

*Д.Ф.Одинец<sup>1</sup>, И.В.Нагорнов<sup>2</sup>, А.Н.Януль<sup>2</sup>*

## **ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СИНДРОМА ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ В ФОРМИРОВАНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

*Кафедра общей врачебной практики ГУО «БелМАПО»<sup>1</sup>,  
Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»<sup>2</sup>*

---

*Неалкогольная жировая болезнь печени, рассматриваемая в контексте метаболического синдрома, является одной из самых распространенных форм хронических диффузных заболеваний печени. Однако, на сегодняшний день, факторы способствующие ее развитию до конца не изучены. Одним из таких факторов прогрессирования может являться синдром дисметаболической перегрузки железом – DIOS.*

**Ключевые слова:** *неалкогольная жировая болезнь печени, перегрузка железом, метаболический синдром, ферритин.*

D.F.Odinets, I.V.Nagornov, A.N.Yanul

## VALUE OF A METABOLIC SYNDROME AND SYNDROME OF A DISMETABOLICHESKY OVERLOAD IRON IN FORMATION OF NOT ALCOHOLIC FATTY ILLNESS OF A LIVER

*Nonalcoholic fatty liver disease, considered in the context of the metabolic syndrome is one of the most common forms of chronic diffuse liver diseases. However, to date, the factors contributing to its development is not fully understood. One such progression factors may be the dysmetabolic iron overload syndrome - DIOS.*

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, iron overload, metabolic syndrome, ferritin.

**Актуальность.** Неалкогольная жировая болезнь печени – спектр характерных изменений печени преимущественно с крупнокапельным стеатозом у лиц, не употреблявших алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени [7].

В 1980 г. J.Ludwig описал характерные гистологические изменения в печени у людей, не употреблявших алкоголь, и определил их как «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ). В последующем жировой дистрофии печени стало уделяться большое внимание, появилось много публикаций, а НАСГ начали рассматривать как частую патологию печени. В США стали использовать термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), который в дальнейшем получил повсеместное распространение [17].

Данное заболевание является самостоятельной нозологической единицей, подразделяющейся на 2 стадии:

- стеатоз печени;
- НАСГ.

Известно множество причин стеатоза печени, однако НАЖБП преимущественно ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и метаболическим синдромом (МС), что дало основание рассматривать НАЖБП как печеночную манифестацию МС [9].

Однако, не смотря на то, что основное внимание в патогенезе НАЖБП придается метаболическим нарушением, лежащим в основе ИР, у большинства лиц с ИР выявляется лишь жировая дистрофия печени, а механизмы и топография повреждения гепатоцитов, воспаления, пути формирования фиброза остаются неясными, что предполагает участие других патогенетических механизмов. В качестве одного из кандидатов на роль фактора патогенеза НАЖБП, прежде всего НАСГ, рассматривается перегрузка железом (ПЖ) [12].

Перегрузка железом характеризуется количественным увеличением элементарного железа в организме, прежде всего в печени, сопровождающегося повреждением тканей вследствие токсического действия избытка микроэлемента [2,20]. В отличие от наследственного гемохроматоза (НГХ), обусловленного генетически детерминированным усилением абсорбции железа, ПЖ представляет собой вторичное увеличение железа в организме, обусловленное различными причинами и механизмами.

В 1997 г. Y.Deugnier и соавт. определили разновидность ПЖ при НАЖБП, характеризующейся гиперферритинемией, нормальной или слегка повышенной степенью насыщения трансферрина железом (НТЖ) и повышением содержания железа в печеночной ткани, как синдром дисметаболической перегрузки железом (dysmetabolic iron-overload syndrome – DIOS) [8]. Несколько позже состояние, сопровождающееся избыточным накоплением железа в печеночной ткани, с повышенной концентрацией сывороточного ферритина (СФ) и нормальной или слегка повышенной НТЖ у пациентов без НФЕ – мутаций, свойственных классическо-

му НГХ, было описано M.H.Mendler в 1999 г. как синдром печеночной перегрузки железом, ассоциированный с ИР (insulin resistance-associated hepatic iron overload – IR-HIO) по причине частой связи со стеатозом печени и проявлениями МС [18].

Далее ввиду идентичности описанных состояний для описания ПЖ при МС в литературе стала использоваться аббревиатура DIOS/IR-HIO. A.Riva и соавт. (2008) на основании собственных исследований предложили более строгое определение DIOS/IR-HIO как синдром, характеризующийся наличием двух и более компонентов МС, стеатозом печени и нормальным НТЖ [24].

