

О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик, А.А. Антонів

Клінічні та патогенетичні відмінності перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння з та без гіпертонічної хвороби

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, гіпертонічна хвороба.

Досліджено клінічні та патогенетичні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту, стан компонентів сполучної тканини, метаболічної інтоксикації, гемостазу та фібринолізу при коморбідності з та без гіпертонічної хвороби II стадії. При коморбідному перебігові неалкогольного стеатогепатиту з гіпертонічною хворобою та ожирінням у порівнянні з перебігом неалкогольного стеатогепатиту без гіпертонічної хвороби встановлено вищу інтенсивність гемостазіологічних розладів.

Клинические и патогенетические отличия хода неалкогольного стеатогепатита у больных ожирением с и без гипертонической болезни

О.С. Хухлина, О.Е. Мандрик, А.А. Антонив

Исследованы клинические и патогенетические особенности течения неалкогольного стеатогепатита, состояние компонентов соединительной ткани, метаболической интоксикации, гемостаза и фибринолиза с и без гипертонической болезни II стадии. При коморбидном течении неалкогольного стеатогепатита с гипертонической болезнью и ожирением в сравнении с течением неалкогольного стеатогепатита без гипертонической болезни установлена большая интенсивность гемостазиологических расстройств.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, гипертоническая болезнь.**Патология.** – 2013. – №2 (28). – С. 81–84

Clinical and pathogenetic differences of the course of flow nonalcoholic steatohepatitis in obese patients with and without hypertension

O.S. Khukhlina, O.E. Mandryk, A.A. Antoniv

The article is devoted to the study of clinical and pathogenetic peculiarities of nonalcoholic steatohepatitis, a condition of components of connective tissue, metabolic intoxication, hemostasis and fibrinolysis by comorbidity with and without stage II hypertension. It was found that in the course of comorbid nonalcoholic steatohepatitis with hypertension and obesity compared with nonalcoholic steatohepatitis without hypertension there is a higher intensity of hemostasiological disorders.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, obesity, hypertension.**Pathologia.** 2013; №2 (28): 81–84

Актуальність діагностики та ведення пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на фоні метаболічного синдрому (МС), компонентом якого є артеріальна гіпертензія (АГ), визначається істотним збільшенням захворюваності на МС останнім часом [1–3,9], високим рівнем інвалідації внаслідок розвитку широкого спектра ускладнень [8, 9]. Проблема коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у хворих на ожиріння та гіпертонічну хворобу (ГХ) полягає у каскаді реакцій взаємообтяження, що призводять до прогресування всіх супровідних захворювань [1,4,8]. Водночас, досі не вивчали вплив ГХ на перебіг НАСГ, зокрема на процеси печінкового кровообігу, гемостазу, фібринолізу у взаємозв'язку із метаболічними розладами та станом компонентів сполучної тканини, що і зумовлює актуальність виконаного дослідження.

Мета роботи

З'ясування клінічних і патогенетичних особливостей перебігу НАСГ, стану компонентів сполучної тканини, метаболічної інтоксикації, параметрів печінкового кровообігу, гемостазу та фібринолізу при коморбідності з ГХ II стадії у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 120 хворих на НАСГ, серед них –60 пацієнтів із НАСГ м'якої та помірної активності з ожирінням I ступеня (1 група), 60 хворих на НАСГ м'якої та помірної активності з коморбідним перебігом ГХ II стадії та ожирінням I ступеня (2 група). Для визначення залежності перебігу НАСГ від активності цитолітичного синдрому пацієнти кожної з груп поділені на підгрупи: 1а – НАСГ м'якої активності, 1в – НАСГ помірної активності, 2а – НАСГ із ГХ м'якої активності, 2в – НАСГ із ГХ помірної активності. Пацієнти рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння та активністю цитолітичного синдрому.

