

**МАРКЕРИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ***Н.С. Михайловська, Л.Є. Мінняйленко, Л.Н. Сергєєва, Т.В. Олійник*

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

**Ключові слова:***ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, адипонектин, резистин, асиметричний диметиларгінин.**Буковинський медичний вісник. Т.22, № 2 (86). С. 47-54.***DOI:***10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.32***E-mail:***luba89@gmail.com***Мета роботи** — визначити прогностичну цінність маркерів інсулінорезистентності, адипоцитокінового профілю, ендотеліальної дисфункції та системного запалення щодо неінвазивної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).**Матеріал і методи.** З метою визначення маркерів ранньої діагностики стеатозу печінки у хворих на ІХС обстежено 120 осіб віком 60,0 (55,0; 64,0) років, з яких 1-ша група — 60 хворих на ІХС з супутньою НАЖХП; 2-га група — 60 хворих на ІХС без НАЖХП.**Результати.** У хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, порівняно з пацієнтами без структурно-функціональної патології печінки, встановлено значне ( $p < 0,05$ ) зменшення рівня адипонектину в 1,47 раза, співвідношення адипонектин/резистин — в 1,49 раза, збільшення індексу НОМА — в 1,93 раза, резистину на — 14%, ADMA — на 21% та СРБ — у 2,81 раза порівняно з хворими на ІХС без патології печінки. Виявлено кореляційний взаємозв'язок показників функціонального стану печінки з означеними нейрогуморальними порушеннями. За даними ROC-аналізу, оптимальний баланс чутливості та специфічності щодо діагностики НАЖХП у хворих на ІХС мали індекс НОМА, ADMA та співвідношення адипонектин/резистин.**Висновки.** Хворим на ішемічну хворобу серця, що проходить на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки, притаманні більш виражені прояви інсулінорезистентності, дисбаланс адипоцитокінів та ендотеліальна дисфункція. Індекс НОМА  $> 3,26$  од., рівень ADMA  $> 0,6$  мкмоль/л та співвідношення адипонектин/резистин  $> 1,23$  є найбільш чутливими маркерами, що асоціюються з наявністю стеатозу печінки.**Ключевые слова:***ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, адипонектин, резистин, асимметричный диметиларгинин.**Буковинский медицинский вестник. Т.22, № 2 (86). С. 47-54.***МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА***Н.С. Михайловская, Л.Е. Мінняйленко, Л.Н. Сергєєва, Т.В. Олійник***Цель работы** — определить прогностическую ценность маркеров инсулинорезистентности, адипоцитокінового профиля, эндотелиальной дисфункции и системного воспаления для неинвазивной диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).**Материал и методы.** С целью определения маркеров ранней диагностики стеатоза печени у больных ИБС обследовано 120 пациентов в возрасте 60,0 (55,0; 64,0) лет, из которых 1-я группа — 60 больных ИБС с сопутствующей НАЖБП; 2-я группа — 60 больных ИБС без НАЖБП.**Результаты.** У больных ИБС, коморбидной с НАЖБП, по сравнению с пациентами без структурно-функциональной патологии печени, установлено значительное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня адипонектина в 1,47 раза, соотношения адипонектин / резистин — в 1,49 раза, увеличение индекса НОМА — в 1,93 раза, резистина — на 14%, ADMA — на 21% и СРБ — в 2,81 раза по сравнению с больными ИБС без патологии печени.

## Оригінальні дослідження

Виявлена кореляційна взаємозв'язь показателів функціонального стану печінки з даними нейрогуморальними порушеннями. По даним ROC-аналіза оптимальний баланс чутливості і специфічності для діагностики НАЖБП у больових ІБС мали індекс НОМА, ADMA і співвідношення адипонектин/резистин.

**Висновки.** Больовим ішемічною захворюванням серця, протікаючою на фоні неалкогольної жирової захворювання печінки, присути більш виражені прояви інсулінорезистентності, дисбаланс адіпоцитокінів і ендотеліальна дисфункція. Індекс НОМА > 3,26 од., рівень ADMA > 0,6 мкмоль/л і співвідношення адипонектин/резистин > 1,23 являються найбільш чутливими маркерами, котрі асоціюються з наявністю стеатозу печінки.

**Key words:** coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, adiponectin, resistin, asymmetric dimethylarginine.