В итоге многочисленных исследований сформировались представления об особенностях ПЖ при МС, которыми являются: 1) легкое или умеренное повышение содержания железа в печени; 2) повышенный уровень СФ; 3) нормальный или слегка повышенный НТЖ [8,11,12,18,19,29].

**Цель:** определить значение МС и синдрома дисметаболической перегрузки железом в формировании НАЖБП.

### Материалы и методы

В исследование включены работающие лица, последовательно обращавшиеся за медицинской помощью в МСЧ ОАО «БелОМО-ММЗ им. С.И. Вавилова» – 550 человек в возрасте от 18 до 78 лет, в том числе 205 мужчин (37,3 %) и 345 женщин (62,7 %). Исследование проводилось путем самоанкетирования с помощью специально разработанного опросника, включавшего вопросы, позволявшие, при последующем анализе анкет, оценить наличие факторов риска хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП). Вопросы анкеты включали антропометрические данные: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), потребление алкоголя (с перерасчетом на количество этанола в неделю), наличие сахарного диабета 2 типа (СД). Кроме того, анкеты содержали информацию пациентам для возможности самоанализа. На следующем этапе исследования из данной совокупности была отобрана группа пациентов с наличием признаков МС, согласно критериям Международной Федерации Диабета, утвержденным в 2010 году: абдоминальное ожирение (ОТ более 80см у женщин и 94см у мужчин), артериальная гипертензия (АГ), повышение уровня глюкозы более 5,5 ммоль/л или установленный СД, повышенный уровень триглицеридов (ТГ) (более 1,7 ммоль/л), сниженный уровень HDL (менее 1,2 у женщин и 1,0 у мужчин). Анкетирование позволило выявить первые 3 признака. Данная группа составила 142 человека. Затем был произведен анализ амбулаторных карт отобранной группы пациентов, который позволил выявить остальные 2 признака МС и оценить результаты ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (КВП печени, характеристика эхогенности). Среди них была отобрана группа пациентов с наличием УЗИ-изменений, характерных для НАЖБП (стеатоз печени), которая составила 121 человек (85%)

Таблица 1 – Сравнительная характеристика антропометрических показателей пациентов ( $p < 0,05$ )

Антропометрический показатель	Пациенты без НАЖБП (n=429) Me, (min - max)	Пациенты НАЖБП (n=121) Me, (min - max)
Возраст, лет	48 (18 – 78)	56 (22 – 78)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,4 (17 – 29)	33 (26 – 52)
ОТ, см	68,6 (48 – 93)	104 (80 – 138)

Таблица 2 – Биохимические показатели углеводного и липидного обмена, маркеры ХДЗП (n=121)

Показатель	Me	Min	Max	Перцентильный интервал (10-90%)
Холестерин, ммоль/л	4,8	3	9,5	4,3 – 5,7
ТГ, ммоль/л	1,8	0,53	4,55	1,34 – 2,1
HDL, ммоль/л	1,6	1,1	2,1	1,4 – 1,9
Глюкоза, ммоль/л	6	3,6	14,4	5 – 6,9
Инсулин, мЕ/л (n=68)	10	0,86	86	7,45 – 15,7
НОМА-IR (n=68)	2,8	0,24	28,7	1,99 – 4,25
АЛТ, ммоль/час/л	0,47	0,2	2,0	0,39 – 0,69
АСТ, ммоль/час/л	0,22	0,1	3,2	0,17 – 0,32
ЩФ, Е/л	113	50	402	91 – 143
ГГТП, Е/л	31	9	609	22 – 48,3
КВР печени, мм	160	132	188	145 – 168

Таблица 3 – Показатели феррокинетики пациентов НАЖБП (n=106)

Показатель	Me	Min	Max	Перцентильный интервал (10-90%)
СЖ, мкмоль/л	13,4	5,9	29	9 – 18,7
СФ, мкмоль/л	95	1,5	585,2	36, – 353,3
Трансферрин, г/л	2,3	1,23	3,62	1,79 – 3,02
НТЖ, %	22,7	7,9	53,1	13,4 – 34,1

[13,14]. Далее в данной группе пациентов в сыворотке крови определялись маркеры ХДЗП: аланиновая (АСТ) и аспарагиновая (АСТ) аминотрансферазы, щелочная фосфатаза (ЩФ), уровень билирубина, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), липидограмма. У 106 пациентов определен уровень сывороточного железа, СФ, трансферрина, инсулина, рассчитаны уровни инсулинорезистентности (НОМА-IR) и НТЖ. Критериями исключения являлись: злоупотребление алкоголем, наличие вирусных гепатитов, аутоиммунных и онкологических заболеваний, наличие заболеваний протекающих в острой фазе, донорство.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 методами непараметрической статистики (корреляционного анализа Спирмена, U-критерий Манна-Уитни).

