https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-49-54



Коморбидность НАЖБП и ГЭРБ как кардиометаболический феномен

Хлынова О.В., Лю К.М.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. ул. Петропавловская, д. 26. г. Пермь, Пермский край, 614990. Россия

Для цитирования: Хлынова О.В., Лю К. М. Коморбидность НАЖБП и ГЭРБ как кардиометаболический феномен. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): 49–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecq-194-10-49-54

Хлынова Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии

olgakhlynova@mail.ru

Лю Кристина Мишевна, ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии

Резюме

Цель исследования: изучить кардиометаболические особенности у лиц с ассоциированным течением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальнойрефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материалы и методы. В исследование было включено 120 пациентов (30 — с ГЭРБ, 30 — с НАЖБП, 30 — с ГЭРБ+ НАЖБП. Дизайн работы — проспектовое параллельное сравнительное исследование с 2-мя этапами. І этап — включение в исследование, оценка основных кардиометаболических, оценка сердечно сосудистых рисов (ССР) по шкале SCORE и Фрамингемской шкале. ІІ этап —наблюдение за участниками 5 лет, повторное обследование и рискометрия.

Результаты. Было показано, что при сочетании НАЖБП и ГЭРБ на ключевые характеристики метаболического профиля и состояние СС системы в большей степени оказывают влияние патогенетические механизмы, участвующие в формировании НАЖБП (особенно при стеатогепатите), чем ГЭРБ. Значения суммарных ССР у данной категории пациентов был: 4,8 — SCORE; 13,4 — по Фрамингемской шкале. За 5 лет в данной группе было верифицировано — 10 (33% от исходного) впервые выявленных случаев ССЗ: 6 — АГ, 3 — ИБС, 1 — АГ+ИБС. ССР для группы НАЖБП и ГЭРБ возросли: по шкале SCORE — от низкого риска (4,8) до высокого (8,9), а по Фрамингемской шкале динамика была еще более негативной (от 13,4 — до 18,6).

Заключение. Доказаны варианты кардиометаболических нарушений у лиц коморбидностью НАЖБП и ГЭРБ, способные формировать предпосылки для структурных кардиоваскулярных изменений, включая риски ССЗ. Это может быть обоснованием для проведения дополнительных профилактических мер для обсуждаемых групп пациентов, особенно в случае их ассоциированного течения, как мероприятий по ранней доклинической диагностике факторов ССР и проведения своевременной коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, коморбидность. сердечнососудистые риски

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-49-54

Comorbidity of NAFLD and GERD as a cardiometabolic phenomenon

O. V. Khlynova, K. M. Liu

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, st. Petropavlovskaya, 26, 614990, Russia

For citation: Khlynova O. V., Liu K. M. Comorbidity of NAFLD and GERD as a cardiometabolic phenomenon. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;194(10): 49–54. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-49-54

☐ Corresponding author:

Olga V. Khlynova

olgakhlynova@mail.ru

Olga V. Khlynova, Doctor Med. Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000–0003–4860–0112

Christina M. Liu, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Cardiology

Summary

The aim of the study was to study the cardiometabolic characteristics in individuals with an associated course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) in comparison with isolated cases of diseases.

Materials and methods. The study included 120 patients (30 — with GERD, 30 — with NAFLD, 30 — with GERD + NAFLD. Work design — prospective parallel comparative study with 2 stages. Stage I — inclusion in the study, assessment of the main cardiometabolic, cardio vascular rice (CVR) according to the SCORE scale and the Framingham scale. Stage II — follow-up of the participants for 5 years, re-examination and riskmetry.

Results. It has been shown that with a combination of NAFLD and GERD, the pathogenetic mechanisms involved in the formation of NAFLD (especially in steatohepatitis) affect the key characteristics of the metabolic profile and the state of the CV system to a greater extent than GERD. The total CVR values in this category of patients were: 4.8 — SCORE; 13.4 — on the Framingham scale. Over 5 years in this group, 10 (33% of the initial) newly diagnosed cases of CVD were verified: 6 — AH, 3 — IHD, 1 — AH + IHD. CVR for the NAFLD and GERD group increased: according to the SCORE scale — from low risk (4.8) to high (8.9), and according to the Framingham scale, the dynamics was even more negative (from 13.4 to 18.6).

