

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-39-44

УДК 616.36–003.826:616.12–009.72:613.25

Выраженность биомаркеров неалкогольного стеатоза печени у больных с ожирением, стабильной стенокардией напряжения и стенозирующим атеросклерозом сонных артерий

Зыкина Е. Ю., Симонова Ж. Г.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112, Россия)

The severity of biomarkers of non-alcoholic hepatic steatosis in patients with obesity, stable exertional angina and stenosing atherosclerosis of the carotid arteries

E. Yu. Zykina, Zh. G. Simonova

Kirov state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia) (610998, Kirov, K. Marx Street, 112, Russia)

Для цитирования: Зыкина Е. Ю., Симонова Ж. Г. Выраженность биомаркеров неалкогольного стеатоза печени у больных с ожирением, стабильной стенокардией напряжения и стенозирующим атеросклерозом сонных артерий. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 39–44. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-39-44

For citation: Zykina E. Yu., Simonova Zh. G. The severity of biomarkers of non-alcoholic hepatic steatosis in patients with obesity, stable exertional angina and stenosing atherosclerosis of the carotid arteries. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 39–44. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-39-44

Зыкина Елена Юрьевна, аспирант кафедры госпитальной терапии

Симонова Жанна Георгиевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии

Elena Yu. Zykina, post-graduate of the Department of Hospital Therapy

Zhanna G. Simonova, doctor of medical sciences, professor of the Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000-0002-9772-3867

✉ Corresponding author:

Симонова Жанна Георгиевна

Zhanna G. Simonova

simonova-kirov@rambler.ru

Резюме

Цель исследования: изучить прогностическую ценность биомаркеров неалкогольного стеатоза печени в оценке выраженности атеросклероза общей сонной артерии у больных стабильной стенокардией и ожирением.

Материалы и методы исследования. В процессе исследования сформированы две группы больных. I группу составили больные стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением (n=24). II группу (n=35) составили больные стабильной стенокардией, имевшие нормальный индекс массы тела (ИМТ). Оценивали: показатели функции печени, углеводного и липидного обменов, результаты дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (БЦА), рассчитывали биомаркеры стеатоза: печеночный индекс стеатоза (HSI), индексы TyG, BARD, BAAT, VAI. Всем больным выполняли ультразвуковое исследование печени (УЗИ).

Результаты. У 100% больных I группы на основании УЗИ был выявлен стеатоз печени. Биомаркеры стеатоза печени (HSI, TyG, BARD, BAAT, VAI) оказались более выражены у больных I группы и подтвердили наличие стеатоза печени. Также среди больных I группы установлены: более выраженные нарушения функционального состояния печени, более значимая гипертриглицеридемия. У больных I группы выявлены более существенные атеросклеротические изменения ОСА. Атеросклеротические бляшки по данным УЗДС БЦА с большей частотой были установлены у пациентов I группы в сравнении со II группой (70,8% vs 40%). Доля больных со значимым стенозом (>50% просвета сосуда) в I группе оказалась значимо больше и составила 33,3%.

Заключение. У больных стабильной стенокардией в сочетании с ожирением, при нарушении функциональных параметров печени, выраженной гипертриглицеридемии, неинвазивные биомаркеры скрининга неалкогольного стеатоза печени позволяют подтвердить наличие ранних морфологических изменений печени, а также прогнозировать более выраженные атеросклеротические изменения общей сонной артерии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, атеросклероз, общая сонная артерия, ожирение, стабильная стенокардия

Summary

The aim of the study: to study the prognostic value of biomarkers of non-alcoholic liver steatosis in assessing the expression of atherosclerosis of the general carotid artery in patients with stable angina and obesity.

Materials and methods of research. Two groups of patients were formed during the study. Group I was made up of patients with stable angina with concomitant obesity ($n = 24$). Group II ($n = 35$) were stable angina patients with normal body mass index (BMI). Liver function, carbohydrate and lipid exchanges, duplex scanning results of the extracranial brachycephalic artery (BCA) were evaluated, and biomarkers of steatosis were calculated: hepatic steatosis index (HSI), TyG indices, BARD, BAAT, VAI. Ultrasound of the liver (ultrasound) was performed on all patients.

