

# НАЖБП и сердечно-сосудистые риски:

## КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

**Р.Г. МЯЗИН**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

### Информация об авторе:

**Мязин Роман Геннадиевич** – к.м.н., врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт высшей квалификационной категории, кафедра пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8442) 98-92-95; e-mail: [naclo@mail.ru](mailto:naclo@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

Рассмотрена взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Главными механизмами повышения сердечно-сосудистых рисков, индуцированных НАЖБП, являются инсулинорезистентность, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и воспаление. Дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, часто присутствующие у больных с НАЖБП, также способствуют повышению сердечно-сосудистых рисков. Показано, что при прогрессировании НАЖБП, риск развития ССЗ увеличивается. Смертность больных НАЖБП обусловлена преимущественно развитием осложнений ССЗ. Таким образом, НАЖБП следует рассматривать как независимый фактор риска ССЗ. Лечение НАЖБП включает в себя модификацию образа жизни (диетотерапию, физическую активность), а также применение лекарственных средств из разных групп: омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, статинов, S-аденозилметионина, эссенциальных фосфолипидов, урсодезоксихолевой кислоты, метадоксина, глицирризиновой кислоты, витамина E, препаратов растительного происхождения. В частности, оправданно использование фосфолипидов, обладающих высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью при его использовании, в том числе при сочетании НАЖБП и ССЗ.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, лечение, фосфолипиды

**Для цитирования:** Мязин Р.Г. НАЖБП и сердечно-сосудистые риски: клиника, диагностика, особенности терапии. *Медицинский совет.* 2019;12:82-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-82-86>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Nafld and cardiovascular risks:

## CLINIC, DIAGNOSTIC, FEATURES OF THERAPY

**Roman G. MYAZIN**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 400131, Russia, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, 1

### Author information:

**Myazin Roman Gennadyevich** – PhD, gastroenterologist, therapist of high graduate category, propaedeutic of internal diseases department of Volgograd State Medical University Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; +7 (8442) 98-92-95; e-mail: [naclo@mail.ru](mailto:naclo@mail.ru)

### ABSTRACT

The relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular diseases (CVD) is considered. The main mechanisms for increasing the cardiovascular risks induced by NAFLD are insulin resistance, oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation. Dyslipidemia, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, often present in patients with NAFLD, also contribute to an increase in cardiovascular risks. It is shown that with the progression of NAFLD, the risk of developing CVDs increases. Mortality of patients with NAFLD is mainly due to the development of CVD complications. Thus, NAFLD should be considered as an independent risk factor for CVD.

Treatment of NAFLD includes lifestyle modification (diet therapy, physical activity), as well as the use of drugs from different groups: omega-3 polyunsaturated fatty acids, statins, S-adenosylmethionine, essential phospholipids, ursodeoxycholic acid, metadoxine, glycyrrhizic acid, vitamin E, herbal drugs. In particular, the use of phospholipides, which has a high safety profile and is well tolerated when used, including with a combination of NAFLD and CVD, is justified.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, treatment, phospholipids

**For citing:** Myazin R.G. NAFLD and cardiovascular risks: clinic, diagnostic, features of therapy. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:82-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-82-86>.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

**Н**еалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самостоятельной нозологической единицей, включающей в себя жировую дистрофию (стеатоз), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени (ЦП) [1, 2]. Заболеваемость НАЖБП взрослого населения варьирует от 17% до 46% в разных странах мира [3, 4]. В Российской Федерации в последнее десятилетие отмечен рост НАЖБП, который выявляется у 37,3% взрослого населения, и сегодня это заболевание стало самым распространенным заболеванием печени [2, 5].

НАЖБП является сложным многофакторным процессом. В основе ее патогенеза лежит накопление в гепатоцитах избыточного количества производных холестерина, что, в свою очередь, вызывает повреждение митохондрий продуктами окисления жирных кислот, рост синтеза эндогенных жирных кислот и замедление утилизации их из печени [2]. В развитии НАЖБП важную роль играет активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и параллельно депрессия антиоксидантных ферментов печени (АОЗ) [6, 7]. Оксидативный стресс при переходе НАЖБП в стадию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) запускает механизм повреждения мембран печеночных клеток и продукцию профиброгенных цитокинов [8, 9].

Сегодня доказанными факторами риска прогрессирования НАЖБП являются возраст старше 50 лет, метаболический синдром (МС), дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа (СД 2), повышенный уровень ферритина и мононуклеотидный полиморфизм гена PNPLA3 [10, 11]. Ранее было принято считать, что НАЖБП сочетается с ожирением, однако в большинстве случаев степень жирового гепатоза со степенью ожирения не коррелирует [5, 12].

