної жирової хвороби печінки [16]. Характеризується патологічним внутрішньо- і (або) позаклітинним відкладенням жирових крапель. Морфологічним критерієм неалкогольного стеатогепатозу є вміст тригліцеридів у печінці понад 5-10% сухої маси [15].

Неалкогольний стеатогепатит – захворювання, для якого характерні підвищення активності ферментів печінки в крові та морфологічні зміни в біоптатах печінки, подібні до змін при алкогольному гепатиті – жирова дистрофія із запальною реакцією і фіброзом; при цьому хворі з НАСГ не вживають алкоголь у кількостях, здатних викликати пошкодження печінки [4, 14, 18].

Розвитку НАЖХП можуть сприяти деякі ендогенні чинники: вроджені дефекти β -окиснення жирних кислот; дефіцит α 1-антитрипсину; ідіопатичний гемохроматоз; хвороба Вільсона – Коновалова; ліподистрофія; синдром мальабсорбції, який виникає внаслідок хірургічного лікування при ожирінні (ілеоєюнальне шунтування, накладання біліарно-панкреатичної стоми; гастропластика, резекції тонкої кишки); синдром надмірного бактеріального росту (дисбактеріоз товстого кишечника, ендотоксемія) [24]. Крім того, ризик розвитку НАЖХП підвищують такі екзогенні чинники, як: швидке зменшення маси тіла при лікуванні ожиріння; тривале парентеральне харчування; дія лікарських препаратів (естрогени, кортикостероїди, аналоги нуклеозидів, деякі високомолекулярні антибіотики, вітамін А та ін.); вплив гепатотоксичних хімічних речовин (сполуки ртуті, бору, барію, вуглецю, фосфору, хрому, талію) [8, 10, 11].

На сьогодні вважається, що вік, стать, расові та етнічні ознаки, вроджені та набуті метаболічні й генетичні порушення теж пов'язані з розвитком НАЖХП [1, 2, 8, 12]. У цілому, неалкогольний стеатоз і стеатогепатит мають доброякісний перебіг [2]. Проте виявлено, що з віком НАЖХП має більш тяжкий перебіг і часто прогресує до тяжкого фіброзу та гепатоцелюлярної карциноми з летальними кінцем [22, 14], тоді як у молодших пацієнтів НАЖХП супроводжується лише більш високою активністю аланінамінотрансферази та інших печінкових ензимів [16].

Патогенез НАЖХП – складний багатofакторний процес. Представлені в літературі дані відображають взаємозв'язок розвитку НАЖХП з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, атерогенною дисліпідемією в умовах інсулінорезистентності [34]. Залучаючись до

патологічного процесу, печінка стає не тільки органом-мішенню, а й сама посилює метаболічні порушення при інсулінорезистентності [31]. Було показано, що в печінці при жировому гепатозі порушуються розпад інсуліну та утилізація глюкози, створюються умови для синтезу атерогенних фракцій холестерину і тригліцеридів, що сприяє розвитку порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, ранній появі атеросклерозу і пов'язаних з ним серцево-судинних захворювань [29, 30, 31].

Патогенез НАСГ до кінця не вивчений. Основні компоненти гепатоцелюлярних ліпідів представлені тригліцеридами, субстратами для синтезу яких є жирні кислоти і гліцерофосфат. Накопичення жирових крапель у печінці може бути наслідком надмірного надходження вільних жирних кислот до печінки або посиленого їх синтезу самою печінкою з ацетилкоензиму А, особливо при надлишку останнього [12]. Якщо утворення тригліцеридів превалює над синтезом ліпопротеїдів і секрецією останніх з гепатоцита у вигляді ліпопротеїдів дуже низької щільності, відбувається накопичення жиру в гепатоциті [8], що веде до посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів з накопиченням продуктів перекисного окиснення ліпідів і розвитком некрозу печінкових клітин [10].

Висококалорійне харчування, малорухливий спосіб життя у генетично схильних осіб викликає виражену постпрандіальну гіперліпідемію, а також активацію ліполізу і як наслідок – надмірне утворення вільних жирних кислот, що має пряму ліпотоксичну дію на β -клітини підшлункової залози та стимулює глікогеноліз у печінці [5]. Надмірна концентрація вільних жирних кислот і постпрандіальна гіперліпідемія є додатковими предикторами формування інсулінорезистентності [8, 12, 14], гіперінсулінемії й атеросклерозу [19].