Results. 100% of group I patients showed liver steatosis based on ultrasound. Biomarkers of liver steatosis (HSI, TyG, BARD, BAAT, VAI) were more severe in group I patients and confirmed the presence of liver steatosis. Also among the patients of group I found: more pronounced disorders of functional state of liver, more significant hypertriglyceridemia. More significant atherosclerotic changes in OCA were detected in group I patients. Atherosclerotic plaques were more frequently found in group I patients compared to group II patients (70.8% vs 40%). The proportion of patients with significant stenosis ($> 50\%$ of the vessel lumen) in group I was significantly higher and amounted to 33.3%.

Conclusion. In patients with stable angina combined with obesity, in case of liver functional parameters disorder, pronounced hypertriglyceridemia, non-invasive biomarkers of liver non-alcoholic steatosis screening allow confirming the presence of early morphological liver changes, as well as predicting more pronounced atherosclerotic changes of the common carotid artery.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, atherosclerosis, common carotid artery, obesity, stable angina

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным хроническим заболеванием печени и принимает масштаб эпидемии [1]. Распространенность НАЖБП в общей популяции в западных странах составляет 15–40% [2]. В Российской Федерации по данным исследования DIREG 2 (2015г) частота НАЖБП составила 37% [3]. НАЖБП – не только печеночное проявление метаболического синдрома (МС), но, по данным последних исследований, является предшественником и фактором риска развития МС [4]. Растущий объем фактических данных свидетельствует о том, что, помимо потенциального прогрессирования поражений печени, НАЖБП ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Adams L. и соавт. (2005) продемонстрировали, что у 420 пациентов с НАЖБП, которые наблюдались в течение 7,6 лет, смертность от разных причин (чаще всего ССЗ или онкология) была выше среди пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и циррозом печени, чем в общей популяции [6]. В исследовании Rafiq N. (2009) было установлено, что ССЗ оказались наиболее частой причиной смерти среди 173 больных НАЖБП, наблюдавшихся в течение 13 лет [7].

В связи с клинически значимой ассоциацией между НАЖБП и развитием ССЗ, раннее выявление пациентов с НАЖБП имеет важное значение для России, где распространенность и смертность от ССЗ значительно превышает аналогичные показатели большинства стран Европы и США [8].

Согласно клиническим рекомендациям EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (2016 г.) пациентам с инсулинорезистентностью и/или наличием метаболических факторов риска

необходимо проводить диагностику НАЖБП, а всех лиц со стеатозом необходимо обследовать на наличие компонентов метаболического синдрома [9]. Биопсия печени остается «золотым стандартом» в диагностике и оценке прогрессирования НАЖБП. Однако, распространенность этого заболевания такова, что затраты, необходимые для выполнения биопсии печени у каждого пациента с НАЖБП, огромны. При этом, биопсия печени зачастую требует госпитализации, временной нетрудоспособности, а также сопряжена с рядом осложнений, среди которых кровотечение и летальность [10]. По этой же причине повторная биопсия не является подходящим инструментом для регулярного мониторинга прогрессирования заболевания или оценки эффективности лечения. Кроме того, биопсия образцов составляет только 1/50000 часть ткани печени, что повышает вероятность ошибки отбора проб [11]. Ультразвуковое исследование печени является первой линией в клинической практике для определения стеатоза, хотя имеет низкую чувствительность, выявляя стеатоз при поражении более чем 20–30% гепатоцитов [12]. В связи с этим, актуальным является разработка и оценка точных, недорогих и доступных в практическом здравоохранении биомаркеров стеатоза печени. Растущее число пациентов с ожирением и НАЖБП, широкий диапазон патофизиологических механизмов, связывающих стеатоз печени и сердечно-сосудистый риск, обуславливают интерес к данной проблеме.

Цель исследования – изучить прогностическую ценность биомаркеров неалкогольного стеатоза печени в оценке выраженности атеросклероза общей сонной артерии у больных стабильной стенокардией и ожирением.

Материал и методы

В открытое проспективное клиническое исследование были включены 59 больных стабильной стенокардией I–III ФК, проходивших плановое стационарное лечение в кардиологическом отделении КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», у которых поражение коронарного русла подтверждено данными коронароангиографии (КАГ). Группу исследования (I группу) составили 24 больных стабильной стенокардией (ИБС) в сочетании с ожирением. В группу сравнения были включены 35 больных стабильной стенокардией, имевших нормальный индекс массы тела (ИМТ).