#### Результаты

Из 550 пациентов, принявших участие в анкетировании, у 142 человек были выявлены признаки МС в разных количествах. Так ОТ была повышена у всех 142 человек (100%). СД присутствовал у 89 человек (62,7 %), АГ наблюдалась у 82 (57,7 %), повышенный уровень ТГ – у 79 (56 %), сниженный уровень HDL у 8 (5,6 %). Наличие одного признака МС имело место у 3 человек (2,1 %), двух – у 42 (29,6 %), трех – у 54 (38 %), четырех – у 40 (28,2 %), пяти – у 3 (2,1 %).

Признаки НАЖБП (наличие стеатоза на УЗИ) присутствовали у 121 человека, что составило 22 % среди всех анкетированных и 85,2 % среди пациентов с МС; у 429 пациентов признаки НАЖБП отсутствовали. Среди пациентов с призна-

ками НАЖБП: мужчин – 46 (38%), женщин – 75 (62%). При сравнении антропометрических показателей (таблица 1) выяснилось, что для пациентов НАЖБП характерны повышенные ИМТ и ОТ.

Биохимические показатели углеводного и липидного обмена (в том числе необходимые для диагностики МС), а также маркеры

ХДЗП представлены в таблице 2, исходя из которой видно, что максимальные значения всех показателей превышают референтные величины.

Корреляционный анализ позволил выявить прямую связь компонентов МС с признаками НАЖБП, а именно: КВР печени был связан с ОТ ( $r=0,47$ ,  $p < 0,05$ ), степенью АГ ( $r=0,34$ ,  $p=0,0002$ ), наличием СД ( $r=0,19$ ,  $p=0,046$ ). ОТ коррелировала с ГГТП ( $r=0,21$ ,  $p=0,03$ ), уровень ТГ коррелировал с АСТ ( $r=0,21$ ,  $p=0,046$ ), ЩФ была связана с HDL ( $r=0,79$ ,  $p=0,001$ ). Кроме того была установлена связь количества компонентов МС с уровнями АЛТ ( $r=0,54$ ,  $p=0,0013$ ) и АСТ ( $r=0,67$ ,  $p=0,006$ ). Данный факт в очередной раз доказывает утверждение о том, что НАЖБП является печеночной манифестацией МС.

**Нарушение обмена железа.** Для оценки нарушений метаболизма железа у пациентов определялись показатели, необходимые для диагностики DIOS/IR-HIO. Кроме того, определение НТЖ было необходимо для исключения НГХ, при котором оно повышено в значительных количествах. Основные показатели феррокинетики представлены в таблице 3.

Концентрация СФ, как основного показателя ПЖ, превышала верхнюю границу нормы у 19 человек (15,7 %). Кроме того СФ, являясь острофазовым белком, способен весьма чувствительно реагировать на наличие какого-либо острого процесса. Для исключения данного фактора отбор пациентов производился с учетом отсутствия другого острофазового показателя – С-реактивного белка. В то же время концентрация СЖ находилась в диапазоне 5,9 – 29 мкмоль/л (Me=13,4) и превышала верхнюю границу нормы у 6 человек (5 %). Концентрация трансферрина находилась в рамках референтных величин, НТЖ превышало норму у 3 пациентов (2,5 %).

Проведенный корреляционный анализ с параметрами НАЖБП и МС установил слабую связь СФ с уровнем ГГТП ( $r=0,25$ ,  $p=0,013$ ), уровнем ТГ ( $r=0,3$ ,  $p=0,004$ ), наличием СД ( $r=0,28$ ,  $p=0,047$ ), НОМА-IR ( $r=0,2$ ,  $p=0,036$ ), АЛТ ( $r=0,31$ ,  $p=0,002$ ), АСТ ( $r=0,24$ ,  $p=0,016$ ). Кроме того была выявлена связь количества признаков МС с СФ ( $r=0,22$ ,  $p=0,03$ ), что в свою очередь дает возможность предположить о наличии влияния выраженности ПЖ на тяжесть МС.

