

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ольга Владимировна Гаус, Вадим Адильевич Ахмедов*

Омская государственная медицинская академия

Реферат

Проведён обзор публикаций, посвящённых современным представлениям об особенностях поражения органов гепатобилиарной системы при наличии проявлений метаболического синдрома. С помощью электронных баз PubMed, MEDLINE, e-library найдено 196 оригинальных статей за последние 6 лет, из которых для обзора отобрано 50 статей. В настоящее время проблема весьма актуальна, учитывая широкое распространение метаболического синдрома в популяции. Показано значение висцерального ожирения и связанной с ним инсулинорезистентности в запуске системной воспалительной реакции, которая приводит к активации иммунологического каскада, направленного на развитие повреждений в органах-мишенях у данной категории больных. Освещены патогенетические механизмы развития патологии печени, жёлчного пузыря и желчевыводящих путей в условиях существующих метаболических нарушений. Отражена роль воспалительных и противовоспалительных цитокинов в реализации повреждающего действия в печёночной ткани. На основании анализа современных литературных источников и собственных данных показано, что нарушения липидного обмена в организме человека сопровождаются нарушением функций печени, а печень в свою очередь при наличии метаболического синдрома не только участвует в развитии атерогенной дислипидемии, но и выступает в качестве органа-мишени. Также установлено, что ведущая роль в формировании патологии жёлчного пузыря у больных метаболическим синдромом отводится нарушениям липидного обмена, которые приводят к повышению экскреции холестерина в жёлчь и выпадению в осадок кристаллов моногидрата холестерина. Отмечено, что функционально изменённые гепатоциты синтезируют неполноценные жёлчные мицеллы с повышенным содержанием холестерина и сниженным количеством фосфолипидов, что усиливает литогенность жёлчи, а перенасыщение пузырной жёлчи холестерином в свою очередь стимулирует секрецию стенкой жёлчного пузыря муцина — важного компонента жёлчно-пузырного осадка, который увеличивает агрегацию микролитов жёлчи.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз жёлчного пузыря, желчнокаменная болезнь, воспаление, цитокины.

PATHOGENETIC FEATURES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM DAMAGE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME *O.V. Gaus, V.A. Akhmedov. Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia.* A review of articles covering the modern views on the hepatobiliary system damage features in patients with clinical manifestations of metabolic syndrome. 196 original papers published over the last 6 years were found using PubMed, MEDLINE, E-library databases, from which 50 articles were picked out for the review. Considering high prevalence of metabolic syndrome, the studied problem seems important. The influence of obesity and associated insulin resistance at launching the systemic inflammation leading to activation of immunological cascade resulting in target organs damage in such patients is highlighted. The pathogenesis of liver, gall bladder and bile ducts damage at presence of metabolic disorders is outlined. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in liver tissue damage is described. Based on the data of literature review and own data, it was shown that the lipid metabolism alterations are associated with liver functional damage, and liver in patients with metabolic syndrome is not only participating in atherogenic dislipoproteinemia development, but also damaged as the target organ. It was revealed that the key link in the gall bladder pathology in patients with metabolic syndrome is the lipid metabolism alterations that lead to the excess cholesterol bile excretion and cholesterol monohydrate crystals sedimentation. It was also shown that the functionally affected hepatocytes produce imperfect bile micelles with high cholesterol and low phospholipid levels, increasing the bile lithogenicity. High bile cholesterol level stimulating the mucin secretion by gall bladder wall, which is the important component of bile sediment and increases the bile crystalloids aggregation. **Keywords:** metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, gallbladder cholesterosis, gallstones, inflammation, cytokines.

Метаболический синдром — одна из самых актуальных проблем современной медицины, не случайно эксперты Всемирной организации здравоохранения охарактеризовали этот синдром как «пандемию XXI века». Распространённость метаболического синдрома в популяции по самым скромным подсчётам приближается к 20–40%, и в последнее время наметилась чёткая тенденция к росту данной патологии, преимущественно среди людей среднего и молодого возраста [9]. Вместе с тем растёт и количество патологических состояний, неразрывно связанных с метаболическим синдромом. Ещё в 1989 г. J. Kaplan применил

по отношению к данной патологии определение «смертельный квартет», а уже через 5 лет G. Enzi заговорил о «смертельном секстете». В настоящее время доказана и не подвергается сомнению связь метаболического синдрома с артериальной гипертензией, абдоминальным типом ожирения, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), атерогенной дислипидемией, инсулинорезистентностью и связанными с ней нарушениями углеводного обмена (вплоть до развития сахарного диабета), гиперурикемией и/или подагрой [22].

