

# РОЛЬ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ СТЕАТОЗУ ТА ПРОЗАПАЛЬНОЇ ЛАНКИ В ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ В ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

І.І. Вакалюк, Н.Г. Вірстюк

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

**Резюме.** Неалкогольна жирова хвороба печінки посідає одну з провідних позицій серед дифузних захворювань печінки в усьому світі. Показник серцево-судинної смертності за умов наявності стеатозу печінки у хворих на НАСГ значно переважає показник смертності від захворювань печінки.

**Мета роботи** — визначити діагностичну роль сироваткових маркерів стеатозу у взаємозв'язку з прозапальними цитокінами в прогресуванні НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

**Матеріали та методи.** Обстежено 140 хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП. Пацієнтів було поділено залежно від величини ІСП: хворі з ІСП 60-80 (n=76); пацієнти з ІСП понад 80 (n=64). У кожній групі хворих додатково виділяли пацієнтів із НАЖГ і НАСГ. Було проведено стандартне фізикальне обстеження, електрокардіографію, коронарографію, ехокардіографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінку функціонального стану печінки, визначення сироваткового рівня фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р, ФНП-альфа, ІЛ-6, вч-СРП.

**Результати.** У хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП, із ІСП понад 80 рівень у крові селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 зростає порівняно з пацієнтами з ІСП у межах 60-80 в 1,48 та 1,45 рази (p<0,05) відповідно. У хворих з ІСП понад 80 рівень ФНП-альфа, ІЛ-6 та вч-СРП у крові збільшується порівняно з пацієнтами з ІСП у межах 60-80 в 1,43, 1,49 та 1,69 рази (p<0,05) відповідно.

**Висновки.** Виявлена динаміка наростання сироваткових рівнів селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 із прогресуванням стеатозу печінки є свідченням участі стеатозу та апоптозу гепатоцитів у розвитку НАЖХП, а самі біомаркери можуть розглядатись як альтернатива неінвазивної діагностики НАЖХП у хворих на стабільну ІХС. Наростання рівня прозапальних цитокінів залежно від ступеня стеатозу є доказом безпосередньої участі печінки в активації системного запалення у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХ. Позитивна кореляція маркерів стеатозу з прозапальними цитокінами вказує на їх участь у прогресуванні НАЖХП в умовах активації системного запалення.

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



УДК: 616-07+616-003.26+616.127-004+616.36.

DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.27

© І.І. Вакалюк, Н.Г. Вірстюк

Надійшла до редакції 05.03.2021

Адреса для листування  
(Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

# The role of biological markers of steatosis and proinflammatory link in the progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with stable ischemic heart disease

I.I. Vakalyuk, N.G. Virstyuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk*

**Abstract.** Non-alcoholic fatty liver disease occupies one of the leading positions among diffuse liver diseases worldwide. The rate of cardiovascular mortality in the presence of hepatic steatosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) significantly exceeds the rate of mortality from liver disease.

**The aim of the study** — to determine the diagnostic role of serum markers of steatosis in the relationship with proinflammatory cytokines in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with stable coronary heart disease (CHD).

**Materials and methods.** 140 patients with stable CHD combined with NAFLD were examined. Patients were divided depending on the level of index of hepatic steatosis (IHS): patients with IHS60-80 (n=76); patients with IHS over 80 (n=64). In each group patients with non-alcoholic fatty hepatitis and NASH were additionally isolated. A standard physical examination, electrocardiography, coronary angiography, echocardiography, liver ultrasound, assessment of a liver function, serum levels of cytokeratin fragments 18 M30, selenoprotein P, TNF-alpha, IL-6, h-CRP were performed to all patients.

**Results.** In patients with stable CHD combined with NAFLD with IHS over 80 blood selenoprotein P and cytokeratin 18 M30 levels increase compared with patients with IHS in the range of 60-80 in 1.48 times and 1.45 times ( $p<0.05$ ), respectively. In patients with IHS over 80 the serum levels of TNF-alpha, IL-6 and h-CRP increase compared with patients with IHS in the range of 60-80 in 1.43 times, 1.49 times and 1.69 times ( $p<0.05$ ), respectively.

