

КОРРЕКЦИЯ ОСНОВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В настоящее время не вызывает сомнения, что все компоненты метаболического синдрома (МС) (абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия и дислипидемия) служат факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. При этом ключевое звено в нарушении липидного и углеводного обмена принадлежит печени, которая вместе с тем является и одним из главных органов-мишеней МС. Совокупность метаболических изменений в печени манифестирует неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП), которая признана шестым критерием МС и одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова:

неалкогольная жировая болезнь печени
метаболический синдром
инсулинорезистентность
дислипидемия

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в течение многих лет служат основной причиной смертности. Ежегодно в нашей стране от сердечно-сосудистых осложнений умирают около 1 млн человек, что намного больше, чем в экономически развитых странах. В этой ситуации меры профилактики, способные в значительной степени предотвратить развитие ССЗ и их осложнений, в первую очередь должны быть направлены на эффективную коррекцию основных факторов риска. Одними из серьезных факторов риска развития ССЗ являются избыточная масса тела и висцеральное ожирение, которые приводят к формированию метаболического синдрома (МС), а в последующем к развитию атеросклероза. Среди осложнений атеросклероза лидируют инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная смерть, мозговой инсульт, гангрена нижних конечностей. Нет сомнений в том, что одним из основных факторов развития атеросклероза – главной медицинской проблемы современности – является дислипидемия.

Дислипидемию диагностируют при нарушениях соотношения в плазме крови одного или нескольких классов липопротеидов ЛП. Наибольшее значение имеет увеличение уровня холестерина (ХС), а точнее изменение липидного спектра крови, характеризующегося высоким уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов, хиломикрон (ХМ) и их транспортных белков (апопротеина В, ЛПА) и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и его транспортного белка апо-А-1. В силу того, что именно в печени замыкается транспортное кольцо ЛП в организме, оценка ее состояния и разработка методов коррекции выявленных нарушений относятся к важным проблемам гепатологии и кардиологии.

Нормализация показателей липидного обмена снижает риск развития ССЗ и замедляет развитие их осложнений. Установлена прямая зависимость между смертностью от ССЗ и повышенным уровнем общего ХС и ХС ЛПНП в крови. Повышение уровня ХС в крови по сравнению с нормой на 10% увеличивает риск развития ССЗ на 20–30% [1].

Комплекс нарушений, включающий абдоминальный тип ожирения, атерогенную дислипидемию, повышение гликемии и/или наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа, артериальную гипертензию, носит название *метаболический синдром* (МС), который играет ведущую роль в высокой распространенности атеросклероза и ИБС.

Метаанализ эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, показывает, что среди взрослых распространенность МС довольно высока и составляет 15–25% [2]. Лидерами по заболеваемости МС являются экономически развитые страны, в частности США, где этот комплекс нарушений выявляют приблизительно у 47 млн человек, из них чуть меньше половины составляют пациенты в возрасте 60–69 лет. Среди людей более молодого возраста чаще болеют мужчины.

Всероссийское научное общество кардиологов предлагает следующие критерии МС.

Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия (АД \geq 140/90 мм рт. ст.),
- повышение уровня триглицеридов (\geq 1,7 ммоль/л),
- снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин),
- повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л,
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л),
- нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после сахарной нагрузки находится в пределах \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента **центрального ожирения и двух дополнительных критериев** служит основанием для диагностирования у него МС.

Как известно, у больных с ожирением при преимущественном отложении жира в висцеральной области