НАЖБП оказывает влияние на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5, 10]. Эпидемиологическими исследованиями последних лет показано, что наличие у пациента НАЖБП повышает риск развития ССЗ, являясь не просто маркером сердечно-сосудистой патологии, но и фактором ее патогенеза [10–12]. Крупными клиническими исследованиями доказано, что НАЖБП связана с высокой распространенностью ССЗ независимо от их факторов риска [13, 14]. В частности, развитие артериальной гипертензии (АГ) напрямую связано с повышением массы тела, при этом более значимым является прирост содержания висцеральной жировой ткани, которое также сопряжено с рядом других метаболических факторов риска ССЗ [5, 10].

По данным метаанализа, риск развития ССЗ у больных с диагностированной НАЖБП был в два раза выше по сравнению с группой контроля [15]. Результаты масштабного КИ, проведенного в США, и включавшего более 19 000 человек, показали, что женщины с НАЖБП подвергаются такому же риску сердечно-сосудистых событий, как и мужчины. Среди женщин контрольной группы (без НАЖБП) был отмечен на 23% меньший риск развития ССЗ, чем среди мужчин [16].

«Продвинутые» стадии фиброза при НАЖБП ассоциированы с повышением на 69% общей смертности, в основном за счет смертности от ССЗ [16, 17], которые представляют собой серьезную угрозу для пациентов с НАЖБП [18–20]. При оценке гистологических данных в диагностике НАЖБП общая смертность, смертность от ССЗ и заболевания печени

у пациентов с НАЖБП значительно превышали показатели контрольной группы. Очень часто причиной смерти пациентов выступали ССЗ, при этом риск смерти повышался у пациентов с НАСГ, а не с обычным стеатозом [21]. Независимым предиктором развития ССЗ у больных с НАЖБП является повышение уровня печеночных проб [22, 23]. Выявлена связь между НАЖБП и маркерами течения атеросклероза, такими как нарушение вазодилатации и повышение кальцификации коронарных артерий, увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [24].

Установлена взаимосвязь между НАЖБП и ранним атеросклерозом в рамках синдрома инсулинорезистентности [25]. Частота ИР в группе практически здоровых лиц в возрасте от 30 до 55 лет с нормальной массой тела, но с НАЖБП, была в два раза выше, чем без НАЖБП. У этих лиц также часто отмечались атерогенная дислипидемия и гипертриглицеридемия [26]. В печени при НАЖБП нарушаются распад инсулина и утилизация глюкозы, создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина и триглицеридов, что способствует развитию нарушений углеводного и липидного обмена, раннему появлению атеросклероза и связанных с ним ССЗ [27].

Клинически пациенты с НАЖБП нередко предъявляют жалобы на тянущие боли в правом подреберье.

В диагностике ССЗ важная роль отведена понятию «гепатокардиальный континуум». Гепатокардиальные события прогрессируют вплоть до развития реакций воспаления, апоптоза и фиброза. Все это влияет на усугубление как печеночной патологии в виде НАСГ с прогрессированием в цирроз, сопровождаясь атеросклеротическими и дисметаболическими процессами [28]. Отмечено, что НАЖБП увеличивает риск каротидного атеросклероза в 1,85 раза [29].

Выявлено, что у пациентов с НАЖБП запускается механизм эндотелиальной дисфункции в виде снижения эндотелиальной вазодилатации сосудов [30]. У 10,9% пациентов с НАЖБП, имевших ишемическую болезнь сердца, при коронарной ангиографии было выявлено значительное снижение уровня эндотелиальных клеток-предшественников, участвующих в ангиогенезе, эндотелиальная дисфункция и повышение системного воспаления [31].

Сегодня доказана связь НАЖБП с изменением метаболизма левого желудочка в виде нарушений его систолической и диастолической функций, что повышает риск фибрилляции предсердий [32–35]. Утолщение эпикардального жира при НАЖБП увеличивает выброс провоспалительных и проатерогенных цитокинов, что также повышает риск развития ССЗ [36].

Таким образом, как НАЖБП влияет на развитие ССЗ, так и ССЗ влияют на течение НАЖБП. Изменения периферического кровообращения, связанные с повышением активности симпатoadrenalовой системы и общего периферического сопротивления при артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротическим поражением сосудов и венозным застоем при возникновении и нарастании признаков хронической правожелудочковой сердечной недостаточности, приводят к повреждению гепатоцитов, что отражается на функциональном состоянии гепатобилиарной системы. Следовательно, при наличии НАЖБП необходимо выявлять ССЗ и наоборот [27, 28].

