DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-80-85
УДК 615.038

Метаболический тандем неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета II типа

Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г., Лычкова А. Э.
ГБУЗ Московский клинический научный центр им А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, 111123, Москва, Россия

Metabolic tandem of non-alcoholic fatty liver disease and sugar type II diabetes

L. A. Zvenigorodskaya, S. G. Khomeriki, A. E. Lychkova
GBUZ Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov of the Moscow Department of Health, 111123, Moscow, Russia

Для цитирования: Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г., Лычкова А. Э. Метаболический тандем неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета II типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;166(6): 80–85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-80-85

For citation: Zvenigorodskaya L. A., Khomeriki S. G., Lychkova A. E. Metabolic tandem of non-alcoholic fatty liver disease and sugar type II diabetes. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;166(6): 80–85. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-80-85

✉ *Corresponding author:*
Лычкова Алла Эдуардовна
Alla E. Lychkova
lychkova@mail.ru

Звенигородская Лариса Арсентьевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник эндокринологической службы
Хомерики Сергей Германович, д.м.н., профессор, зав. Лабораторией патморфологии
Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., заведующий отделом
Larissa A. Zvenigorodskaya, doctor of medical sciences, professor, leading research assistant of the endocrinology service
Sergey G. Khomeriki, doctor of medical Sciences, professor, head. Laboratory of Pathomorphology
Alla E. Lychkova, MD, Department Head

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) к 2020 г., по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, будет занимать 1-е место среди всех заболеваний печени. Распространенность НАЖБП возрастает также стремительно, как и СД 2 типа. Причинно-следственная связь сахарного диабета 2 типа (СД2) и НАЖБП является предметом многочисленных дискуссий. Связующим патогенетическим звеном этих заболеваний является нарушения липидного обмена, инсулинорезистентность и хроническое, субклинически протекающее воспаление. Реализация этих патогенетических механизмов, единых для НАЖБП и СД 2 типа, осуществляется, прежде всего, на уровне гепатоцита. НАЖБП является предиктором тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, множественной политопной лекарственной резистентности, создает трудности в эффективной терапии не только СД 2 типа, но и многих других заболеваний.

Summary

According to the forecasts of the World Health Organization, by 2020, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) will occupy the 1-st place among all liver diseases. The prevalence of type 2 diabetes is as rapid as that of NAFLD. The etiopathogenetic community of type 2 diabetes mellitus and NAFLD is a subject of debate. The binding pathogenetic link of one and the other disease is a violation of lipid metabolism, insulin resistance and chronic, subclinical inflammation. Realization of these pathogenetic mechanisms, unified for NAFLD and SD2 type, is carried out primarily at the level of hepatocyte. NAFLD is a predictor of severe cardiovascular complications, multiple polytopic drug resistance, creates difficulties in the effective therapy of not only type 2 diabetes, but also many other diseases.

Liver transplantation in patients with cirrhosis in the outcome of NAFLD already occupies the 2 nd place after cirrhosis of the liver of the viral etiology. In patients with NAFLD, mortality in the 1st month after surgery is significantly higher than that for cirrhosis of another etiology, and there is an increased risk of other complications of liver transplantation, such as sepsis, graft rejection and cardiovascular pathology.

According to modern views, NAFLD is a liver lesion, including fatty dystrophy, fatty dystrophy with inflammation and damage to hepatocytes (nonalcoholic / metabolic steatohepatitis) and fibrosis (with the possibility of cirrhosis).

Specific diagnostic criteria and standard therapy NAFLD, in practice, does not exist, most likely the diagnosis of NAFLD — "diagnosis of exclusion". Despite the high prevalence of NAFLD to date, the problem of its effective therapy has not been solved. None of the drugs used in the treatment of NAFLD has a high evidence base. Correction of body weight, changes in food addiction, physical activity are the most effective measures preventing the development of NAFLD and elimination of those negative metabolic processes that are predictors of development of severe forms of type 2 diabetes and high risks of cardiovascular diseases.

