

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-184-190>

Дифференциальная диагностика неконъюгированной гипербилирубинемии, выявленной после стентирования коронарных артерий

Чепурненко С. А.¹, Насытко А. Д.², Шавкута Г. В.²

¹ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», (ул. Благодатная, д. 170, г. Ростов-на-Дону, 344015, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, (пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия)

Для цитирования: Чепурненко С. А., Насытко А. Д., Шавкута Г. В. Дифференциальная диагностика неконъюгированной гипербилирубинемии, выявленной после стентирования коронарных артерий. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 184–190. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-184-190

✉ Для переписки:

Насытко

Алина Дмитриевна

rainbow98al

@gmail.com

Чепурненко Светлана Анатольевна, д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины)

(с курсами гериатрии и физиотерапии); врач кардиолог Кардиологического диспансерного отделения

Шавкута Галина Владимировна, д.м.н., профессор; заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии)

Насытко Алина Дмитриевна, лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии)

Резюме

Введение. Повышение билирубина и активности печеночных ферментов может быть одним из побочных эффектов статинотерапии, часто встречающемся у пациентов, после ОИМ и стентирования коронарных артерий или у лиц высокого и очень высокого риска на статинотерапии высокой и средней интенсивности. Частота встречаемости повышения трансаминаз и билирубина составляет по данным разных авторов. Поэтому в плане дифференциальной диагностики кардиолог должен учитывать синдром Жильбера как возможную причину гипербилирубинемии.

Описание клинического случая. В статье рассматривается клинический случай дифференциальной диагностики неконъюгированной гипербилирубинемии, выявленной у пациента после стентирования коронарных артерий. Уровень гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов не отличались от нормальных значений и в динамике не изменялись. Это позволило исключить гемолитический генез гипербилирубинемии. Методом генетического тестирования удалось установить гомозиготную форму синдрома Жильбера. Однако наличие фиброзных изменений в печени, повышение не только неконъюгированного, но и конъюгированного билирубина, гипертриглицеридемия, дислипидемия, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, не позволяли утверждать, что у пациента имеется только синдром Жильбера.

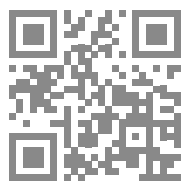
Обсуждение. По данным последних исследований, это заболевание характеризуется доброкачественным течением и снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, благодаря антиоксидантному действию билирубина. Кроме синдрома Жильбера у пациента выявлена стертая формы неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированная с метаболическим синдромом.

Заключение. Заболевание было вызвано инсулинорезистентностью, высококалорийным питанием, избыточным потреблением насыщенных жиров, рафинированных углеводов и малоподвижным образом жизни. Препаратами выбора в описываемом случае являются статины, эзетемиб и урсодезоксихолевая кислота. Их назначение позволяет не только снизить сердечно-сосудистый риск, но и замедлить дальнейшее прогрессирование фиброза печени.

Ключевые слова: синдром Жильбера, неалкогольная жировая болезнь печени, неконъюгированная гипербилирубинемия, фиброз печени, статины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: YKOVEA





Differential diagnosis of unconjugated hyperbilirubinemia detected after coronary artery stenting

S. A. Chepurenko¹, A. D. Nasytko², G. V. Shavkuta²

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, (170, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russia)

² Rostov State Medical University, (29, Nakhichevan lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia)

For citation: Chepurenko S. A., Nasytko A. D., Shavkuta G. V. Differential diagnosis of unconjugated hyperbilirubinemia detected after coronary artery stenting. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 184–190. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-184-190

✉ **Corresponding author:**

Alina D. Nasytko
rainbow98al@gmail.com

Chepurenko Svetlana Anatolyevna, Doctor of Medical Sciences; Associate Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) (with courses in geriatrics and physiotherapy); cardiologist of the Cardiology Dispensary Department; ORCID: 0000-0002-3834-4699
Shavkuta Galina Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor; Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) (with courses in geriatrics and physiotherapy); ORCID: 0000-0003-4160-8154
Nasytko Alina Dmitrievna, laboratory assistant of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) (with courses in geriatrics and physiotherapy); ORCID: 0000-0001-6341-6749