Тесная взаимосвязь НАЖБП и ССЗ требует комплексного подхода к лечению таких пациентов, поскольку осложнение ССЗ зачастую определяют прогноз больных НАЖБП. В связи с этим необходимо проводить раннюю оценку факторов риска ССЗ у пациентов с НАЖБП и их предупреждение [37, 38].

Основой немедикаментозного лечения НАЖБП является изменение образа жизни больных («lifestyle modification»), включающий гипокалорийную диету (15–20 ккал/кг в сутки), а также дозированные аэробные физические нагрузки (плавание, спортивная ходьба, бег).

Поскольку фосфолипиды являются составной частью нейротрансмиттеров, клеточных и митохондриальных мембран, в суточном рационе необходимо достаточное содержание фосфолипидов в виде лецитина и холина – до 5 г [39]. Фосфолипидами богаты такие продукты, как нерафинированное оливковое масло, куриное мясо, рыбий жир. При выявлении у пациентов гиперхолестеринемии потребление ими яичного желтка и субпродуктов, также богатых фосфолипидами, ограничивают [40]. Увеличенное потребление овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов корректирует метаболические нарушения при НАЖБП. Клетчатка оказывает желчегонный эффект и благоприятное действие на микрофлору кишечника [41].

При повышении умеренной физической активности до 40 мин. в день и более вместе со снижением массы тела на 5% и более достоверно снижаются маркеры ИР (уровень глюкозы, инсулина в сыворотке крови, индекс НОМА) и маркеры ССР (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) [42].

При использовании медикаментозной терапии оправданно применение лекарственных препаратов, которые способствуют разрешению стеатогепатита, а также оказывают влияние на факторы риска ССЗ [5, 10]. Медикаментозное лечение НАЖБП включает лекарственные средства разных групп: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, статины, S-аденозилметионин, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевую кислоту, метадоксин, глицирризиновую кислоту, витамин E, препараты растительного происхождения.

Течение стеатоза и стеатогепатита является мультимодальным процессом, поэтому в настоящий момент исследуется несколько перспективных схем лечения, таких как терапия тиазолидиндиолами (ТЗД), применение римоабанта, у которого предполагаются плеiotропные эффекты в лечении НАЖБП. Рассматривается возможность лечения пиоглитазоном пациентов, у которых НАСГ подтвержден данными биопсии печени. Изучаются свойства нового потенциально высокоэффективного препарата GFT505 – двойного агониста рецепторов PPAR  $\alpha$  и  $\delta$  [6, 8].

Важная роль в лечении НАЖБП с сердечно-сосудистыми рисками отводится дислипидемии. Доказано, что статины при соблюдении режима дозирования безопасны для пациентов с НАЖБП [43]. Более того, их противовоспалительный эффект положительно отражается на состоянии печени [44]. При наличии АГ, и/или нарушенной толерантности к углеводам, и/или СД 2-го типа, и/или ожирения назначаются профильные препараты. Тем не менее во всех терапевтических комбинациях функциональное состояние печени требует особого внимания с учетом ее метаболических и структурных (мембранных) нарушений.

В частности, у пациентов с НАЖБП актуально применение фосфолипидных препаратов. Хорошо известно, что эссенциальные фосфолипиды оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие, восстанавливают целостность клеточных мембран, уменьшают выраженность стеатоза печени и снижают уровень сывороточных трансаминаз [9, 41]. Применение эссенциальных фосфолипидов при НАЖБП обоснованно патогенезом заболевания. Доказано, что содержание фосфатидилхолина в печени при НАЖБП снижено, особенно на стадии стеатогепатита [8, 45].

Клинический пример: эффекты фосфолипидов были изучены нами в наблюдательном исследовании за пациентами с НАЖБП. Пациенты получали фосфолипиды в капсулах по 300 мг (по 2 капсулы 3 раза в день во время приема пищи) ежедневно в течение трех месяцев. После окончания приема препарата у пациентов с НАЖБП было отмечено достоверное снижение уровня трансаминаз. Положительные эффекты фосфолипидов у больных НАЖБП были подтверждены также положительной динамикой печеночно-специфических ферментов. После окончания курсового лечения фосфолипидами было отмечено достоверное снижение активности маркеров перекисного окисления липидов, а также повышение уровня ферментов антиоксидантной защиты.