Conclusion. Kinds of cardiometabolic disorders in persons with comorbidity of NAFLD and GERD have been proven, which can form the prerequisites for structural cardiovascular changes, including the risks of CVD. This can be a rationale for carrying out additional preventive measures for the groups of patients under discussion, especially in the case of their associated course, as measures for the early preclinical diagnosis of CVR factors and for timely correction of the identified disorders.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, gastroesophageal reflux disease, comorbidity, cardiovascular risks

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Проблема сочетанных заболеваний в клинике внутренних болезней в настоящее время приобретает все большую значимость в связи с тем, что клиницисту приходится встречаться не с одним заболеванием, а как минимум, с сочетанием двух и более болезней, что создает значительные трудности в лекарственной терапии, прогнозировании качества жизни пациентов и исходах заболеваний [1–4].

Также актуальной проблемой остается высокий уровень популяционной смертности от сердечнососудистых событий и это, несмотря на прогрессивное развитие кардиологии и кардиофармакологии. Весомый вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность привносят метаболические заболевания, включая ожирение и сахарный диабет

2 типа, пандемия которых распространяется по всем миру [5, 6].

Понимая непосредственную связь между висцеральным (абдоминальным) ожирением и кардиоваскулярными заболеваниями, продолжается изучение патологических состояний, способных войти в сердечно-сосудистый континуум, благодаря своим составляющим: инсулинорезистентность, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушение секреции цитокинов и адипокинов [7–10].

Одними из кандидатов на эту роль в последние десятилетия рассматриваются болезни системы пищеварения, и в частности неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальная

рефлюксная болезнь (ГЭРБ), относящиеся к самым распространенным гастроэнтерологическим заболеваниям XXI века [3].

Особенности патогенетических механизмов при ГЭРБ и НАЖБП позволяют обсуждать их ассоциированное течение как коморбидное состояние, что в свою очередь требует более глубокого и всестороннего анализа вопросов диагностики, терапии, профилактики и реабилитации, как это уже проведено для отдельных нозологических форм.

Ассоциация ГЭРБ и НАЖБП в свете разнообразия своих фенотипических вариантов, метаболических нарушений и особенностей состояния середчно-сосудистой системы (ССС) изучена недостаточно, что и послужило обоснованием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования заключалась в изучении кардиометаболических особенностей у лиц с ассоциированным течением НАЖБП и ГЭРБ по сравнению с изолированными форами заболеваний.

Материалы и методы

В исследование было включено 120 пациентов. Среди них: с верифицированными диагнозами - 30 - с изолированной НАЖБП, средний возраст 49,5±7,4 лет (24 - стеатоз, 6 - стеатогепатит), 30 - с изолированной ГЭРБ, средний возраст - 48,1±6,3 лет (19 - НЭРБ, 11 - эрозивный РЭ), 30 - с НАЖБП+ ГЭРБ, средний возраст -49,7±5,5и 30 - практически здоровых лиц из амбулаторного звена, составивших контрольную группу, средний возраст - 47,7±6,5 лет. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту. Был проведен расчет репрезентативности выборок. Дизайн работы соответствовал проспектовому параллельному сравнительному исследованию с 2-мя этапами. І этап - включение в исследование (в соответствии с критериями включения и невключения, основной из которых - отсутствие органической и функциональной патологии ССС), оценка основных кардиометаболических

(клинико-биохимические показатели, ЭХО-КГ, измерение эпикардиального жира, СМАД и ЭКГ по Холтеру), оценка сердечнососудистых рисов (ССР) по шкале SCORE и Фрамингемской шкале. II этап – динамическое наблюдение за участниками групп сравнения и контроля на протяжении 5 лет с оценкой основных амбулаторно регистрируемых показателей состояния ССС и регистрацией факта дебюта сердечнососудистых заболеваний ССЗ (АГ и и/или ИБС). Наблюдение было неинтервенционное и включало телефонный опрос участников 1 раз в 3 месяца. Через 5 лет всем пациентам проводилась повторная оценка кардиоваскулярных рисков (КВР) по избранным школам. Также в завершении работы был проведен дискриминантный анализ с определением классификационных признаков, характеризующих возможность формирования ССЗ в группах наблюдения и контроля.

