



УДК 616.98:578.834.11+616.37-008.64:616.36-008.326:616-056.52]-036.21-039.35-053.2-053.8
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).65-71](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).65-71)

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕКУРЕНТНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ТА ДОРОСЛИХ ПРИ ОЖИРІННІ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19

Горленко О. М., Сірчак Є. С., Студеняк Т. О., Козутич І. І.

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

Резюме. *Вступ.* Через епідемію ожиріння неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у дітей і дорослих. Метаболічний синдром часто трапляється у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Мета дослідження. Вивчити особливість впливу рекурентних інфекцій на клінічний перебіг НАЖХП у дітей та дорослих з ожирінням та порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози в умовах пандемії COVID-19.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 60 дітей та 60 дорослих із НАЖХП та ожирінням із рекурентними респіраторними захворюваннями (РРЗ). У І групу (n=30) увійшли діти з НАЖХП та ожирінням із РРЗ. Вік дітей коливався від 5 до 13 років. ІІ групу склали 60 дорослих із НАЖХП та ожирінням у поєднанні з РРЗ. У контрольну групу І (К-І) увійшло 20 дітей відповідного віку, в контрольну групу ІІ (К-ІІ) – 30 практично здорових осіб. Обстеженим визначено ступінь ураження печінки, а також оцінено зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози (ПЗ).

Результати досліджень. Показник FibroTest (субкомпоненту ФіброМакс) складав $0,52 \pm 0,05$, що в 3,1 разу було вище за цей показник К-ІІ групи ($p < 0,01$), тоді як у дітей І групи – лише в 2,9 разу ($p < 0,01$). Результати SteatoTest також указує на більш виражені зміни його показника в обстежених ІІ групи ($0,79 \pm 0,07$), що в 5,3 разу більше за такі дані К-ІІ групи – $p < 0,001$, тоді як у дітей І групи – лише в 4,9 разу ($p < 0,01$). Приєднання РРЗ у осіб із НАЖХП при ожирінні призводить до порушення екзокринної функції ПЗ. У дітей визначається переважно помірний ступінь ЗСН ПЗ за даними фекальної еластази-1 (ФЕ-1), тоді як у дорослих – переважно легкий ЗСН ПЗ.

Висновки. Приєднання рекурентних респіраторних захворювань у осіб із НАЖХП та ожирінням призводить до прогресування метаболічних порушень у даних пацієнтів. Водночас у дітей визначається більш виражений ступінь активності ураження печінки, тоді як у дорослих – прогресування ступеня фіброзу. При рекурентних респіраторних захворювань у осіб із НАЖХП та ожирінням визначається порушення екзокринної функції ПЗ, а саме – у дітей переважно помірний ЗСН ПЗ, тоді як у дорослих – лише легкий ступінь ЗСН ПЗ.

Ключові слова: діти, дорослі, неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний панкреатит, ожиріння, метаболічні порушення (вуглеводний обмін, ліпідний обмін, інсулінорезистентність), зовнішньосекреторна недостатність залози, рекурентні інфекції, когнітивні порушення, COVID-19.

Features of the course of recurrent infections in children and adults with obesity and non-alcoholic fatty liver disease and pancreatic exocrine insufficiency in the context of the COVID-19 pandemic

Horlenko O.M., Sirchak Ye.S., Studeniak T.O., Kohutych I.I.

Abstract. *Introduction.* Due to the obesity epidemic, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common chronic liver disease in children and adults. Metabolic syndrome is common in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

The aim of the study. To study the peculiarity of the influence of recurrent infections on the clinical course of NAFLD in children and adults with obesity and impaired pancreatic exocrine function in the context of the COVID-19 pandemic.



Materials and methods. A comprehensive examination of 60 children and 60 adults with NAFLD and obesity with recurrent respiratory diseases (RRD) was conducted. Group I (n=30) included children with NAFLD and obesity with RRD. The age of the children ranged from 5 to 13 years. Group II consisted of 60 adults with NAFLD and obesity in combination with CRC. Control group I (C-I) included 20 children of the same age. Control group II (C-II) included 30 practically healthy individuals. The degree of liver damage was determined, and the extrinsic secretory function of the pancreas was assessed.