Keywords: fatty liver disease, diabetes mellitus, pathogenesis, metabolism, obesity

Введение

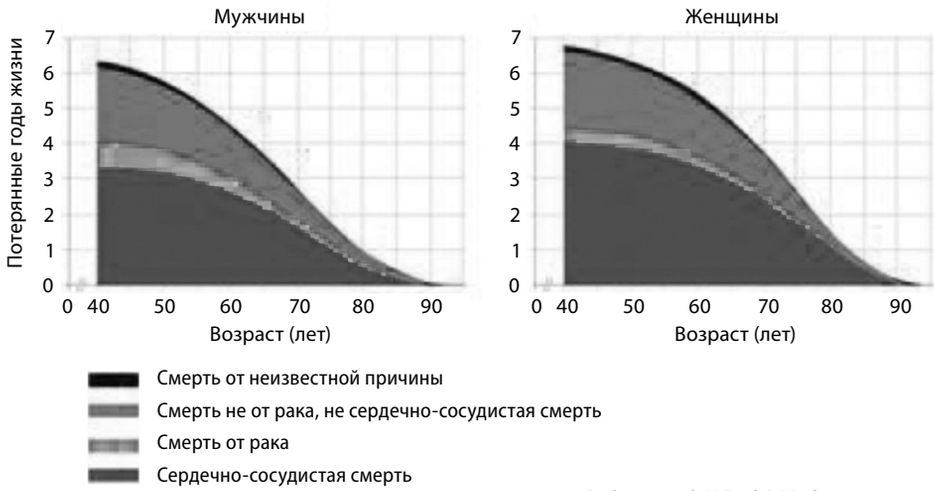
Смена парадигм

В последние десятилетия неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является предметом пристального изучения врачей разных специальностей. Прежние представления о НАЖБП, как о безобидном заболевании, связанном с перееданием и избыточной массой тела, претерпели значительные изменения. НАЖБП – хроническое, прогрессирующее заболевание, порой трудно диагностируемое; не всегда лечение НАЖБП достаточно эффективно, отсутствуют стандартные схемы лечения НАЖБП.

Согласно прогнозам, к 2020 г. НАЖБП будет занимать 1-е место в структуре заболеваний печени, опередив вирусный гепатит С и алкогольную болезнь печени, а также цирроз печени в исходе неалкогольного (метаболического) стеатогепатита (НАСГ) [1–3]. В 2014 г. был проведен большой систематический обзор и метаанализ результатов исходов трансплантации печени при НАСГ, в котором продемонстрировано, что у пациентов с НАСГ достаточно высок риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [2, 4].

Обычно НАЖБП ассоциирована с наличием таких метаболических факторов риска, как ожирение, сахарный диабет (СД) и дислипидемия. Согласно данным многочисленных исследований, НАЖБП является неотъемлемым компонентом метаболического синдрома (МС), который представляет собой комплекс нарушений углеводного и липидного обмена, связанных между собой общими патогенетическими механизмами [5,6, 7–9]. В основе этих нарушений лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентность (ИР). В 1988 г. G. Reaven выдвинул предположение, что ИР и гиперинсулинемия не только являются ключевым звеном в патогенезе инсулиннезависимого СД, но и являются предикторами развития тяжелой, прогрессирующей ишемической болезни сердца и ее осложнений (рис. 1, 2), играет ключевую роль в развитии атерогенной дислипидемии [10–14], а сочетание НАЖБП и СД2 типа в несколько раз превышает смертность от острых коронарных событий, фатального инфаркта миокарда и других осложнений со стороны сердечно-сосудистых заболеваний.