Summary

Introduction. An increase in bilirubin and liver enzyme activity may be one of the side effects of statin therapy, often occurring in patients after AMI and coronary artery stenting, or in high and very high risk individuals on high and moderate intensity statin therapy. The frequency of occurrence of increased transaminases and bilirubin is according to different authors. Therefore, in terms of differential diagnosis, the cardiologist should consider Gilbert's syndrome as a possible cause of hyperbilirubinemia.

Description of the clinical case. The article considers a clinical case of differential diagnosis of non-conjugated hyperbilirubinemia detected in a patient after coronary artery stenting. The level of hemoglobin, erythrocytes, reticulocytes did not differ from normal values and did not change over time. This made it possible to exclude the hemolytic genesis of hyperbilirubinemia. Genetic testing was used to establish the homozygous form of Gilbert's syndrome. However, the presence of fibrotic changes in the liver, an increase in not only unconjugated, but also conjugated bilirubin, hypertriglyceridemia, dyslipidemia, and stenosing atherosclerosis of the coronary arteries did not allow us to state that the patient had only Gilbert's syndrome.

Discussion. According to recent studies, this disease is characterized by a benign course and reduces the risk of developing cardiovascular diseases due to the antioxidant effect of bilirubin. In addition to Gilbert's syndrome, the patient was diagnosed with an erased form of non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome.

Conclusion. The disease was caused by insulin resistance, a high-calorie diet, excess consumption of saturated fats, refined carbohydrates, and a sedentary lifestyle. The drugs of choice in this case are statins, ezetemibe, and ursodeoxycholic acid. Their appointment allows not only to reduce cardiovascular risk, but also to slow down the further progression of liver fibrosis.

Keywords: Gilbert's syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, unconjugated hyperbilirubinemia, liver fibrosis, statins

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest

Сокращения:

АЛТ – аланинаминотрансфераза,
АС – алкогольный стеатогепатит,
АСТ – аспаратаминотрансфераза,
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота,
ЗБВ ОА – задне-базальная ветвь огибающей артерии,
ИБС – ишемическая болезнь сердца,
ИМТ – индекс массы тела,
ЛНП – липопротеины низкой плотности,
ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности,
МС – метаболический синдром,
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени,
НО – гем-оксигеназа,

ОИМ – острый инфаркт миокарда,
ОТ- окружность талии,
ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия,
РЗ – референсные значения,
СЖ – Синдром Жильбера,
СО – оксид углерода,
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания,
ТГ – триглицериды,
УДФ-ГТ1 – уридиндифосфатглюкуронидаза-1,
УДХК – урсодезоксихолевая кислота,
ХС – холестерин,
ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Повышение билирубина и активности печеночных ферментов может быть одним из побочных эффектов статинотерапии, часто встречающемся у пациентов, после ОИМ и стентирования коронарных артерий или у лиц высокого и очень высокого риска на статинотерапии высокой и средней

интенсивности. Частота встречаемости повышения трансаминаз и билирубина составляет по данным разных авторов [1–4]. Поэтому в плане дифференциальной диагностики кардиолог должен учитывать синдром Жильбера как возможную причину гипербилирубинемии.

Клинический случай

Пациент Н., 56 лет госпитализирован с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Нестабильная (прогрессирующая) стенокардия в отделение неотложной кардиологии. По результатам коронарографии выявлены стенозы передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) в средней трети на грани окклюзии (рис. 1) и задне-базальной ветви огибающей артерии (ЗБВ ОА) 80% (рис. 2).

Выполнено стентирование ПМЖА и ЗБВ ОА. Результаты представлены на рис. 3, 4.