Стадію фіброзування печінкової тканини вивчали за допомогою ФіброТесту, ступінь жирової дистрофії печінки вивчали за допомогою СтеатоТесту (BioPredictive, Франція). Стан компонентів сполучної тканини за вмістом у сироватці крові вільного оксипроліну визначали за С.С. Тетянець, білково-зв'язаного оксипроліну – за М.А. Осадчуком. Колагенолітичну активність плазми крові досліджували за інтенсивністю лізису азоколу методом імуноферментного аналізу.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест)

глюкозооксидазним методом, вмістом у крові інсуліну натще (DRG System) – методом імуоферментного аналізу (ІФА), вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) – за допомогою стандартних наборів реактивів («ДанишLtd», Львів) за методом В.А. Королева. Ступінь інсулінорезистентності (ІР) встановлювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ): маса тіла (кг)/зріст² (м); індексом НОМА-ІР (D.R. Matthews et al.), який обчислювали з використанням програми НОМА Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія).

Метаболічну інтоксикацію оцінювали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) – кінцевого продукту вільно-радикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green і співавт., дезінтоксикаційну функцію печінки вивчали за активністю аргінази вмістом у еритроцитах глутатіону відновленого – основного чинника системи антиоксидантного захисту (АОЗ) за методикою І.Ф. Мецишена.

Загальний коагуляційний потенціал крові визначали за показником протромбінового часу (ПТЧ) та індексу (ПТИ), сумарну фібринолітичну активність плазми (СФА), потенційну активність плазміногену (ПАП), вміст фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, активність XIII фактора вивчали за допомогою наборів реактивів фірми «DanushLtd» (Львів) за методиками Н. Тіца. З використанням реактивів цієї ж фірми вивчали стан ферментативного (ФФА) та неферментативного фібринолізу (НФА). Кількість та агрегаційну здатність тромбоцитів вивчали на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАО СОЛАР, Білорусь) за показниками спонтанної (СпАТ) та індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів (ІАТ) із використанням АДФ як індуктора агрегації (у кінцевій концентрації $0,5 \times 10^{-6}$ М) турбідиметричним методом. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою параметричних і непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз частоти та інтенсивності клінічних синдромів НАСГ у хворих 1 і 2 груп засвідчив, що у хворих 2 групи астеновегетативний, абдомінально-больовий синдром, гепатомегалія, спленомегалія, здуття живота та збільшення його у розмірах як початкові прояви синдрому портальної гіпертензії визначали частіше, а прояви синдромів були інтенсивніші, ніж у хворих 1 групи ($p < 0,05$). У 30,0% хворих 2 групи визначено геморагічний синдром у вигляді ясеневих, носових, маткових або гемороїдальних кровотеч, наявності гематом у ділянках довенних ін'єкцій, поява синців при мінімальній травматизації, а у хворих 1 групи зазначених проявів не спостерігали.

До початку лікування зареєстровано суттєвіше зростання вмісту загального білірубину в крові хворих 2 групи у середньому у 3,8 проти 1,5 раза у хворих 1 групи з наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Вміст кон'югованого білірубину у хворих 2 групи пере-

вищував норму в 5,8 проти 3,4 раза у 1 групі ($p < 0,05$), вміст некон'югованого білірубину – у 4,5 проти 2,3 раза у 1 групі, що свідчить про наростаючу неспроможність печінки зв'язувати жовчний пігмент і транспортувати його у складі жовчної міцели у жовчовивідні шляхи, наявний цитоліз і холестази при коморбідності з ГХ. Підтвердженням вищої інтенсивності цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ при коморбідності з ГХ є вірогідне зростання активності АСТ та АЛТ у крові хворих 2 групи, при цьому у хворих 2а групи активність АСТ перевищила норму у 2,8 раза ($p < 0,05$), а у хворих 1а групи зростання склало 2,3 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО; у хворих 2в групи активність АСТ перевищила нормативні показники у 4,5 раза ($p < 0,05$) проти 3,8 раза у групі 1в із вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$).