Bukovinian Medical Herald. V.22, № 2 (86). P. 47-54.

### IMARKERS OF EARLY DIAGNOSTICS OF LIVER STEATOSIS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

N.S. Mykhailovska, L.E. Miniailenko, L.N. Serheieva, T.V. Oliinyk

**Objective** — to determine the prognostic value of insulin resistance markers, adipocytokine profile, endothelial dysfunction and systemic inflammation for noninvasive diagnosis of NAFLD in CHD patients.

**Material and methods.** In order to identify markers of early diagnosis of hepatic steatosis in patients with coronary heart disease 120 patients aged 60.0 (55.0; 64.0) years were examined, including 1 group of 60 patients with CHD combined with NAFLD and group 2 consisting of 60 patients with CHD without NAFLD.

**Results.** In patients with CHD, comorbid with NAFLD, in comparison with patients without structural and functional pathology of the liver a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the level of adiponectin by 1.47 times was found, the adiponectin/resistin ratio by 1.49 times, an increase in the HOMA index by 1.93 times, resistin by 14%, ADMA by 21% and CRP by 2.81 times compared with patients with CHD without liver pathology. We established a correlative interrelations of the liver functional status indicators with the revealed neurohumoral disturbances. According to the ROC analysis, the optimal balance of sensitivity and specificity for the diagnosis of NAFLD in patients with CHD had index HOMA, ADMA and the adiponectin / resistin ratio.

**Conclusions.** Patients with coronary heart disease, which occurs against the background of NAFLD, have more pronounced manifestations of insulin resistance, imbalance of adipocytokines and endothelial dysfunction. The HOMA index > 3.26 units, the ADMA level > 0.6  $\mu\text{mol} / \text{L}$  and the adiponectin / resistin ratio of 1.23 are the most sensitive markers that are associated with the presence of liver steatosis.

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає перше місце у структурі захворюваності та смертності населення і є важливою медико-соціальною проблемою [1]. На сьогодні актуальним є виявлення спільних патогенетичних механізмів ІХС і супутніх захворювань внутрішніх органів з метою вироблення комплексного та індивідуалізованого підходу до діагностики та лікування коморбідної патології [2].

Поряд із ІХС важливою медико-соціальною проблемою є патологія гепатобіліарного тракту, насамперед неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [3]. У розвинених країнах на НАЖХП страждає від

20 до 40% населення, а серед захворювань печінки НАЖХП посідає провідне місце, причому є більш поширеною серед пацієнтів із супутніми ожирінням та діабетом [4]. Як потенційні механізми, які призводять до взаємного прогресування ІХС і НАЖХП розглядаються інсулінорезистентність, системне запалення, дисбаланс адіпоцитокінів, ендотеліальна дисфункція, які здійснюють несприятливий синергічний вплив на перебіг обох захворювань [5].

Сучасна діагностика НАЖХП базується на визначенні усього спектра цієї патології — простого стеатозу, стеатогепатиту, наявності різних ступенів фіброзу

та цирозу. Найбільш поширеним методом візуалізації, що використовується для діагностики НАЖХП, є ультрасонографія, проте чутливість методу коливається від 60 до 94% та залежить від ступеня стеатозу [6]. Золотим стандартом діагностики НАЖХП є біопсія печінки, однак ця процедура є інвазивною і часто асоціюється з ризиком розвитку ускладнень [7]. Клінічні, біохімічні та візуалізаційні методи дослідження не можуть з упевненістю розрізнити неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) від стеатозу печінки [8].

Тому одним із перспективних напрямків сучасної внутрішньої медицини є пошук нових біологічних маркерів, які б мали незалежне значення щодо діагностики НАЖХП у пацієнтів зі стабільними формами ІХС [9]. Серед них особлива увага приділяється гормонам жирової тканини адипонектину, що має антидіабетичну, антиатерогенну і протизапальну дію [10], а також резистину, який асоціюється з активацією системного запалення та інсулінорезистентністю [11].

В останні роки велика увага дослідників приділяється ендотеліальній дисфункції у патогенезі як окремо ІХС та НАЖХП, так і в разі їх поєднання [12]. Одним із сучасних маркерів дисфункції ендотелію є асиметричний диметиларгінін (ADMA) — ендогенний інгібітор ферменту NO-синтетази, що каталізує перетворення L-аргініну в окис азоту. Роль ADMA у розвитку ендотеліальної дисфункції і атеросклерозу безперечна, поряд із цим встановлено наявність зв'язку між ADMA та розвитком НАЖХП [13, 14].