**Conclusions.** The observed dynamics of increasing serum levels of selenoprotein P and cytokeratin 18 M30 with the progression of hepatic steatosis is evidence of the participation of steatosis and apoptosis of hepatocytes in the development of NAFLD, and biomarkers themselves can be considered as an alternative to noninvasive diagnosis of NAFLD in patients with stable CHD. The increase in the level of proinflammatory cytokines depending on the degree of steatosis is evidence of direct involvement of the liver in the activation of systemic inflammation in patients with stable CHD combined with NAFLD. A positive correlation of steatosis markers with proinflammatory cytokines indicates their participation in the progression of NAFLD in conditions of systemic inflammation activation.

**Keywords:** stable ischemic heart disease, nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, proinflammatory cytokines.

## Вступ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає основне місце серед причин смертності у світі [1, 2]. За даними офіційної статистики, захворюваність на ІХС в Україні становить 34,9% серед дорослого населення та 26,7% серед осіб працездатного віку [3]. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) посідає одну з провідних позицій серед дифузних захворювань печінки в усьому світі та виникає в 17-33% хворих у загальній популяції [4]. НАЖХП охоплює цілий спектр патологій, що

відображає її поступове прогресування та включає стеатоз, стеатогепатит, фіброз і цироз печінки [5]. Відомо, що в пацієнтів із НАЖХП спостерігається значно вища частота серцево-судинних захворювань, ніж у хворих без НАЖХП, незалежно від наявності ожиріння та традиційних факторів ризику кардіоваскулярної патології [6]. До того ж показник серцево-судинної смертності за умов наявності стеатозу печінки збільшується в чотири рази, а в групі хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) значно переважає показник смертності від захворювань печінки, становлячи при цьому 36% проти 6,8% [7].

На сучасному етапі наукових досліджень значна увага спрямовується на вивчення спільних патогенетичних механізмів формування ІХС та НАЖХП із метою розробки комплексного та індивідуального підходу до лікування й профілактики такої коморбідної патології [8]. Упродовж останніх років перевагу віддають неінвазивним інструментальним і лабораторним методам, які дають можливість оцінити ступінь стеатозу та запалення печінки [9]. Існує ціла когорта серологічних маркерів, які дозволяють дати оцінку основним патофізіологічним процесам, що лежать в основі розвитку та прогресування НАЖХП [10]. Однак, на нашу думку, найбільш цікавими та недостатньо вивченими щодо ранньої діагностики НАЖХП є сироваткові рівні фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р та прозапальних цитокінів (ТНФ-альфа, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), високочутливий С-реактивний протеїн (вч-СРП)).

**Метою дослідження** було визначити діагностичну роль сироваткових маркерів стеатозу у взаємозв'язку з прозапальними цитокінами в прогресуванні НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

## Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 140 хворих (середній вік — 54,2±5,7 року) на стабільну ІХС ФК II-III, поєднану з НАЖХП, які перенесли гострий коронарний синдром більше ніж 3 місяці тому. Усіх пацієнтів було поділено залежно від величини індексу стеатозу печінки (ІСП), а саме: хворі з ІСП у межах 60-80 (n=76) та пацієнти з ІСП понад 80 (n=64). У кожній групі хворих додатково виділяли пацієнтів із неалкогольним жировим гепатозом (НАЖГ) і НАСГ. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, співставних за статтю та віком.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [11], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [12], Рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [13].

Діагноз стабільної ІХС верифікували за результатами електрокардіографії, коронарографії, наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда та/або втручань із

реваскуляризації міокарда відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 152 від 02.03.2016 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: стабільна ішемічна хвороба серця» [7], наказу Міністерства охорони здоров'я України № 164 від 03.03.2016 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST» [14], наказу Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» [15].

Усім пацієнтам було проведено стандартне фізикальне обстеження з визначенням антропометричних показників (зріст (см), маса тіла (кг), окружність талії (ОТ) (см), індекс маси тіла (ІМТ) (кг/м<sup>2</sup>)), електрокардіографію, коронарографію, ехокардіографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінку функціонального стану печінки, визначення сироваткового рівня фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р, ФНП-альфа, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), високочутливого С-реактивного протеїну (вч-СРП).