Results of the study. The FibroTest (FibroMax subcomponent) was 0.52 ± 0.05 , which was 3.1 times higher than this indicator in group K-II ($p < 0.01$), while in group I children it was only 2.9 times higher ($p < 0.01$). The results of SteatoTest also indicate more pronounced changes in its index in the subjects of group II (0.79 ± 0.07), which is 5.3 times higher than in group K-II - $p < 0.001$, while in children of group I - only 4.9 times ($p < 0.01$). The addition of RRD in patients with NAFLD in obesity leads to a violation of the exocrine function of the pancreas. In children, a moderate degree of pancreatic exocrine dysfunction is determined by fecal elastase-1 (FE-1), while in adults, mainly mild pancreatic exocrine dysfunction is determined.

Conclusions. The combination of recurrent respiratory diseases in patients with NAFLD and obesity leads to the progression of metabolic disorders in these patients. At the same time, children have a more pronounced degree of liver damage activity, while adults have a progression of fibrosis. In recurrent respiratory diseases in patients with NAFLD and obesity, a violation of the exocrine function of the pancreas is determined, namely, in children, mainly moderate pancreatic dysfunction, while in adults - only a mild degree of pancreatic dysfunction.

Key words: children; adults; non-alcoholic fatty liver disease; chronic pancreatitis; obesity; metabolic disorders (carbohydrate metabolism, lipid metabolism, insulin resistance); exocrine gland failure; recurrent infections; cognitive impairment; COVID-19.

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є світовою пандемією з поширеністю 25% [1]. Через епідемію ожиріння НАЖХП стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у дітей та дорослих. Сукупна поширеність НАЖХП у дітей з ожирінням становить 34% [2].

Неалкогольна жирова хвороба печінки характеризується накопиченням тригліцеридів у печінці (>5%), відомим як стеатоз, та відсутністю значного вживання алкоголю або вторинних причин, переважно вірусного гепатиту. У той час як деякі пацієнти залишаються на стадії стеатозу з легким запаленням або без нього, інші прогресують до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), який визначається як наявність стеатозу, балотування гепатоцитів та запальної інфільтрації [3]. Хоча більшість дітей із НАЖХП мають простий стеатоз, про розвинутий фіброз повідомляється у 17% дітей, яких після скринінгу направляють до центрів із лікування печінки, і повідомлялося про деякі випадки пов'язаного з НАЖХП цирозу печінки у дітей. Фіброз печінки є найбільш клінічно значущою детермінантою віддалених результатів при цьому захворюванні. Сучасні педіатричні настанови рекомендують проводити скринінг на фіброз у дітей із НАЖХП, але не уточнюють, який тест слід використовувати для оцінки фіброзу. Крім того, точні тести можуть слугувати сурогатними кінцевими точками в майбутніх педіатричних терапевтичних випробуваннях [2].

Неалкогольна жирова хвороба печінки має складний і двосторонній зв'язок із метаболічним синдромом. Існує не тільки перекресна асоціація між метаболічним синдромом і НАЖХП, але й НАЖХП може бути передвісником метаболічного синдрому. Повідомлялося, що діагноз НАЖХП майже вдвічі збільшує ризик виникнення метаболічного синдрому протягом наступних кількох років. НАЖХП поєднується з метаболічними супутніми захворюваннями, такими як ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіперліпідемія та артеріальна гіпертензія, що призводить до двократного збільшення печінково-специфічної та загальної смертності. Крім того, останні дослідження свідчать про те, що НАЖХП може розглядатися як новий незалежний фактор серцево-судинного ризику [4,5,6].