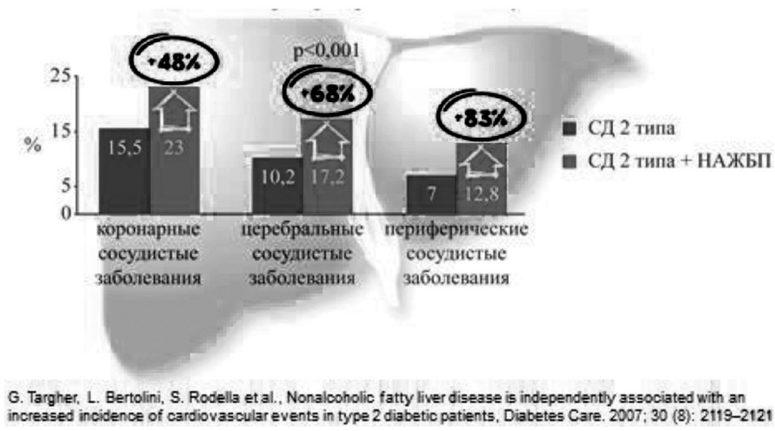
Кроме того, в настоящее время признанным является факт, что НАЖБП ассоциирована с 5-кратным достоверным увеличением вероятности развития СД 2 типа (рис. 2, 3, 4). В 1995 г. высказано предположение об «общем корне» для



Seshasai et al. N Engl O Med 2011; 364:829-41.

Рисунок 1.
Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смерти у пациентов с сахарным диабетом.

Figure 1.
Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with diabetes.



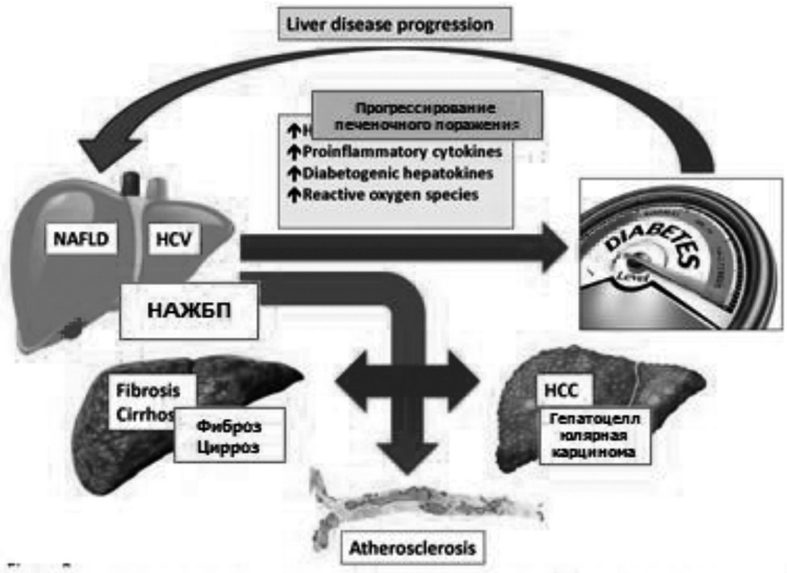
G. Targher, L. Bertolini, S. Rodella et al., Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients, Diabetes Care. 2007; 30 (8): 2119–2121

Рисунок 2.
Влияние НАЖБП на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа.

Figure 2
The effect of NAFLD on the prevalence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus.

Рисунок 3.
Диагноз НАЖБП ассоциирован с 5-кратным достоверным увеличением вероятности развития сахарного диабета 2 типа.