Результаты

В результате проведенного первого этапа работы было показано, что для изолированных форм ГЭРБ основные показатели метаболического профиля пациентов и состояние ССС (табл. 1, 2) не отличаются от группы здоровых лиц за исключением эрозивной ГЭРБ с высоким удельным весом висцерального жира в 32% случаев, абдоминальным ожирением у каждого второго пациента, повышенной вариабельностью АД с регистрацией нефатальных нарушений ритма и проводимости сердца в 13,3% случаев. При изолированной НАЖБП метаболический статус пациентов характеризуется абдоминальным ожирением в 67,7% случаев, повышением удельного веса висцерального и эпикардиального жира – 48,9% случаев, дислипидемией 2Б типа – у 46,6% пациентов, тенденцией к повышению СРП и регистрацией инсулинорезистентности у 1/3 пациентов. Значимые кардиоваскулярные нарушения были представлены преимущественно у лиц со стеатогепатитом: желудочковые экстрасистолы в 23,3% случаев, снижение вариабельности ритма сердца, увеличение размера левого предсердия.

Анализ суммарных рисков по шкале SCORE и Фрамингемской шкале показал, что у пациентов с изолированной ГЭРБ они находятся в диапазоне низкого риска по обеим шкалам (2,0 и 3,6, соответственно). У пациентов с НАЖБП риск смертности низкий (4,2), а сердечно-сосудистых нефатальных

событий – высокий (9,1). Сочетание ГЭРБ и НАЖБП приводит к максимальному повышению рисков (4,8 – SCORE; 13,4 – по Фрамингемской шкале) (табл. 3).

Результаты 2 этапа. Выбывших из исследования по причине отказа или летального исхода не было. Так за 5 лет контроля в группе пациентов с ГЭРБ и в контрольной группе (здоровые лица) было выявлено по 2 новых заболевания ССС (6,6%), среди лиц с НАЖБП – 7 новых заболеваний ССС (23,3%), а среди лиц с сочетанной патологией (ГЭРБ+НАЖБП) – 10 заболеваний ССС (33,3%).

Через 5 лет наблюдения у пациентов с для группы ГЭРБ+НАЖБП наблдалась отрицательная динамика по шкале SCORE - от низкого риска (4,8) до высокого (8,9), а по Фрамингемской шкале динамика была еще более негативной (от 13,4 - до 18,6). И были определены свои классификационные признаки (37 шт.), определяющие дебют АГ и ИБС в ближайшие 5 лет, включая основные характеристики метаболического и кардиоваскулярного профиля. Основные из которых: ОТ/ОБ (обхват талии/обхват бедер); ВЖО% (висцеральный жир в организме); ИМТ кг/м², ЭЖ (эпикардиальный жир), ИА (индекс атерогенности), ОХ (общий холестерин), ЛПНП (липопротеиды НП), HOMA-IR (инсулинорезистентность), ЖЭ 1-3 класс / сутки (желудочковые ЭС 1-3 класса за сутки), ЗСЛЖ, мм

Таблица 1. Параметры суточного мониторирования АД ($M\pm\sigma$)

Примечание:

* – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони. Р 1–2, Р 1–3, Р 2–3 достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони.