высвобождающиеся вследствие интенсивного липолиза свободные жирные кислоты (СЖК) в больших количествах поступают в воротную вену и печень. Это приводит к уменьшению связывания и деградации инсулина гепатоцитами и развитию инсулинорезистентности на уровне печени, к торможению супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью, а также к системной гиперинсулинемии, в свою очередь способствующей развитию периферической инсулинорезистентности. В печени в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии усиливается синтез триглицеридов и возрастает секреция липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и апопротеина В. Происходит снижение активности липопротеидлипазы, влекущее за собой замедление катаболизма ЛПОНП и липидов, поступающих из кишечника в составе хиломикронов и их остатков. Повышается активность печеночной липазы и ускоряется гидролиз ЛПВП и ЛПНП, обогащенных триглицеридами; образуются модифицированные ЛПНП (мелкие плотные частицы ЛПНП) и снижается уровень ХС ЛПВП, особенно кардиопротекторной субфракции холестерина ЛПВП2. Сочетание повышенного синтеза и замедления элиминации ЛПОНП приводит к увеличению концентрации липопротеидов, обогащенных триглицеридами, особенно в постпрандиальный период. Ускоряется обмен липидов с помощью протеина, переносящего эфиры холестерина между ЛПОНП и ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП. Происходит обогащение триглицеридами и обеднение эфирами холестерина ЛПВП. Высокий уровень инсулина и триглицеридов способствует снижению уровня ЛПВП в сыворотке крови. Все эти нарушения ускоряют развитие атерогенной дислипидемии, которая характеризуется гипертриглицеридемией, повышенным уровнем ХС ЛПНП, снижением концентрации ХС ЛПВП, повышением уровня аполипопротеина В, увеличением содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП, а также высоким уровнем СЖК (неэстерифицированных) плазмы и выраженным подъемом липопротеидов, обогащенных триглицеридами, в постпрандиальный период [3].

Совокупность вышеописанных метаболических изменений в печени проявляется в виде неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). Несмотря на то что в отечественных рекомендациях НЖБП и ее проявления не входят в критерии постановки диагноза МС, эксперты Национального института здоровья США считают НЖБП шестым критерием метаболического синдрома и одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [4].

По результатам открытого многоцентрового рандомизированного проспективного исследования – наблюдения DIREG_L_01903 (2007) – было установлено, что наиболее распространенными факторами риска НЖБП в популяции являются артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов с НЖБП в популяции была выше, чем доля лиц с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ. Таким образом, НЖБП служит фактором риска развития

заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход в большей степени, чем исход заболеваний печени. С одной стороны, нарушение функционального состояния печени – один из наиболее важных факторов развития дислипидемии, поскольку изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой – печень служит органом-мишенью при атерогенной дислипидемии. В ряде исследований подтверждена зависимость между толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии и степенью гистологических изменений в печени [5]. Кроме того, при НЖБП повышен риск тромбообразования за счет увеличения пула провоспалительных цитокинов, проатерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции и гипофибринолиза [6]. Таким образом, НЖБП может выступать и в качестве единственного проявления нарушений липидного обмена, и как составляющая часть МС [7, 8]. Распространенность гиперлипидемии среди пациентов с НЖБП достигает 75%, что более чем в 2 раза выше, чем в общей популяции [9].

Нормализация показателей липидного обмена снижает риск развития ССЗ и замедляет развитие их осложнений. Установлена прямая зависимость между смертностью от ССЗ и повышенным уровнем общего ХС и ХС ЛПНП в крови. Повышение уровня ХС в крови по сравнению с нормой на 10% увеличивает риск развития ССЗ на 20–30%

Клиническими особенностями жировой болезни печени является малосимптомное течение и сравнительная редкость тяжелых форм поражения печени. Выявление изменений со стороны печени обычно связано с обращением за врачебной помощью по поводу других причин – диабета, артериальной гипертензии, проявлений ишемической болезни сердца, ожирения, реже – по поводу дискомфорта и тяжести в животе. На стадии стеатоза при ультразвуковом исследовании визуализируют только увеличение печени и изменения ее по типу жировой дистрофии. Стадия стеатогепатита (НАСГ, неалкогольный стеатогепатит) характеризуется появлением изменений в биохимических печеночных пробах – повышением уровней ферментов АСТ, АЛТ, ГГТП. По обобщенным данным, лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50–90% больных НАСГ. Активность сывороточных трансаминаз стабильная и не превышает 4-кратного увеличения относительно нормальных значений. Чаще активность АЛТ превышает таковой показатель у АСТ. Выраженность цитолиза не имеет достоверной связи с проявлениями стеатоза и фиброза печени. У 30–60% больных НАСГ отмечено повышение активности ЩФ и ГГТП (но не более чем 2-кратное). Гипербилирубинемия в пределах 25–35 мм/л наблюдается в 12–17% случаев.

Для уточнения диагноза могут быть использованы инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), которые позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеа-

тоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. Наиболее актуальны на сегодняшний день неинвазивные методы диагностики фиброза и стеатоза печени, такие как фибротест и фибромакс, которые также позволяют достоверно дифференцировать алкогольное и неалкогольное поражение печени.