#### Обсуждение

**НАЖБП и МС:** НАЖБП в настоящее время заняла важное место в клинической медицине как чрезвычайно частая патология печени [13,14,21,25,26]. Распространенность во взрослой популяции составляет 20-30% в развитых странах.

Основным метаболическим нарушением, лежащим в основе НАЖБП, является ИР. При ее развитии в первую очередь нарушается баланс цикла глюкоза – свободные жирные кислоты (СЖК; цикл Рэндала). Однако механизмы и топография повреждения гепатоцитов, воспаления, пути формирования перичентрального и перигепатоцеллюлярного фиброза остаются неясными. Среди многочисленных потенциальных медиаторов ИР особую роль играют СЖК,

избыточное образование которых обусловлено в т.ч. усиленным липолизом на фоне ожирения. Это приводит к накоплению жира в нехарактерных для него органах и тканях, формированию стеатоза печени и развитию липотоксичности. СЖК обладают прямой (детергентный эффект, генотоксичность) и опосредованной продуктами окисления липидов (ПОЛ; гидроперекиси липидов, дикарбоксильные жирные кислоты, этерифицированные жирные кислоты, изомеры полиненасыщенных жирных кислот) токсичностью, приводящей к ингибированию К/Na АТФ-азы, угнетению гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования, активизации РРАР-альфа пути утилизации избытка СЖК [23].

Жировая ткань – один из основных источников целого ряда биологически активных веществ, к числу которых относятся TNF-альфа – ключевой медиатор ИР вызывающий фосфорилирование субстрата-1 инсулинового рецептора (IRS-1); резистин – другой медиатор ИР; адипонектин – антагонист резистина; лептин – активатор бета-окисления жирных кислот и др. При значительном увеличении массы жировой ткани, особенно ее висцерального пула, развивается каскад реакций, приводящих к ИР и НАЖБП [3].

**НАЖБП и ПЖ:** Железо является фундаментальным химическим элементом в биологии организмов, живущих в богатой кислородом окружающей среде. Обладая выраженными окислительно-восстановительными свойствами, принимает активное участие в транспорте кислорода гемоглобином, в синтезе ДНК (в составе коэнзима редуктазы рибонуклеотидов) и в активности оксидоредукции многочисленных митохондриальных энзимов. Однако большие биологические преимущества этого элемента сочетаются с серьезными отрицательными свойствами – генерацией свободных радикалов и ПОЛ, тем самым поддерживая и усиливая оксидантный стресс. Поскольку печень является основным органом, депонирующим железо, проблемы, связанные с токсическим действием микроэлемента в первую очередь будут возникать именно в ней.

Основные механизмы повреждающего действия железа: стимуляция ПОЛ за счет катализирования железом свободнорадикальных реакций, усиление образования коллагена в местах отложения железа, прямое взаимодействие железа с ДНК приводящее к прямому повреждению последней. Поэтому избыточное содержание железа является потенциально токсичным для организма и способно вызывать повреждение клеток и тканей, фиброз и нарушение функции органов, что ведет к прогрессированию НАЖБП. Доказано, что избыток железа может индуцировать повреждение печеночной ткани и нарушение толерантности к глюкозе или СД у пациентов гемохроматозом. Однако, при таком состоянии имеется более тяжелая ПЖ, по сравнению с НАЖБП, где уровень железа часто нормальный или слегка повышен [1].

При вторичной ПЖ патологическому действию железо-индуцированного оксидантного стресса подвергаются гепатоциты и клетки Купфера с последующим запуском в них механизмов проапоптоза или некроза [2,22]. Продукты катализа железа, прямо и опосредованно воздействуя на звездчатые клетки, стимулируют коллагенообразование – основу развития соединительной ткани и фиброза. Так, поврежденные гепатоциты и клетки Купфера потенцируют фиброгенетическую активность звездчатых клеток посредством вырабатываемых факторов паракринной стимуляции: трансформирующей фактор роста (TGF- $\alpha/\beta$ ), фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), ингибитора металлопротеиназ-1 (MIP-1), интерлей-

кин 6 (IL-6). Гидроксильные радикалы и радикалы диоксида азота опосредованно, через экспрессию генов, усиливают синтез коллагена 1 типа и  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -актин гладких мышц).