Показатель	Норма	3доровые	1 группа ГЭРБ	2 группа НАЖБП	P 1–2	3 группа ГЭРБ + НАЖБП	P 1–3	P 2-3
Параметры среднесуточного АД								
Ср.суточное САД, мм рт. ст.	120-135	117,4±5,2	124,0±10,1	126,4±11,8	н/д	127,0±13,0	н/д	н/д
Ср.суточное ДАД, мм рт. ст.	60-85	69,2±2,7	73,9±8,5	82,2±9,5	н/д	83,9±11,5	н/д	н/д
Параметры дневного АД								
Вариабельность САД, мм рт. ст.	<15	9,7±0,9	19,3±3,4*	11,3±4,6	0,01	17,2±4,2*	н/д	0,01
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	<14	$8,4\pm0,8$	17,7±2,4*	11,7±3,2	н/д	16,3±2,4*	н/д	0,01
Параметры ночного АД								
Вариабельность САД, мм рт. ст.	<15	7,9±1,1	17,7±2,7*	8,7±1,9	0,01	15,3±2,4*	н/д	0,01
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	<12	$7,09\pm0,8$	15,6±3,7*	8,4±1,4	0,01	15,1±2,1*	н/д	0,01
Характеристики утреннего подъёма АД								
Скорость подьема САД, мм рт. ст/час	<10	7,3±0,7	11,2±1,9*	6,2±0,9	0,01	7,7±1,1	н/д	н/д
Скорость подъема ДАД мм рт. ст/час	< 6	4,1±0,3	8,1±0,9*	3,2±0,5	0,01	5,6±0,8	н/д	н/д
Пульсовое АД и циркадные характеристики АД								
Суточ. пульсовое АД, мм рт. ст.	<46	41,6±5,6	45,8±9,1	43,8±6,8	н/д	44,5±1,2	н/д	н/д
Суточный индекс САД,%	10-20	13,8±2,7	21,8±4,4*	10,4±2,3	0,01	8,8±1,4*	0,01	н/д
Суточный индекс ДАД,%	10-20	14,4±3,2	22,6±3,9*	9,8±3,4	0,01	8,1±1,6*	0,01	н/д

Таблица 2. Параметры временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца $(M\pm\delta)$

Примечание:

* – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони Р1–2, Р1–3, Р2–3.

Показатель (N,%)	3доровые	1 группа ГЭРБ	2 группа НАЖБП	P 1–2	3 группа ГЭРБ + НАЖБП	P 1-3	P 2-3
Параметры временного анализа вариабельности ритма сердца							
RRcp	866±87,4	891±39,5	767±42,6*	0,01	789±97,5*	0,01	0,69
SDNN	133,9±35,6	78,4±11,9*	82,7±14,1*	0,17	68,0±11,5*	0,09	0,01
RMSSD	58,2±14,5	32,4±9,3*	34,6±11,4*	0,26	33,5±12,7*	0,34	0,46
PNN 50	35,4±12,7	14,4±8,4*	20,2±11,0*	0,12	13,6±11,6*	0,09	0,01
SDNNi	77,7±14,5	56,7±16,1*	58,0±13,6*	0,52	52,3±15,0*	0,83	0,43
SDANNi	133±19,4	102±10,6*	111±9,9*	0,23	11,8±8,2	0,01	0,01
Параметры спектрального анализа вариабельности ритма сердца							
LF CHC	16,4±2,4	28,4±2,3*	22,5±2,5*	0,01	19,4±2,9	0,01	0,34
НГ ПНС	10,9±1,1	13,5±1,7*	9,8±0,7	0,01	7,2±0,9*	0,01	0,24
LF / HF	1,5±0,0	2,1±0,0*	2,3±0,0*	0,01	2,7±0,0*	0,01	0,01

Таблица 3. Суммарные риски по шкалам через 5 лет

Примечание:

0-1 – низкий риск; >1–5 – средний; >5–10 – высокий риск; >10 – очень высокий риск

Шкалы	Исходные данные	Через 5 лет	р					
ГЭРБ								
Шкала SCORE (усл. ед.)	2,0±0,3	2,4±0,4	н/д					
Фрамингемская шкала (усл. ед.)	3,6±0,5	4,1±0,6	н/д					
НАЖБП								
Шкала SCORE (усл. ед.)	4,2±0,7	6,7±0,8	0,04					
Фрамингемская шкала (усл. ед.)	9,1±1,3	11,2±1,5	н/д					
ПӘЖАН+ӘЧЕТ								
Шкала SCORE (усл. ед.)	4,8±0,8	8,9±1,9	0,03					
Фрамингемская шкала (усл. ед.)	13,4±2,8	18,6±2,4	0,05					

(задняя стенка левого желудочка), PNN (временной параметр вариабельности ритма сердца) 50, LF / HF (соотношения частотного спектра CHC и ПНС по

