

УДК 616.36-003.826:616-008.9:577.125
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.47-52

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

Сірчак Є.С., Грига В.І., Сірчак С.С.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% від маси печінки при відсутності токсичної дії алкоголю (менше 40 г/добу для чоловіків та 20 г/добу для жінок чистого етанолу). Отже, порушення ліпідного обміну при НАЖХП є одним з основних патогенетичних аспектів її формування.

Мета дослідження. Визначити ефективність різних схем корекції порушень ліпідного обміну у хворих на НАЖХП та цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб обстежено 96 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу. Хворих розподілено на три групи, по 32 обстежених хворих у кожній, залежно від методу корекції порушення ліпідного обміну, а саме: I групі обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) «Урсофальк» із розрахунку 20 мг/кг ваги тіла; в II групі хворих призначено L-Бетаргін по 10 мл 3 рази на добу; III групі хворих призначено і Урсофальк, і L-Бетаргін у вищенаведених дозах. Лікування продовжували впродовж 1 місяця.

Результати досліджень. Найбільш ефективною в динаміці показників ліпідного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу виявилася комплексна терапія із використанням УДХК та L-Бетаргін, що сприяло статистично достовірному зниженню рівня тригліцеридів до $2,04 \pm 0,42$ ммоль/л; ліпопротеїдів низької щільності до $2,07 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,05$), ліпопротеїдів дуже низької щільності до $0,77 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,01$), а також підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності до $1,43 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Висновки. Призначення комплексної терапії із використанням препарату УДХК у поєднанні з L-Бетаргіном є ефективним та безпечним методом для корекції порушень ліпідного обміну у хворих на НАЖХ та ЦД 2 типу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, лікування, урсодезоксихолева кислота, L-Бетаргін.

Correction of lipid metabolism disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Sirchak Ye.S., Hryha V.I., Sirchak S.S.

Abstract. Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic disease based on increased lipid accumulation in hepatocytes in excess of 5% of liver weight in the absence of alcohol toxicity (less than 40 g / day for men and 20 g / day for women pure). ethanol). Therefore, the violation of lipid metabolism in NAFLD is one of the main pathogenetic aspects of its formation.

The aim of the study. The efficiency of various schemes for the correction of lipid metabolism disorders in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus (T2DM) was determined.

Materials and methods. 96 patients with NAFLD and T2DM on the clinical basis of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases were examined. Patients were divided into three groups, 32 patients in each, depending on the method of correction of lipid metabolism disorders, namely: 1 group of examined patients with NAFLD and T2DM was prescribed ursodeoxycholic acid (UDCA) "Ursosalk" at a rate of 20 mg / kg body weight; in 2 group patients prescribed L-Betargin 10 ml 3 times a day; Ursosalk and L-Betargin in the above doses were prescribed to 3 group III patients. Treatment was continued for 1 month.

Results of the study. The most effective on the dynamics of lipid metabolism in patients with NAFLD and T2DM was complex therapy with UDCA and L-Betargin which contributed to a statistically significant reduction in triglycerides to 2.04 ± 0.42 mmol / l; low-density lipoproteins - to 2.07 ± 0.23 mmol / l ($p < 0.05$), very low-density lipoproteins - to 0.77 ± 0.15 mmol / l ($p < 0.01$), and an increase in lipoprotein levels high density to 1.43 ± 0.07 mmol / l ($p < 0.01$).



Conclusions. The appointment of complex therapy with the use of UDCA in combination with L-Betargin is an effective and safe method for the correction of disorders of lipid metabolism in patients with NAFLD and type 2 diabetes.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, treatment, ursodeoxycholic acid, L-Betargin.

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займає провідну позицію серед хронічних захворювань печінки, складаючи 71,6% від загальної їх кількості [1]. Патологія охоплює 17–46 % дорослого населення з відмінностями залежно від методу діагностики, віку, статі та етнічної належності [2], а також до 70 % пацієнтів із діабетом та ожирінням [3].

НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Важкість захворювання при НАСГ варіабельна, включно з фіброзом, цирозом і гепатоцелюлярною карциномою [4]. Незважаючи на маску «нешкідливого» захворювання, у 12–40% хворих із простим стеатозом протягом 8–13 років формується НАСГ, у половини з них розвивається прогресуючий фіброз і у 1/6 – цироз печінки. У 7% хворих із компенсованим цирозом печінки внаслідок НАЖХП протягом 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома, причому близько 50% з них або потребують трансплантації печінки, або помирають унаслідок печінкових ускладнень [5].