Насколько опасно наличие НЖБП? Результаты исследований последних лет доказали, что практически все компоненты МС играют роль факторов риска и участвуют в формировании фиброза печени. Выделены клинические предикторы фиброза и цирроза печени при НЖБП: возраст > 45 лет; ИМТ > 31,1 кг/м² (мужчины) и > 32,3 кг/м² (женщины); СД 2-го типа; АГ; повышение уровня С-пептида; АСТ/АЛТ > 1; АЛТ > 2 ВГН; гипертриглицеридемия > 1,7 ммоль/л [8–10]. Результаты других исследований свидетельствуют, что увеличение массы тела и фиброз портальных трактов, по данным биопсии печени, служат значимыми предикторами неблагоприятного течения НЖБП с развитием цирроза печени [10].

В связи с вышеизложенным целесообразно еще на стадии доклинических проявлений МС проводить скрининг больных, который включает в себя сбор данных анамнеза (наследственность, образ жизни, пищевые привычки, физические нагрузки); антропометрические измерения (ИМТ, ОТ и окружность бедер, индекс отношения ОТ к окружности бедер); мониторинг артериального давления, электрокардиографическое исследование; оценку липидограммы (триглицериды, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, апо-В плазмы); определение уровня глюкозы натощак, глюкозотолерантный тест по показаниям; инсулин крови натощак.

По результатам открытого многоцентрового рандомизированного проспективного исследования – наблюдения DIREG_L_01903 (2007) – было установлено, что наиболее распространенными факторами риска НЖБП в популяции являются артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение

Таким образом, с учетом частоты, роли и значения НЖБП в алгоритм обследования больных с МС должны входить клинико-лабораторные и инструментальные методы, позволяющие оценить морфофункциональное состояние печени: объективный осмотр (оценка гепатомегалии, спленомегалии, выявление телеангиоэктазий, пальмарной эритемы и т. д.); клинический анализ крови (наличие тромбоцитопении, анемии); оценка биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, протромбин, протеинограмма); УЗИ печени (степень стеатоза, гепатомегалия, портальная гипертензия); фиброгастродуоденоскопия (скрининг варикозно-расширенных вен пищевода); КТ, МРТ, радиоизотопное сканирование печени; пункционная биопсия печени, неинвазивные методики (эластометрия, фибротест, фибромакс).

Следует отметить, что четкие подходы к терапии НЖБП не определены. Поскольку она часто сочетается с ожирением, СД, гиперлипидемией, необходимо проводить коррекцию этих состояний, т. е. лечить МС [11]. Во всех современных руководствах по воздействию на отдельные компоненты МС особо подчеркивается, что модификация образа жизни (снижение массы тела и увеличение физической активности) является основным способом коррекции метаболических факторов риска (модификация образа жизни – терапия первой линии). Для лиц с избыточной массой тела и ожирением реально достижимая цель – снижение массы тела примерно на 7–10% за 6–12 мес., сочетающееся с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 мин в день. Гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (GLUT-4) в мышечных клетках. Регулярная мышечная активность приводит к метаболическим изменениям, снижающим инсулинорезистентность.

Снижение массы тела всего на 5–10 кг способствует повышению чувствительности тканей к действию собственного инсулина, что, в свою очередь, помогает восстановлению баланса глюкозы у людей с нарушенным глюкозотолерантным тестом, а у больных СД 2-го типа улучшает показатели углеводного и других обменов, предотвращая тем самым риск развития многих осложнений, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Голодание при МС противопоказано, т. к. является тяжелым стрессом, и при имеющихся метаболических нарушениях может привести к острым сосудистым осложнениям, депрессии, срыву в «пищевой запой». Быстрое снижение массы тела закономерно приводит к нарастанию активности воспаления и прогрессии фиброза. Питание должно быть частым, пищу следует принимать малыми порциями (обычно три основных приема пищи и два-три промежуточных) при суточной калорийности пищи не более 1 500 ккал. Снижение содержания жиров в потребляемой пище до 20–30% и доли углеводов до 40–45% способствует уменьшению массы тела, повышению чувствительности тканей к инсулину, улучшению липидного профиля и снижению АД. При этом из пищи необходимо исключить в первую очередь продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (сахар, конфеты, мед, шоколад и др.), поскольку именно они способствуют повышению секреции инсулина поджелудочной железой, а также способствуют более скорому развитию внутрисекреторной недостаточности.