В большинстве проведённых исследований достоверно показано, что именно с ожирения и развивающейся на его фоне инсулинорезистентности начинается патогенетический каскад раз-

Адрес для переписки: gaus_olga@bk.ru

вития заболеваний, входящих в понятие метаболического синдрома. При этом подчёркивается, что особое значение имеет не столько факт наличия ожирения, сколько его тип [43].

В настоящее время абдоминальную жировую ткань называют эндокринным органом, который синтезирует различные метаболически и иммунологически активные молекулы, приводящие к запуску системной воспалительной реакции [25]. К примеру, показано, что висцеральные адипоциты могут самостоятельно секретировать такие молекулы, как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [21]. Известно, что ФНО α напрямую угнетает передачу в клетку инсулинового сигнала, активирует липогенез в жировой ткани, увеличивая содержание свободных жирных кислот как в крови, так и внутриклеточно, с реализацией их цитотоксического эффекта и способности вызывать инсулинорезистентность [37]. Кроме того, под действием ИЛ-6 и ФНО α усиливается синтез гепатоцитами молекул острой фазы воспаления: С-реактивного белка, фибриногена, гаптоглобина, сывороточного амилоида А, комплемента, сиаловых кислот [33]. В ряде исследований с участием лиц с высоким индексом массы тела было продемонстрировано статистически значимое повышение содержания в крови С-реактивного белка у пациентов с абдоминальным типом ожирения [30].

В последние десятилетия в развитии инсулинорезистентности большое внимание уделяют системе протеогормонов (адипокинов), продуцируемых жировой тканью. В 1994 г. был выделен первый адипокин — лептин, годом позже был открыт адипонектин, а в 2000 г. появились первые сведения о резистине. Основными адипокинами, потенцирующими эффект инсулина, являются адипонектин и лептин, резистин наоборот способствует снижению чувствительности периферических тканей к инсулину. Адипонектин уменьшает синтез свободных жирных кислот жировой тканью, стимулирует образование гликогена в печени, повышает синтез противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, антагонист рецептора ИЛ-1, а через подавление ядерного фактора транскрипции NF- κ B уменьшает процессы воспаления, апоптоза и фиброза [11, 28]. Лептин повышает β -окисление жирных кислот, стимулирует активацию макрофагов и моноцитов, которые синтезируют провоспалительные цитокины — ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-1 [21]. В настоящее время активно изучают профибротические эффекты лептина [15]. Показано, что у пациентов с ожирением отмечается достоверное снижение сывороточной концентрации адипонектина и повышение уровня лептина [11, 14].

Таким образом, с уверенностью можно говорить о чёткой взаимосвязи между воспалением и ожирением, что привело некоторых исследователей к выводу об интегративной роли воспаления при метаболическом синдроме [22].

Нарушения липидного обмена в организме человека обязательно сопровождаются наруше-

нием функций печени. Печень при наличии метаболического синдрома не только участвует в развитии атерогенной дислипидемии [23, 48], но и сама выступает в качестве органа-мишени [29, 44].

НАЖБП включает спектр дисметаболических изменений, в основе которых лежит чрезмерное внутри- и внеклеточное накопление жира с последующим изменением функциональной активности гепатоцитов, развитием воспаления и фиброза [12, 24]. Обязательным условием при этом является отсутствие указаний на употребление пациентом алкоголя в гепатотоксичных дозах (то есть более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г — для женщин).

Термин НАЖБП («non-alcoholic fatty liver disease») был введён в 2000 г., а в 2003 г. ведущие эксперты на конференции Американской ассоциации по исследованию болезней печени предложили определять жировой гепатоз как накопление липидов (в виде триглицеридов) в печени свыше 5–10% её массы или наличие более 5% гепатоцитов, содержащих отложения липидов [35, 42]. Тогда же был впервые сформулирован постулат о том, что НАЖБП наряду с ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией представляет собой компонент метаболического синдрома и формируется уже на ранних этапах его развития [40].