У хворих 2 групи слід відзначити вищу інтенсивність мезенхімально-запального синдрому НАСГ, що оцінювали за показником тимолової проби та вмістом у крові α 2- та γ -глобулінів ($p < 0,05$), ніж у хворих 1 групи ($p < 0,05$), а також істотніше гальмування білоксинтезувальної функції печінки (вміст альбумінів у 2в групі був нижчий від показника у ПЗО на 28,0% ($p < 0,05$) проти 10,7% ($p > 0,05$) у 1в групі) та вірогідне пригнічення активності аргінази як маркера дезінтоксикаційної функції печінки – в 4,5 раза ($p < 0,05$) у 2в групі та в 1,7 раза – в 1в групі ($p < 0,05$).

Оцінюючи інтенсивність МСiP у групах порівняння, слід відзначити, що рівень постпрандіальної глікемії та показника ІР-НОМАIR (табл. 1) у групах порівняння відрізнявся залежно від ступеня активності цитолітичного синдрому.

У хворих 1а групи рівень глікемії через 2 години після навантаження глюкозою перевищував показник ПЗО на 16,7% ($p < 0,05$), 1в – на 25,3%, у той час як у хворих 2а групи вміст глюкози у крові перевищив показник у ПЗО на 32,7% ($p < 0,05$), 2в групи – на 43,3% ($p < 0,05$), що вказує на вищий рівень ІР із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Вміст у крові HbA1c до лікування у хворих 2 групи також був вірогідно підвищений у межах 18,0–22,7% ($p < 0,05$), однак не досягав показників, що свідчили б про наявність цукрового діабету [1,3], а у 1 групі показник лише мав тенденцію до підвищення (10,0–14,3% $p > 0,05$). Вміст інсуліну у крові натще до лікування був вірогідно підвищеним у всіх групах спостереження, однак статистичної різниці показників у міжгруповому аспекті не встановлено. Водночас, зареєстровані вірогідні відмінності змін індексу ІР-НОМА IR, який у хворих на НАСГ 2а групи перевищив показник у ПЗО у 3,2 раза, 2в групи – у 3,4 раза ($p < 0,05$) (табл. 1), а у хворих 1 групи перевищив нормативні у 2,7 та 2,8 раза ($p < 0,05$) відповідно. Отже, коморбідний перебіг НАСГ з ожирінням і ГХ призводить до раннього й інтенсивного розвитку порушення толерантності до вуглеводів, десенситизації інсулінових рецепторів і розвитку синдрому ІР.

Аналізуючи показники ліпідного обміну (табл. 1), слід вказати на певні особливості ліпідного дисбалансу