НАЖХП – це хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% від маси печінки при відсутності токсичної дії алкоголю (менше 40 г/добу для чоловіків та 20 г/добу для жінок чистого етанолу) [4]. Отже, порушення ліпідного обміну при НАЖХ є одним з основних патогенетичних аспектів її формування.

Незважаючи на досягнення медицини, оптимальний план ведення та вибір тактики лікування хворих на НАЖХП поки не визначений. Стає очевидним факт, що одним із провідних напрямків лікування хворих на НАЖХП має бути корекція ліпідного обміну, особливо при її поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Мета дослідження

Визначити ефективність різних схем корекції порушень ліпідного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факульте-

ту ДВНЗ «УжНУ» (гастроентерологічне та ендокринологічне відділення ЗОКЛ ім. А. Новака) за 2016 – 2020 рр. обстежено 96 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу. Серед обстежених чоловіків було 56 (58,3 %), жінок – 40 (41,7 %). Середній вік становив $51,3 \pm 5,9$ року.

У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік складав $47,6 \pm 5,8$ року.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України.

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМС, при якому ІМС 16,0 і менше відповідало вираженому дефіцитові маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня [7].

Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, показників вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c, %) та ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛВНЩ). Дослідження виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі ChemWell, Awareness Technology INC (США).

Діагноз НАЖХП встановили згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [8]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), а також фібротесту.

Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118). Ступінь важкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма - до 6,0 %).

Надання медичної допомоги хворим на НАЖХП та ЦД 2 типу проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та локальних протоколів. Для контролю рівня глюкози у сироватці крові обстеженим пацієнтам призначали пероральні цукрознижуючі препарати (метформін) на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя, при потребі проводили інсулінотерапію. Хворих розподілено на три групи, по 32 обстежених хворих у кожній, залежно від методу корекції порушення ліпідного обміну, а саме:

- I групі (n=32) обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) «Урсофальк» (фірми «Др. Фальк Фарма ГмБХ», Німеччина) із розрахунку 20 мг/кг ваги тіла. Лікування УДХК продовжували протягом 1 місяця;
- у II групу увійшли також 32 хворих, яким призначено амінокислотний комплекс

L-Бетаргін (ТОВ «Ворфартс Фарма») по 10 мл 3 рази на добу протягом 1 місяця;

- у III групу увійшли 32 хворих, яким для лікування порушень ліпідного обміну призначено і Урсофальк, і L-Бетаргін у вищевказаних дозах протягом 1 місяця.

Наукове дослідження виконано в рамках НДР № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», номер державної реєстрації: 0115U001103, а також загальнокафедральної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб).

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

Лабораторно-інструментальне обстеження хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу проводилося в динаміці, з визначенням вищевказаних методів обстеження. До комплексного лікування встановлено статистично достовірну різницю у показниках ліпідного обміну між контрольною групою та групами обстежених пацієнтів на НАЖХП та ЦД 2 типу.

Визначалася позитивна динаміка показників ліпідного обміну в сироватці крові у всіх обстежених нами пацієнтів, проте у хворих III групи ці зміни були більш виражені порівняно з показниками до розпочатого лікування. У таблиці 1 наведено результати даного обстеження.

Таблиця 1

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на НАЖХП і ЦД 2 типу на фоні комплексної терапії

Показник, ммоль/л	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі					
		I група (n=32)		II група (n=32)		III група (n=32)	
		до лікування	після лікування	до лікування	до лікування	до лікування	після лікування
ЗХ	4,71±0,23	8,13±0,67	7,06±0,55	8,46±0,89	7,42±0,60	8,32±0,95	6,92±0,76
ТГ	1,17±0,22	3,45±0,44	2,18±0,15*	3,86±0,40	2,42±0,13	3,51±0,53	2,04±0,42*
ЛПНЩ	1,88±0,12	3,89±0,26	2,85±0,67	3,71±0,12	2,99±0,56	3,85±0,31	2,07±0,23*
ЛПДНЩ	0,57±0,09	1,85±0,26	0,98±0,27*	1,77±0,19	1,12±0,17	1,82±0,35	0,77±0,15**
ЛПВЩ	1,77±0,05	0,86±0,07	1,26±0,17	0,85±0,11	0,98±0,14	0,91±0,12	1,43±0,07*

Примітка: між показниками у обстежених хворих до та після лікування різниця достовірна:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.



Із наведених вище результатів видно, що у всіх хворих до лікування було виявлено порушення ліпідного профілю. Після проведеного лікування у хворих I групи спостерігалося достовірне зниження рівня ТГ з $3,45 \pm 0,44$ ммоль/л до $2,18 \pm 0,15$ ммоль/л; ЛПДНЩ з $1,85 \pm 0,26$ ммоль/л до $0,98 \pm 0,27$ ммоль/л ($p < 0,05$), а також зниження рівня ЛПНЩ і підвищення рівня ЛПВЩ, проте ця різниця не була достовірною. У хворих II групи на фоні прийому L-Бетаргін також встановлено тенденцію до зниження у показниках ліпідного профілю, але в жодному випадку статистично достовірної різниці не встановлено. Найбільш ефективною на динаміку показників ліпідного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу ви-

явилася комплексна терапія із використанням препарату УДХК у поєднанні з L-Бетаргін (III група обстежених хворих). У хворих III групи встановлено статистично достовірне зниження рівня ТГ з $3,51 \pm 0,53$ ммоль/л до $2,04 \pm 0,42$ ммоль/л; ЛПНЩ з $3,85 \pm 0,31$ ммоль/л до $2,07 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,05$), ЛПДНЩ з $1,82 \pm 0,35$ ммоль/л до $0,77 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,01$), а також підвищення рівня ЛПВЩ з $0,91 \pm 0,12$ ммоль/л до $1,43 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,01$).

При антропометричному дослідженні до проведеного комплексного лікування встановлено, що переважна більшість обстежених мали ожиріння I та II ступенів, а також надмірну вагу (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показника ІМТ у хворих на НАЖХП і ЦД 2 типу на фоні комплексної терапії

Кількість хворих	Обстежені					
	I група (n=32)		II група (n=32)		III група (n=32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Нормальна вага, %	12,6 %	15,7 %	9,4 %	9,4 %	6,3 %	15,7 %**
18,0–24,9 кг/м ²	22,4±2,9	22,1±3,1	22,8±2,0	22,5±2,5	23,5±2,2	* 19,3±1,9
Надмірна маса тіла, %	15,7 %	15,7 %	18,7 %	18,7 %	18,7 %	18,7 %
25,0–29,9 кг/м ²	27,0±4,1	26,0±3,6	27,5±3,5	27,2±2,8	28,9±3,8	* 26,1±2,0
Ожиріння I ст., %	50,0 %	46,9 %	46,9 %	46,9 %	53,1 %	46,9 %*
30,0–34,9 кг/м ²	33,7±2,5	32,7±2,2	33,9±3,5	34,8±4,0	34,7±2,1	* 31,1±0,8
Ожиріння II ст., %	21,7 %	21,7 %	25,0 %	25,0 %	21,9 %	18,7 %
35,0–39,9 кг/м ²	37,9±4,1	36,4±2,5	38,7±4,1	38,5±5,1	38,7±3,5	36,0±2,2

Примітка: між показниками у обстежених хворих до та після лікування різниця достовірна:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Після проведеного комплексного лікування кількість хворих у відсотковому співвідношенні з порушенням маси тіла в I групі фактично не змінювалася порівняно з показниками до лікування, проте встановлена тенденція до зниження показника ІМТ, особливо при ожирінні та надмірній вазі тіла. У II групі обстежених пацієнтів проведена комп-

лексна терапія не вплинула на показник ІМТ. Слід зауважити, що комплексна терапія із використанням препарату УДХК у поєднанні з L-Бетаргін позитивно вплинула на показники маси тіла. Встановлено зменшення кількості хворих з ожирінням II ступеня на 3,2%, а також статистично достовірне зниження кількості хворих з ожирінням I ступеня –

на 6,2 % ($p < 0,05$), що супроводжувалося статистично достовірним збільшенням кількості обстежених із нормальною вагою тіла – на 9,4 % ($p < 0,01$). Ці зміни також супроводжувалися зменшенням показника ІМТ, а саме: до $36,0 \pm 2,2$ кг/м² – у хворих з ожирінням II ст.; до $31,1 \pm 0,8$ кг/м² – у хворих з ожирінням I ст. ($p < 0,05$); до $26,1 \pm 2,0$ кг/м² – у хворих із надмірною вагою тіла ($p < 0,05$); до $19,3 \pm 1,9$ кг/м² – у хворих із нормальною вагою тіла ($p < 0,05$). Дані зміни підтверджують позитивний вплив поєднання препарату УДХК та L-Бетаргін на показники маси тіла у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу.

Виявлені зміни вказують на можливість рекомендувати включати препарат УДХК у поєднанні з L-Бетаргін до комплексного лікування хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу для нормалізації показників ліпідного обміну у сироватці крові, а також показників ІМТ у даних пацієнтів завдяки їх позитивному впливу на метаболізм у цілому.

Компоненти, що входять до складу L-Бетаргину, мають такі властивості: аргінін – амінокислота, яка бере участь у біосинтезі білка, в метаболізмі сечовини, посилює детоксикаційну функцію печінки; також покращує внутрішньоклітинний обмін у гепатоцитах, стимулює їх активність, знижує утворення шкідливих для клітин печінки вільних радикалів, зменшує гіпоксію та запалення, сприяє регенерації гепатоцитів. Бетаїн – ліпотропна ре-

човина, бере участь у біосинтезі фосфоліпідів, транспорті тригліцеридів, окисненні та утилізації жирів. Запобігає виникненню та зменшує жирову дистрофію печінки. Бетаїн чинить антифібротичну та протизапальну дії. L-карнітин – вітаміноподібна речовина, покращує метаболічні процеси в серці та печінці. L-карнітин – головний кофактор обміну жирних кислот у тканинах серця, печінки та скелетних м'язів, який сприяє виведенню з клітин токсичних речовин і шкідливих метаболітів, збільшенню м'язової маси та зменшенню вмісту жиру у клітинах, завдяки нейропротекторному, гепатопротекторному та кардіопротекторному ефекту, а також сприяє зниженню рівня холестерину.

Використання Урсофальк у хворих із НАЖХП і ЦД 2 типу свідчить про те, що його застосування є патогенетично обумовленим у даних пацієнтів, враховуючи гіпохолестеринемічний, цитопротекторний, антиоксидантний, антихолестатичний та інші позитивні ефекти. Отже, УДХК може розглядатись, як ефективний і безпечний препарат, особливо при його комбінації з L-Бетаргін

Висновки

Призначення комплексної терапії із використанням препарату УДХК у поєднанні з L-Бетаргін є ефективним та безпечним методом для корекції порушень ліпідного обміну у хворих на НАЖХ і ЦД 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: клинические рекомендации / В.Т. Ивашкина. М.: МЕД-пресс-информ, 2015. 32 с.
2. Неінвазивна діагностика фіброзу печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки / [Ю.М. Степанов, Н.В. Недзвецька, В.Б. Ягмур та ін.] // Гастроентерологія. – 2017. – Том 51, № 3. – С. 188-195.
3. Неалкогольна жирова хвороба печінки: особливості метаболічних змін на різних етапах розвитку хвороби / [Ю.М. Степанов, Н.В. Недзвецька, В.Б. Ягмур, І.А. Кленіна] // Гастроентерологія. – 2018. – Том 52, № 1. – С. 13-18.
4. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388-1402.
5. Драгомирецкая Н.В. Новые возможности немедикаментозного лечения больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Н.В. Драгомирецкая, И.Б. Заболотная, А.Н. Ижа // Гастроентерологія. – 2014. – № 2 (52). – С. 42-45.
6. Фадеенко Г.Д. Эффективность и безопасность адеметионина при коррекции функции печени у пациентов со стеатогепатитом. Результаты открытого сравнительного постмаркетингового исследования / Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев // Гастроентерологія. – 2018. – Том 52, № 2. – С. 27-34.
7. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html



8. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64: 1388–1402. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.

REFERENCES

1. Ivaskin VT Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease: clinical recommendations. Moskva: MED-press-inform; 2015, 32 p. (in Russian)
2. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA, Oshmyanskaya Nyu Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017; 51 (3): 188-195. doi: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112635 (in Ukrainian)
3. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA Non-alcoholic fatty liver disease: features of metabolic changes at different stages of the disease. *Gastroenterology*. 2018; 52 (1): 13-18. doi: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772 (in Ukrainian)
4. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64: 1388–1402. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
5. Dragomiretska NV, Zabolotna IB, Izha GM New potential of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014; 2 (52): 42-45. (in Russian)
6. Fadienko GD, Gridnyev AE Efficiency and safety of ademetonine in the correction of liver function in patients with steatohepatitis. The results of an open comparative post-marketing study. *Gastroenterology*. 2018; 52 (2): 27-34. (in Russian)
7. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
8. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64: 1388–1402. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.

Отримано 12.05.2020 р.