Для поліпшення діагностичної цінності різних лабораторних тестів були розроблені спеціальні панелі з комбінації декількох маркерів, які можна використовувати для діагностики НАЖХП [15], однак не існує діагностичних моделей, спрямованих на ранню діагностику стеатозу печінки саме у хворих на ІХС з урахуванням особливостей її коморбідного перебігу.

**Мета роботи.** Визначити прогностичну цінність маркерів інсулінорезистентності, адипоцитокінового профілю, ендотеліальної дисфункції та системного запалення щодо неінвазивної діагностики НАЖХП у хворих на ІХС.

**Матеріал і методи.** До поперечного дослідження в паралельних групах залучено 120 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу віком 60,0 (55,0; 64,0) років, що були розподілені на дві групи: 1-ша група (основна) — 60 хворих на ІХС з супутньою НАЖХП; 2-га група (порівняння) — 60 хворих на ІХС без НАЖХП. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб віком — 59,0 (58,0; 66,0) років зіставні за віком, статтю та характером супутніх захворювань.

При включенні хворих у дослідження використовувалися такі критерії: верифікована (документована) ІХС: стабільна стенокардія напруження II-III функціонального класу; наявність НАЖХП: стеатозу або стеатогепатиту; письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослі-

дження: алкогольна хвороба та цироз печінки, аутоімунні, вірусні гепатити; серцева недостатність III-IV функціонального класу за NYHA; гострий інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія; клапанні вади серця; коматозні стани будь-якої етіології; бронхіальна астма або ХОЗЛ; гострі інфекційні захворювання; гіпотиреоз; тяжкі соматичні захворювання у період загострення і в стадії декомпенсації; наявність онкологічних, психічних захворювань.

Дизайн дослідження погоджений із Комітетом з питань біоетики ЗДМУ, та відповідає всім вимогам морально-етичних норм відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінкської декларації (1964), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України.

Діагноз ІХС і функціонального класу стабільної стенокардії ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень згідно з Національними стандартами (Накази МОЗ України від 03.07.2006 № 436, від 02.03.2016 № 152 зі змінами від 23.09.2016 № 994). Діагноз НАЖХП встановлювався відповідно до критеріїв World Gastroenterology Organization Global Guidelines (2012 р.), адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014р.) та уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (2014 р.) після виключення іншої етіології ураження печінки. За даними морфофункціонального дослідження печінки у 45 (75%) хворих виявлений стеатоз S2-S3 стадії, у 15 (25%) — стеатогепатит (НАСГ) мінімального ступеня активності. Фіброз печінки відповідав стадії F0-F2 за шкалою METAVIR.

Проводили комплексне клінічне обстеження хворих згідно із загальноприйнятими стандартами. Визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові виконувалося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор — д.мед.н., професор А. В. Абрамов) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (Італія). Рівень інсуліну у сироватці крові досліджували за допомогою набору реактивів виробництва фірми «Monobind» (USA); асиметричного диметиларгініну — фірми «Immundiagnostik» (Germany); адипонектину і резистину — фірми «Mediagnost» (Germany); СРБ — фірми «Biomera» (USA) згідно з інструкціями, що додавались до набору. Активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і лужної фосфатази (ЛФ) досліджували за стандартними методиками. Індекс НОМА розраховували за загальноприйнятою формулою.

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням пакета ліцензійної програми "Statistica 6.0 for Windows" (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних

## Оригінальні дослідження

показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних і залежних вибірок. При розподілі, який відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального). Для оцінки діагностичної значущості застосовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic) за допомогою побудови характеристичних кривих залежності чутливості і специфічності досліджуваних ознак і розрахунком площі під робочою характеристичною кривою (AUC). Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.**

У хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, встановлено достовірне збільшення маркерів холестатичного синдрому (ЛФ у 1,35 раза та ГГТ в 1,30 раза), тенденцію до збільшення рівня АЛТ і тимолової проби порівняно з хворими на ІХС без патології печінки. При цьому у хворих на ІХС із НАСГ рівень АЛТ на 39%, АСТ на 38% вище порівняно з хворими на ІХС зі стеатозом печінки. За іншими параметрами функціонального стану печінки суттєвої різниці між групами не виявлено.