Ультразвукове дослідження печінки проводили на апараті Sonoline Elegra Ultrasound Imaging System (Siemens Medical Systems, Issaquah, США), software version 6, with a 3.5-MHz transducer за загальною визначеною методикою.

Дослідження ліпідного спектра крові проводили за стандартними лабораторними методами. Рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у плазмі крові визначали фотоколориметричним методом у модифікації Libermann – Burchard із використанням наборів реактивів «Вітал» (Росія). Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали розрахунковим методом за формулою Friedewald W.T.:  $ХС\ ЛПНЩ = ЗХ - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,2)$  [16].

Функціональний стан печінки оцінювали за активністю аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) у сироватці крові спектрофотометричними методами з використанням стандартних наборів.

ІСП обчислювали за формулою:  $ІСП = (e^{0,953 \times \log_e(TG)} [мг/дл] + 0,139 \times ІМТ [кг/м^2] + 0,718 \times \log_e(GTT) [Од/л] + 0,053 \times ОТ [см] - 15,745) \div (1 + e^{0,953 \times \log_e(TG)} [мг/дл] + 0,139 \times ІМТ [кг/м^2] + 0,718 \times \log_e(GTT) [Од/л] + 0,053 \times ОТ [см] - 15,745) \times 100 [17]$ .

Рівень фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р, ФНП-альфа, ІЛ-6, вч-СРП у сироватці крові визначали методами імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostic pasteur, Франція), набори фірми Human Sex-depend test, тести Elisa (Німеччина).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення — табличного процесора Microsoft Excel та пакета прикладних програм Statistica v. 10.0 StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Середні величини подані у вигляді ( $M \pm m$ ), де  $M$  — середнє значення показника,  $m$  — стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично достовірними, якщо значення  $p < 0,05$ . Наявність кореляційного взаємозв'язку визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції ( $r$ ) Spearman.

## Результати та обговорення

Аналіз деяких антропометричних і біохімічних показників в обстежених хворих виявив

**Таблиця 1**

Антропометричні та біохімічні показники у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки, залежно від величини індексу стеатозу печінки ( $M \pm m$ )

Показник, одиниці виміру	ІСП 60-80 (n=76)		ІСП >80 (n=64)	
	Хворі на НАЖГ (n=63)	Хворі на НАСГ (n=13)	Хворі на НАЖГ (n=26)	Хворі на НАСГ (n=38)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,34±0,32*	28,74±0,27	31,36±0,36 <sup>#</sup>	32,82±0,39 <sup>#</sup>
ОТ, см	86,84±0,88*	98,67±0,56	101,08±1,66 <sup>#</sup>	109,37±1,56 <sup>#</sup>
АсАТ, ммоль/л	0,46±0,03*	1,19±0,08	0,68±0,06**	2,93±0,12 <sup>#</sup>
АлАТ, ммоль/л	0,34±0,03*	1,09±0,05	0,59±0,03**	2,13±0,08 <sup>#</sup>
ГГТП, Од/л	50,63±0,67*	89,91±0,51	72,81±0,89**	152,84±1,37 <sup>#</sup>
ЗХ, ммоль/л	5,79±0,24*	7,52±0,36	7,27±0,32**	9,92±0,48 <sup>#</sup>
ТГ, ммоль/л	2,37±0,12*	3,22±0,16	3,31±0,18**	6,17±0,24 <sup>#</sup>
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,84±0,22*	4,68±0,26	4,56±0,24**	7,08±0,43 <sup>#</sup>
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,01±0,04*	0,84±0,03	0,83±0,03**	0,62±0,02 <sup>#</sup>
ІСП	66,67±0,37*	86,00±0,56	81,82±0,43**	105,78±1,72 <sup>#</sup>

Примітки:

\* — достовірність різниці порівняно з хворими на НАСГ у групі ( $p < 0,05$ );

<sup>#</sup> — достовірність різниці порівняно з хворими з ІСП 60-80 у відповідних підгрупах ( $p < 0,05$ ).

відмінності залежно не тільки від величини ІСП, але й варіанта перебігу НАЖХП (табл. 1). Встановлено, що 54,3% хворим на стабільну ІХС і НАЖХП був властивий ІСП у межах 60-80, із них 82,9% становили пацієнти з НАЖГ і 17,1% хворі з НАСГ. ІСП понад 80 мав місце в 45,7% обстежених хворих, серед яких 40,6% були з НАЖГ і 59,4% із НАСГ.