Критерии включения: стабильная стенокардия I–III ФК, возраст от 35 до 75 лет; согласие пациента на участие в исследовании. Критерии не включения: возраст пациента до 35 лет и старше 75 лет; наличие хронической почечной недостаточности, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа (СД2) в стадии декомпенсации, тяжелая сердечная недостаточность, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гепатиты В и С, злоупотребление алкоголем, прием гепатоксичных препаратов в анамнезе. Всеми больными было подписано информированное согласие на участие в исследовании. В ходе исследования проводился сбор жалоб, анамнеза, анкетирование, в том числе для исключения алкогольного и лекарственного поражения печени, определение антропометрических параметров (окружности талии (ОТ), роста, массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ)), исследование функциональных и лабораторных показателей. Включенные в исследование лица не злоупотребляли алкоголем (анкетирование с учетом рекомендованных ВОЗ норм – менее 40 г этанола в день для мужчин и 20 г для женщин).

Всем больным выполнено ультразвуковое исследование печени на аппарате Philips Epiq 5 (США); селективная КАГ из феморального или радиального доступа с помощью ангиографического комплекса GE Innova 3100 IQ (производитель: GE Medical Systems, США); дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА) на аппарате VIVID E9 (GE, США). При оценке каротидного русла использовали рекомендации, предложенные экспертами Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2018) [13]. Атеросклеротическая бляшка (АСБ) определялась как локальное утолщение стенки артерии более чем на 50% в сравнении с окружающими участками, или локальное

утолщение стенки более чем на 1,5 мм с его протрузией в просвет сосуда. Больные обеих групп получали базисную терапию ИБС.

На основании клинических, антропометрических и лабораторных данных были рассчитаны пять биомаркеров стеатоза: печеночный индекс стеатоза (hepatic steatosis index (HSI)), индекс триглицеридов и глюкозы (triglyceride and glucose index (TyG)), висцеральный индекс ожирения (visceral adiposity index (VAI)), индексы BARD, BAAT согласно следующим формулам:

$HSI = 8 \times \text{АЛТ/АСТ} + \text{ИМТ} (+2 \text{ при наличии СД2, } +2 \text{ если женский пол})$. Значения $HSI > 36,0$ указывает на наличие стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1%, специфичностью 92,4% с точностью AUROC 0,812 [12];

$TyG = \log[(\text{ТГ мг/дл} \times \text{глюкоза мг/дл})/2]$. При значениях TyG выше 8,38 положительное прогностическое значение в отношении стеатоза 99% [12];

$VAI \text{ мужчин} = (\text{ОТ}/(36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП})$ и $VAI \text{ женщин} = (\text{ОТ}/(39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$; является пол-специфическим маркером дисфункции жировой ткани и независимо связан с чувствительностью к инсулину и кардиометаболическим риском в общей популяции [14].

$BARD = +1 \text{ балл (при ИМТ} \geq 28 \text{ кг/м}^2) + 1 \text{ балл (при СД2)} + 2 \text{ балла (при АСТ/АЛТ} \geq 0,8)$; при сумме баллов 0–1 можно предполагать минимальную возможность фиброза [15];

$BAAT \text{ score} = +1 \text{ балл (при ИМТ} \geq 28 \text{ кг/м}^2) + 1 \text{ балл (при возрасте} \geq 50 \text{ лет)} + 1 \text{ балл (при АЛТ} \geq 2 \times \text{норм)} + 1 \text{ балл (при ТГ} \geq 1,7 \text{ ммоль/л)}$; $BAAT \leq 1$ имеет 100% негативное предиктивное значение для выявления септального фиброза [16].

Полученный фактический материал был обработан методом вариационной статистики с вычислением средних величин (М), среднего квадратического отклонения (σ), ошибки средней (m). Сравнение качественных переменных проводилось с использованием критерия χ^2 , при числе наблюдений менее 5 применяли *точный критерий Фишера* (F). За статистически значимый принимался уровень достоверности при $p < 0,05$ (по t-критерию Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни). Зависимость между признаками оценивалась при помощи коэффициента парной корреляции (r), его ошибки (mr) и уровня значимости различий (по t-критерию Стьюдента). Расчеты производились при помощи программы SPSS11.0.

Результаты

Сформированные группы оказались сопоставимы по возрасту, полу, факту курения, длительности ишемического анамнеза и артериальной гипертензии (табл. 1). В I группе у 14 пациентов был подтвержден диагноз СД 2. Сравнительный анализ изучаемых биохимических характеристик продемонстрировал следующее. У пациентов I группы установлено превышение референсных значений атерогенных параметров липидного

профиля: липопротеины низкой плотности (ЛПНП) $-2,19 \pm 0,96$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) $-1,82 \pm 0,84$ ммоль/л, холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности (ХС- не ЛВПВ) $-3,07 \pm 1,04$ ммоль/л. К тому же у пациентов этой группы была обнаружена более значимая гипертриглицеридемия в сравнении с группой контроля: $1,82 \pm 0,84$ ммоль/л vs $1,25 \pm 0,48$ ммоль/л ($p = 0,0015$) (табл. 2).