Рівні маркерів інсулінорезистентності, адипоцитокінового профілю, ендотеліальної дисфункції та системного запалення у хворих на ІХС залежно від наявності НАЖХП представлені у таблиці 1.

Встановлено, що хворим на ІХС, коморбідною НАЖХП, властиві більш виражені прояви інсулінорезистентності. Так, індекс НОМА у пацієнтів основної групи був збільшений у 5 разів порівняно зі здоровими

Таблиця 1

**Зміни маркерів інсулінорезистентності, адипоцитокінового профілю, ендотеліальної дисфункції та системного запалення у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки, Me (Q25; Q75)**

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=30)	1-ша група ІХС та НАЖХП (n=60)	2-га група ІХС (n=60)
Індекс НОМА	0,69 (0,61; 0,98)	3,36 (1,52; 5,45)*#	1,74 (0,65; 1,78)
Адипонектин, мкг/мл	14,05 (13,20; 15,70)	5,87 (3,01; 8,12)*#	8,67 (5,44; 11,18)
Резистин, нг/мл	6,10 (5,28; 7,35)	8,79 (6,23; 14,95)*#	7,56 (6,12; 9,36)
Співвідношення адипонектин/ резистин	4,50 (2,72; 6,79)	0,92 (0,40; 1,20)*#	1,37 (0,88; 5,19)
СРБ, мг/л	0,6 (0,4; 0,8)	5,3 (3,9; 7,9)*#	1,9 (1,5; 2,5)*
ADMA, мкмоль/л	0,50 (0,44; 0,53)	0,86 (0,84; 0,96)*#	0,71 (0,63; 0,76)*
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з хворими на ІХС ( $p < 0,05$ ).			

особами, та в 1,93 раза порівняно з хворими на ІХС ( $p < 0,05$ ). Сироватковий рівень адипонектину у хворих на ІХС із НАЖХП був у 2,39 раза нижчим, ніж у здорових осіб ( $p < 0,05$ ) та в 1,47 раза, ніж у групі порівняння, у той час як рівень резистину був вище на 30%, ніж у групі контролю та на 14%, ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). При цьому хворі на ІХС без НАЖХП за рівнями адипонектину та резистину суттєво не відрізнялись від здорових осіб. У пацієнтів основної групи спостерігалось суттєве зменшення

співвідношення адипоцитокінів: показник адипонектин/резистин був у 4,89 раза менше порівняно зі здоровими особами та 1,49 раза порівняно з хворими на ІХС без патології печінки та ( $p < 0,05$ ). Виявлено, що у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП сироватковий рівень ADMA був на 42% вище, ніж у здорових осіб, та на 21% порівняно з групою хворих на ізольовану ІХС ( $p < 0,05$ ); за рівнем СРБ хворі основної групи переважали групу контролю у 8,9 раза та групу порівняння у 2,81 раза ( $p < 0,05$ ).

Поряд із цим, у пацієнтів із НАСГ активність системного запалення та ступінь інсулінорезистентності були вірогідно більшими порівняно з хворими зі стеатозом печінки (рис. 1), що підтверджується підвищенням концентрації СРБ на 44% ( $p < 0,05$ ) та індексу НОМА на 25% ( $p < 0,05$ ).

Отже, у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, спостерігається дисбаланс адипоцитокінів: зменшення концентрації адипонектину, збільшення рівня резистину та зменшення співвідношення адипонектин до резистину порівняно з контрольною групою та з хворими на ІХС без патології печінки. Достовірне зростання сироваткового рівня асиметричного диметиларгініну та СРБ у пацієнтів основної групи свідчить про наявність дисфункції ендотелію на тлі

активації системного запалення і може вказувати на патогенетичне значення цих маркерів у розвитку та прогресуванні ІХС на тлі НАЖХП. Виявлені кореляції між рівнем СРБ та АЛТ ( $r = +0,51$ ;  $p < 0,05$ ), адипонектину та ГГТ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), резистину та ЛФ ( $r = +0,48$ ;  $p < 0,05$ ), ADMA та ЛФ ( $r = +0,63$ ;  $p < 0,05$ ) відображають взаємозв'язок функціонального стану печінки з нейрогуморальними порушеннями.