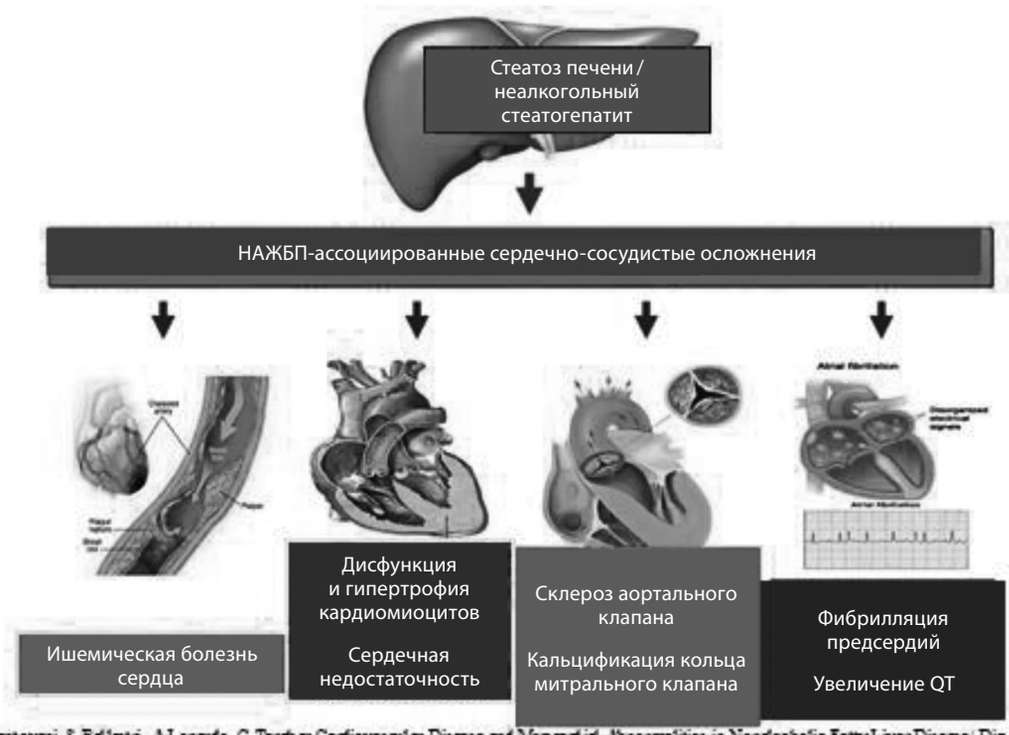
Figure 3
The diagnosis of NAFLD is associated with a 5-fold significant increase in the likelihood of developing type 2 diabetes.



Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A., Boparai N., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004;2(3):262–265.

Рисунок 4.
НАЖБП и сахарный диабет 2 типа. Сердечно-сосудистый континуум.

Figure 4
NAFLD and type 2 diabetes. Cardiovascular continuum.



A. Mantovani, S. Ballestri, A. Lonardo, G. Targher Cardiovascular Disease and Myocardial Abnormalities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease/ Dig Dis Sci 2016;61(5)

атеросклероза, НАЖБП и СД, что позволило экспертам Национального института здоровья США считать НАЖБП одним из главных факторов сердечно-сосудистых заболеваний, основным органом регулирующим метаболизм липидов и углеводов, одним из главных компонентов метаболического синдрома (МС) и множественной лекарственной устойчивости.

На уровне гепатоцита реализуются практически все ключевые негативные патогенетические звенья метаболических болезней, выявлены новые предикторы развития НАЖБП, но мишени лекарственной терапии для этих процессов пока мало известны клиницистам (рис. 5, 6, 7) [5, 10, 11, 15, 16, 12, 17]. Важно подчеркнуть, что НАЖБП является потенциально обратимым состоянием. Воздействуя на различные звенья патогенеза этого заболевания, в ряде случаев удается добиться стабилизации процесса [18, 19, 20, 21].

Термин НАСГ впервые сформулировали в 1980 г. J. Ludwig и соавт., изучая характер изменений в печени больных ожирением и СД типа 2 (СД 2), у которых в анамнезе не было указаний на прием

➢1.Модификация белков –переносчиков липидов.ПовышениеУровня Апо С-3 - маркер.метаболизма ЛП богатых Триглицеридами

Апо Е 3/3, Е 4/4 (ответственны за модификацию

белков переносчиков липидов НП и их рецепторов) определяют перенасыщение макрофагов ЛПнп, превращая их в пенистые клетки

2.Повышение экспрессии генов, отвечающих

➢. за метаболизм липидов активируемых пероксисомальным пролифератором (PPRγ)

3 .Экспрессия ФЛА2- независимый педиктор ССЗ и их рисков!