Таблица 1
Клиническая характеристика больных стабильной стенокардией

Примечание:
* – уровень значимости различий между группами $p<0,05$

Table 1
Clinical characteristics of patients with stable angina
Note:
level of significance of differences between groups $p<0,05$

Параметры	I группа (n=24)	II группа (группа сравнения) (n=35)
Возраст, лет (M±m)	60,3±7,0	62,7±6,4
Мужчины, абс. (%)	19 (79)	27 (77)
Женщины, абс. (%)	5 (21)	8 (23)
Табачная зависимость, абс. (%)	13 (54)	20 (57)
Сердечно-сосудистые события в анамнезе, абс. (%)	13 (54)	20 (57)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	24(100)	35(100)
ИМТ, кг/м2 (M±m)	32,9±2,6	23,9±1,4*
Окружность талии (ОТ), см	103,16±7,87	78,54±5,36*
Длительность ИБС (M±m)	11,3±4,2	10,2±4,45
Длительность АГ (M±m)	12,3±5,4	11,1±5,2

Таблица 2
Характеристика лабораторных показателей у больных стабильной стенокардией (M±σ)

Примечание:
* – уровень значимости различий между группами $p<0,05$

Table 2
Characteristics of laboratory parameters in patients with stable angina
Note:
level of significance of differences between groups $p<0,05$

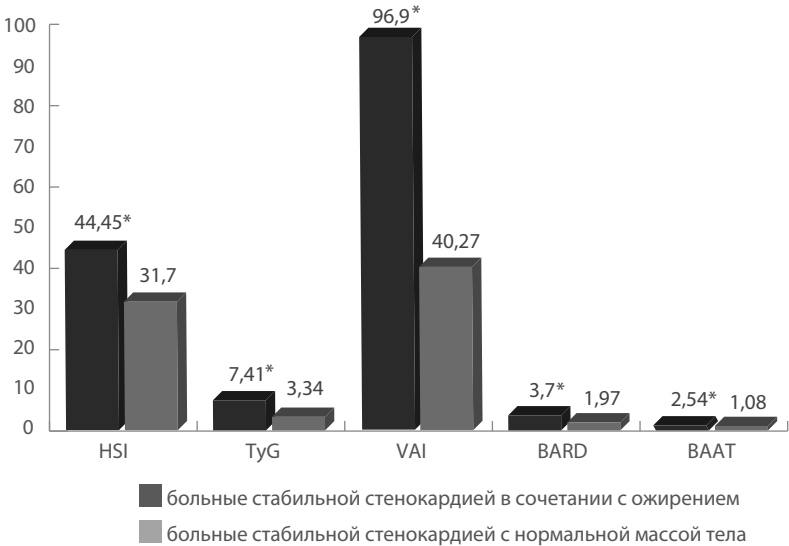
Параметры	I группа (n=24)	Группа сравнения (n=35)
Общий холестерин, ммоль/л	4,16±1,0	4,07±1,0
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,82±0,84	1,25±0,48*
ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,25	1,15±0,26
ЛПНП, ммоль/л	2,19±0,96	2,31±0,93
не-ЛПВП, ммоль/л	3,07±1,04	2,92±1,08
СКФ, мл/мин/1,73м2	83,9±21,6	91,4±11,02
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	6,09±0,7	5,3±0,5*
АЛТ, Ед/л	34,9±20,2	19,4±6,2*
АСТ, Ед/л	29,9±11,6	21,6±6,8*
АСТ/АЛТ	0,92±0,18	1,18±0,49*
Общий билирубин, ммоль/л	16,3±7,9	14,5±6,5

У пациентов с стабильной стенокардией в сочетании с ожирением выявлено значимое ($p<0,05$) повышение активности печеночных трансаминаз по сравнению с II группой: АЛТ ($34,9\pm20,2$ vs $19,4\pm6,2$ Ед/л), АСТ ($29,9\pm11,6$ vs $21,6\pm6,8$ Ед/л). Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) ниже в I группе относительно группы сравнения: ($0,92\pm0,18$ vs $1,18\pm0,49$, $p=0,019$), что указывает на поражение печени. У 100% больных I группы выявлен неалкогольный стеатоз печени по данным УЗИ. Значения биомаркеров стеатоза оказались выше в I группе по сравнению со II-ой и убедительно подтвердили наличие стеатоза: HSI