НАЖБП — самое распространённое хроническое заболевание печени в индустриально развитых странах [18]. По оценкам экспертов около 400 млн человек во всём мире страдают ожирением, у 95–100% из них диагностируют НАЖБП, причём 20–47% этого количества приходится на долю неалкогольного стеатогепатита с характерным повышением активности аминотрансфераз [19]. Долгое время считали, что НАЖБП имеет доброкачественный характер, однако в настоящее время доказано, что у 27–50% пациентов в ближайшие 10 лет развивается фиброз печени, а у каждого пятого пациента отмечается прогрессирование фиброза в цирроз [39]. Согласно литературным данным, 60–80% случаев криптогенного цирроза формируется в исходе НАЖБП. Летальность пациентов на фоне цирроза печени данной этиологии составляет 30–40%, что сопоставимо с таковой при хроническом вирусном гепатите С [41]. В США 2–6% общего числа трансплантаций печени выполняют больным неалкогольным стеатогепатитом на стадии декомпенсированного цирроза печени [14, 27].

По данным эпидемиологического исследования согласно протоколу DIREG_L_01903 распространённость НАЖБП в России составляет 27% (стеатоз — 21,7%, стеатогепатит — 4,5%, цирроз печени — 0,8%), наибольшее число пациентов было выявлено в возрастной группе 48 лет и старше. Однако при тщательном изучении анамнеза и медицинской документации обнаружено, что выставлен этот диагноз был лишь у 1% всех обследованных [4].

Патогенез НАЖБП представляет собой

сложный многофакторный процесс. Именно абдоминальное ожирение и связанная с ним инсулинорезистентность могут выступать в качестве инициирующего фактора повышенного отложения липидов в гепатоцитах [36, 45]. Висцеральная жировая ткань по сравнению с подкожной жировой тканью богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с системой воротной вены. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β -адренорецепторов, особенно типа β_3 , рецепторов к андрогенам, кортикостероидам и обладают низкой плотностью α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину.

Всё это определяет низкую чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина и высокую — к липолитическому действию катехоламинов [5, 8]. При этом в адипоцитах сальника и брыжейки происходит усиленный распад триглицеридов до свободных (неэстерифицированных) жирных кислот, которые попадают прямо в печень по типу облегчённой диффузии через портальную вену [20]. Неэстерифицированные жирные кислоты стимулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, уменьшают его печёночный клиренс и ухудшают чувствительность периферических тканей к инсулину, что приводит к прогрессированию гиперинсулинемии [10]. Избыточное поступление свободных жирных кислот в гепатоциты приводит к усилению синтеза триглицеридов *de novo*, большая часть из которых связывается с апопротеинами и в виде липопротеинов очень низкой плотности выделяется в кровь [29]. Часть неэстерифицированных жирных кислот вовлекается в глюконеогенез, в результате чего в печени синтезируется избыточное количество глюкозы, тормозятся захват и разрушение инсулина гепатоцитами. Всё это способствует поддержанию гиперинсулинемии и развитию инсулинорезистентности на уровне печёночной ткани [19].

Кроме того, в условиях повышенного притока неэстерифицированных жирных кислот к печени происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования на внутренней мембране митохондрий, возрастает роль ω -микросомального окисления, что сопровождается накоплением активных форм кислорода. Реактивные кислородные радикалы повреждают комплексы дыхательной цепи, способствуют нарушению тока электронов в митохондриях, что ведёт к дальнейшему накоплению кислородных радикалов [50]. С другой стороны, сами свободные жирные кислоты способны оказывать прямое повреждающее действие на гепатоциты. Кроме того, неэстерифицированные жирные кислоты могут вызывать апоптоз клеточных структур путём активации лизосомального пути и повышенного синтеза печенью и жировой тканью ФНО α [17, 38].

В развитии иммунной воспалительной реакции в печени ключевую роль играет дисбаланс

в системе про- и противовоспалительных цитокинов. Биологические эффекты ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО α сходны, однако ИЛ-6 больше, чем ФНО α и ИЛ-1 [40], влияет на синтез гепатоцитами белков острой фазы воспаления [24, 25]. По данным других авторов, ИЛ-6, выделяясь позже, чем ИЛ-1 и ФНО α , относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции [17].