спектральному анализу ВРС), ВАР.ДАДн. (вариабельность ДАД в ночные часы), СИ ДАД (суточный индекс ДАД).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что при условии ГЭРБ+НАЖБП на ключевые характеристики метаболического статуса оказывают влияние в большей степени патогенетические механизмы,

участвующие в формировании НАЖБП, чем ГЭРБ? Влючая изменения в липидном спектре. Кроме того, в группе с сочетанной патологией, по равнению с изолированной НАЖБП в 1,5 раза чаще

выявлялись лица с повышенным СРП и инсулинорезистентностью (ИР). Пациенты со стеатозом как при изолированном, так и сочетанном варианте болезней, имели отличные от группы здоровых значения показателей. Однако, статистически выраженные изменения гомеостаза регистрировались, если пациенты имели стеатогепатит как фенотип НАЖБП при моно и коморбидности.

Особенностью ГЭРБ при сочетанной НАЖБП явился и тот факт, что при коморбидности в 1,8 раз чаще встречались эрозивные варианты ГЭРБ, сочетающиеся с различной патологией и гастродуоденальной зоны (гастрит, дуоденит, дуоденостаз, недостаточность привратника и пр.). Это свидетельствует о наличии усугубляющего патогенетического влияния механизмов, участвующих в формировании НАЖБП, на течение ГЭРБ и ассоциированных с ней состояний.

Все пациенты с ГЭРБ, НАЖБП, ГЭРБ+НАЖБП являлись на момент начала исследования нормотониками и достоверно по параметрам среднего суточного, дневного и ночного АД не отличались от лиц контрольной группы. В то же время в каждой группе были выявлены свои групповые особенности. У пациентов с ГЭРБ+НАЖБП просматривалось влияние на параметры СМАД каждого заболевания в отдельности. Высокая вариабельность АД в дневные и ночные часы определенно связана с влиянием ГЭРБ, в то время как повышение среднего суточного уровня АД, величины скорости утреннего подъема АД и конкурентное представительство в структуре циркадного профиля «nondipper» (13 пациентов, 43,3%) объясняется влиянием НАЖБП.

Снижение вариабельности ритма сердца (ВРС) обнаружено у пациентов всех трех групп. При этом у больных ГЭРБ+НАЖБП на формирование сниженной ВРС оказывают влияния оба заболевания и формируется третий вариант снижения ВРС, когда малая плотность высокого спектра частот (НF), характеризующая состояние ПНС, сочетается с нормальной плотностью спектра низких частот (LF), характеризующих состояние симпатического отдела ВНС.

Интерес в проведении рискометрии всех пациентов групп наблюдения был обоснован и завершающим фрагментом первого этапа для испытуемых групп был анализ суммарного ССР по шкале SCORE и по Фрамингемской шкале. Было отмечено, что сочетание ГЭРБ и НАЖБП является прогностически неблагоприятным, поскольку у лиц данной группы был средний уровень рисков по обеим шкалам. Возможно это предполагает наличие неблагоприятного взаимного патогенетического влияния двух заболеваний на суммарные ССР и позволяет считать данное сочетание в очередной раз коморбидным.

Основные результаты проспективного наблюдения показали, что сочетание ГЭРБ с НАЖБП достоверно привело к увеличению ССЗ за 5 лет в 5 раз относительно контрольной группы (p=0,001) и пациентов с изолированной ГЭРБ (p=0,001) и в 1,4 раза относительно пациентов с изолированной НАЖБП (p=0,001). Более того, ГЭРБ при изолированном течении не оказывает существенного влияния на формирование ССЗ, тогда как НАЖБП, и особенно при сочетании её с ГЭРБ, даёт синергетический эффект в развитии как АГ, так и ИБС.

Данные полученные и при анализе суммарного риска СС через 5 лет для группы ГЭРБ+НАЖБП показали по шкалам показали отрицательную динамику. Поэтому нами был поставлен вопрос: «На сколько было бы реальным, еще на 1 этапе исследования, 5 лет назад, прогнозирование развития АГ и ИБС у особенно неблагоприятной по кардиоваскулярным рискам группы ГЭРБ+НАЖБП, до развития дебюта ССЗ, с применением методов математического прогнозирования?». Так были использованы ретроспективные данные группы ГЭРБ+НАЖБП и был проведен дискриминантный многофакторный анализ для составления классификационной формулы, позволяющей на практике прогнозировать появление АГ и (или) ИБС, задолго до клинической манифестации ССЗ, у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП.