($43,62\pm4,22$ vs $31,7\pm2,18$), TyG ($7,41\pm5,21$ vs $3,34\pm1,42$), BARD ($3,25\pm0,73$ vs $1,97\pm0,17$), BAAT ($2,54\pm0,72$ vs $1,08\pm0,28$), VAI ($96,93\pm92,82$ vs $40,27\pm17,82$) (рис. 1). Более выраженные атеросклеротические изменения ОСА выявлены у пациентов I группы: ТКММ $-1,0\pm0,17$ мм (от 0,7 мм до 1,3 мм) в сравнении с группой контроля – $0,79\pm0,14$ мм (от 0,6 мм до 1,0 мм) ($p=0,000005$). Степень стеноза в области бифуркации ОСА у больных стабильной стенокардией в сочетании с ожирением – $32,08\pm22,25\%$ оказалась выше, чем у пациентов группы сравнения – $13,0\pm17,74\%$ ($p=0,00055$).

Рисунок 1.
Биомаркеры неалкогольного стеатоза печени у больных стабильной стенокардией
Примечание:
* – уровень значимости различий между группами $p<0,05$

Picture 1
Biomarkers of non-alcoholic liver steatosis in patients with stable angina
Note:
level of significance of differences between groups $p<0,05$



Атеросклеротические бляшки по данным УЗДС БЦА с большей частотой выявлялись у больных I группы в сравнении со II группой (70,8% vs 40%) ($\chi^2=5,4$, $p=0,02$).

Доля пациентов с выраженным стенозом (>50% просвета сосуда) в I-й группе оказалась более значимой – 33,3%, чем во II-й группе – 5,7% ($\chi^2=7,7$, $p=0,006$).

В фокусе нашего внимания оказались корреляционные взаимоотношения между параметрами липидного профиля, углеводного обмена и функционального состояния печени. Установлено наличие прямых корреляционных взаимосвязей между уровнем АЛТ и ТГ ($r=0,3$; $p=0,006$), АЛТ и глюкозой плазмы натощак ($r=0,37$; $p=0,003$), АЛТ и ИМТ ($r=0,4$; $p<0,05$); АСТ и глюкозой ($r=0,34$; $p<0,05$), АСТ и ИМТ ($r=0,32$; $p<0,05$) и обратной корреляционной связи АЛТ с уровнем ЛПВП ($r=$

$-0,2$; $p<0,05$). Прямая корреляционная связь отмечена между уровнем ТГ и ИМТ ($r=0,4$; $p<0,05$), ТГ и глюкозы плазмы натощак ($r=0,38$; $p<0,05$). У больных обеих групп результаты корреляционного анализа продемонстрировали тесную взаимозависимость между параметрами липидного профиля, углеводного обмена и функционального состояния печени.

Степень стенозирования ОСА коррелировала с ИМТ ($r=0,36$; $p<0,05$); с величиной ОТ ($r=0,33$; $p<0,05$); с уровнем глюкозы плазмы натощак ($r=0,3$; $p<0,05$); а также с HSI ($r=0,31$; $p<0,05$); BARD ($r=0,35$; $p<0,05$); BAAT ($r=0,26$; $p<0,05$). Такие биомаркеры стеатоза как HSI, BARD, BAAT продемонстрировали свою прогностическую роль в выявлении стенозирования ОСА у больных стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением.

Обсуждение

Доказано, что для развития атеросклероза необходимы два основных условия: нарушения в обмене липидов и нарушения со стороны интимы сосудов. Первое условие при НАЖБП проявляется в виде повышения ХС ЛПНП, снижения ХС ЛПВП, гипертриглицеридемии. Повреждение интимы артерий при болезнях печени опосредованы окисленными липидами ЛПНП, повышением концентрации с-реактивного белка (СРБ), повышением липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, гипергликемией, инсулинорезистентностью, повышением уровня гомоцистеина, увеличением содержания фибриногена, дефицитом оксида азота (NO) [17]. НАЖБП способствует протромботическому состоянию за счет повышения плазменных уровней ингибитора активатора плазминогена 1, повышенные уровни которого связаны с повышенным риском развития инфаркта миокарда [18].