Ліпотоксичність є характерним для інсулінорезистентності результатом активації ліполізу з утворенням великої кількості вільних жирних кислот, переважно насичених – стеаринової і пальмітинової [3, 4, 12]. Вільні жирні кислоти не володіють власною токсичністю, але призводять до оксидативного стресу та активації перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран мітохондрій, інших органел і зовнішньої клітинної мембрани внаслідок їх бурхливого метаболізму в тканинах-мішенях: скелетних м'язах, кардіоміоцитах, тромбоцитах і печінці [7, 11]. Безпосереднім результатом збільшення титрів вільних жирних кислот також є накопичення в організмі необхідних для їх

транспорту ліпопротеїдів дуже низької і низької щільності, які одночасно служать транспортними формами холестерину й активно беруть участь в атерогенезі [15]. НАЖХП призводить до розвитку «ліпідного квартету» – варіанту високоатерогенної дисліпідемії з високими титрами тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), низьким вмістом ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і великою концентрацією в плазмі небезпечних для ендотелію частинок – ліпопротеїдів проміжної щільності, молекулярна маса яких знаходиться між ЛПДНЩ і ЛПНЩ [8, 23, 25].

Інсулін є стимулятором ацетил-КоА карбоксилази і синтетази жирних кислот – основних ферментів, що ініціюють ліпогенез *de novo*, який призводить до стеатозу печінки [5, 10, 22]. Вільні жирні кислоти володіють прямою й опосередкованою оксидазною токсичністю. Їхня дія призводить до інгібування К / NaATФ-ази, пригнічення гліколізу, роз'єднання окисного фосфорилування, активації PPAR- α шляху утилізації надлишку вільних жирних кислот [20, 25]. При зниженні захисних властивостей мембрани гепатоцитів через токсичність вільних жирних кислот відбувається пряме або опосередковане окиснювальним стресом пошкодження мітохондрій, апоптоз і некроз гепатоцитів [4, 11, 20]. Взаємодія окиснювального стресу і цитокінів тягне за собою порушення функціонування зірчастих клітин печінки – основних продуцентів екстрацелюлярного колагенового матриксу, що веде до порушення рівноваги фіброгенез-фіброліза з активацією фіброгенеза [16, 26]. Продукти окисного стресу здатні індукувати синтез екстрацелюлярного матриксу навіть за відсутності значних пошкоджень гепатоцитів і запалення. Внаслідок повторних пошкоджень накопичення фібрилярного екстрацелюлярного матриксу призводить до неможливості ефективного ремоделювання і регенерації [1, 8].

Безпосереднє відношення до процесу має також порушення епітеліально-мезенхімальної взаємодії, що спостерігається при всіх проліферативних процесах, пов'язаних з пошкодженням холангіоцитів. При цьому проліферація клітин, що продукують позаклітинний матрикс і прогресування фіброгенеза, відбувається узгоджено [10]. З клінічної точки зору ці процеси можуть стати причиною формування цирозу печінки [12].

Поширена модель патогенезу НАЖХП – теорія «двох ударів». Першим ударом служить

розвиток стеатозу, другим – стеатогепатит. При ожирінні, особливо вісцеральному, збільшується надходження в печінку вільних жирних кислот і розвивається стеатоз печінки, що розглядається як «перший удар». В умовах інсулінорезистентності збільшується ліполіз у жировій тканині, надлишок вільних жирних кислот надходить у печінку [8]. Як наслідок, кількість жирних кислот у цитоплазмі гепатоцитів різко зростає, формується жирова дистрофія гепатоцитів. Одночасно або послідовно розвивається окиснювальний стрес – «другий удар» з формуванням запальної реакції і розвитком стеатогепатиту [5, 23].

Вісцеральна жирова тканина, на відміну від підшкірної, краще кровопостачається та іннервується [3]. Адипоцити вісцеральної жирової тканини, володіючи високою чутливістю до ліполітичної дії катехоламінів і низькою чутливістю до антиліполітичної дії інсуліну, секретують вільні жирні кислоти безпосередньо у ворітну вену. Високі концентрації останніх, з одного боку, стають субстратом для формування атерогенних ліпопротеїдів, з іншого – перешкоджають зв'язуванню інсуліну з гепатоцитами, що призводить до гіперінсулінемії і потенціє інсулінорезистентність [2, 8, 16, 19].