Біохімічні показники функціонального стану печінки

Показники	ПЗО, n=30	Група 1а, n=30	Група 1в, n=30	Група 2а, n=30	Група 2в, n=30
АСТ, мкмоль/год×л	0,4±0,01	0,9±0,03 *	1,5±0,04 */**	1,1±0,02 */**/***	1,8±0,04 */**/***/#
Заг. ХС, ммоль/л	4,72±0,101	6,41±0,127 *	5,83±0,115 */**	6,98±0,108 */**/***	6,84±0,092 */**/***
ТГ, ммоль/л	1,47±0,033	3,18±0,019 *	2,93±0,020 */**	2,72±0,032 */**/***	2,51±0,024 */**/***/#
ЛПНГ, ммоль/л	2,59±0,028	4,35±0,027 *	4,23±0,029 */**	4,61±0,019 */**/***	4,53±0,013 */**/***/#
Глюкоза ч-з 2 год	7,51±0,531	8,75±0,193 *	9,40±0,117*/**	9,95±0,153 */**/***	10,75±0,108*/**/***/#
НОМА IR	1,30±0,296	3,50±0,047 *	3,71±0,032 */**	4,14±0,045 */**	4,38±0,028 */**/***/#
МА ер., мкмоль/л	9,09±0,138	10,75±0,128 *	11,95±0,139*/**	13,13±0,255 */**/***	15,16±0,127 */**/***/#
ГВ	0,93±0,013	0,75±0,004 *	0,62±0,003 */**	0,52±0,002 */**/***	0,41±0,002 */**/***/#
НО крові, мкмоль/л	15,32±1,225	30,33±1,321*	36,49±1,352*/**	39,51±1,174*/**	45,14±1,142*/**/***/#
СФА, Е440/мл/год	1,68±0,022	1,54±0,023 *	1,39±0,018 */**	1,30±0,024 */**/***	1,21±0,019*/**/***/#
К-ть тромбоцитів ×10 ⁹ /л	297,3±15,34	255,2±21,19	215,9±24,54 *	145,2±22,39*/**	131,5±17,19*/**/***
Ступінь ІАТ, %	24,35±1,152	43,83±2,055*	50,02±1,021 */**	35,34±2,127 */**/***	39,22±1,053*/**/***/#
FibroTest, у.о.	0,18±0,01	0,23±0,02*	0,30±0,01*/**	0,31±0,01 */**	0,36±0,01 */**/***/#
SteatoTest, у.о.	0,19±0,02	0,55±0,02*	0,48±0,01 */**	0,45±0,01 */**	0,37±0,02 */**/***/#
D в.в., мм	9,4±0,51	10,6±0,12 *	11,5±0,20 */**	12,4±0,14*/**/***	12,7±0,15*/**/***
КІ	0,023±0,0019	0,034±0,0013*	0,039±0,0021*	0,041±0,0019 */**	0,047±0,0018*/**/***
КЛА, мкМ/лхгод	0,84±0,016	0,58±0,020*	0,51±0,013*/**	0,52±0,009 */**	0,48±0,017 */**
БЗОП, мкмоль/л	41,48±3,709	64,70±7,236	73,47±6,311*	79,53±6,129 *	87,05±6,138*

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05);** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 1а групи (p<0,05);*** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 1в групи (p<0,05);# – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2а групи (p<0,05).

у хворих на НАСГ і НАСГ із ГХ та ожиріння. Зокрема, вміст загального ХС у 1а та 1в групах, хоча і перевищував показник у ПЗО у 1,4 та 1,2 раза (p<0,05), все ж залишався нижчим від аналогічних показників у групах порівняння, де зростання становить 1,5 раза у 2а та 1,4 раза – у 2в групі (p<0,05) (табл. 1). Загальна гіперхолестеролемія мала таку ж тенденцію, що і вміст у крові ЛПНГ, які також максимально перевищили показник у ПЗО у 2а та 2в групах (в 1,8 та 1,7 раза відповідно, p<0,05 проти 1,6 та 1,5 раза у 1а та 1в групах, p<0,05). Слід також відзначити, що з підвищенням ступеня активності цитолізу вміст у крові ХС і ЛПНГ знижувався у обох групах порівняння, однак при коморбідності з ГХ зростав, що може бути важливим прогностичним чинником прогресування атеросклерозу у цієї категорії хворих [1,8]. Встановили також імовірне зниження показника вмісту у крові ЛПВГ у хворих усіх груп порівняння з максимальним зниженням у 2 групі хворих (p<0,05).

На нашу думку, важливим аспектом розвитку та прогресування НАСГ у хворих на МС є вміст ТГ у крові, які складають патогенетичну основу стеатозу печінки за умов ожиріння [3,4]. Аналіз показників вмісту ТГ у крові вказував на протилежну тенденцію щодо вмісту ХС у крові. Так, в 1а та 1в групах вміст ТГ був вищий від показника у ПЗО відповідно у 2,2 та 2,0 раза (p<0,05), а також і від показника у 2а та 2в групах, де перевищення становило 1,9 та 1,7 раза (p<0,05) у порівнянні з ПЗО. Отже, коморбідність ГХ та НАСГ характеризується вірогідною вищою гіперхолестеролемією та зростанням проатерогенних ЛПНГ, ніж при ізольованому перебігу НАСГ на фоні менш значної гіпертріацилгліцеролемії. Слід відзначити, що показники вмісту у крові ТГ і

ЛПНГ у щільній взаємозалежності корелюють із показником інтенсивності стеатозу (ІС) (Стеатотест) – r=0,75 (p<0,05), r=0,69 (p<0,05) відповідно. Залежність вмісту ТГ у крові від ступеня активності НАСГ спостерігали і для показника ІС у групах порівняння. Так, показник ІС у хворих 1а і 1в груп перевищував показник у ПЗО відповідно у 2,9 та 2,5 раза (p<0,05), а в групах 2а та 2в інтенсивність стеатозу була дещо нижчою (у 2,3 та 1,9 раза, p<0,05) у порівнянні з ПЗО.