➢4.Повышение содержания Лп (а)-имеет свойства ЛПНП +апрпротеинаВ100-ключевой

➢компонент атерогенных ЛПНП

➢5.повышение Протеина Нимана Пика-энтерогепатическая регуляция липидного обмена

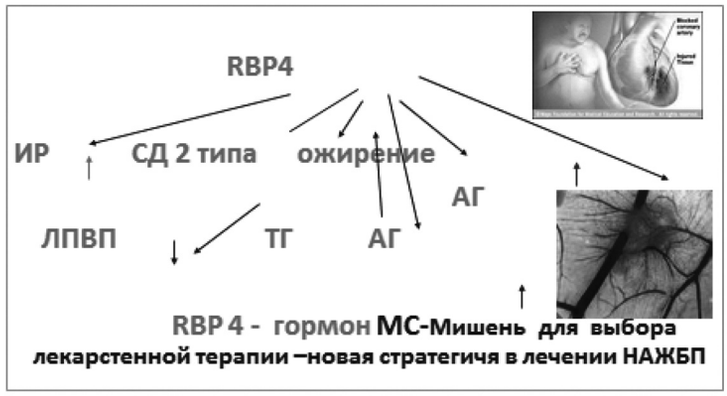
➢6. Эндотоксин опосредованное увеличение ПОЛ

➢8 Повышение РЕТИНОЛ СВЯЗЫВАЮЩЕГО протеина 4

Vrins,L.,2010)

Рисунок 5.
Метаболические эффекты НАЖБП.

Figure 5.
Metabolic effects of NAFLD.



Гормон МС (Сан-Диего, 2006)

Рисунок 6.
Ретинолсвязывающий протеин-4 (синтезируется в ЖКТ и печени в условиях инсулинорезистентности).

Figure 6.
Retin-binding protein-4 (synthesized in the gastrointestinal tract and liver under conditions of insulin resistance).

- !Метилглиоксаль (продукты избыточного гликизилирования *AGE*);
- !Ретинолсвязывающий протеин 4 RBP4;
- !Белки множественной лекарственной устойчивости МЛУ;
- Феномен МЛУ имеет важное клиническое значение, поскольку представляет собой серьезное препятствие успешному лечению многих заболеваний;

  !P-гликопротеин – Pgp – основной белок-транспортер множественной лекарственной устойчивости
- !Белок LRP является мажорным белком специфических клеточных органелл, рибонуклеопротеиновых частиц "vaults". Внутри везикул экспрессия LRP может быть причиной МЛУ;
- !Филадельфийская хромосома как одна из причин развития множественной лекарственной устойчивости.

  !Индекс висцеральной жировой ткани! – основной предиктор тяжести НАЖБП и СД 2 типа

  Пенсильвания, США: Питер Ноуелл (Пенсильванский университет) и Дэвид Хангерфорд (университет Темпл) 1999.

Рисунок 7.
Новые маркеры оценки тяжести НАЖБП и сахарного диабета 2 типа.

Figure 7
New markers for assessing the severity of NAFLD and type 2 diabetes mellitus

алкоголя в гепатотоксических дозах, однако при морфологическом исследовании ткани

печени были выявлены признаки, характерные для алкогольной болезни печени [10, 15]. Сочетание двух основных диагностических критериев: признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкогольного анамнеза дало основание предложить для таких случаев термин «неалкогольный стеатогепатит». Для обозначения подобных изменений в печени длительное время использовали термины «псевдоалкогольный гепатит», «диабетический гепатит», «стеатонекроз», «гепатит с жировой дистрофией печени». Распространенность НАЖБП составляет 14–25% в общей популяции, при этом у 10% больных обнаруживаются гистологические признаки НАСГ [15, 18]. Согласно последнему метаанализу, мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% [1, 15]. Недавние исследования, проведенные в США, демонстрируют, что НАЖБП страдают от 20 до 46% асимптоматичных пациентов [1, 5, 6, 23, 24]. В Европе НАЖБП выявляется у 20–30% лиц [1]. Популяционные когортные исследования в странах Азии также выявили высокую распространенность НАЖБП среди населения