За допомогою проведеного ROC-аналізу визначено оптимальні точки розподілу біомаркерів щодо діагностики стеатозу печінки у хворих на ІХС (табл. 2).

Як видно з таблиці, усі показники, окрім СРБ, мали площу під кривою більше 0,8, що свідчить про цінність обраних біомаркерів (високу якість моделі), однак найбільш високу чутливість, оптимальне спів-

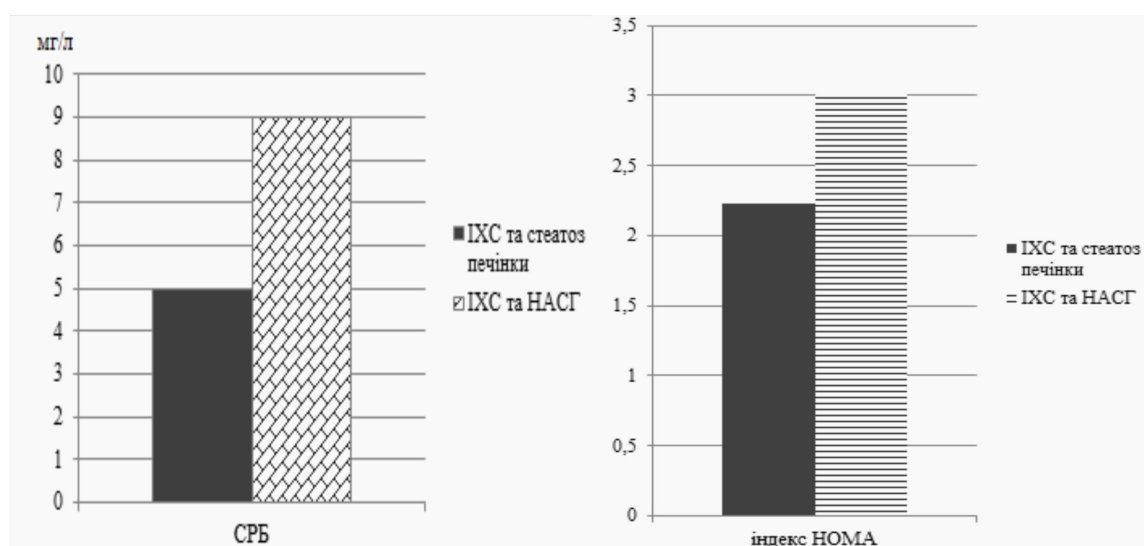


Рис. 1. Рівень СРБ та індекс НОМА у хворих на ішемічну хворобу серця та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від активності запального процесу у печінці

Таблиця 2

Прогностична цінність нейрогуморальних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця щодо наявності неалкогольної жирової хвороби печінки за результатами ROC-аналізу

Показник, одиниці виміру	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	Чутливість, %	Специфічність, %	p
Індекс НОМА	>3,26	0,951	81,7	87,5	<0,001
ADMA, мкмоль/л	>0,6	0,903	88,9	84,6	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	<6,23	0,879	71,4	85,0	<0,001
Резистин, нг/мл	>5,25	0,865	75,0	83,3	<0,001
Співвідношення адипонектин/резистин	<1,23	0,846	85,7	70,0	<0,001
СРБ, мг/л	>5	0,781	71,4	70,0	<0,001

## Оригінальні дослідження

відношення чутливості та специфічності мали такі показники: ADMA (Se=88,9; Sp=84,6; AUC=0,903), індекс НОМА (Se=81,7; Sp=87,5; AUC=0,913), співвідношення адипонектин/резистин (Se=85,7; Sp=70,0; AUC=0,846). Дещо меншу чутливість з досить високою специфічністю мали адипонектин (Se=71,4; Sp=85,0; AUC=0,879), резистин (Se=75,0; Sp=83,3; AUC=0,865).

Отже, на підставі проведеного ROC-аналізу доведено, що індекс НОМА >3,26 од., рівень ADMA >0,6 мкмоль/л та співвідношення адипонектин/резистин >1,23 є найбільш чутливими маркерами, що асоціюються з наявністю стеатозу печінки, і можуть бути використаними для ранньої діагностики НАЖХП у хворих на ІХС.