Из анамнеза установлено, что пациент курит с 20 лет в среднем $\frac{1}{2}$ пачки сигарет в день. Отец перенес острый инфаркт миокарда (ОИМ) в 50 лет. Артериальное давление повышено в последние 2 года. Из объективных данных: рост 179 см, вес 92 кг, индекс массы тела (ИМТ) $28,7 \text{ кг/м}^2$, окружность талии (ОТ) 104 см, окружность бедер 100 см. Это соответствовало избыточной массе тела (предожирению) по абдоминальному типу. Артериальное давления 156/94 мм рт. ст. справа и 159/99 мм рт. ст. слева, ЧСС 86 в мин. В остальном без особенностей. Артериальная гипертензия, ЧСС более 80 в мин. наряду с курением, семейным анамнезом раннего развития ОИМ по отцовской линии, повышенной массой тела и абдоминальным ожирением являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. По данным лабораторных анализов, содержание тропонина I $0,016 \text{ нг/мл}$ (референсное значение (РЗ) $< 0,29 \text{ нг/мл}$). Уровень глюкозы плазмы натощак $6,3 \text{ ммоль/л}$ (РЗ $4,0\text{--}6,1 \text{ ммоль/л}$), через 2 ч после нагрузки $7,6 \text{ ммоль/л}$ (РЗ $> 6,7 \text{ ммоль/л}$), что соответствовало нарушенной гликемии натощак. Индекс НОМА-IR 2,8 (РЗ не превышает 2,7) выявил наличие инсулинорезистентности. Уровень мочевой кислоты 300 мкмоль/л (РЗ $210\text{--}420 \text{ мкмоль/л}$).

Уровни триглицеридов (ТГ) ($2,1 \text{ ммоль/л}$), общего холестерина (ХС) ($6,8 \text{ ммоль/л}$), ХС липопротеи-

дов низкой плотности (ЛНП) ($4,18 \text{ ммоль/л}$) и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) ($1,18 \text{ ммоль/л}$) также были повышены. Уровень липопротеидов высокой плотности был снижен ($0,9 \text{ ммоль/л}$). Уровень С-реактивного белка составил $3,48 \text{ мг/л}$ (РЗ $< 5 \text{ ммоль/л}$). Содержание билирубина $48,3 \text{ мкмоль/л}$ (РЗ $3,4\text{--}17,1 \text{ мкмоль/л}$), (неконъюгированного $39,7 \text{ мкмоль/л}$ (РЗ $< 16,5 \text{ мкмоль/л}$), конъюгированного $8,6 \text{ мкмоль/л}$ (РЗ $0\text{--}5,1 \text{ мкмоль/л}$) при нормальных результатах аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) 38 ед/л (РЗ $< 40 \text{ ед/л}$) и аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) 28 ед/л (РЗ $< 38,7 \text{ ед/л}$). При неконъюгированной гипербилирубинемии (НГБ) в первую очередь следует исключить явления гемолиза. Однако, уровень гемоглобина 156 г/л (РЗ $< 160 \text{ г/л}$), эритроцитов $5,35 \cdot 10^{12} / \text{л}$ (РЗ $< 5,5 \cdot 10^{12} / \text{л}$), ретикулоцитов – 1% (РЗ $< 1,2\%$), не отличались от нормальных значений. В динамике эти показатели не изменялись, что позволило исключить гемолитический генез гипербилирубинемии [6]. В пользу гемолитической анемии свидетельствует нередко встречающаяся, отчетливая спленомегалия. У пациента Н. размеры печени и селезенки по данным ультразвукового исследования увеличены не были. Однако обращала внимание гиперэхогенность печени.

Неконъюгированная гипербилирубинемия может быть также следствием СЖ или алкогольного стеатогепатита (АС). Дифференциальная диагностика между этими заболеваниями без применения пункционной биопсии печени достаточно сложна [7]. Для СЖ характерна относительно постоянная гипербилирубинемия с содержанием 85–95% НБ в сочетании с нормальной активностью аминотрансфераз и отсутствием повышения концентрации ХС и других липидов [8]. При активной форме АС, также протекающего с преимущественно неконъюгированной гипербилирубинемией, довольно часто выявляются значительные колебания уровня би-

- Рисунок 1. Стеноз передней межжелудочковой артерии в средней трети на грани окклюзии.
- Figure 1. Stenosis of the anterior interventricular artery in the middle third on the verge of occlusion.
- Рисунок 2. Стеноз задне-базальной ветви огибающей артерии 80%.
- Figure 2. Stenosis of the posterior-basal branch of the circumflex artery 80%.