этого региона, варьирующую от 12 до 27,3% [1, 17]. Распространенность НАЖБП среди детей и подростков также неуклонно растет в силу увеличения числа детей, страдающих ожирением. В настоящий момент распространенность НАЖБП у детей достигла 10%, включая 17% у подростков и 40–70% у детей с ожирением [17]. Общемировые тенденции характерны и для Российской Федерации. Так, прирост частоты НАЖБП в период с 2007 по 2014 г. составил более 10% (2007 г. – 27%, 2014 г. – 37,1%). Максимальная распространенность стеатоза отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,26%), НАСГ – у пациентов 50–59 лет (10,95%) [15]. В РФ до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НАЖБП. В 2007 г. фармацевтической компанией «Санофи-Авентис» проводилось открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование – наблюдение DIREG (обследованы 30 787 пациентов), однако данное исследование не позволило получить исчерпывающую информацию об эпидемиологии заболевания в России [15]. Исследование DIREG представило доказательную базу, что проблема НАЖБП – это проблема № 1 в России: 27% всех пациентов, которые обратились к врачам общей практики, имели это заболевание. У подавляющего большинства больных (80%) выявлялась НАЖБП в стадии стеатоза, а у 17% выявлялся НАСГ. У 8% больных обнаружили признаки цирроза печени. У больных старше 48 лет, практически более чем у 50%, выявлялись признаки НАЖБП.

Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) также является фактором риска развития НАЖБП [7–9]. Согласно литературным данным, морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии большинство авторов описывают как жировую дистрофию (рис. 8 *на цветной вклейке в журнал*) [2,12] или жировой гепатоз, однако в 20–81% случаев выявляются и воспалительные изменения – НАСГ (рис. 9 *на цветной вклейке*) [3, 8, 9]. В 16% случаев у больных СД 2 и НАЖБП на фоне воспалительной инфильтрации появляются зоны фиброза и цирроз печени (рис. 10 *на цветной вклейке*) [5, 10–12, 15–17]. Важно подчеркнуть, что НАЖБП является потенциально обратимым состоянием.

В развитии НАЖБП важную роль играют провоспалительные цитокины – интерлейкины-6 и –8 и фактор некроза опухоли α (ФНО-α). ФНО-α является многофункциональным провоспалительным цитокином, секретирующимся в основном макрофагами преимущественно жировой ткани, и обладающим ауто- и паракринными эффектами. Многие исследователи рассматривают ФНО-α как медиатор ИР при ожирении [26, 27]. У пациентов с НАСГ обнаружена экспрессия ФНО-α не только в жировой ткани, но и в печени, что проявляется более высокими плазменными концентрациями ФНО-α [25, 26].

ФНО-α активирует ядерный транскрипционный фактор Nf каппа B (NF-κB) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к усилению фосфорилирования инсулинового рецептора 1-го типа, нарушению связывания инсулина с рецептором, уменьшению активности ГЛЮТ-4 и фосфоинозитол-3-киназы и, таким образом, снижению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию ИР. Активация Nf-κB стимулирует также продукцию индуцибельной NO-синтазы (iNOS), способствуя развитию воспалительной реакции в сосудистой стенке, адгезии моноцитов к эндотелию и всего каскада оксидативного стресса. Под воздействием ФНО-α гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), играющего важную роль в патогенезе атеросклероза [16]. Также ФНО-α способствует повышению экспрессии и синтеза белка Bcl-2, активирующего апоптоз гепатоцитов [3, 9].

Таким образом, ФНО-α оказывает многоплановое воздействие на метаболизм, ведущее к развитию целого ряда нарушений, ассоциированных с НАЖБП и СД.