Отримані дані збігаються з результатами міжнародних і вітчизняних учених. Так, Біловол О. М. зі співавт. (2017) встановили, що із поглибленням метаболических порушень у печінці знижується експресія адипонектину, який може розглядатися як ранній маркер прогресування запальних та фібротичних змін у печінці [16]. За даними М. Shimada et al. [17], рівень адипонектину в сироватці крові значно нижчий у пацієнтів із ранніми стадіями НАСГ, ніж при простому НАСП. Для розмежування цих стадій для адипонектину авторами визначено порогове значення на рівні  $\leq 4,0$  мкг/мл (AUC — 0,765, чутливість — 68%, специфічність — 79%). Однак більш високі показники чутливості та специфічності щодо діагностики НАСГ продемонструвала комбінація сироваткового рівня адипонектину та індексу НОМА-IR (порогове значення  $\geq 3,0$ ) (чутливість 94% і специфічність 74%). У дослідженні, проведеному О. В. Колесниковою [18], встановлена наявність зв'язку концентрації резистину з активністю медіаторів запалення та неінвазивними маркерами фіброзу печінки, що, на думку автора, свідчить про патогенетичну роль резистину в розвитку і прогресуванні НАЖХП, а його рівень має предикторну цінність і може бути рекомендованим як простий біомаркер у діагностиці НАЖХП [18]. Ряд досліджень також свідчить про взаємозв'язок маркерів ендотеліальної дисфункції з тяжкістю ураження печінки та змінами її функціонального стану [19].

Отже, проведене дослідження встановило клініко-патогенетичну роль інсулінорезистентності, адипоцитокінового дисбалансу та ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП.

**Висновки**

1. У хворих на ішемічну хворобу серця із неалкогольною жировою хворобою печінки, порівняно з хворими на ішемічну хворобу серця без патології печінки, виявлено збільшення сироваткового рівня індексу НОМА (у 1,93 раза), резистину (на 14%), ADMA (на 21%), СРБ (у 2,81 раза), зменшення концентрації адипонектину (у 1,47 раза) та співвідношення адипонектин/резистин (в 1,49 раза), що свідчить про

наявність при коморбідній патології дисбалансу адипоцитокінового профілю, більш виражених проявів ендотеліальної дисфункції та системного запального процесу.

2. На підставі проведеного ROC-аналізу доведено, що індекс НОМА >3,26 од., рівень ADMA >0,6 мкмоль/л та співвідношення адипонектин/резистин >1,23 є маркерами, що асоціюються з наявністю стеатозу печінки у хворих на ішемічну хворобу серця.

**Перспективи подальших досліджень.** Пошук та вдосконалення алгоритмів діагностики та лікування НАЖХП у хворих на ІХС залежно від виявлених нейрогуморальних порушень та рівнів біомаркерів є перспективним напрямком наших подальших наукових досліджень.

**Список літератури**

1. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стрес і хвороби системи кровообігу. Київ; 2015: 355 с.
2. Сумин АН, Корок ЕВ, Щеглова АВ, Барбараш ОЛ. Коморбідність у больних ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13(5): 622-9.
3. Barros F, Setubal S, Martinho JM, Ferraz L, Gaudêncio A. Correlation of non-alcoholic fatty liver disease and features of metabolic syndrome in morbidly obese patients in the preoperative assessment for bariatric surgery. Arq Bras Cir Dig. 2016; 29(4): 263.
4. Динник Н. В. Неалкогольна жирова хвороба печінки: можливості неінвазивної діагностики. Практикуючий лікар. 2015; 3: 36-40.
5. Степанов ЮМ, Абатуров ОС, Завгородня НЮ, Скирда ЮО. Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (I частина). Гастроентерологія. 2015; 2: 99-107.
6. Степанов ЮМ, Недзвецька НВ, Ягмур ВБ. Неінвазивна діагностика фіброзу печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки. Гастроентерологія. 2017; 3: 188-95.
7. Свінціцький АС, Соловійова ГА, Динник НВ, Богомаз ВМ, Бака ОМ. Застосування неінвазивних методів верифікації стеатозу та фіброзу печінки для вдосконалення діагностичного алгоритму у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки. Львівський клінічний вісник. 2016; 1: 58-64.
8. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver International. 2014; 35(5):1566-73.
9. Корнеева ОН. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016; 12(4): 424-9.
10. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. International Journal of Molecular Sciences. 2017; 18(12): 1321.
11. Бабак ОЯ. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени. Сучасна гастроентерологія. 2010; 4 (54): 8-16.
12. Тирикова ОЕ, Козлова НМ, Елисеєв СМ, Гумеров РР. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Сибирский медицинский журнал. 2015; 1: 30-36.
13. Dogru T, Genc H, Tapan S, Ercin C, Ors F, Aslan F, et al.