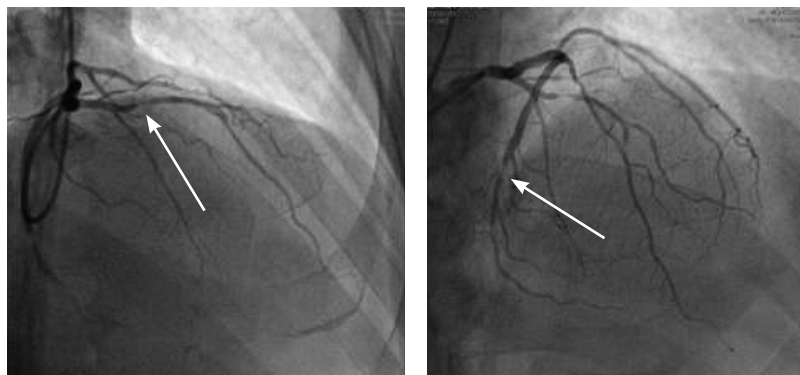


Рисунок 3. Результат стентирования передней межжелудочковой артерии: стент коронарный Resolut Integriti 2,5×18мм с лекарственным покрытием зотаролимус.
Figure 3. The result of stenting of the anterior interventricular artery: coronary stent Resolut Integriti 2.5×18mm with zotarolimus drug coating.

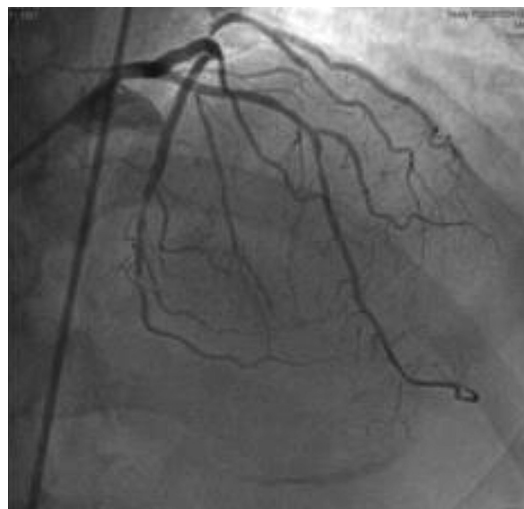


Рисунок 4. Результат стентирования задне-базальной ветви огибающей артерии: стент коронарный BioMime Meril 3,5×24 мм с лекарственным покрытием сиролимус.
Figure 4. The result of stenting the posterior-basal branch of the circumflex artery: coronary stent BioMime Meril 3.5×24 mm with sirolimus drug coating



лирубина с увеличением доли конъюгированного билирубина более 25% и умеренные (в 1,5–3 раза) подъемы активности аминотрансфераз. Нередко повышается содержание ТГ, ХС и других липидов [9]. В описываемом случае выявлено повышение не только конъюгированного, но и неконъюгированного билирубина до 8,6мкмоль/л. Уровни ТГ, общего ХС, ХС ЛНП и ХС ЛОНП также были повышены. Уровень липопротеидов высокой плотности был снижен. Это не соответствовало только СЖ. Ультразвуковым проявлением АС может быть гиперэхогенность печени, что имело место в нашем случае. У пациентов с АС в динамике может наблюдаться появление варикозно расширенных вен нижней трети пищевода [10]. Однако фиброгастродуоденоскопия выявила только поверхностный гастрит, дуоденит и дуоденогастральный рефлюкс.