Метаболічний синдром часто трапляється у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) із поширеністю від 23% до 53%, в основному залежно від класів Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD) та запального статусу пацієнта [7,8]. З'являється все більше доказів того, що запальні вісцеральні жирові депо є значним чинником системного запалення і пов'язаних із ХОЗЛ кардіометаболічних супутніх захворювань. Цікаво, що в літературі повідомляється про більшу поширеність загальних захворювань печінки у пацієнтів із ХОЗЛ, але лише у невеликої кількості пацієнтів із НАЖХП [9,10,11,12].



Таким чином, специфічні зв'язки між НАЖХП та ХОЗЛ потребують підтвердження та подальшої оцінки, що особливо актуально в період пандемії COVID-19.

Мета дослідження

Вивчити особливість впливу рекурентних інфекцій на клінічний перебіг НАЖХП у дітей та дорослих з ожирінням та порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози в умовах пандемії COVID-19.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та кафедри педіатрії з дитячими інфекційними хворобами медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» проведено комплексне обстеження 60 дітей і 60 дорослих із НАЖХП та ожирінням із рекурентними респіраторними захворюваннями (РРЗ).

У I групу (n=30) увійшли діти з НАЖХП та ожирінням із РРЗ. Вік дітей коливався від 5 до 13 років. Серед обстежених дітей переважали хлопчики – їх було 36 (60,0 %), дівчат – 40 (40,0 %). II групу склали 60 дорослих із НАЖХП та ожирінням у поєднанні з РРЗ. Серед обстежених чоловіків було 34 (56,7 %), жінок – 26 (43,3 %), середній вік для них склав $42,8 \pm 5,1$ року.

У контрольну групу I (К-I) увійшло 20 дітей відповідного віку. Серед них хлопчиків було 12 (60,0 %), а дівчат – 8 (40,0 %). У контрольну групу II (К-II) увійшло 30 практично здорових осіб (серед них чоловіків було 19 (63,3%), жінок – 11 (36,7 %)). Середній вік обстежених контрольної групи склав $34,5 \pm 5,2$ року.

Критерії включення в наукове дослідження: діти та дорослі з НАЖХП та ожирінням при РРЗ.

Критерії виключення з наукового дослідження: вірусне (віруси гепатитів В, С, D) та алкогольне (для дорослих) ураження печінки, аутоімунний гепатит, хвороба Вільсона-Коновалова, гемохроматоз, цукровий діабет

1 типу, індекс маси тіла (ІМТ), що відповідає нормальній вазі тіла.

Усі наукові дослідження виконано за згодою обстежених, а також батьків або офіційних представників обстежених дітей (вони надали письмову згоду на проведення відповідних діагностичних заходів), а методологія досліджень відповідала Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року, Конвенції про права людини та біомедицини, розробленій Радою Європи, а також відповідала вимогам українського законодавства.

Обстеженням проведено загальноклінічні методи обстеження, яке включало збір анамнезу, скарг, стандартне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. При антропометричному дослідженні вимірювали зріст, вагу, окружність талії.

Усім обстеженим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою, а також виконано еластографію печінки (оцінки ступеня фіброзу) за загальноприйнятою методикою. Проводилися стандартні загальні та біохімічні дослідження сироватки крові для визначення функціонального стану печінки, показників ліпідного обміну та вуглеводного обміну.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу та клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO з діагностики та лікування НАЖХП. Ступінь ураження печінки розраховували з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів:

1. NAFLD fibrosis score (NFS) – враховується вік хворих у роках, показник індексу маси тіла (ІМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$), наявність порушення толерантності до глюкози чи цукрового діабету, активність аланінової амінотрансферази (АЛТ) (U/L), аспартатамінотрансферази (АСТ) (U/L), рівень альбуміну (г/л) та кількість тромбоцитів (PLT) ($\times 10^9/\text{л}$).

При цьому показник відповідає:

- $< -1,455$ – предиктор відсутності значного фіброзу (F0-F2 фіброз);
- $\leq -1,455$ до $\leq 0,675$ – невизначений бал;
- $> 0,675$ – предиктор наявності значного фіброзу (фіброз F3-F4).