Принципиальную роль в патогенезе НЖБП играет инсулинорезистентность, что послужило предпосылкой к изучению эффективности применения инсулиновых сенситайзеров при НЖБП. Эффекты бигуанидов обусловлены уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого через активизацию цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, что приводит к снижению синтеза триглицеридов из жирных кислот и митохондриального окисления, накоплению жира в печени. Метформин – препарат из группы бигуанидов – также действует непосредственно на инсулиновый рецептор, повышая активность тирозинкиназы и, следовательно, увеличивая внутриклеточный градиент глюкозы. Описано

центральное, аноректическое действие метформина, приводящее к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела. Уменьшение инсулинорезистентности на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАСГ. Нормализация биохимических показателей сопровождается уменьшением гистологической активности НАСГ и степенью стеатоза печени, однако влияние метформина на фиброз печени остается еще предметом исследований. Относительно тиазолидинионов имеются сообщения о фактах повышения уровня трансаминаз, изменения морфологической картины печени, а также развития острой печеночной недостаточности в небольших группах пациентов, однако гепатотоксичность препаратов требует изучения.

Одним из перспективных гепатопротекторов комбинированного состава является БАД Гепазард Актив®, содержащий эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и витамин E (Евразийский патент №EA19268 от 28.02.2014)

В условиях сочетания атерогенной дислипидемии и НЖБП гиполипидемическая терапия требует дифференцированного подхода. Учитывая общий патогенез заболевания, у пациентов с НЖБП эффективно применение статинов, в отношении которых сохраняется ряд противоречивых позиций. Клиницисты вынуждены учитывать сложные механизмы взаимодействия статинов с метаболизмом печени в данных условиях. К настоящему времени выполнено ограниченное число исследований эффективности и безопасности статинов для лечения НЖБП. С одной стороны, по мнению G. Anfossi et al. (2004), положительный эффект статинов преобладает над риском побочных печеночных эффектов при сопровождающимся дислипидемией НАСГ у пациентов с инсулинорезистентностью [12]. К тому же статины могут оказаться эффективными при стеатозе благодаря способности уменьшать доставку СЖК в печень или воздействию на сигнальную систему инсулина через изменение обмена адипонектина. Однако действие статинов на клетку при НЖБП до конца не изучено. Например, существует вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включенными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR). Для статинов описаны и другие «мишени» на молекулярном уровне, влияя на которые препараты этой группы могут оказывать направленное действие на активность НЖБП. С другой стороны, установлено, что статины могут вызывать дозозависимое повышение уровней АЛТ и АСТ с 3-кратным превышением верхней границы нормы [13, 14]. Повышение трансаминаз, как правило, бессимптомное и наблюдается при терапии статинами в терапевтических дозах у < 1% больных, в максимальных дозах – у 2,3% больных [15, 16.]. По данным S. de Denus, S.A. Spinier (2004), повышение трансаминаз наблюдается при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов [17]. Кроме того, повышение

дозы статинов приводит к прогрессированию НЖБП, что, в свою очередь, служит одной из причин повышения атерогенной дислипидемии.

Таким образом, наличие НЖБП у пациентов с МС ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии и диктует необходимость поиска альтернативных методов лечения дислипидемии у данной категории больных. На сегодняшний день в качестве самостоятельного направления можно рассматривать терапию эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ), являющимися бесспорными лидерами среди гепатопротекторов.