Железо как прооксидант влияет на проявление многочисленных системных заболеваний, включая СД и атеросклероз. Участие железа в регуляции окислительного стресса может объяснить свою тесную связь с ИР [2, 22].

Сывороточный ферритин – первый тест, который традиционно используется при подозрении на ПЖ для оценки количества железа в организме. Не будучи специфичным для ПЖ, СФ повышает точность любого изолированного маркера сывороточного железа. При ПЖ увеличение концентрации СФ идет пропорционально интенсивности избытка железа. Однако следует учитывать, что гиперферритинемия наблюдается в большом числе состояний, не связанных с ПЖ: при воспалении, когда цитокины увеличивают транскрипцию информационной РНК ферритина, канцерогенезе, при цитолизе клеток печени [28].

У здоровых людей секретируемый ферритин имеет важное значение в общем пуле СФ. Известно, что он поступает в системный кровоток через специфические секреторные пути из тканей, однако весь метаболический путь ферритина до конца не изучен. У лиц с хроническими заболеваниями печени повышенный уровень ферритина может быть обусловлен усиленным высвобождением тканевого ферритина из поврежденных гепатоцитов в системный кровоток. С другой стороны синтез ферритина стимулируется рядом других факторов. Так, ферритин, являясь острофазовым белком, подвержен воздействию провоспалительных цитокинов, которые способны усиливать его синтез при воспалительных реакциях, которые также характерны для НАЖБП (стеатогепатит). Кроме того, ферритин в большей степени секретируется из клеток ретикулоэндотелиальной системы, чем из гепатоцитов, поэтому не только повышенная концентрация железа в печени, но и распределение его в клеточных компартментах могут влиять на формирование гиперферритинемии [6]. Таким образом можно предположить, что высокий уровень ферритина в данной ситуации связан с метаболическим дисбалансом и/или повреждением печеночной ткани, т.е. повышение уровня СФ может быть обусловлено или причиной ИР или следствием (повреждение гепатоцитов) НАЖБП [5].

Считается, что инсулин является важным фактором повышения уровня СФ, что ярче всего прослеживается у пациентов с НАЖБП. Исследователи полагают, что инсулин может оказывать влияние на метаболизм железа, стимулируя синтез ферритина и облегчая поглощение железа клеткой через транслокацию рецепторов трансферрина. Железо, в свою очередь, наоборот, влияет на метаболизм глюкозы – являясь мощным прооксидантом, усиливает окислительный стресс клетки, вызывая торможение интернализации инсулина, приводя в конечном итоге к ИР и гиперинсулинемии [16,27].

Получены данные о наличии у инсулина профиброгенных свойств. Например, инкубация печеночных звездчатых клеток с повышенной концентрацией инсулина приводит к чрезмерной экспрессии фактора роста соединительной ткани, который в дальнейшем участвует в формировании фиброза печени [10]. Недавно исследователи установили, что благодаря способности инсулина перераспределять рецепторы трансферрина из клетки на ее поверхность, про-



исходит усиление абсорбции железа [11]. Таким образом, формирующийся избыток гормона при ИР может являться одной из причин избыточного депонирования железа у пациентов с МС [4, 11].

Доказано, что кровопускание снижает уровень железа, улучшает чувствительность тканей к инсулину у пациентов НАЖБП, некоторые метаболические показатели у пациентов с DIOS/IR – НЮ и уровень АЛТ в обоих случаях, снижает выраженность повреждения гепатоцитов, ослабляет реакции ПОЛ, что также подтверждает тесную взаимосвязь ИР с избыточным накоплением железа в печени [15].

#### Выводы

1. Формирование НАЖБП напрямую связано с количеством признаков МС, а также их выраженностью.

2. Перегрузка железом способна оказывать негативное влияние в развитии НАЖБП.

3. Накопленные данные о патогенезе НАЖБП предполагают наличие связи ИР с повышенным уровнем СФ. Ряд исследований выявил повышенное содержание СФ у пациентов с МС, а также гиперферритинемию при отдельных его проявлениях. Некоторые эпидемиологические исследования предположили, что СФ может быть маркером инсулинорезистентности [5].