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени: трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), инсулино-подобный фактор роста 1 (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [25, 26].

Важное значение в развитии НАЖБП играют гены, участвующие в метаболизме глюкозы и липидов, а полиморфизм гена PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3), кодирующего синтез белка адипонутрина, участвующего в транспорте свободных жирных кислот, может способствовать повышению риска развития НАЖБП, независимо от наличия ожирения и СД. Его предположительное действие – снижение активности триацилглицерол гидролаз и увеличение концентрации триглицеридов, а также влияние на дифференцировку адипоцитов посредством активации PPAR-γ [7, 8].

В последние годы интенсивно изучаются молекулярно-клеточные механизмы развития НАЖБП, в первую очередь связанные с функциональной активностью печеночных рецепторов, в частности, печеночного фарнезоидного X-рецептора (FXR) [18, 19, 27]. Выявлены новые общие, мало известные клиницистам, маркеры прогрессирующего и осложненного течения НАЖБП и СД 2 типа (рис. 6). Изучение ядерных рецепторов в патогенезе НАЖБП станет ключевым звеном в выборе новых лекарственных препаратов для лечения больных НАЖБП [18, 19].

В настоящее время строго регламентированных схем лечения НАЖБП не существует [1, 28]. Ни один лекарственный препарат не получил одобрения Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration – FDA, США) как средство лечения НАЖБП.

Литература | References

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASLEASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016; 64 (6): 1388–402.
2. *Charlton MR, Burns JM, Pederson RA et al.* Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. Gastroenterology 2011; 141:1249–53.
3. *Hussein O et al.* Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Digestive diseases and sciences 2007; 20. 10: 2512–9.
4. *Yalamanchili K, Saadeh S, Klintman GB et al.* Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. Liver Transplant 2010; 16: 431–9.
5. *Solga SF, Diehl A.* Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. J Hepatol 2003; 38: 681–7.
6. *Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA.* The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. Liver Int 2012; 32: 701–11.
7. *Fang S, Suh JM., Reilly SM. et al.* Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. Nat Med 2015; 21 (2): 159–65.
8. *Brunzell JD, Ayyobi AF.* Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Am J Med 2003; 115 (Suppl 8A): 24S-28S.
9. *Burt AD, Mutton A., Day CP.* Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. Semin Diagh Pathol 1998; 4: 246–58.
10. *Драпкина О. М., Гацолаева Д. С., Ивашкин В. Т.* Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Рос. мед. вести. 2010; 2: 72–81.

    Drapkina O. M., Gatsolaeva D. S., Ivashkin V. T. Nonalcoholic fatty liver disease as a omponent of the metabolic syndrome. Grew up. honey. to lead. 2010; 2: 72–81.
11. *Звенигородская Л. А.* Органы пищеварения и атеросклероз М.: Медпрактика-М, 2011; с. 149–76 М.

    Zvenigorodskaya L. A. Digestive organs and atherosclerosis Moscow. Medpraktika-M, 2011; 149–76
12. *Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M et al.* Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2009; 51: 548–56.
13. *Park H, Shima T, Yamaguchi K et al.* Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patientswith nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 2011; 46: 101–7.
14. *Loomba R, Sirlin CB, Ang B et al.* Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). Hepatology 2015; 61 (4): 1239–50.
15. *Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и др.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в РФ: результаты исследования DIREG 2. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 6: 31–41.

    Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Mayev I. V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with outpatient practice in the Russian Federation: research results. 2015; 6: 31–41.
16. *Athyros V. et al.* Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Lancet 2010; 376, 9756: 1916–22.
17. *Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liverdisease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64 (1): 73–84.
18. *Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385 (9972): 956–65.
19. *Fang S, Suh JM, Reilly SM et al.* Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. Nat Med 2015; 21 (2): 159–65.
20. *Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB et al.* Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 853–60.
21. *Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE.* Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (7): 2347–53.
22. *Sanyal AJ et al.* A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2004; 2:1107–15.
23. *Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al.* The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. BMC Gastroenterol 2013; 13: 140.
24. *Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F et al.* A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2011; 54 (5): 1011–19.
25. *Hallsworth K, Fattakova G, Hollingsworth K. G et al.* Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss. Gut 2011;60: 1278–83.
26. *Houghton D, Thoma C, Hallsworth K et al.* Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial.Clin Gastroenterol Hepatol 2016; Aug 10 [Epub ahead of print].
27. *Ивашкин В. Т.* Ядерные рецепторы в патологии печени. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010; 4: 7–15.

    Ivashkin V. T. Nuclear receptors in the athology of the liver. Roc. journal gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2010; 4: 7–15.
28. *Буеверов А.О., Богомолов П. О., Маевская М. В.* Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность. Тер. архив. 2007; 79 (8): 1–4.

    Bueverov A. O., Bogomolov P. O., Mayevskaya M. V. Pathogenetic treatment of non-alcoholic steatohepatitis: rationale, effectiveness, safety. Ter. archive. 2007; 79 (8): 1–4.

К статье

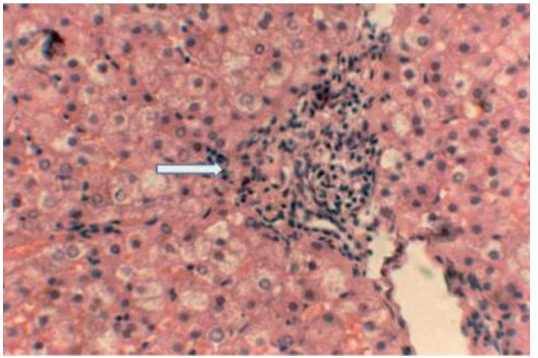
Метаболический тандем неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета II типа (стр. 80–85)

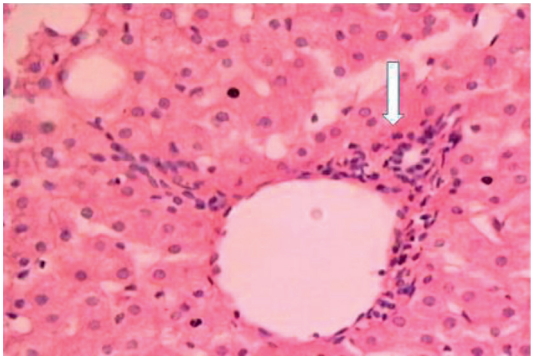
To article

Metabolic tandem of non-alcoholic fatty liver disease and sugar type II diabetes (p. 80–85)

Рисунок 8.
Лобулярный гепатит на фоне жировой дистрофии × 400.

Рисунок 9.
Портальный гепатит минимальной активности × 400.





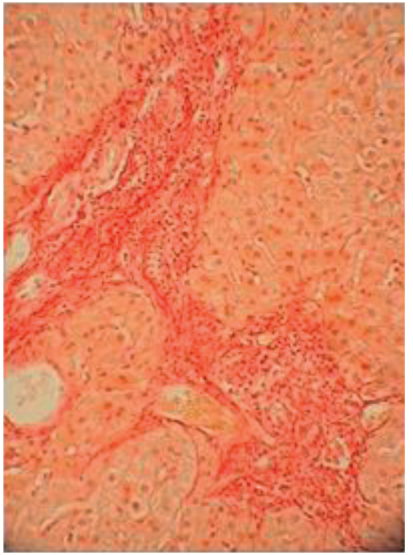


Рисунок 10.
Деструкция медких желчных протоков и пролиферация клеток эпителия. Окраска Пикрофуксином по Ван Гизону × 300.

Рисунок 11.
Цирроз печени с формированием ложных долек (а), выраженным стеатозом гепатоцитов, воспалительной инфильтрацией септ (б), и небольшой гиперплазией дуктул, перидуктулярным фиброзом (в). Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону × 90.