У хворих на НАСГ із МС встановлено значну інтенсивність метаболічної інтоксикації, причому усі показники були вищі при коморбідності з ГХ. Встановлено суттєве збільшення інтенсивності ПОЛ (табл. 1) за зростанням вмісту МА в еритроцитах у хворих 2а і 2в груп (на 44,3% та 66,5%, p<0,05, проти 18,1% та 31,3%, p<0,05 у 1а та 1в групах відповідно (табл. 1) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05). При коморбідності з ГХ встановлено також більшу інтенсивність нітрозитивного стресу (за вмістом нітритів/нітратів), що зростала із збільшенням ступеня активності цитолітичного синдрому (табл. 1). Водночас, система детоксикації та протиоксидантного захисту була пошкоджена суттєвіше у хворих на НАСГ із ГХ: вміст ГВ у еритроцитах знижувався у напрямку 1а, 1в, 2а, 2в і був нижчий від нормативний показників в 1,2, 1,5, 1,8 та 2,3 раза (p<0,05) відповідно (табл. 1).

Згідно з результатами виконаного дослідження, при фоновому МС і ГХ перебіг НАСГ супроводжується раннім розвитком фіброзування печінкової тканини. Про це свідчать результати Фібротесту (табл. 1): середній показник фіброзоутворення у хворих на НАСГ м'якої активності перевищує нормативні в 1,3 раза (p<0,05), при коморбідності НАСГ з ГХ – в 1,7 раза (p<0,05),

при НАСГ помірної активності показники відповідно у групах 1в та 2в перевищують ПЗО в 1,7 та 2,0 раза ($p < 0,05$). Досліджуючи причини описаного явища, встановили вірогідне зростання вмісту у крові БЗОП (маркера анаболізму колагену) у межах 1,6–1,8 раза ($p < 0,05$) без вірогідної міжгрупової різниці, а також вірогідне пригнічення КЛА (суттєвіше у хворих 2а та 2в групи – у 1,6 та 1,8 раза ($p < 0,05$) відповідно, менше у 1 групі хворих – у 1,4 та 1,6 раза ($p < 0,05$)).

Тобто інтенсивність фіброзоутворення у 2 групі хворих виникає як за рахунок активації синтезу колагену присиноїдальними зірчастими клітинами Іто [3], так і внаслідок гальмування деградації колагену системою матриксних колагеназ.

Прогресуючі метаболічні зміни з накопиченням нейтрального жиру в гепатоцитах, запалення з набряком, а також фіброзування печінкової тканини, що при коморбідній ГХ внаслідок зростання артеріальної квоти синусоїдального кровообігу стали причиною формування портальної гіпертензії, клінічними ознаками якої була спленомегалія (у 40,0% хворих 2а та 60,0% хворих 2в групи), початкові явища гіперспленізму (тромбоцитопенія у межах 2,0–2,3 раза ($p < 0,05$), тенденція до лейкоцитопенії, зниження пероксидної резистентності еритроцитів ($p < 0,05$)), флєбектазії гемороїдальних вен. При цьому зареєстровано вірогідні зміни параметрів печінкового кровообігу: збільшення діаметра ворітної вени у хворих 2а та 2в груп на 31,9% та 35,1% у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$) проти 12,8% та 22,3% ($p < 0,05$) у 1а та 1в групах порівняння, а також збільшення КІ у хворих 2а і 2в груп у 1,8 та 2,0 раза відповідно ($p < 0,05$), у групі контролю показники були вірогідно нижчими – в 1,5 та 1,7 раза ($p < 0,05$) відповідно в 1а та 1в групах.