В проведённых нами исследованиях установлено значительное увеличение синтеза ФНО α у больных НАЖБП уже на ранних стадиях, когда ещё нет значительных клинических проявлений и изменений в биохимическом анализе крови [1]. Кроме того, мы выявили, что один из первых биохимических маркёров, ассоциированный с повышением активности ФНО α , — увеличение синтеза γ -глутамилтранспептидазы, также установили корреляцию между повышением её активности и увеличением сыровороточной концентрации матриксной металлопротеиназы-9 [2]. Принимая во внимание, что ФНО α запускает синтез этой металлопротеиназы [17], можно установить, что при повышении его активности происходят активация металлопротеиназы-9 и одновременный запуск синтеза γ -глутамилтранспептидазы, указывающие на прогрессирование иммунологических нарушений в ткани печени и переход стеатоза в стеатогепатит [2].

В этих условиях снижается скорость β -пероксисомного окисления, вследствие чего возникает дефицит аденозинтрифосфата в клетке, создающий предпосылки к запуску перекисного окисления липидов и накоплению в клетке высокотоксичного малонового диальдегида, который повышает секрецию тромбоцитами системы воротной вены трансформирующего фактора роста α и макрофагами печени трансформирующего фактора роста β , а также вызывает образование телец Мэллори путём связывания цитокератинов [19, 29]. Под действием продуктов перекисного окисления липидов и цитокинов, прежде всего трансформирующего фактора роста β , происходит превращение звёздчатых клеток Ито в миофибробласты — основные продуценты коллагена [24]. Это способствует формированию фиброзных изменений ткани печени и последующему цирротическому перерождению.

Накопленные данные по изучению особенностей клинического течения и анализ распространённости различных заболеваний, сопутствующих метаболическому синдрому, наводят на мысль об ассоциации данной патологии с желчнокаменной болезнью и холестерозом жёлчного пузыря [7]. Согласно статистическим данным, частота патологии билиарного тракта у больных метаболическим синдромом составляет 41,9–62,4% [6]. Наиболее часто у обследуемой группы пациентов выявляли холестероз жёлчного пузыря (26,5–55,8%) и желчнокаменную болезнь (12,3–18,7%), причём в данном исследовании учитывали только клинически развёрнутые стадии желчнокаменной болезни (II и III стадии

согласно классификации, принятой на III съезде гастроэнтерологов России) [5]. Начальная (предкаменная) стадия желчнокаменной болезни, характеризующаяся прежде всего физико-биохимическими изменениями желчи, по данным различных авторов выявляется у 55–76% больных метаболическим синдромом при сонографическом исследовании в виде различных вариантов билиарного сладжа [5, 6]. Выделение предкаменной стадии чрезвычайно важно, так как она потенциально обратима при своевременном и адекватном лечении.

Главная роль в формировании патологии желчного пузыря отводится нарушениям липидного обмена, которые приводят к повышению экскреции холестерина в желчь и выпадению в осадок кристаллов моногидрата холестерина. При НАЖБП функционально изменённые гепатоциты синтезируют неполноценные желчные мицеллы с повышенным содержанием фосфолипидов, что усиливает литогенность желчи [13]. В свою очередь перенасыщение пузырной желчи холестерином стимулирует секрецию стенкой желчного пузыря муцина — важного компонента желчно-пузырного осадка, который увеличивает агрегацию микролитов желчи [16]. Обнаружен и тот факт, что у пациентов с желчнокаменной болезнью в сочетании с метаболическим синдромом повышена сывороточная концентрация инсулина, особенно в период формирования ядер желчных конкрементов [10, 31].

Последние экспериментальные исследования и клинические наблюдения указывают на то, что в условиях постоянной повышенной секреции холестерина в желчь отмечается жировая инфильтрация стенки желчного пузыря (холестеатоз), вследствие чего снижаются её концентрационная функция и сократительная способность, что также способствует формированию застоя желчи и развитию асептического воспаления в самой стенке (стеатохолестит) [49]. Некоторые авторы рассматривают холестероз желчного пузыря как стадию желчнокаменной болезни [7, 41]. В ряде исследований показано, что в стенке желчного пузыря при ожирении также выявляются провоспалительные цитокины — ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. ФНО α снижает сократимость гладких мышц, увеличивает секрецию муцина [46].