2. Fibrosis 4 calculator (FIB-4) – у розрахунку формули враховується вік пацієнта (у роках), активність АЛТ (U/L), АСТ (U/L) та кількість PLT ($\times 10^9/\text{л}$).



При цьому:

- показник <1,45 – вірогідність наявності фіброзу мала (близько 90%);
- показник >3,25 – вірогідність наявності фіброзу велика (близько 90%).

3. Фібротест – враховується вік пацієнта в роках, стать хворого, рівні гама-глутаміл-

трансферази (ГГТ) (Од/л), загального білірубіну (ЗБ) (мкмоль/л), аполіпротеїну (г/л), гаптоглобіну (г/л), α 2-макроглобуліну (г/л). Інтерпретація результатів фібротесту представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Інтерпретація результатів фібротесту

FibroTest	METAVIR (Стадія фіброзу)	Knodell (Стадія фіброзу)	Ishak (Стадія фіброзу)
0,75–1,00	F4	F4	F6
0,73–0,74	F3-F4	F3-F4	F5
0,59–0,72	F3	F3	F4
0,49–0,58	F2	F1-F3	F3
0,32–0,48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0,28–0,31	F1	F1	F2
0,22–0,27	F0-F1	F0-F1	F1
0,00–0,21	F0	F0	F1

Для визначення ступеня ураження печінки, а також активності патологічного процесу в ній обстеженим виконано ліцензований тест ФіброМакс, що включає:

- ФіброТест (FibroTest – FT) – кількісна оцінка ступеня фіброзу;
- СтеатоТест (SteatoTest – ST) – кількісна оцінка стеатозу;

- АктіТест (ActiTest – AT) – кількісна оцінка некрозозапальної активності в печінці (табл. 2);

- НешТест (NashTest – NT) – діагностика неалкогольного стеатогепатиту;
- ЕшТест (AshTest) – діагностика алкогольного стеатогепатиту.

Таблиця 2

Критерії оцінки результатів ActiTest

ActiTest	Оцінка активності запалення		
	METAVIR	Knodell	Ishak
0,63–1,00	A3	A5	A4
0,61–0,62	A2-A3	A4	A3
0,53–0,60	A2	A3	A2
0,37–0,52	A1-A2	A1-A3	A1-A2
0,30–0,36	A1	A1	A1
0,18–0,29	A0-A1	A0-A1	A0-A1
0,00–0,17	A0	A0	A0

Усім обстеженим виконано еластографію печінки (ЕП) на апараті «Acuson S2000» фірми «Siemens Healthineers AG» (Німеччина), з конвексним датчиком. Обстеження проводи-

ли в горизонтальному положенні пацієнта натщесерце. Для визначення ступеня фіброзу печінки був використаний УЗ-режим еластографії (табл. 3).



Таблиця 3

Показники еластографії печінки

	Показник			
		Стадія фіброзу печінки за шкалою METAVIR	КПА	м/с
	Норма	F0	2,0–4,5	0,81–1,23
Стадії фіброзу	Незначна	F1	4,5–5,7	1,23–1,37
	Помірна	F2	5,7–8,8	1,37–1,68
		F3	8,8–12,0	1,68–2,0
	Значна	F4	12,0–21,0	2,0–2,64
	Виражена	F4	25,0	2,64->

Визначено зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози (ПЗ) за показником фекальної еластази-1 (ФЕ-1). Рівень ФЕ-1 оцінювали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи фірми ScheBo® Biotech AG, Німеччина. Оцінку результатів здійснили за такою градацією: показник ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу – збережена зовнішньосекреторна функція ПЗ; показник ФЕ-1 у калі 150–200 мкг/г калу – легка зовнішньосекреторна недостатність (ЗСН) ПЗ; показник ФЕ-1 у калі 100–150 мкг/г калу – по-

мірна ЗСН ПЗ; показник ФЕ-1 у калі менше 100 мкг/г калу – важка ЗСН ПЗ.