Аналіз антропометричних показників виявив наявність надмірної маси тіла чи ожиріння у всіх пацієнтів з ІСП понад 80 (рис.). Зокрема, якщо в групі хворих з ІСП 60-80 при НАСГ ІМТ був вищим на 13,4% порівняно з його значенням у пацієнтів із НАЖГ ( $p < 0,05$ ), то при ІСП >80 у хворих на НАСГ цей показник перевищував значення хворих на НАСГ з ІСП 60-80 на 14,2% відповідно ( $p < 0,05$ ). Подібні зміни спостерігали за величиною ОТ.

Прогресування стеатозу печінки зумовило характерні зміни її функціонального стану. Зокрема, у групі хворих з ІСП 60-80 та НАСГ рівні АсАТ, АлАТ і ГГТП були вищими у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ), 3,2 раза ( $p < 0,05$ ) та 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з відповідними показниками у хворих на НАЖГ. Натомість при ІСП >80 у хворих на НАСГ величина цих показників перевищувала їх рівень у пацієнтів із НАЖГ у 4,3 раза ( $p < 0,05$ ), 3,6 раза ( $p < 0,05$ ) та 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Показники ліпідного профілю крові були найвищими в групі хворих з ІСП >80 та НАСГ. Так, рівень ЗХ у хворих на НАСГ з ІСП >80 був вищим на 36,4% порівняно з пацієнтами з НАЖГ ( $p < 0,05$ ) і на 31,9% порівняно з хворими з НАСГ і ІСП 60-80 ( $p < 0,05$ ). Рівні ТГ та ХС ЛПНЩ були найвищими в пацієнтів із НАСГ та величиною ІСП >80, становлячи при цьому ( $6,17 \pm 0,24$ ) ммоль/л і ( $7,08 \pm 0,43$ ) ммоль/л, що перевищувало показники у хворих на НАЖГ на 86,4% ( $p < 0,05$ ) і 55,3% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Натомість ХС ЛПВЩ досягнув свого найнижчого значення при ІСП >80 в обстежених хворих із НАСГ, будучи нижчим на 25,3% порівняно з пацієнтами з НАЖГ ( $p < 0,05$ ) і на 26,2% порівняно з хворими на НАСГ і ІСП 60-80 ( $p < 0,05$ ).

Проведено оцінку рівнів показників стеатозу та прозапальних цитокінів залежно від величини ІСП у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП. Встановлено, що величина біомаркерів стеатозу — селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 — наростала в міру його прогресування (табл. 2). Зокрема, рівень селенопротеїну Р у хворих з ІСП 60-80 був більшим у 2,8 раза за його рівень у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Найбільшого значення селенопротеїн Р досягнув при рівні ІСП понад 80, будучи більшим

у 4,1 раза за величину в контролі ( $p < 0,05$ ) та в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з величиною при ІСП 60-80 відповідно.

Рівень цитокератину 18 М30 достовірно перевищував величину в контролі у всіх групах обстежених хворих. Зокрема, якщо при ІСП у межах 60-80 рівень цитокератину 18 М30 перевищував норму у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), то при ІСП понад 80 досягнув свого найбільшого значення, становлячи ( $479,6 \pm 3,32$ ) Од/л ( $p < 0,05$ ). До того ж величина цитокератину 18 М30 при ІСП понад 80 достовірно перевищувала не тільки показник у контролі, але й була вищою в 1,5 раза порівняно з його рівнем при ІСП 60-80 ( $p < 0,05$ ).