Таким чином, НАЖХП слід розглядати як динамічний процес, який відбувається на перехресті між периферичними і метаболічними змінами печінки, де стеатоз печінки та інсулінорезистентність потенціюють дію один одного [18].

Інсулін посідає провідне місце в регуляції ліполізу і поділі в гепатоцитах мітохондріального β -окиснення і синтезу ЛПДНЩ [1]. Інсулінорезистентність відіграє принципову роль у патогенезі НАЖХП. Це послужило передумовою до вивчення взаємозв'язку інсулінорезистентності, компенсаторної гіперінсулінемії та НАЖХП [8, 12]. Різні медіатори (вільні жирні кислоти, фактор некрозу пухлини- α , адипонектин та ін.) активно секретуються в жировій тканині і регулюють чутливість рецепторів до інсуліну, а також беруть участь в атерогенезі, що підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань.

Певну роль у прогресуванні НАСГ відіграє й ангіотензин II. Встановлено, що він, сприяючи проліферації міофібробластів, клітинній міграції,

синтезу колагену і прозапальних цитокінів, активує процеси фіброгенезу в печінці, посилює інсулінорезистентність, окиснювальний стрес і перевантаження печінки залізом [9, 35]. В одному з досліджень показано, що експресія рецепторів ангіотензину II першого типу при НАСГ спостерігалася не тільки в гладком'язових клітинах, а й в активізованих зірчастих клітинах і клітинах паренхіми печінки, хоча їх загальна експресія була знижена. Кількість рецепторів ангіотензину II першого типу корелювала з тяжкістю портальної гіпертензії. При цирозі в печінці посилювалася експресія ангіотензинперетворюючого ферменту і хімази [25].

В умовах гіперглікемії, гіперінсулінемії і гіпертригліцеридемії підвищується експресія гена інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) в культурі гладком'язових, жирових і печінкових клітин людини. PAI-1 інгібує тканинний і урокіназний активатори плазміногену, відіграє важливу роль у визначенні схильності до кардіоваскулярних захворювань. Підвищення вмісту PAI-1 в крові спостерігається при ЦД, ожирінні і НАЖХП, для яких характерні інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, а також при артеріальній гіпертензії.

У пацієнтів з НАЖХП встановлено зниження ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії і збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії – маркерів раннього атеросклерозу [8, 19]. Доведено, що величина товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії менше 0,86 мм пов'язана з низьким ризиком ССЗ, а більше 1,10 – з високим. У пацієнтів з НАЖХП її значення становить у середньому 1,14 мм [11, 32]. При цьому зменшення ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії корелює зі ступенем морфологічних змін у печінці незалежно від статі, віку, інсулінорезистентності та інших компонентів МС [12]. Крім того, пацієнти з НАЖХП при відсутності ожиріння, гіпертензії і діабету мають ехокардіографічні ознаки ранньої дисфункції лівого шлуночка [5, 21].

На підставі ряду досліджень встановлено, що підвищення рівня печінкових ферментів у сироватці крові, характерне для НАЖХП, вказує на наявність підвищеного ризику ССЗ [29, 32] незалежно від традиційних факторів ризику та наявності компонентів МС [5].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом: современная тактика и стратегия

терапии / О.Я.Бабак // Здоров'я України. — 2009. — № 6 (1). — С. 14-15.

2. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 4 (54). — С. 816.
3. Гастроэнтерология. Гепатология / под ред. Николаса А., Бунаж. Ники Р. Колледжа [и др.]; [пер. с англ.]; под ред. В.Т.Ивашкина. — Москва: ООО «Рид Элсивер», 2009. — С. 152-154.
4. Заболевания печени и желчевыделительной системы / Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блюм [пер. с нем.]; под общ. ред. акад. РАМН В.Т.Ивашкина, проф. А.А. Шептулина. — Москва: МЕДпресс-информ, 2009. — с. 200.
5. Звенигородская Л.А. Клинико-функциональные и морфологические изменения в печени у больных с метаболическим синдромом / Л.А. Звенигородская // *Consilium Medicum*. — 2007. — № 2. — С. 3-10.
6. Звягинцева Т.Д. Метаболический синдром и органы пищеварения / Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. // *Здоров'я України*. — 2009. — № 6. — С. 38-39.
7. Звягинцева Т.Д. Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // *Здоров'я України*. — 2009. — №. 1-2. — С. 68-69.
8. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / В.Т. Ивашкин. — Москва. — 2015.
9. Исаков В.А. Статины и печень: друзья или враги? / В.А. Исаков // *Клинич. гастроэнтерология и гепатология*. — 2008. — № 1 (5). — С. 372-374.
10. Подимова С.Д. Неалкогольный стеатогепатит в очередной раз привлек внимание медицинских работников / С.Д. Подимова, Ю. Сорокина // *Медсестра*. — 2012. — № 9. — С. 23-24.
11. Фадеенко Г.Д. Прогноз и эффективность лечения неалкогольного стеатогепатита. Роль генетических факторов / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // *Сучасна гастроентерологія*. — 2006. — № 4 (30). — С. 13.
12. Ткаченко Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Л.Н. Белоусова [и др.] // *Эксперим. и клинич. гастроэнтерология* — 2008. — № 2. — С. 92-96.
13. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver / R. Pais, F. Charlotte, L. Fedchuk [et al.] // *J. Hepatol.* — 2013. — Vol. 59, N 3. — P. 550-556.
14. Argo C.K. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis / C.K. Argo, S.H. Caldwell // *Clin. Liver Dis.* — 2009. — Vol. 13. — P. 511-531.
15. Caldwell S. The Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / S. Caldwell, C. Argo // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 28, N 1. — P. 162-168.
16. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008 / Z.M. Younossi, M. Stepanova, M. Afendy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — N 9. — P. 524-530.
17. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes / A. Sinha, M. Rajan, T. Hoerger [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 695-700.
18. Current Concepts in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / N. Méndez-Sánchez, M. Arrese, D. Zamora-Valdés [et al.] // *Liver Int.* — 2007. — Vol. 27, N 4. — P. 423-433.
19. De Alwis N.M. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears / N.M. De Alwis, C.P. Day // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 48. — P.104-112.
20. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes / M. Lazo, S. Solga, A. Horska [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 2156-2163.
21. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, G. Bedogni // *Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 28. — P. 155-161.
22. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity / P.L. Liew, W.J. Lee, W. Wang [et al.] // *Obes. Surg.* — 2008. — Vol. 18, N 7. — P. 847-853.
23. Global prevalence of diabetes / S. Wild, M. Bchir, G. Roglic [et al.] // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047-1053.
24. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. / J.B. Schwimmer, M.A. Celedon, J.E. Lavine [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136, N 5. — P. 1585-1592.
25. NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee / P. Loria, L.E. Adinolfi, S. Bellentani [et al.] // *Dig Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42, N 4. — P. 272-282.
26. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes / E. Bugianesi, E. Vanni, G. Marchesini [et al.] // *Curr. Diab. Rep.* — 2007. — N 7. — P. 175-180.
27. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials / A.M. Lincoff, K. Wolski, S.J. Nicholls [et al.] // *JAMA*. — 2007. — Vol. 298. — P. 1180-1188.
28. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations / J. Foucher, L. Castera, P.H. Bernard [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 18, N 4. — P. 411-412.
29. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography / V.W. Wong, W.C. Chu, G.L. Wong [et al.] // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P. 409-415.
30. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C.D. Williams, J. Stengel, M.I. Asike

[et al.] // Gastroenterology. — 2011. — Vol. 140. — P. 124-131.

31. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. / S. Zelber-Sagi, D. Nitzan-Kaluski, Z. Halpern [et al.] // Liver Int. — 2006. — Vol. 26, N 7. — P. 856-863.

32. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C.P. Day, E. Bonora [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P. 1341-1350.

33. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin

and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a posthoc analysis / V.G. Athyros, K. Tziomalos, T.D. Gossios [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — P. 1916-1922.

34. The influence of body composition, fat distribution, and sustained weight loss on left ventricular mass and geometry in obesity / D. Kardassis, O. Bech-Hanssen, M. Schönander [et al.] // Obesity (Silver Spring). — 2012. — Vol. 20. — P. 605-611.

35. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men / Y. Chang, S. Ryu, E. Sung [et al.] // Gut. — 2009. — Vol. 58. — P. 1419-1425.

REFERENCES

1. Babak OJa [Diseases of the liver in patients with diabetes mellitus: modern tactics and therapy strategy]. Zdorov'ja Ukrainy. 2009;6(1):14-15. Russian.

2. Babak OJa. [Causes and metabolic consequences of non-alcoholic fatty liver disease]. Suchasna gastroenterologia. 2010;4(54):816. Russian.