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

Результати досліджень

Проведено оцінку ступеня ураження печінки у обстежених при загостренні РРЗ (табл. 4).

Таблиця 4

Показники дослідження за допомогою лабораторно-інструментальних методів для визначення ступеня ураження печінки в обстежених

Показник	Обстежені			
	Контрольні групи		Обстежені на НАЖХП та РРЗ	
	К-I (n=20)	К-II (n=30)	I група (n=60)	II група (n=60)
Онлайн-фібротести				
NFS	-1,28±0,04	-1,30±0,05	0,582±0,03**	0,728±0,05**+
FIB-4	1,21±0,06	1,28±0,07	3,64±0,07**	4,22±0,06**+
Фібротест	0,15±0,06	0,16±0,09	0,42±0,09*	0,56±0,04**
ФіброМакс				
FibroTest	0,13±0,05	0,17±0,09	0,38±0,07*	0,52±0,05**+
SteatoTest	0,14±0,04	0,15±0,04	0,68±0,04**	0,79±0,07***
ActiTest	0,11±0,06	0,14±0,09	0,37±0,05**	0,45±0,07**
NashTest	0,12±0,08	0,14±0,05	0,67±0,09***	0,80±0,05***
AshTest	0,08±0,05	0,09±0,03	0,16±0,04	0,18±0,05



Продовження табл. 4

Інструментальні методи визначення ступеня ураження печінки				
ЕП, КПА	3,26±0,06	3,22±0,05	6,07±0,08**	9,77±0,06**+

Примітка: між показниками контрольних груп та обстеженими різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; різниця між показниками в обстежених хворих I та II групи достовірна: + – $p < 0,05$.

Аналіз отриманих результатів онлайн-тестів для визначення ступеня ураження печінки, а також результатів комплексного тесту ФіброМакс за його субкомпонентами та даних ЕП підтверджують факт НАЖХП. При цьому, більш виражені зміни результату NFS, FIB-4, Фібротесту та ФіброМакс встановлено у хворих II групи (тобто дорослих). Показник FibroTest (субкомпоненту ФіброМакс) склав 0,52±0,05, що в 3,1 разу було вище за цей показник К-II групи ($p < 0,01$), тоді як в дітей I групи – лише в 2,9 разу ($p < 0,01$).

Результати SteatoTest також указують на більш виражені зміни його показника у обстежених II групи (0,79±0,07), що в 5,3 разу більше за такі дані К-II групи – $p < 0,001$, тоді як у дітей I групи – лише в 4,9 разу ($p < 0,01$).

Ступінь активності патологічного процесу в печінці в обстежених дорослих II групи становив 0,45±0,07, що в 3,2 разу перевищував цей показник К-II групи ($p < 0,01$),

тоді як у дітей I групи був вищим – в 3,4 разу ($p < 0,01$).

Аналіз даних NashTest підтвердив діагноз НАЖХП і склав 0,80±0,05 у обстежених II групи, що в 5,7 разу перевищував показник К-II групи ($p < 0,001$). У дітей I групи даний показник у 5,9 разу перевищував дані К-I групи ($p < 0,001$).

Еластометрії печінки дала змогу оцінити ступінь фіброзу в обстежуваних із НАЖХП при ожирінні та РРЗ. Показник КПА за даними ЕП у дітей I групи становив 6,07±0,08 при нормі 3,26±0,06 КПА у К-I групи – $p < 0,01$, що відповідає стадії фіброзу печінки F2. У дорослих II групи результат ЕП був вищим і становив 9,77±0,06 КПА і достовірно відрізнявся від показника К-II групи ($p < 0,01$). Результат ЕП у хворих II групи відповідав стадії фіброзу F3.

Оцінено зовнішньосекреторну функцію ПЗ у обстежуваних нами пацієнтів із РРЗ (табл. 5).