До конца неясна роль ИЛ-6. С одной стороны, он является провоспалительным цитокином, усиливает синтез многих острофазных белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок [28, 32, 34]. Встречаются также данные, в которых повышение синтеза белков острой фазы под влиянием ИЛ-6 считают защитным механизмом, ограничивающим повреждение тканей [26, 47]. Полученные в нашем исследовании результаты, показавшие повышение уровня ИЛ-6 у пациентов с желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом, после терапии препаратами урсодезоксихолевой

кислоты, подтверждают мнение исследователей о защитном эффекте ИЛ-6 у данной категории больных, ограничивающем дальнейшее повреждение тканей [3].

С учётом тесной анатомо-функциональной взаимосвязи печени и желчного пузыря можно предположить, что при метаболическом синдроме либо эти органы поражаются одновременно, либо заболевания печени предшествуют развитию патологии желчного пузыря.

Таким образом, данные современной литературы позволяют «пролить свет» на проблему поражения органов гепатобилиарной системы у пациентов с метаболическим синдромом с позиций современных иммунологических аспектов. Изложенные данные позволят клиницистам и исследователям более пристально и серьёзно оценивать проблему жирового поражения печени и желчного пузыря, которым на фоне других проблем, ассоциированных с метаболическим синдромом, просто не уделяют должного внимания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов В.А., Керученко А.Л. Участие цитокинов в механизмах формирования неалкогольной жировой болезни печени // Вестн. НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2012. — Т. 10, вып. 1. — С. 76–80.
2. Гаусс О.В., Ахмедов В.А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью // Фундамент. исслед. — 2013. — Т. 7, №1. — С. 51–54.
3. Гаусс О.В., Ахмедов В.А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом // Вестн. НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2013. — Т. 11, №3. — С. 125–129.
4. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 32 с.
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Рос. ж. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — №1. — С. 4–13.
6. Ильченко А.А., Долгашева Г.М. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холестеатоза, стеатохолестита) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — №8. — С. 80–93.
7. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
8. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г., Мельникова Н.В. Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности: сходство и различия; дифференцированный подход к терапии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — №8. — С. 4–11.
9. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Колтунова И.А. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза // Врач. — 2007. — №3. — С. 3–7.
10. Abdul-Ghani M.A., De Fronzo R.A. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle // J. Biomed. Biotechnol. — 2010. — Vol. 47. — P. 62–79.
11. Ahonen T.M., Saltevo J.T., Kautiainen H.J. et al. The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2012. — Vol. 22. — P. 285–291.