3. Nikolasa A, Bunazh Niki, Kolledzha R, et al. [Gastroenterology. Hepatology]. Translation from English VT. Ivashkina. Moskva, OOO «Rid Jelsiver». 2009;152-4. Russian.

4. Vol'fgang Gerok, Hubert E Bljum. [Diseases of the liver and biliary system]. Translation from German Ivashkina VT, Sheptulina AA. Moskva, MEDpress-inform. 2009;200. Russian.

5. Zvenigorodskaja LA. [Clinico-functional and morphological changes in the liver in patients with metabolic syndrome]. Consilium Medicum. 2007;2:3-10. Russian.

6. Zvjaginceva TD, Chernobaj AI. [Metabolic syndrome and digestive organs]. Zdorov'ja Ukrainy. 2009;6(1):38-39. Russian.

7. Zvjaginceva TD, Chernobaj AI. [Antral in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: the present and the future]. Zdorov'ja Ukrainy. 2009;1-2:68-69. Russian.

8. Ivashkin VT. [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Moskva; 2015. Russian.

9. Isakov VA. [Statins and liver: friends or enemies?]. Klin. gastrojenterol. i gepatol. 2008;1(5):372-74. Russian.

10. Podimova SD, Sorokina Ju. [Non-alcoholic steatohepatitis once again attracted the attention of medical workers]. Medsestra. 2012;9:23-24. Russian.

11. Fadeenko GD, Kravchenko NA, Vinogradova SV. [Prognosis and effectiveness of treatment of non-alcoholic steatohepatitis. The role of genetic factors]. Suchasna gastroenterologia. 2006;4(30):13. Russian.

12. Tkachenko EI, Uspenskij JuP, Belousova LN, et al. [Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: the unity of pathogenetic mechanisms and approaches to treatment]. Jeksperimental'naja i klinicheskaia gastrojenterologija. 2008;2:92-6. Russian.

13. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease

progression in patients with non-alcoholic fatty liver. J. Hepatol. 2013;59(3):550-6.

14. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis. 2009;13:511-31.

15. Caldwell S, Argo C, Caldwell S. The Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Dig Dis Sci. 2010;28(1):162-8.

16. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011;9:524-30.

17. Sinha A, Rajan M, Hoerger T, et al. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010;33:695-700.

18. Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, et al. Current Concepts in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Liver Int. 2007;27(4):423-33.

19. De Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. J. Hepatol. 2008;48:104-12.

20. Lazo M, Solga S, Horska A, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010;33:2156-63.

21. Bellentani S, Scaglioli F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig. Dis. 2010;28:155-61.

22. Liew PL, Lee WJ, Wang W, et al. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. Obes. Surg. 2008;18(7):847-53.

23. Wild S, Bchir M, Roglic G, et al. Global prevalence of diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1047-53.

24. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2009;136(5):1585-92.

25. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, et al. NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease.

A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010;42(4):272-82.

26. Bugianesi E, Vanni E, Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2007;7:175-180.

27. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298:1180-8.

28. Foucher J, Castera L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2006;18(4):411-2.

29. Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut.* 2012;61:409-15.

30. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140:124-31.

31. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int.* 2006;26(7):856-63.

32. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1341-50.

33. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a posthoc analysis. *Lancet.* 2010;376:1916-22.

34. Kardassis D, Bech-Hanssen O, Schönander M, et al. The influence of body composition, fat distribution, and sustained weight loss on left ventricular mass and geometry in obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:605-11.

35. Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men. *Gut.* 2009;58:1419-25.



УДК 613.25:616.379-008.64:616.1:614.8.026.1

К.І. Чубірко

ВИВЧЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ НА ТЛІ ПРЕДІАБЕТУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки

кафедра терапії та сімейної медицини

(зав. – к. мед. н., доцент К.І. Чубірко)

вул. Університетська, 14, Ужгород, 88000, Україна

State Higher Education Establishment "Uzhhorod National University"

Department of Therapy and Family Medicine

Universytets'ka str, 14, Uzhhorod, 88000, Ukraine

e-mail: kseniya.chubirko@uzhnu.edu.ua

Ключові слова: ожиріння, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, кардіоваскулярний ризик

Key words: obesity, prediabetes, type 2 diabetes, cardiovascular risk

Реферат. Изучение кардиоваскулярного риска у больных с ожирением на фоне предиабета и сахарного диабета 2-го типа. Чубирко К.И. У пациентов с ожирением 2 степени и предиабетом установлено наличие