- Elevated asymmetric dimethylarginine in plasma: An early marker for endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease?. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;96(1): 47-52.
14. Mykhailovska NS, Miniailenko LE. Vascular endothelium state, clinical and metabolic features of patients with coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease. *Патологія*. 2017; 1: 62-7.
  15. Кобиляк НМ, Динник НВ, Кириєнко ДВ. Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Медична газета «Здоров'я України»*. 2015; 22 (371): 74.
  16. Біловол ОМ, Боброннікова ЛР. Алгоритм діагностики та маркери фіброзу печінки при поєднаному перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та цукрового діабету 2-го типу. *Методичні рекомендації*. Міністерство охорони здоров'я України. Київ; 2017. 18 с.
  17. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, et al. Usefulness of a Combined Evaluation of the Serum Adiponectin Level, HOMA-IR, and Serum Type IV Collagen 7S Level to Predict the Early Stage of Nonalcoholic Steatohepatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007; 102(9): 1931-8.
  18. Колесникова ОВ. Влияние резистина на течение неалкогольной жировой болезни печени. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011; 3: 78-82.
  19. Динник ОБ, Стаднюк ЛА, Мостовий СС, Мишанич ОМ. Показники дисфункції ендотелію та стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з дифузними захворюваннями печінки. *Укр. кардіол. журн*. 2008; 6: 66-74.
- References**
1. Kovalenko VM, Kornatskiy VM. Stres i khvoroby systemy krovoobihu [Stress and cardiovascular diseases]. Kyiv; 2015. 355 s. (in Ukrainian).
  2. Sumin AN, Korok EV, Shcheglova AV, Barbarash OL. Komorbidnost' u bol'nykh ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa: gendernye osobennosti [Comorbidity in patients with coronary heart disease: gender-specific]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017; 13(5): 622-9. (in Russian).
  3. Barros F, Setubal S, Martinho JM, Ferraz L, Gaudêncio A. Correlation of non-alcoholic fatty liver disease and features of metabolic syndrome in morbidly obese patients in the preoperative assessment for bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig*. 2016; 29(4): 263.
  4. Dynnyk NV. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky: mozlyvosti neinvazyvnoi diahnostryky. [Nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive diagnosis possibilities]. *Praktykuiuchy likar*. 2015; 3:36-40. (in Ukrainian).
  5. Stepanov YuM, Abaturov OYe, Zavhorodnia NYu, Skyrda IYu. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky v ditei: suchasnyi pohliad na mozlyvosti diahnostryky ta likuvannya (I chastyina) [Nonalcoholic fatty liver disease in children: current view of the possibilities for diagnosis and treatment (I part)]. *Hastroenterolohiia*. 2015; 2: 99-107. (in Ukrainian).
  6. Stepanov YuM, Nedzvetska NV, Yahmur VB. Neinvazyvna diahnostryka fibrozu pechinky u khvorykh iz nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *Hastroenterolohiia*. 2017;3:188-95. (in Ukrainian).
  7. Svintsitskiy AS, Soloviova HA, Dynnyk NV, Bohomaz VM, Baka OM. Zastosuvannya neinvazyvnykh metodiv verryfikatsii steatozu ta fibrozu pechinky dlia vdoskonalennia diagnostychnoho algorytmu u khvorykh iz nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Application of non-invasive methods of verification of steatosis and liver fibrosis for improvement of diagnostic algorithm in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *Lvivskiy klinichnyi visnyk*. 2016;1: 58-64. (in Ukrainian).
  8. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2014; 35(5):1566-73.
  9. Korneeva ON. Kontinuum nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni: ot steatoza pecheni do serdechno-sosudistogo riska [Non-alcoholic fatty liver disease continuum: from liver steatosis to cardiovascular risk]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2016; 12(4):424-9. (in Russian).
  10. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(12): 1321.
  11. Babak OYa. Prichyny i metabolicheskie posledstviya nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Causes and metabolic consequences of non-alcoholic fatty liver disease]. *Suchasna haastroenterolohiia*. 2010;4 (54): 8-16. (in Russian).
  12. Tirikova OE, Kozlova NM, Eliseev SM, Gumerov RR. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni i ee rol' v razvitiu serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Nonalcoholic fatty liver disease and its role in the development of cardiovascular diseases]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;1: 30-6. (in Russian).
  13. Dogru T, Genc H, Tapan S, Ercin C, Ors F, Aslan F, et al. Elevated asymmetric dimethylarginine in plasma: An early marker for endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease?. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;96(1): 47-52.
  14. Mykhailovska NS, Miniailenko LE. Vascular endothelium state, clinical and metabolic features of patients with coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease. *Patolohiia*. 2017; 1: 62-7.
  15. Kobyljak NM, Dynnyk NV, Kyriienko DV. Suchasni pidkhody do diahnostryky ta skryninhu metabolichnykh porushen u khvorykh z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Current approaches to diagnosis and screening of metabolic disorders in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *Medychna hazeta «Zdorov'ia Ukrainy»*. 2015; 22 (371): 74. (in Ukrainian).
  16. Bilovol OM, Bobronnikova LR. Alhorytm diahnostryky ta markery fibrozu pechinky pry poiednanomu perebihu nealkoholnoi zhyrovoi khvoroby pechinky ta tsukrovoho diabetu 2-ho typu [Diagnostic algorithm and markers of liver fibrosis with a combined course of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes]. Kyiv; 2017. 18 s. (in Ukrainian).
  17. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, et al. Usefulness of a Combined Evaluation of the Serum Adiponectin Level, HOMA-IR, and Serum Type IV Collagen 7S Level to Predict the Early Stage of Nonalcoholic Steatohepatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007; 102(9): 1931-8.
  18. Kolesnikova OV. Vliyanie rezistina na techenie nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Influence of resistin on the course of non-alcoholic fatty liver disease]. *Visnik problem biologii i meditsini*. 2011; 3: 78-82. (in Russian).
  19. Dynnyk OB, Stadniuk LA, Mostovyi SYe, Myshanych OM. Pokaznyky dysfunktsii endoteliu ta stan vnutrishnosertsevoi hemodynamiky u khvorykh z dyfuznymy zakhvoriuvanniamy pechinky [Indicators of the state of endothelial dysfunction and intracardiac hemodynamics in patients with diffuse liver disease]. *Ukr. kardiol. zhurn*. 2008; 6: 66-74. (in Ukrainian).