Материалы и методы: проведено лечение 30 пациентов с НАЖБП на стадии НАСГ. Длительность заболевания составляла  $5,6 \pm 0,7$  лет. Пациенты получали лечение фосфолипидами (капсулы по 300 мг) по 2 капсулы 3 раза в день внутрь во время еды ежедневно в течение трех месяцев.

До и после курса лечения в сыворотке крови больных исследовались показатели ПОЛ – малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК), ферменты АОЗ – каталаза (Кат), супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП). Оценивались показатели цитолиза в виде печеночно-специфических ферментов – сывороточной урочаниназы (СУ) и сывороточной гистидазы (СГ) вместе с трансаминазами – аланинаминотрансферазой (АЛТ) и аспартатаминотрансферазой (АСТ), а также показатель холестаза – общий билирубин. Оценивались профильные маркеры НАЖБП – щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Кроме того, оценивалась динамика уровня общего холестерина крови.

Лабораторные исследования осуществлялись на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (показатели ПОЛ, АОЗ, печеночно-специфические ферменты) и в отделении лабораторной диагностики ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1» (трансаминазы, билирубин, ЩФ, ГГТП, общий холестерин).

Результаты: до начала терапии, исходно практически у всех пациентов наблюдалось возрастание показателей ПОЛ – МДА и ДК. Рост уровня ПОЛ не сопровождался компенсаторным подъемом активности ферментов АОЗ – Кат и ГП, уровень СОД был снижен, что в сумме не позволяло инaktivировать токсические гидроперекиси липидов.

До терапии у пациентов присутствовал синдром цитолиза. Не выявляющиеся у здоровых лиц печеночно-специфические ферменты СУ и СГ возрастали. Активность трансаминаз АЛТ и АСТ также превышала верхнюю границу нормы для этих ферментов.

Общий билирубин исходно был повышен, то есть присутствовал синдром холестаза.

Активность профильных маркеров НАЖБП и НАСГ – ЩФ и ГТПП до лечения была повышенной.

Уровень общего холестерина сыворотки крови у пациентов до начала лечения также превышал норму.

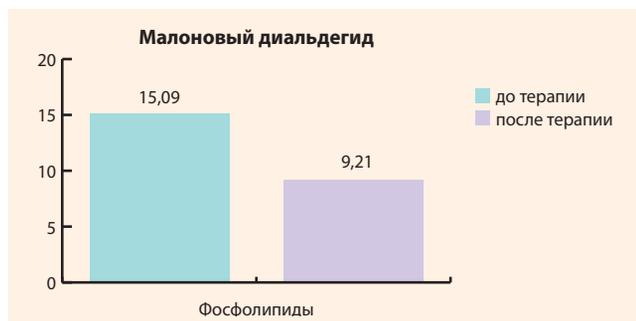
Во время лечения больные не получали терапию другими гепатопротекторами и статинами. По окончании лечения у всех пациентов вновь исследовался комплекс лабораторных данных.

## ВЫВОДЫ

Выявлено, что на фоне применения фосфолипидов отмечено достоверное снижение показателей ПОЛ: мало-

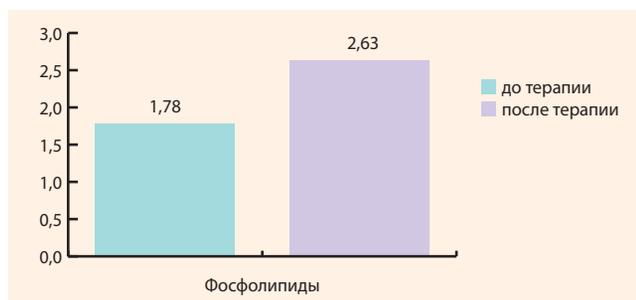
● **Рисунок 1.** Оценка уровня активности маркера перекисного окисления липидов (ПОЛ): малонового диальдегида (МДА, мкмоль/л) на фоне применения фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

● **Figure 1.** Evaluation of the activity level of lipid peroxidation marker: malonic dialdehyde (MDA,  $\mu\text{mol/l}$ ) on the background of the use of phospholipids in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)