Аналізуючи окремі показники гемостазу, встановлено вірогідне зниження активності показників протизгортальної системи: АТ III ($p < 0,05$), XII фактора ($p < 0,05$), фібринолізу (СФА, ФФА, ПАП ($p < 0,05$)) на фоні компенсаторної активації НФА та агрегаційної здатності тромбоцитів ($p < 0,05$) (табл. 1), що також вірогідно переважали у хворих 2 групи і є суттєвим чинником ризику розвитку тяжких ускладнень (інсульт, інфаркт), котрі можуть супроводжувати перебіг ГХ на фоні МС.

Висновки

1. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту на фоні гіпертонічної хвороби II стадії та метаболічного синдрому у порівнянні з перебігом НАСГ без ГХ відзначається переважанням частоти та інтенсивності проявів астеновегетативного, абдомінально-больового синдромів, гепатомегалії, розвитку початкових проявів синдрому портальної гіпертензії (спленомегалії, гіперспленізму, флєбектазій), геморагічного синдрому.

2. Для перебігу НАСГ на фоні гіпертонічної хвороби II стадії та метаболічного синдрому у порівнянні з перебігом НАСГ без ГХ характерне переважання інтенсивності біохімічних синдромів: цитолізу, мезенхімального запалення, печінково-клітинної недостатності, метаболічної інтоксикації, активації процесів фіброзування печінкової тканини (зростання показників Фібро тесту у межах F1 ($p < 0,05$), вмісту білково-зв'язаного оксипроліну в крові ($p < 0,05$), гальмування колагенолітичної активності крові ($p < 0,05$)).

3. При коморбідному перебігу НАСГ із ГХ та ожирінням встановлена більша інтенсивність гіпер- та дисліпидемії за рахунок зростання у сироватці крові загального холестеролу й ЛПНГ, а при ізольованому перебігові НАСГ без ГХ – із переважанням вмісту у крові триацилгліцеролів і показника інтенсивності стеатозу печінки (за даними Стеатотесту у межах S1-S2) ($p < 0,05$).

4. При коморбідному перебігові НАСГ із ГХ і ожирінням у порівнянні з перебігом НАСГ без ГХ встановили більшу інтенсивність гемостазіологічних розладів: тромбоцитопенію ($p < 0,05$), гальмування сумарної та ферментативної фібринолітичної активності плазми крові ($p < 0,05$), потенційної активності плазміногену ($p < 0,05$), активності антитромбіну III ($p < 0,05$) поряд із компенсаторною активацією агрегаційної здатності тромбоцитів, що переважала при ізольованому перебігу НАСГ ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум / Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова // Гастроэнтерол. – 2009. – №1. – С. 43–46.
2. Харченко Н.В. Неалкогольный стеатогепатит как проявление метаболического синдрома. Современные подходы к лечению / Н.В. Харченко, Е.В. Родонезская // Новости мед. и фармации. – 2007. – Тем. номер «Гастроэнтерология», №226. – С. 18–19.
3. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном / О.С. Хухліна, М.Ю. Коломоєць. – Чернівці, 2008. – 318с.
4. Bohinc B.N. Mechanisms of Disease Progression in NASH: New Paradigms / B.N. Bohinc, A.M. Diehl // Clin. Liver Dis. – 2012. – Vol. 16, №3. – P. 549–565.
5. Fujii H. Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis / H. Fujii, N. Kawada // J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47, №3. – P. 215–225.
6. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications / Farrell G.C., van Rooyen D., Gan L., Chitturi S. // Gut Liver. – 2012. – Vol. 6, №2. – P. 149–171.
7. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens / G. Targher // Diabet. Med. – 2007. – Vol. 24, №1. – P. 1–6.
8. Torres D.M. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease / Torres D.M., Williams C.D., Harrison S.A. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 10, №8. – P. 837–858.

Відомості про авторів:

Хухліна О.С., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ.
Мандрик О.С., асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ.
Антонів А.А., к. мед. н., асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ.

Надійшла в редакцію 29.04.2013 р.