Подібні зміни спостерігали серед показників запалення, які достовірно наростали в міру прогресування стеатозу печінки (табл. 3). Зокрема, найбільш суттєві зміни були виявлені за величиною ФНП-альфа, який вже при ІСП у межах 60-80 перевищував значення контролю у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ), а при ІСП понад 80 був вищим у 1,5 раза відносно показника при ІСП 60-80 ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Виявлено, що сироватковий рівень ІЛ-6 поступово наростає відповідно до прогресування стеатозу печінки. Зокрема, якщо при ІСП 60-80 його величина збільшилась у 1,5 раза порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), то при ІСП понад 80 була вищою в 3,6 раза порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ) та в 1,4 раза порівняно з показником при ІСП 60-80 ( $p < 0,05$ ) відповідно. У свою чергу, вч-СРП достовірно перевищував рівень контролю в 4,8 раза при ІСП 60-80 ( $p < 0,05$ ) та у 8,4 раза при ІСП понад 80 ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Кореляційний аналіз виявив наявність прямих кореляційних взаємозв'язків між сироватковими рівнями цитокератину 18 М30 та селенопротеїну Р ( $r = 0,634$ ,  $p = 0,0005$ ); рівнем цитокератину 18 М30 та ФНП-альфа ( $r = 0,573$ ,  $p < 0,001$ ); рівнем цитокератину 18 М30 та ІЛ-6 ( $r = 0,472$ ,  $p < 0,001$ ); рівнем селенопротеїну Р та вч-СРП ( $r = 0,647$ ,  $p < 0,001$ ), що свідчить про патогенетичну роль апоптозу, стеатозу та запалення в розвитку й прогресуванні НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

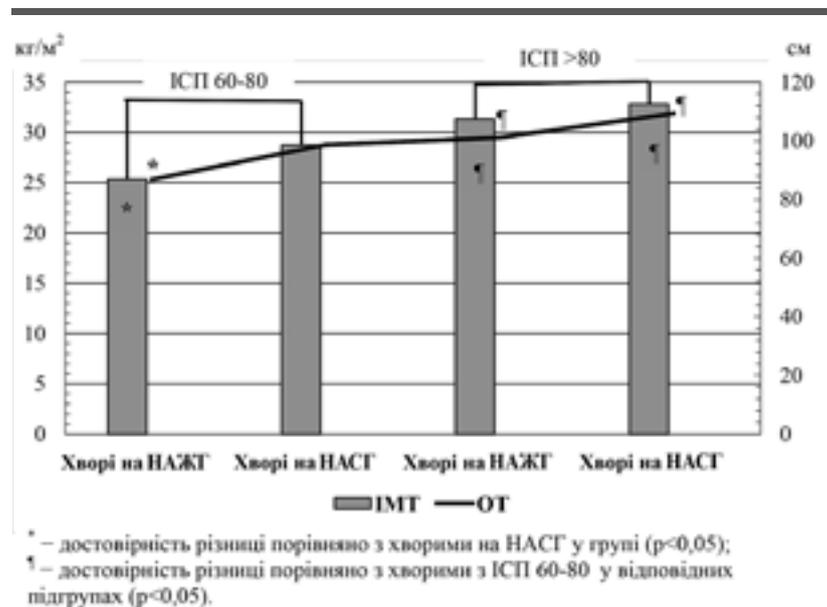
## Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Встановлений відповідний відсотковий розподіл хворих на стабільну ІХС, поєднану

## Рисунок

Антропометричні показники у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки, залежно від величини індексу стеатозу печінки



## Таблиця 2

Рівень біомаркерів стеатозу при поєднаному перебігу стабільної ішемічної хвороби серця та неалкогольної жирової хвороби печінки залежно від величини індексу стеатозу печінки ( $M \pm m$ )

Показник, одиниці виміру	Селенопротеїн Р, нг/мл	Цитокератин 18 М30, Од/л
Контрольна група (n=20)	1,06±0,02	145,2±3,56
ІСП у межах 60-80 (n=76)	2,93±0,09*	329,7±4,12*
ІСП понад 80 (n=64)	4,35±0,12**	479,6±3,32**

Примітки:

\* — достовірність різниці порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ );

\*\* — достовірність різниці порівняно з хворими з ІСП у межах 60-80 ( $p < 0,05$ ).

## Таблиця 3

Рівень прозапальних цитокінів при поєднаному перебігу стабільної ішемічної хвороби серця та неалкогольної жирової хвороби печінки залежно від ступеня стеатозу печінки ( $M \pm m$ )

Показник, одиниці виміру	ФНП-альфа, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	вч-СРП, мг/л
Контрольна група (n=20)	2,34±0,08	1,34±0,02	0,45±0,01
ІСП у межах 60-80 (n=76)	6,68±0,17*	3,25±0,02*	2,24±0,07*
ІСП понад 80 (n=64)	9,57±0,23**	4,87±0,03**	3,78±0,06**

Примітки:

\* — достовірність різниці порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ );

\*\* — достовірність різниці порівняно з хворими з ІСП у межах 60-80 ( $p < 0,05$ ).