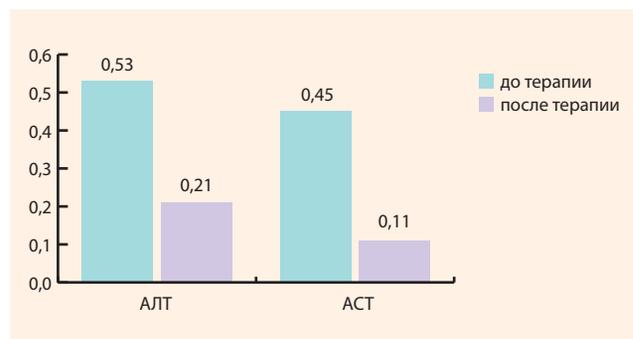
● **Рисунок 2.** Оценка уровня активности маркера антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутазы (СОД, у.е./мл) на фоне применения фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

● **Figure 2.** Evaluation of the activity level of antioxidant protection (AOP) marker: superoxide dismutase (SOD, u.e. / ml) on the background of the use of phospholipids in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)



● **Рисунок 3.** Оценка уровней активности маркеров цитолиза: аланинаминотрансферазы (АЛТ, мккат/ед) и аспартатаминотрансферазы (АСТ, мккат/ед) на фоне применения фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

● **Figure 3.** Evaluation of cytolysis marker activity levels: alanine aminotransferase (ALT,  $\mu\text{kat/U}$ ) and aspartate aminotransferase (AST,  $\mu\text{kat/U}$ ) on the background of the use of phospholipids in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)



нового диальдегида - на 39,0% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1) и диеновых конъюгатов - на 38,0% ( $p < 0,05$ ).

Наряду со снижением показателей ПОЛ, на фоне лечения фосфолипидами отмечено достоверное возрастание ферментов АОЗ: Кат на 19,4% ( $p < 0,05$ ), СОД - на 48,0% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2), ГП - на 48,1% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, фосфолипиды оказывают выраженное влияние на торможение процессов ПОЛ и активацию ферментов АОЗ, предупреждая прогрессирования НАЖБП.

При оценке маркеров цитолиза отмечено, что на фоне применения фосфолипидов уровень сывороточной урокиназы уменьшался на 84,3% ( $p < 0,05$ ), сывороточной гистидазы - на 82,2% ( $p < 0,05$ ), АЛТ - на 59,6% ( $p < 0,05$ ), АСТ - на 75,4% ( $p < 0,05$ ).

Уменьшение холестаза на фоне применения фосфолипидов подтверждалось достоверным снижением уровня общего билирубина на 32,8% ( $p < 0,05$ ), уровня ЩФ - на 10,1%, уровня ГТПП - на 12,4% от исходных значений до лечения ( $p < 0,05$ ). Уровень общего холестерина сыворотки крови у пациентов после курса терапии фосфолипидами достоверно снижался на 6,5% ( $p > 0,05$ ).

Побочных эффектов в процессе лечения фосфолипидами у пациентов не было выявлено, тянущие боли в правом подреберье после окончания лечения их не беспокоили.

Таким образом, взаимодействие метаболических факторов, окислительного стресса, липолиза в жировой ткани, инсулинорезистентности и воспаления является основой связи неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых событий. Риск развития атеросклероза, ССЗ и общей смертности у пациентов с НАЖБП достоверно выше. Медикаментозная терапия оказывает положительный эффект как на течение НАСГ, так и на сердечно-сосудистую патологию, улучшая прогноз у пациентов с НАЖБП.