Признаков портальной гипертензии не найдено. Критерием исключения алкогольного поражения печени, является отсутствие приема больным алкоголя более 40г в сутки в пересчете на чистый этанол, что для мужчин является гепатотоксичной дозой. Пациент употреблял алкоголь не чаще 1 раза в неделю в умеренных объемах. Такое количество спиртного не могло привести к развитию АС [11]. Выполнены дополнительные исследования, позволяющие выявить степень фиброза печени [12]. Фиброскан:

альфа-2-макроглобулин – 1,41 г/л (РЗ - 1,5–35 г/л), гаптоглобулин – 1,45 г/л (РЗ – 0,3–3,0 г/л), аполипопротеин А1–1,35 г/л (РЗ - 1,05–1,75 г/л), билирубин общий – 48,3 мкмоль/л (РЗ 3,4–20,05 мкмоль/л), гамма-ГТ – 25 МЕ/л (РЗ - 10–71 г/л), АЛТ – 38 МЕ/л (РЗ < 40 ед/л), гемолиз в сыворотке крови – отсутствует. Фибротест (рис 5): Fibro Test (F1-F2) – 0,37, F1–0,31. Результат составил 0,37 ед., что соответствует F1-F2 степени фиброза.

Также проведен актест, позволяющий диагностировать активность некротического процесса в печени, чаще всего, связанного с вирусными гепатитами В и С. Результат 0,06, А0, что соответствует нулевой активности процесса. Серологические анализы не подтвердили наличие антител вирусам гепатита В и С.

Пациент направлен на генетический анализ с целью выявления мутации в гене UGT1A1. В ходе проведения ДНК-диагностики обнаружен генотип 7ТА/7ТА, что соответствовало гомозиготной форме СЖ. В ряде исследований сообщалось, что билирубин играет защитную роль при метаболических и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [13]. Гем разлагается гем-оксигеназой (НО) с образованием биливердина, оксида углерода (СО) и двухвалентного железа (Fe²⁺). НО-1 является формой, ответственной за окислительный стресс. НО-производное СО,

важный сигнальный газ, опосредует некоторые цитопротективные действия, включая расширение сосудов и уменьшение воспаления. Доказана защитная роль системы NO-1 / CO / билирубин в сосудистой дисфункции, вызванной диабетом и ожирением [14]. Подтверждена связь между снижением билирубина в сыворотке крови и периферическим атеросклерозом [15]. Повышенный уровень билирубина в плазме ассоциировался со снижением риска ИБС [16, 17] и частотой смерти от ИБС и ССЗ [18]. Сывороточный билирубин является основным клинически значимым цитопротектором, способствующим в значительной степени защите от окислительного стресса [19]. Вероятно, должны быть и другие причины развития фиброза печени. Скорее всего, имело место

сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и СЖ. НАЖБП часто взаимосвязана с метаболическим синдромом (МС). В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению МС [20], у нашего пациента имелся основной критерий МС: центральный (абдоминальный) тип ожирения – ОТ более 94 см у мужчин. Выявлено 5 дополнительных критериев: уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АГ препаратами, повышенный уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин); повышение уровня ХС ЛПНП ($> 3,0$ ммоль/л), а также нарушенная гликемия натощак. Инсулинорезистентность, обнаруженная в нашем случае, является одним из патогенетических факторов НАЖБП.

Обсуждение

Роль неалкогольного стеатогепатита в повышении риска ССЗ доказана [21]. Однако не всегда приходится иметь дело с классическим вариантом НАЖБП. Как правило, это пациенты с ожирением. В нашем случае у пациента установлена избыточная масса тела (предожирение) по абдоминальному типу. В биохимическом анализе крови при НАЖБП «иногда выявляют повышение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы и уровня билирубина». Однако, связь между повышением активности АЛТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени не всегда прослеживается [22]. Уровень С-реактивного белка в крови, основного маркера системной воспалительной реакции, повышен не был. У пациентов с ИМТ <30 кг/м² (или даже <25 кг/м²), но с накоплением висцерального жира наблюдается НАЖБП без нарушения активности печеночных ферментов [23, 24]. Как правило, при НАