

УДК 616.36-003.826+616.22.24-007.272-036.12

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ЕСТЬ ЛИ БАЗА ДЛЯ КОМОРБИДНОСТИ? (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Г. А. Быкова, О. В. Хлынова, А. В. Туев*

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера,
г. Пермь, Российская Федерация*

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: IS THERE A BASIS FOR COMORBIDITY? (REVIEW OF LITERATURE)

G. A. Bykova, O. V. Khllynova, A. V. Tudev

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Рассмотрены основные аспекты эпидемиологии таких заболеваний, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), широко распространенных в популяции, частота возникновения которых неуклонно увеличивается. Представлены теории развития данных нозологий как отечественных, так и зарубежных авторов. При анализе литературных данных выявлены общие звенья патогенеза представленных заболеваний, такие как системное воспаление и оксидантный стресс, а в исследованиях зарубежных авторов отмечено также влияние НАЖБП на функцию внешнего дыхания. В настоящее время сочетанное течение НАЖБП и ХОБЛ изучено недостаточно, что требует проведения дальнейших научных исследований.

Ключевые слова. Неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность.

The basic aspects of epidemiology of such diseases as nonalcoholic fatty hepatic disease (NAFHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) which are widespread in the population with steadily growing morbidity are considered in the paper. Theories of the development of these nosologies, in the opinion of both native and foreign authors, are presented. While analyzing the literature data, common links in pathogenesis of the above diseases such as systemic inflammation and oxidant stress were revealed, but in the studies of foreign authors there was also noted influence of NAFHD on the respiratory function. Currently, the associated course of NAFHD and COPD needs further studies.

Key words. Nonalcoholic fatty hepatic disease, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity.

© Быкова Г. А., Хлынова О. В., Туев А. В., 2015

e-mail: Vahrushevbl@mail.ru

тел. 8 919 70 28 802

[Быкова Г. А. (*контактное лицо) – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии; Хлынова О. В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; Туев А. В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии].

Становится все более очевидно, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) являются основными причинами заболеваний печени в западных странах. В течение последних 20 лет распространенность стеатоза печени удвоилась, тогда как распространенность других хронических заболеваний печени остается стабильной или даже снижается [22]. По данным *World journal of gastroenterology*, в 2013 г. НАЖБП признана наиболее распространенной патологией печени в мире [14].

Термины «неалкогольная жировая болезнь печени» и «неалкогольный стеатогепатит» стали рассматривать как самостоятельные нозологические единицы только в 1980 г., когда J. Ludwig и соавт. описали морфологические изменения в печени, характерные для алкогольного поражения, у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах [6]. Сегодня рассматривают 2 фенотипа жировой болезни: НАЖБП (как простой стеатоз без повреждения гепатоцитов) и НАСГ, который значительно повышает риск развития фиброза, цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Оба фенотипа могут иметь прогрессирующее течение – от стеатоза (накопления триглицеридов более чем в 5 % гепатоцитов) или НАСГ (стеатоз + воспаление) до цирроза печени [6, 7].

Итак, согласно определению, НАЖБП подразумевает развитие патологического процесса в условиях отсутствия злоупотребления алкоголем. Однако точное определение гепатотоксичной дозы до сих пор остается не совсем ясным. В научной литературе, посвященной проблеме неалкогольной жировой дегенерации печени, значение гепатотоксичной дозы алкоголя колеблется от 1 алкогольной единицы (около 10 граммов этанола на один прием) до 40 граммов этанола в день [5, 7]. В настоящее время Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA – American gastroenterological associa-

tion) в своих рекомендациях предлагает в клинической практике считать употребление более 21 алкогольной единицы для мужчин и более 14 единиц для женщин в среднем в неделю существенным и рассматривать возможность алкогольного поражения печени. Одна алкогольная единица содержится примерно в 250 мл пива (крепость 4,8 %), 100 мл сухого вина (12 %), 70 мл крепленого вина (18 %) и в 30 мл крепких напитков (40 %) [7, 10].

Для оценки распространенности НАЖБП необходимо учитывать некоторые особенности. Точность диагностики зависит от методов оценки внутриклеточного накопления липидов, употребления алкоголя и критериев определения границы между «нормальным» употреблением и злоупотреблением алкоголем [5, 7, 19].

По данным *World journal of gastroenterology*, 2012, смертность от НАЖБП в общей популяции составляет 0,2 %, от стеатогепатита – 16–6,8 %. У пациентов со стеатозом печени переход в НАСГ наблюдается в 10–20 % случаев, в цирроз – 0–4 % за 10–20 лет наблюдения. Переход стеатогепатита в цирроз происходит у 5–8 % через 5 лет наблюдения, у 3–15 % после 10–20 лет. Гепатоцеллюлярная карцинома развивается у 2–5 % наблюдаемых в год [24]. Распространенность НАЖБП среди пациентов с ожирением – 40–90 %, в общей популяции в Европе – 20–30 %, в западных странах – 20–40 %, в США – 27–34 % [21]. В Саудовской Аравии признаки ожирения печени выявлены у 10 % обследуемых при проведении КТ печени [13]. Данную проблему исследовали иранские ученые: распространенность НАСГ, по их данным, составила 2,9 %, причем факторами риска служили мужской пол, городской образ жизни, повышенный индекс массы тела и ожирение [21]. По данным биопсии, проводившейся у 437 пациентов в Бразилии, изолированный стеатоз определялся в 42 % случаев, стеатогепатит – в 58 %, в 27 % из них – фиброз. Цирроз выяв-

лялся у 15,4 %, гепатоцеллюлярная карцинома – у 0,7 % [13].

В РФ в 2007 г. проводилось открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование – наблюдение DIREG_L_01903. Данное исследование позволило получить исчерпывающую информацию об эпидемиологии НАЖБП в России [4]. С 25 марта по 26 ноября 2007 г. в 208 исследовательских центрах России было обследовано 30 787 пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник. За этот период всем пациентам, включенным в исследование, независимо от причины обращения за медицинской помощью, проводились УЗИ печени, клинический и биохимический анализы крови. Собирались и анализировались демографические и антропометрические показатели исследуемых (возраст, пол, социальный статус). При сборе анамнеза важное значение уделялось сопутствующим заболеваниям и состояниям, выявленным до включения в программу исследования (сердечно-сосудистые заболевания, кроме артериальной гипертензии, дислипидемия, сахарный диабет, менопауза, заболевания печени). Особого внимания заслуживало употребление алкогольных напитков, поэтому при опросе уточнялись количество и тип алкогольных напитков, количественное содержание в них алкоголя. При осмотре выявлялись признаки поражения печени (телеангиоэктазии – 6,7 %, иктеричность склер – 5,7 %, пальмарная эритема – 2,2 %, порхающий тремор кистей – 1,2 %). Далее при перкуссии и пальпации оценивались размеры печени. Гепатомегалия выявлялась у 11,9 % обследуемых. При лабораторном исследовании учитывались следующие показатели: активность АЛаТ, АСаТ, гамма-глутамилтранспептидаза, уровень глюкозы, холестерина, триглицеридов, протромбиновое время, количество тромбоцитов, HbS-антитела и HCV-антитела. При УЗИ органов брюшной полости происходила оценка паренхимы и размера печени и поджелудоч-

ной железы, диаметра воротной и селезеночных вен [4, 7].

Таким образом, на основании анамнеза, лабораторных исследований и УЗИ печени пациентам был поставлен диагноз НАЖБП. Учитывая большое число больных, биопсия печени не проводилась. В итоге НАЖБП была выявлена у 26,1 % пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3 % больных, стеатоз – у 79,9 %, стеатогепатит – у 17,1 %. В возрастной группе до 48 лет данный диагноз отмечался у 15 % пациентов; в возрастной группе от 48 лет – у 37,4 % пациентов. По результатам исследования была установлена значимость всех анализируемых факторов риска, причем наиболее распространенными были: наличие артериальной гипертензии, дислипидемия, отклонение от нормы холестерина и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов с жировой болезнью печени была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ [4, 7].

Анализ результатов данного исследования показал, что НАЖБП характеризуется высокой распространенностью среди населения РФ. У большинства больных протекает бессимптомно или малосимптомно. Выявление заболевания происходит случайно при УЗИ и повышении активности трансаминаз во время обследования пациентов, которые в момент обращения не предъявляют никаких жалоб, связанных с патологией печени [4, 5, 7].

Учитывая рост распространенности, механизмы НАЖБП продолжают активно изучаться. На линиях мышинных гепатоцитов Nuh-7 и Her3B были получены данные о некоторых возможностях блокировать апоптоз, индуцированный накоплением насыщенных свободных жирных кислот (НСЖК). Избыток НСЖК вызывает эндоплазматически-ретикулярный стресс, который характеризуется повреждением и разрушением белков мембраны плазматического ретикула.

Фрагменты разрушенной мембраны инициируют апоптоз [9, 16].

Как известно, определенную роль в патогенезе неалкогольной дистрофии печени отводят оксидативному стрессу [22]. Поэтому недостаточность синтеза ферментов антиоксидантной защиты также может приводить к стеатозу. У пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией, изучался полиморфизм MTR-493 G/T-гена, кодирующего белок-переносчик триглицеридов в аполипопротеины очень низкой плотности. Неполноценность этого белка приводит к нарушению удаления избытка липидов из клеток печени и гепато-стеатозу [20].

Инсулинорезистентность (ИР), оксидативный стресс и воспалительный процесс по-прежнему считаются ключевыми патогенетическими механизмами НАЖБП. Для описания патогенеза заболевания предложена теория «множественных ударов» (multi-hit). Нарушение чувствительности клеток к инсулину приводит к чрезмерному поглощению гепатоцитами высвобождающихся свободных жирных кислот и формированию стеатоза – «первый удар». На фоне стеатоза и образования активных форм кислорода за счет сложных взаимодействий между клетками иммунной системы, макрофагами, гепатоцитами, это второй этап – «множественный второй удар», происходит трансформация стеатоза в стеатогепатит и далее в неалкогольный цирроз печени [6, 7].

Весь процесс биохимических изменений берет начало с ИР. Утрата чувствительности к инсулину гормонзависимых тканей приводит к дисбалансу липидного обмена. Активируются ферменты, расщепляющие триглицериды в жировой ткани, высвобождающиеся жирные кислоты накапливаются в печени. В гепатоцитах блокируется бета-окисление, таким образом, ферментная система печени не в состоянии метаболизировать их избыток. Формируются липидные вакуоли – стеатоз печени [5, 7].

Причины и механизмы возникновения стеатогепатита до конца не изучены. Возможно, комбинированное воздействие оксидативного стресса, повреждения клеток и воспаления приводит к данному состоянию. Не менее важным считается наличие полиморфизма генов, регулирующих иммунные процессы [18].

Также предложен новый маркер развития НАЖБП – фактор роста фибробластов 21, который повышается при данном заболевании и коррелирует с уровнем триглицеридов [3].

В свою очередь, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое можно предупредить и лечить, характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания, в том числе сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ [15].

В настоящее время ХОБЛ является глобальной проблемой. В некоторых странах мира ее распространенность очень высока (свыше 20 % в Чили), в других – меньше (около 6 % в Мексике). Причинами такой вариативности служат различия в образе жизни людей, их поведении и контакте с разнообразными повреждающими агентами [11, 15].

Одно из глобальных исследований (проект BOLD) обеспечило уникальную возможность оценить распространенность ХОБЛ с помощью стандартизованных вопросников и легочных функциональных тестов в популяциях людей старше 40 лет как в развитых, так и в развивающихся странах. Так, распространенность ХОБЛ начиная со II стадии среди лиц старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8$ %, в том числе для мужчин – $11,8 \pm 7,9$ % и для женщин – $8,5 \pm 5,8$ % [2]. По данным эпиде-

миологического исследования, распространенность ХОБЛ в Самарской области (жители 30 лет и старше) в общей выборке составила 14,5 % (среди мужчин – 18,7 %, среди женщин – 11,2 %). По результатам еще одного российского исследования, проведенного в Иркутской области, данное заболевание встречается у лиц старше 18 лет среди городского населения в 3,1 % случаев, среди сельского – 6,6 %. Также было отмечено, что распространенность обструктивной патологии легких увеличивается с возрастом, что подтверждается результатами этого исследования – в возрастной группе от 50 до 69 лет распространенность среди мужчин, проживающих в городе, составила 10,1 %, 22,6 % – среди сельских жителей. Более того, практически у каждого второго мужчины в возрасте старше 70 лет, проживающего в сельской местности, была диагностирована ХОБЛ [1, 11].

По данным ВОЗ, в настоящее время ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире. Ежегодно от нее умирает около 2,75 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти. В Европе летальность значительно варьируется: от 0,2 на 100 000 населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии до 80 на 100 000 на Украине и в Румынии [11, 15].

В период с 1990 до 2000 г. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний в целом и от инсульта снизились на 19,9 и 6,9 % соответственно, в то же время летальность от ХОБЛ выросла на 25,5 %. Особенно выраженный рост смертности отмечается среди женщин [1, 11]. При этом предикторами летальности больных с данной патологией служат такие факторы, как тяжесть бронхиальной обструкции, статус питания (индекс массы тела), физическая выносливость по данным теста с 6-минутной ходьбой и выраженность одышки, частота и тяжесть обострений, легочная гипертензия [11, 23].

Патогенетические звенья ХОБЛ также изучаются, и для данного заболевания характерным является повышение количества ней-

трофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+) в различных частях дыхательных путей и легких. Такое увеличение объясняется усилением их рекрутирования, повышением выживания и/или активации. Вероятно, макрофаги играют регулируемую роль в воспалении при ХОБЛ путем выброса таких медиаторов, как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-8 (ИЛ-8) и лейкотриен B_4 , которые способствуют нейтрофильному воспалению. Роль Т-лимфоцитов еще до конца не изучена. Эпителиальные клетки дыхательных путей и альвеол являются важными источниками медиаторов воспаления. Воздействие диоксида азота (NO_2), озона (O_3), дизельных выхлопных газов на эпителиальные клетки, как было продемонстрировано в эксперименте со здоровыми добровольцами, приводит к мощному синтезу и выбросу провоспалительных медиаторов, включая эйкозаноиды, цитокины и молекулы адгезии [1, 15].

Системная воспалительная реакция является относительно новой концепцией у больных ХОБЛ, которая подтверждается часто встречающимся повышением уровня маркеров воспаления в периферической крови (С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты, провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли- α , ИЛ-2 β , ИЛ-6, ИЛ-8, хемокины). Точные механизмы системного воспаления изучены недостаточно. Предполагается, что взаимосвязь между местным (т.е. бронхолегочным) и системным воспалением осуществляется несколькими путями: 1) выход стресс-индуцированных цитокинов и свободных радикалов из бронхолегочной системы в системную циркуляцию; 2) активация лейкоцитов периферической крови или клеток-предшественников в костном мозге; 3) стимуляция костного мозга и печени провоспалительными медиаторами, высвобождаемыми воспалительными и структурными клетками [1].

Основным источником оксидантов (свободных радикалов) у больных с ХОБЛ является

ся сигаретный (табачный) дым: в одном вдохе сигаретного дыма содержится 10^{15} свободных радикалов, а в 1 г смолы табака – 10^{18} свободных радикалов. Кроме того, табачный дым увеличивает инфлюкс и активацию нейтрофилов и макрофагов, которые являются главным источником продукции эндогенных оксидантов. Оксидантный стресс, т.е. выделение в дыхательных путях непомерно большого количества свободных радикалов, оказывает мощное повреждающее действие на все структурные компоненты легких, приводя к необратимым изменениям легочной паренхимы, дыхательных путей, сосудов легких. Свободные радикалы приводят к снижению синтеза эластина и коллагена, нарушают структуру других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как гиалурон. Наконец, оксидантный стресс активирует продукцию фактора транскрипции NF- κ B, который отвечает за повышение экспрессии генов, ответственных за синтез фактора некроза опухоли- α , ИЛ-8 и других провоспалительных протеинов, что приводит к усилению воспалительной реакции [1, 11, 15].

Центральное место в патогенезе ХОБЛ занимает дисбаланс «протеиназы–антипротеиназы». Дисбаланс возникает как в результате повышения продукции или активности протеиназ, так и в результате инактивации или понижения продукции антипротеиназ. Часто дисбаланс «протеиназы–антипротеиназы» является следствием воспаления, индуцированного ингаляционным воздействием. Так, макрофаги, нейтрофилы и эпителиальные клетки выделяют целую комбинацию протеиназ. Они способны разрушать эластин, а также коллаген, другой основной компонент альвеолярной стенки [1].

Таким образом, НАЖБП и ХОБЛ являются достаточно часто диагностируемыми заболеваниями, распространенность которых так же, как и смертность по их причине, неуклонно растет. Поэтому достаточно интересно рассмотреть оба заболевания через

призму коморбидности. Более того, вопросу о сочетанном течении ряда патогенетически связанных и несвязанных патологий в последнее время уделяется все больше внимания [9, 10].

Итак, у ХОБЛ и НАЖБП, вероятно, можно было бы выделить общие звенья патогенеза – оксидантный стресс и системное воспаление: так, табачный дым запускает формирование свободных радикалов, которые попадают в системный кровоток и могут запустить процессы повреждения печени. Кроме того, провоспалительные медиаторы нейтрофилов, синтезируемые при повреждении свободными радикалами, стимулируют клетки печени.

В последние годы стали выделять больных ХОБЛ с метаболическим синдромом, его характерные критерии: ожирение по абдоминальному типу, повышение концентрации триглицеридов в крови, дислипидемия по атерогенному типу, увеличение уровня глюкозы или резистентности к инсулину, протромботические и провоспалительные состояния, эндотелиальная дисфункция и склонность к атеросклеротическому поражению сосудов, повышение концентрации С-реактивного белка. Дислипидемия, резистентность к инсулину, провоспалительные состояния также являются и факторами риска развития НАЖБП. Среди пациентов, относящихся к данному фенотипу, высока частота сердечно-сосудистых заболеваний, особенно артериальной гипертензии (данная клиническая форма ХОБЛ чаще встречается в женской популяции) [12].

Кроме того, по данным С. Д. Подымовой, хронические истощающие заболевания (рак и др.), а также застойная сердечная недостаточность, легочные заболевания, хроническая дыхательная недостаточность нередко сопровождаются жировым гепатозом [8].

Сочетание НАЖБП и легочной патологии, в том числе ХОБЛ, изучено недостаточно. Группой авторов в 2012 г. было выполнено исследование по изучению функции

внешнего дыхания у пациентов с неалкогольной жировой дегенерацией печени, установленной по данным УЗИ. В исследовании участвовало 2119 корейцев в возрасте от 30 до 75 лет. У пациентов с жировой болезнью печени уровень жизненной емкости легких и объем форсированного выдоха за 1 с ниже по сравнению с контрольной группой. Показатели функции внешнего дыхания постепенно снижались согласно степени ожирения печени [17]. Также было замечено, что НАЖБП связана с повышением возникновения риска сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем инсулинорезистентности, а функциональная активность дыхательной системы может потенцировать развитие и усугубление течения сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома.

Изучение особенностей течения сочетанной патологии ХОБЛ и НАЖБП актуально еще и в связи с тем, что у пациентов с ХОБЛ риск смерти повышается с возрастанием числа сопутствующих заболеваний и не зависит от значения $ОФВ_1$ [11].

Таким образом, полагаем, что вопрос изучения данной коморбидности актуален, перспективен и будет иметь практическую и теоретическую значимость в клинике внутренних болезней.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера 2010; 160
2. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008); пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество 2008; 80.
3. Драткина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему. Лечащий врач 2010; 5: 57–61.
4. Драткина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Российские медицинские вести 2010; 2: 72–78.
5. Ивашкин В.Т., Драткина О.М. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. М.: Научный совет по терапии РФ 2012; 12.
6. Павлов Ч., Глушенков Д., Воробьев А., Никонов Е., Ивашкин В. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга населения. Врач 2010; 12: 13–19.
7. Панькив В.И. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени. Эффекты метформина. Международный эндокринологический журнал 2013; 5 (53), available at <http://www.mif-ua.com/archive/article/36883>.
8. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство. М.: Медицина 2005; 410–426.
9. Хлынова О.В., Кокаровцева Л.В., Береснева Л.Н., Качина А.А. Чем опасны болезни цивилизации для сердечно-сосудистой системы? Вестник Пермского научного центра УРО РАМН 2012; 3–4: 4–10.
10. Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н., Агафонов А.В. Проблема коморбидности артериальной гипертензии и кислотозависимых заболеваний. Терапевтический архив 2013; 85: 101–106.
11. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество 2014; available at <http://pulmonology.ru/publications/guide.php>.
12. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология 2008; 2: 5–13.

13. *Bellentani S, Scaglioli F, Marino M, Bedogni G.* Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 155–161.
14. *Chalasani N, Younossi Z, Lavine J. W. et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 26: 202–208.
15. Global initiative for obstructive lung disease, Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2014, global initiative for chronic obstructive lung disease copyright, MCR VISION, 2014.
16. *Ibrahim S. H., Akazawa Y., Cazanave S. C., Bronk S. F., Elmi N. A., Werneburg N. W., Billadeau D. D., Gores G. J.* Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) inhibition attenuates hepatocyte lipoapoptosis. *J. Hepatol.* 2011; 54 (4): 765–772.
17. *Jung D. H., Shim J. Y., Lee H. R., Moon B. S., Park B. J., Lee Y. J.* Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and pulmonary function. *Internal Medicine Journal* 2012; 42 (5): 541–546.
18. *Lewis J. R., Mohanty S. R.* Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update/ digestive diseases and sciences 2010; 55: 560–578.
19. Nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American gastroenterological association, American association for the study of liver diseases, and American college of gastroenterology, 2012
20. *Petta S, Muratore C, Craxi A.* Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. *Dig. Liver Dis.* 2009; 41 (9): 615–625.
21. *Simonen P., Kotronen A., Hallikainen M., Sevastianova K., Makkonen J., Hakkarainen A., Lundbom N., Miettinen T. A., Gylling H., Yki-Jarvinen H.* Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity. *Journal Hepatology* 2011; 54 (1): 153–159.
22. *Souza O. C. P. M., Tadeu S. J., Cavaleiro A. M. et al.* Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25: 357–361.
23. *Tarantino G., Finelli C.* What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19 (22): 3375–3384.
24. World gastroenterology organization global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. June 2012, available at [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_NASH % 20and % 20NAFLD_Final_long.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_NASH%20and%20NAFLD_Final_long.pdf).

Материал поступил в редакцию 12.11.2014