Таблиця 5

Показники для оцінки ЗСН ПЗ в обстежених

Показник	Контрольні групи		Обстежені на НАЖХП та РРЗ	
	К-I (n=20)	К-II (n=30)	I група (n=60)	II група (n=60)
	ФЕ-1, мкг/г	344,7±11,2	423,8±7,6	124,8±9,1*+

Примітка: між показниками контрольних груп та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – $p < 0,001$; різниця між показниками у обстежених хворих I та II групи достовірна: + – $p < 0,05$.

Приєднання РРЗ у осіб із НАЖХП при ожирінні призводить до порушення екзокринної функції ПЗ. Водночас у дітей визначається переважно помірний ступінь ЗСН ПЗ за даними ФЕ-1, тоді як у дорослих – переважно легкий ЗСН ПЗ.

Також слід зазначити, що коморбідність РРЗ у осіб з ожирінням та НАЖХП є передумовою щодо порушення когнітивних функцій. Це переважно легкий когнітивний дефіцит як у дітей, так і у дорослих із метаболічним фоном.

Висновки

1. Приєднання рекурентних респіраторних захворювань у осіб із НАЖХП та ожирінням призводить до прогресування метаболічних порушень у даних пацієнтів. Водночас у дітей визначається більш виражений ступінь активності ураження печінки, тоді як у дорослих – прогресування ступеня фіброзу.

2. При рекурентних респіраторних захворюваннях у осіб із НАЖХП та ожирінням визначається порушення екзокринної функції ПЗ, а саме – у дітей переважно помірний ЗСН ПЗ, тоді як у дорослих – лише легкий ступінь ЗСН ПЗ.



REFERENCES

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul; 64 (1): 73-84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.
2. Draijer LG, van Oosterhout JPM, Vali Y, et al. Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Liver Int*. 2021 Sep; 41 (9): 2087-2100. doi: 10.1111/liv.14908. Epub 2021 May 11. PMID: 33894100; PMCID: PMC8453517.
3. edossa P, Tordjman J, Aron-Wisnewsky J, et al. Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. *Gut* 2016 [In press doi: 10.1136/gutjnl-2016-312238]
4. Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Lonardo A. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features.: Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, alanine aminotransferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment. *Hepato Res*. 2016 Oct; 46 (11): 1074-1087. doi: 10.1111/hepr.12656. Epub 2016 Mar 30. PMID: 26785389.
5. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Roverato A, Guaraldi G, Lonardo A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May ;31 (5): 936-44. doi: 10.1111/jgh.13264. PMID: 26667191.
6. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016 Sep; 65 (3): 589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013. Epub 2016 May 17. PMID: 27212244.
7. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD*. 2016 Jun;13 (3): 399-406. doi: 10.3109/15412555.2016.1140732. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26914392.
8. Sin DD, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: a “vulnerable” relationship. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 1; 187 (1): 2-4. doi: 10.1164/rccm.201210-1953ED. PMID: 23281347.
9. Vanfleteren LE. Does COPD stand for “COMorbidity with Pulmonary Disease”? *Eur Respir J*. 2015 Jan; 45 (1): 14-7. doi: 10.1183/09031936.00148014. PMID: 25552731.
10. Cleutjens F, Triest F, Wilke S, Vanfleteren LE, Franssen FM, Janssen DJ, Rutten EP, Spruit MA, Wouters EF. New insights in chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 1; 191 (9): 1081-1082. doi: 10.1164/rccm.201412-2296RR. PMID: 25932764.
11. van den Borst B, Gosker HR, Schols AM. Central fat and peripheral muscle: partners in crime in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 1; 187 (1): 8-13. doi: 10.1164/rccm.201208-1441OE. PMID: 23281350.
12. Minakata Y, Ueda H, Akamatsu K, Kanda M, Yanagisawa S, Ichikawa T, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Matsunaga K, Ichinose M. High COPD prevalence in patients with liver disease. *Intern Med*. 2010; 49 (24): 2687-2691. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3948. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21173543.

Отримано 15.11.2024 р.