---

**Оригінальні дослідження**

---

**Відомості про авторів:**

Михайловська Н. С. — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної практики — сімейної медицини ЗДМУ.

Міняйленко Л. Є. — асистент кафедри загальної практики — сімейної медицини ЗДМУ.

Сергеева Л. Н. — доктор економічних наук, професор, завідувач відділу аспірантури і докторантури ЗДМУ;

Олійник Т. В. — кандидат медичних наук, асистент кафедри загальної практики — сімейної медицини ЗДМУ.

**Сведения об авторах:**

Михайловская Н. С. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей практики — семейной медицины ЗГМУ.

Миняйленко Л. Е. — ассистент кафедры общей практики — семейной медицины ЗГМУ.

Сергеева Л. Н. — доктор экономических наук, профессор, заведующая отделом аспирантуры и докторантуры ЗГМУ.

Олийник Т. В. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей практики — семейной медицины ЗГМУ.

**Information about the authors:**

Mykhailovska N. S. — Doctor of medical sciences, Professor, Head of the General Practice — Family Medicine department of ZSMU.

Miniailenko L. E. — Assistant of the General Practice — Family Medicine Department of the ZSMU.

Sergeeva L. N. — Doctor of Economics, Professor, Head of the Department of Postgraduate and Doctoral Studies at ZSMU.

Oliinyk T. V. — Candidate of medical sciences, Assistant of the General Practice — Family Medicine Department of ZSMU.

*Надійшла до редакції 19.03.2018*

*Рецензент — проф. Федів О.І.*

*© Н.С. Михайловська, Л.Є. Міняйленко, Л.Н. Сергеева, Т.В. Олійник, 2018*

---