Патогенетические основания реализации данного эффекта связаны с тем, что регенераторные свойства печени определяют способность производить новые клеточные мембраны, которые на 65% состоят из фосфолипидов. Благодаря способности встраиваться в поврежденные клеточные мембраны гепатоцитов ЭФЛ способствуют восстановлению и сохранению клеточной структуры печени и ее фосфолипидзависимых ферментативных систем; уменьшению уровня ее энергозатрат; нормализации функции печени и ферментной активности гепатоцитов; улучшению (нормализации) метаболизма нейтральных жиров и холестерина, обмена липидов, белков, детоксикационной функции; стабилизации физико-химических свойств желчи; замедлению формирования соединительной ткани в печени. В этих условиях к возможным механизмам канцерогенетических эффектов дефицита холина в пище относят: увеличение клеточной гибели следующее за ростом клеточной пролиферации и регенерации, активация пероксидации и свободно-радикального повреждения клеточных мембран, формирование избыточного количества диацилглицерола из лецитина, с нарушенной структурой, замещающего недостаток холина. Вследствие дефицита холина и лецитина накапливающиеся в печени триглицериды могут метаболизироваться до диацилглицерола [18]. То, что лецитин и холин являются абсолютно необходимыми для поддержания нормальной функции печени, убедительно подтверждает тот факт, что у лиц, получающих полусинтетическую диету дефицитную по холину, в течение нескольких недель развивалось значимое увеличение в крови таких показателей, как АЛТ и ГГТП [19]. У пациентов, длительно получающих парентеральное питание с недостаточным содержанием холина и лецитина, развивалась жировая инфильтрация печени [20]. Напротив, добавление холина в форме лецитина способствовало обратному развитию стеатоза печени у таких пациентов. Кроме того, известно, что холин участвует в метаболизме гомоцистеина, лецитин способствует понижению уровня холестерина в плазме и является ключевым компонентом различных липопротеинов, участвующих в транспорте жиров и холестерина. Получены данные, что соевый лецитин способствует увеличению уровня антиатерогенной фракции холестерина ЛПВП и уменьшает уровень атерогенной фракции холестерина ЛПНП [21–23]. Холин также является ключевой составляющей плазмалогена, фосфолипида, содержащегося в клеточных мембранах кардиомиоцитов.

Ассортимент препаратов ЭФЛ постоянно расширяется. На фармацевтическом рынке появились средства, в которых фосфолипиды сочетаются с веществами, усиливающими их гепатопротекторное действие. Одним из перспективных гепатопротекторов комбинированного состава является БАД Гепагард Актив[®], содержащий эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и витамин E (Евразийский патент №EA19268 от 28.02.2014).

L-карнитин является липотропным веществом, стимулирует процесс утилизации жирных кислот, являясь ключевым фактором переноса жирных кислот в митохондрии, где жиры окисляются в процессе β-оксидации. Добавление L-карнитина к препаратам, содержащим фосфолипиды, способствует ЭФЛ более полно и быстро встраиваться в мембраны гепатоцитов, что улучшает антиоксидантную и белково-синтетическую функции печени [24].

Не менее важный компонент Гепагарда Актив[®] – витамин E – как универсальный антиоксидант синергично взаимодействует с ЭФЛ и способствует защите мембран гепатоцитов от повреждения свободными радикалами, поддержанию целостности печеночных клеток.

Оригинальное сочетание фосфолипидов, витамина E и L-карнитина, входящих в состав БАД Гепагард Актив[®], обеспечивает мембранопротекторное, липотропное действие. В ряде работ показан достоверный метаболический эффект БАД Гепагард Актив[®] у пациентов с МС [25–27]. У лиц с избыточной массой тела и ожирением примене-

ние БАД привело к снижению массы тела, степени ожирения, уменьшению окружности талии, количества жировой ткани и висцерального жира. Также выявлено моделирующее влияние курсового приема Гепагард Актив[®] на показатели липидного, углеводного обмена, на достоверное снижение уровня лептина. Кроме того, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением отмечалось улучшение психоэмоционального статуса, характеризующееся снижением уровня реактивной и личностной тревожности и регрессом депрессивных расстройств [28].

Таким образом, курсовой прием ЭФЛ в сочетании с L-карнитином и витамином E (Гепагард Актив[®]) по 1 капсуле 3 раза в день не менее 1 мес. у пациентов МС улучшает функциональное состояние печени, ее метаболическую и детоксикационную функцию, снижает уровень холестерина, лептина. Новый гепатопротектор Гепагард Актив[®] является эффективным средством профилактики стеатоза печени, особенно у пациентов из групп риска, страдающих избыточным весом, ожирением, сахарным диабетом.

Лечебные и профилактические мероприятия при НЖБП, ассоциированной с дислипидемией, целесообразно проводить как можно ранее, еще на стадии стеатоза. Наиболее оптимальным является коррекция пищевого статуса в сочетании с увеличением физической активности и использованием ряда лекарственных препаратов, обладающих комплексным действием и способных решать одновременно несколько проблем.