12. *Angulo P.A.* Nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 346. — P. 1221-1231.
13. *Ata N., Kucukazman M., Yavus B. et al.* The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease // *Can. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 25. — P. 274-276.
14. *Baffy G., Brunt E.M., Caldwell S.H.* Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 56. — P. 1384-1391.
15. *Baranova A., Priyanka L., Biredinc A., Younossi Z.* Non-invasive markers for hepatic fibrosis // *BMC Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 11. — P. 3-15.
16. *Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B. et al.* Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones // *Nat. Med.* — 2008. — Vol. 14. — P. 778-782.
17. *Bradley J.R.* TNF-mediated inflammatory disease // *J. Pathol.* — 2008. — Vol. 214. — P. 149-160.
18. *Byrne C.D.* Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management // *Diabet Med.* — 2012. — Vol. 29. — P. 98-107.
19. *Caldwell S., Argo C.* The natural history of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 28. — P. 162-168.
20. *Dain A., Repossi G., Das U.N., Eynard A.R.* Role of PUFAs, the precursors of endocannabinoids, in human obesity and type 2 diabetes // *Front Biosci. (Elite Ed).* — 2010. — Vol. 2. — P. 1432-1447.
21. *Dodson M.V., Mir P.S., Hausman G.J. et al.* Obesity, metabolic syndrome, and adipocytes // *J. Lipids.* — 2011. — Vol. 7. — P. 72-86.
22. *Duvnjak L., Duvnjak M.* The metabolic syndrome — an ongoing story // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 60, suppl. 7. — P. 19-24.
23. *Fierbinteanu-Braticevici C., Dina I., Petrisor A. et al.* Noninvestigations for nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis // *World J. Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 16. — P. 4784-4791.
24. *Fierbinteanu-Braticevici C., Negreanu L., Tarantino G.* Is fatty liver always benign and should not consequently be treated // *J. Physiol. Pharm.* — 2013. — Vol. 64. — P. 3-9.
25. *Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R.* Adipose tissue as an endocrine organ // *Mol. Cell Endocrinol.* — 2010. — Vol. 316. — P. 129-139.
26. *Garcia-Galiano D., Sanchez-Garrido M.A., Espejo I. et al.* IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients // *Obesity Surgery.* — 2007. — Vol. 17. — P. 493-503.
27. *Hallmans G., Edlinger M., Stocks T. et al.* Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults // *Int. J. Cancer.* — 2012. — Vol. 131. — P. 193-200.
28. *Jarrar M.H., Baranova A., Collantes R. et al.* Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Therap.* — 2008. — Vol. 27. — P. 412-421.
29. *Jiang J., Torok N.* Non-alcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome // *Metab. Syndr. Relat. Dis.* — 2008. — Vol. 3. — P. 1-7.
30. *Lapice E., Maione C., Patti L. et al.* Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people // *J. Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — P. 1734-1736.
31. *Larsson S.C., Wolk A.* Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis // *Br. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 96. — P. 1457-1461.
32. *Lassailly G., Caiazzo R., Hollebecquet A.* Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 23. — P. 499-506.
33. *Lorenzo M., Fernandez-Veledo S., Vila-Bedmar R. et al.* Insulin resistance induced by tumor necrosis factor- α in myocytes and brown adipocytes // *J. Anim. Sci.* — 2008. — Vol. 86, suppl. 14. — P. 94-104.
34. *Mendez-Sanchez N., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D. et al.* Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease // *J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, N 11. — P. 1653-1657.
35. *Neuschwander-Tetri B.A.* Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference // *J. Hepatology.* — 2008. — Vol. 37. — P. 1202-1219.
36. *Pitt H.A.* Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad, the ugly // *Informa Healthcare.* — 2007. — Vol. 9. — P. 92-97.
37. *Popa C., Netea M.G., Riel P.L. et al.* The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk // *J. Lipid Res.* — 2007. — Vol. 48. — P. 751-762.
38. *Rahman R., Hammoud G.M., Almashrawi A.A. et al.* Primary hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: an update // *World J. Gastrointestinal Oncology.* — 2013. — Vol. 5. — P. 186-194.
39. *Reynaert H., Geerts A., Henrion J.* The treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 897-905.
40. *Rodriguez-Hernandez H., Simental-Mendia L.E., Rodriguez-Ramirez G., Reyes-Romero M.A.* Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation // *Int. J. Endocrinology.* — 2013. — Vol. 3. — P. 1-11.
41. *Schattenberg J.M., Schuppan D.* Nonalcoholic steatohepatitis: the therapeutic challenge of a global epidemic // *J. Curr. Opin. Lipidol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 479-488.
42. *Silvera L.S., Monteiro P.A., Antunes B.M. et al.* Intra-abdominal fat is related to metabolic syndrome and non-alcoholic fat liver disease in obese youth // *BMC Pediatrics.* — 2013. — Vol. 13. — P. 2-6.
43. *Sotornik R.* Adipose tissue blood flow and metabolic syndrome // *Cas. Lek. Cesk.* — 2010. — Vol. 149. — P. 155-159.
44. *Souza M.R., Diniz Mde F., Medeiros-Filho J.E., Araujo M.S.* Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease // *Arq. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 49. — P. 89-96.
45. *Speliotes E.K., Massaro J.M., Hoffmann U. et al.* Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 1979-1987.
46. *Stinton L.M., Shaffer E.A.* Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer // *Gut and Liver.* — 2012. — Vol. 6. — P. 172-187.
47. *Sundaresan S., Vijayagopal P., Mills N. et al.* A mouse model for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Nutr. Biochem.* — 2011. — Vol. 22. — P. 979-984.
48. *Tarantino G., Finelli C.* What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 3375-3384.
49. *Yener O., Aksoy F., Demir M. et al.* Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 21. — P. 411-415.
50. *Yet J.* Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance // *Int. J. Obes. (Lond.).* — 2009. — Vol. 33. — P. 54-66.