Поступила/Received 29.12.2018

- Chalasan N, Younossi Z, Lavine J.E., et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7): 592–1609.
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. Под ред. акад. РАН, проф. В.Т.Ивашкина. РОПИП. М., 2015. [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Guidelines. Under the editorship of Acad. of RAS, Prof. V.T. Ivashkina. Russian Association for the Study of the Liver. M., 2015.] (In Russ).
- Ratziu V., Goodman Z., Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *Journal of Hepatology*. 2015;62(1 Suppl):S65–75.
- Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(22):2263–73.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;6:31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of DIREG 2 study. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2015;6:31–41.] (In Russ).
- Мязин Р.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии. *Медицинский Совет*. 2014;13:18–20. [Myazin R.G. Non-alcoholic fatty liver disease: new treatment options. *Meditsinsky Sovet*. 2014;13:18–20.] (In Russ).
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А., Тыщенко И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016;2(58):8–14. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A., Tyshchenko I.A. Non-alcoholic fatty liver disease as a multisystem disease. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2016;2(58):8–14.] (In Russ).
- Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики. Учебно-методическое пособие. М.: Медиа Медика, 2014. [Polunina T.E. Non-alcoholic fatty liver disease. Algorithm for diagnosis and management. Guidance manual. M.: Media Medica, 2014.] (In Russ).
- Мязин Р.Г. Современные аспекты лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский Совет. Гастроэнтерология*. 2017;15:39–42. [Myazin R.G. Modern aspects of treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinsky Sovet. Gastroenterologia*. 2017;15:39–42.] (In Russ).
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Association for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(2):24–42.] (In Russ).
- Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. *Consilium Medicum*. 2017;8(2):74–76. [Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia, and cardiovascular risks. *Consilium Medicum*. 2017;8(2):74–76.] (In Russ).
- Баженова Н.М. Агрегационная способность тромбоцитов у пациентов с гипертензивной болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения. *Гастроэнтерология*, 2018;52(4):216–221. [Bazhenova N.M. Platelet aggregation in patients with hypertensive disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease in the presence of obesity. *Gastroenterologia*, 2018;52(4):216–221.] (In Russ).
- Stepanova M., Younossi Z.M. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:646–50.
- Day C.P., Anstee Q.M., Targher G. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013;10:330–44.
- Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617–49.
- Lazo M., Hernaez R., Bonekamp S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d6891.
- Kim D., Kim W.R., Kim H.J., Therneau T.M. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. 2013;57:1357–65.
- Wong V.W., Wong G.L., Yip G.W. et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2011;60:1721–7.
- Zhou Y.J., Li Y.Y., Nie Y.Q. et al. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *J Dig Dis*. 2012;13:153–60.
- Treerapintusuk S., Leverage S., Adams L.A. et al. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012;32:945–50.
- Soderberg C., Stal P., Askling J. et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010;51:595–602.
- Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S. et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1724–45.
- Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1341–50.
- Oni E.T., Agatston A.S., Blaha M.J. et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230:258–67.
- Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(6):335–48.
- Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. *Вестн. РГМУ*. 2008;6:5–10. [Roytberg G.E., Sharkun O.O., Platonova O.E., Ushakova T.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for atherosclerosis. *Vestn. RGMU*. 2008;6:5–10.] (In Russ).
- Пальгова Л.К. Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;16:26–30. [Palgova L.K. Risk groups for the development of non-alcoholic fatty liver disease: whom and how to screen. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2017;16:26–30.] (In Russ).
- Еганян Р.А. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиосоматика*. 2018;01:47–53. [Yeganyan R.A. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases. *Kardiosomatika*. 2018;01:47–53.] (In Russ).
- Luo J., Xu L., Li J., Zhao S. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(3):193–9.
- Li N., Zhang G.W., Zhang J.R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(2):218–23.
- Pugh T.J., Kelly M.A., Gowinsankar S. et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014;16(8):601–8.
- Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F. et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology*. 2008;47:51–8.
- Hallsworth K., Hollingsworth K.G., Thoma C. et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;58:757–62.
- Bonapace S., Perseghin G., Molon G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:389–95.
- Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e57183.
- Iacobellis G., Barbarini G., Letizia C., Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22:332–6.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388–402.
- Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск (обзор литературы). *Фарматека*. 2017;2:24–9. [Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk (literature review). *Pharmateca*. 2017;2:24–9.] (In Russ).
- Тутельян В.А., Вялков А.И., Разумов А.Н. и др. Научные основы здорового питания. М.: Панорама, 2010. [Tutelyan V.A., Vyalkov A.I., Razumov A.N. et al. Scientific foundations of healthy nutrition. M.: Panorama, 2010.] (In Russ).
- Кардиоваскулярная профилактика. Национальные клинические рекомендации. М., 2009. [Cardiovascular prophylaxis. National clinical guidelines. M., 2009.] (In Russ).
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности: сходство и различия; дифференцированный подход к терапии. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2009;4:4–11. [Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A., Egorova E.G. Non-alcoholic fatty liver disease in dyslipidemia and insulin resistance: similarities and differences; differentiated approach to therapy. *Experim. i Klin. Gastroenterologia*. 2009;4:4–11.] (In Russ).
- Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А. и др. Влияние снижения массы тела на течение неалкогольной жировой болезни печени: результаты 6-месячного проспективного наблюдения. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):66–73. [Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A. et al. Effect of weight loss on the course of non-alcoholic fatty liver disease: results of 6-month prospective observation. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2015;25(1):66–73.] (In Russ).
- 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). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402.
- Chalasan N, Younossi Z, Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–23.
- Эссенциале® Форте Н. Официальная инструкция по применению. Энциклопедия РЛС. [Essentiale® Forte N. Formal Patient Information Leaflet. Encyclopaedia of Registry of Medicinal Products. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_13197.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_13197.htm)] (In Russ).