ЛИТЕРАТУРА

- Gaziano JM. Antioxidants in cardiovascular disease: randomized trials. *J.M Gaziano. Nutrition.* 1996. 12(9): 583–588.
- Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома. В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева. М.: Мед. информ. агентство, 2011. 220 с.
- Российские рекомендации, разработанные группой экспертов ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. М., 2004.
- Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. S.H. Chen, F. He, H.L. Zhou, H.R. Wu, C. Xia, Y.M. Li. *Journal of Digestive Diseases.* 2011. 12: 125–130.
- Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani et al. *Diabetes Care.* 2006. 29: 1325–30.
- Targer G. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. G. Targer, P.D. Day, E.N. Bonora. *Engl J Med.* 2010. 363: 1341–50.
- Драпкина О.М. Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени. О.М. Драпкина, В. Смирин, В. Ивашкин. *Врач.* 2010. 3: 7–10.
- Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. S.H. Chen, F. He, H.L. Zhou, H.R. Wu, C. Xia, Y.M. Li. *Journal of Digestive Diseases.* 2011. 12: 125–130.
- Драпкина О.М. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология в России. О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин. *PMЖ.* 2011. 28: 1717.
- Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. M. Ekstedt, L.E. Franzen, U.L. Mathiesen et al. *Hepatology.* 2006. 44: 865–873.
- Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения. Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. М., 2009. 182 с.
- Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits / G. Anfossi, P. Massucco, K. Bonomo, M. Trovati. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2004. 14: 215–224.
- Cohen LH. Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P 450 enzymes. L.H. Cohen, R.E. van Leeuwen, G.C. van Thiel. *Biopharm. Drug Dispos.* 2000. 21: 353–364.
- Souza O. Association of polymorphisms of glutamate-cysteinyl ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease. O. Souza, S. Tadeu, A. Cavaleiro. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2010. 25: 357–361.
- Gotto AM. The case for over the counter statins. A.M. Gotto. *Am J Cardiol.* 2004. 94: 753–756.
- Parra JL. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. J.L. Parra, K.R. Reddy. *Clin Liver Dis.* 2003. 7, 2: 415–435.
- Pasternak RC. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. R.C. Pasternak, S.C. Smith. *JACC.* 2002, 40: 567–572.
- de Denus S. Statins and liver toxicity: a meta analysis. S. de Denus, S.A. Spinier, K. Miller. *Pharmactherapy.* 2004. 24, 5: 584–591.
- Zeisei SH. Choline, an essential nutrient for humans. S.H. Zeisei, K.A. DaCosta, P.D. Franklin. *FASEB J.* 1991. 5: 2093–2098.
- The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. H.M. Lakka, D.E. Laaksonen, T.A. Lakka, L.K. Niskanen, E. Kumpusalo. *JAMA.* 2002. 4, 21: 2709–2716.
- Lecithin increases plasma free choline and decreases hepatic steatosis in long-term total parenteral nutrition patients. A.L. Buchman, M. Dubin, D. Jenden et al. *Gastroenterology.* 1992. 102: 1363–1370.
- Hsia SL, He JL, Mandel M, Froelich CW. Lowering serum cholesterol by topical treatment with soy phosphatidylcholine. Presented at: 7th International Congress on Phospholipids; Monday, Sep. 9, 1996; Brussels, Belgium.
- Hsia SL, He JL, Nie Y, Fong K, Milikowski C. The hypocholesterolemic and antiatherogenic effects of topically applied phosphatidylcholine in rabbits with heritable hypercholesterolemia. *Artery.* 1996. 22: 1–23.
- O'Brien BC, Andrews VG. Influence of dietary egg and soybean phospholipids and triacylglycerols on human serum lipoproteins. *Lipids.* 1993. 28: 7–12.
- Антоненко О.М. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в амбулаторной практике. О.М. Антоненко. *Медицинский совет.* 2013. 1: 38–44.
- Мубаракшина О.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: диагностика, профилактика, лечение. О.А. Мубаракшина. *Медицинский вестник.* 2012. 31: 689–690.
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта. Д.И. Трухан. *Cons. Med. Гастроэнтерология.* 2014. 2: 10–15.
- Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии. П.В. Селиверстов, В.Г. Радченко. *Мед. альманах.* 2014. 1: 38–40.
- Несина И.А., Люткевич А.А., Белая Н.Г. Ожирение как фактор риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Подходы к коррекции избыточной массы и ожирения. И.А. Несина, А.А. Люткевич, Н.Г. Белая. *Медицинский совет.* 2014. 17: 6–9.