Ряд исследований продемонстрировал сильную связь между НАЖБП и повышенным риском развития ССЗ. НАЖБП оказалась связана с увеличением биомаркеров эндотелиальной дисфункции, увеличенной толщиной интима-медиа сонных артерий, повышенной жесткостью

артерий, кальцификацией коронарных артерий [19]. Метаанализ 27 исследований подтвердил ассоциацию НАЖБП с маркерами субклинического атеросклероза, не зависимо от традиционных факторов риска ССЗ и МС [20]. Роль АСБ сонных артерий как независимого предиктора ССЗ была продемонстрирована в крупных исследованиях ARIC и NOMAS. Полученные нами данные демонстрируют, что в качестве предикторов АСБ сонных артерий могут применяться биомаркеры стеатоза печени. В предлагаемых расчетных индексах используются рутинные лабораторные параметры, а также результаты клинических методов обследования (измерение роста, массы тела). Выявленные маркеры жировой дегенерации печени должны стать показателями для углубленного клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов. Клиническое значение полученных результатов заключается в необходимости более тщательного обследования пациентов с НАЖБП для оценки факторов риска прогрессирования патологии не только самой печени, но и сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

У больных стабильной стенокардией в сочетании с ожирением, при нарушении функциональных параметров печени, выраженной гипертриглицеридемии, неинвазивные биомаркеры скрининга стеатоза печени позволяют подтвердить

наличие ранних морфологических изменений печени и прогнозировать более выраженные атеросклеротические изменения общей сонной артерии по сравнению с больными, не имеющими ожирения.

Литература | References

1. Sanyal A. J. NASH: A global health problem. *Hepatology Research*. 2011;41(7):670–674. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00824.x.
2. Farrell G. C., Larter C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *J. Hepatol*. 2006; 43: 99–112. DOI: 10.1002/hep.20973.
3. Ивашкин В. Т., Дряпкина О. М., Маев И. В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. – 2015. – № 6. – С. 31–41.

- Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maiev I. V., et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 trial. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015; 6: 31–41. (In Russ).
4. *Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P. and Loria P.* Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2015; 47: 181–190. DOI:10.1016/j.dld.2014.09.020.
 5. *Targher G., Day C. P., Bonora E.* Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The new England Journal of Medicine*. 2010; 363:1341–1350. DOI: 10.1056/NEJMra0912063.
 6. *Adams L. A., Lymp J. F., St Sauver J., Sanderson S. O., Lindor K. D., Feldstein A., Angulo P.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 129:113–121. DOI: 10.1053/j.gastro.
 7. *Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, Younossi Z. M.* Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 7:234–238. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.005.
 8. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации// Российский кардиологический журнал. –2018. -Т.23. – № 6. – С. 7–122.
Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (6):7–122. (In Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
 9. EASL–EASD–EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016; 64: 1388–1402.
 10. *Cadranel J. F.* Good clinical practice guidelines for fine needle aspiration biopsy of the liver: past, present and future. *Gastroenterologie Clinique Biologique*. 2002; 26:823–824. DOI: GCB-10–2002–26–10–0399–8320–101019-ART1.
 11. *Bravo A.A, Sheth S.G, Chopra S.* Liver biopsy. *The new England Journal of Medicine*. 2001;344 (7):495–500. DOI: 10.1056/NEJM200102153440706.
 12. *Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R., Charlotte F. et al.* Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharm. Ther*. 2014; 40: 1209–1222. DOI:10.1111/apt.12963
 13. *Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 14. *Amato M. C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S. et al.* Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33: 920–922.
 15. *Adams L.A., George J., Bugianesi E., et al.* Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 26: 536–1543. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06774.x.
 16. *Harrison S. A., Oliver D., Arnold H. L., Gogia S., Neuschwander-Tetri B. A.* Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57: 1441–1447. DOI: 10.1136/gut.2007.146019.
 17. *Драпкина О. М., Корнеева О. Н.* Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза до сердечно-сосудистого риска// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. -Т. 12. -№ 4. – С. 424–429.
Drapkina O. M., Korneeva O. N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(4):424–429. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
 18. *Verrijken A., Francque S., Mertens I., Prawitt J., Caron S., Hubens G., et al.* Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014; 59:121–129. DOI: 10.1002/hep.26510.
 19. *Kumar R. et al.* Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Growing Burden, Adverse Outcomes and Associations. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2020;8: 76–86. DOI: 10.14218/JCTH.2019.00051.
 20. *Oni E.T, Agatston A.S, Blaha M.J, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al.* A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013; 230:258–267. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052.