В итоге, формула характеризовалась высокой предсказательной ценностью (Wilks lambda – 0,77, p=0,0001) и демонстрировала, что на формирование АГ и ИБС у пациентов, имеющих сочетание ГЭРБ и НАЖБП, оказывает влияние комбинация многих клинико-параклинических факторов, усугубляющими факторами при этом, влияющими на течение коморбидности ГЭРБ и НАЖБП с учетом кардиоваскулярных рисков являются стеатогепатит и эрозивные формы ГЭРБ.

Заключение

Доказаны варианты кардиометаболических нарушений у лиц коморбидностью НАЖБП и ГЭРБ, способные формировать предпосылки для структурных кардиоваскулярных изменений, включая риски ССЗ. Это может быть обоснованием для проведения допол-

нительных профилактических мер для обсуждаемых групп пациентов, особенно в случае их ассоциированного течения, как мероприятий по ранней доклинической диагностике факторов ССР и проведения своевременной коррекции выявленных нарушений.

Литература | References

- Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A., Krolevetz T.S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;-1(10):57-65. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
 - Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. 1(10). C.57-65. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
- Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016 Sep 16;6:33386. doi: 10.1038/ srep33386. PMID: 27633274; PMCID: PMC5026028.
- Lyu K.M. Comorbid course of gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic amyloid liver disease as risk factor for cardiac pathology. *Perm Medical Journal*. 2017;34(1): 100–106. doi: 10.17816/pmj341100–106.
 - Лю, К. М. Коморбидное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени как фактор риска возникновения кардиальной патологии / К. М. Лю // Пермский медицинский журнал. 2017. Т. 34. № 1. С. 100–106.
- Vakhrushev YM, Suchkova EV, Lukashevich AP. [Non alcoholic fatty liver disease and enteral insufficiency: comorbidity of their development]. *Ter Arkh.* 2019 Dec 15;91(12):84–89. Russian. doi: 10.26442/00403660.2019. 12.000134. PMID: 32598594.
 - Вахрушев, Я. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и энтеральная недостаточность: коморбидность их развития / Я. М. Вахрушев, Е. В. Сучкова, А. П. Лукашевич // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. \mathbb{N} 12. С. 84–89. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000134.
- Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):424–429. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2016–12-4-424-429.

- Драпкина, О. М. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечнососудистого риска / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 4. С. 424—429. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
- Koehler E. M., Plompen E. P., Schouten J. N. et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiff ness in a general population: Rotterdam study. *Hepatology*, 2016, vol. 63, no. 1, pp. 138–147. doi: 10.1002 / hep.27981.
- Min YW, Song BG, Kim HS, Kim K, Lee H, Min B-H, et al. (2017) Associations between reflux esophagitis and the progression of coronary artery calcification: A cohort study. *PLoS ONE* 12(10): e0184996. doi: 10.1371/journal. pone.0184996.
- Suyu H, Liu Y, Jianyu X, Luo G, Cao L, Long X. Prevalence and Predictors of Silent Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Hypertension. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 Apr 23;2018:7242917. doi: 10.1155/2018/7242917. PMID: 29849598; PMCID: PMC5937384.
- Lazebnik L.B., Radchenko V. G., Dzhadhav S. N., Sitkin S. I., Seliverstov P. V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(5):29–41. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41.
 - Лазебник, Л. Б. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени / Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, С. Н. Джадхав, С. И. Ситкин, П. В. Селиверстов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 5 (165). С. 29–41..) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41.
- Drapkina O. M., Bueverov A. O. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni kak mul'tidistciplinarnaya patologiya [Non-alcoholic fatty liver disease as a multidisciplinary pathology]. Moscow. Vidoks, 2017, 104 p (In Russ).
 - Драпкина О. М., Буеверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология. М.: Видокс, 2017, 104 с.