з НАЖХП за величиною ІСП, свідчить про вагому участь жирової інфільтрації печінки в прогресуванні НАЖХП, що в сукупності

- впливає на перебіг коморбідної стабільної ІХС.
2. Виявлена динаміка наростання сироваткових рівнів селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 із прогресуванням стеатозу печінки є свідченням участі стеатозу та апоптозу гепатоцитів у розвитку НАЖХП, а самі біомаркери можуть розглядатись як альтернатива неінвазивної діагностики НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.
  3. Наростання рівня прозапальних цитокінів залежно від ступеня стеатозу є доказом безпосередньої участі печінки в активації системного запалення у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП, що, безумовно, впливає на формування серцево-судинного ризику в цієї категорії хворих.
  4. Позитивна кореляція селенопротеїну Р та цитокератину 18 М30 із прозапальними цитокінами вказує на їх безпосередню участь у прогресуванні НАЖХП в умовах активації системного запалення у хворих на стабільну ІХС, що створює передумови для більш точної ранньої діагностики та прогнозування перебігу коморбідної патології.

## Список використаної літератури

1. Горбась І.М. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку // Львівський клінічний вісник. — 2013. — № 3. — С. 45-8.
2. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart diseases and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. — 2013. — Vol. 127. — P. 245-57.
3. Коваленко В.М., Дорогой А.П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні // *Укр. кардіол. ж.* — 2013. — № 3. — С. 5-14.
4. World Gastroenterology Organization. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2012. [Internet]. <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>
5. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 55. — P. 2005-23.
6. Adams Leon A., Quentin M. Anstee. A Fatty Liver May Result in a Broken Heart // *J. of Hepatology*. — 2016. — Vol. 65 (1). — P. 14-6.
7. Кравченко В.В., Соколов Ю.М., Талаєва Т.В. Уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця». Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року [Internet]. [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20150716\\_1dod.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf)
8. Francque S.M., van der Graaff D., Kwanten W.J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications // *J. of Hepatology*. — 2016. — Vol. 65. — P. 425-43.
9. Бочар О.М. Оцінка стану жирової інфільтрації печінки у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ожирінням // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. — 2014. — № 2. — С. 64-8.
10. Вакалюк І.І. Прогнозування перебігу коморбідної патології у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки. Матеріали науково-практичної конференції молодих учених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодні і майбутнє» (Харків, 19 травня, 2017 р.).
11. Хобзей М.К., Харченко Н.В., Ліщишина О.М. та ін. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит». Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року [Internet]. [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20141106\\_0826\\_dod\\_ukr\\_nsg.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf)
12. Харченко Н.В., Ліщишина О.М., Анохіна Г.А. та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [Internet]. [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod\\_akn\\_dn\\_20140616\\_2.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf)
13. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. of Hepatology*. — 2016. — Vol. 64 (6). — P. 1388-1402.
14. Кравченко В.В., Соколов Ю.М., Талаєва Т.В. та ін. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST. Наказ МОЗ України № 164 від 03.03.2016 року [Internet]. [http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2016/03/%D0%A3%D0%9A%D0%9F%D0%9C%D0%94\\_NSTEMI\\_04.03.16.pdf](http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2016/03/%D0%A3%D0%9A%D0%9F%D0%9C%D0%94_NSTEMI_04.03.16.pdf)
15. Хобзей М.К., Сіренко Ю.М., Степаненко А.В. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром з елевачією сегмента ST. Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 року [Internet]. [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_455\\_GKS/2014\\_455%20YKPMO\\_GKS.pdfBiophysics](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455%20YKPMO_GKS.pdfBiophysics)
16. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* — 1972. — Vol. 18. — P. 499-502.
17. Xiaolin H., Min X., Ying C. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese // *Medicine*. — 2015. — Vol. 94 (40). — P. e1682. doi: 10.1097/MD.0000000000001682.