#### Литература

1. Бугш, Л.С. Вторичная перегрузка железом: сопоставление клинических, морфологических и генетических характеристик: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.05. – Минск: БелМАПО, 2009. – 24 с.

2. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы): руководство для врачей / под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева. – М.: ИД Меппрактика-М, 2004. – 328 с.

3. Bekri, S., Gual P., Anty R. et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 788–796.

4. Bell, H. et al. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases // *J. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 236. – P. 315–322.

5. Brudevold, R. Hyperferritinemia is associate with insulin resistance and fatty liver patient without iron overload / R. Brudevold, T. Hole, J. Hammerstrom // *www. plosone.org* – 2008. – Vol. 3, № 10. – P. 3547].

6. Chen, L.Y., Chang S.D., Sreenivasan G.M. Dysmetabolic hyperferritinemia is associated with normal transferrin saturation, mild hepatic iron overload, and elevated hepcidin // *Ann. Hematol.*, published online 19 August 10]. Deugnier Y. Iron and liver cancer // *Alcohol*. – 2003. – Vol. 30. – P. 145–150.

7. Deugnier, Y. et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation // *Lancet*. – 1997. – V.349. – P.95–97.

8. Deugnier, Y., Turlin B., le Quilleuc D. et al. A reappraisal of hepatic siderosis in patients with end-stage cirrhosis: practical implications for the diagnosis of hemochromatosis // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1997. – Vol. 21. – P. 669–675.

9. Diehl, A.M. et al. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Nonalcoholic liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – V. 282. – P.1–5.

10. Fargion, S., Dongiovanni P., Guzzo A. et al. Iron and insulin resistance // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 61–63.

11. Fernandez-Real, J.M., Lopez-Bermejo Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 2348–2354.

12. George, D.K., Goldwurm S., MacDonald G.A. et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. // *Gastroenterology* – 1998. – Vol. 114. – P. 311–318.

13. Grattagliano, I., Portincasa P., Palmieri V.O. Management nonalcoholic fatty liver disease. Recommendations for family physicians // *Can. Fam. Physician*. – 2007. – Vol. 53. – P. 857–863.

14. Greenfield, V., Cheung O., Sanyal A.J. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 320–327.

15. Guillygomarc'h, A. et al. // Venesection therapy of insulin resistance – associated hepatic iron overload // *J. Hepatol.* – 2001. – V. 35. – P.344–349.

16. Houstis, N., Rosen E.D., Lander E.S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance // *Nature*. – 2006. – Vol. 440. – P. 944–948.

17. Ludwig, J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis // *Mayo Clin. Proc.* – 1980. – V.55. – P.434 – 438.

18. Mendler, M.H., Turlin B., Moirand R. et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. // *Gastroenterology* – 1999. – Vol. 117. – P. 1155–1163.

19. Moirand, R., Mortaji A.M., Loreal O., Paillard F., Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation // *Lancet*. 1997. – Vol. 349. – P. 95–97

20. Piperno, A. Classification and diagnosis of iron overload // *Haematologica*. – 1998. – Vol. 83. – P. 447–455.

21. Portincasa, P., Grattagliano I., Palmieri V.O., Palasciano G. The emerging problem of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) // *Rom. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 14. – P. 43–51.

22. Ramm, G.A., Ruddell R.G. Iron homeostasis, hepatocellular injury, and fibrogenesis in hemochromatosis; the role of inflammation in a noninflammatory liver // *Sem. Liver Dis.* – 2010. – Vol. 30. – P. 271–287.

23. Reddy, J.K. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Peroxisomal b-oxidation, PPAR-a and steatohepatitis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – V.282. – P.1333 – 1339.

24. Riva, A., Trombini P., Mariani R. et al. Reevaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 4745–4752.

25. Roberts, E.A., Yap J. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Approach in the adolescent patients // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 9. – P. 423–431.

26. Roden, M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes – pathogenesis and clinical relevance // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 2. – P. 335–348.

27. Sumida, Y., Kanemasa K., Fukumoto K. et al. Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // *Hepatol. Res.* – 2006. – Vol. 36. – P. 315–321.

28. Tilg H., Hotamisligil G.S. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 934–945.

29. Turlin, B., Deugnier Y. Histological assessment of liver siderosis // *J. Clin. Pathol.* – 1997. – Vol. 50. – P. 971.

Поступила 5.10.2013 г.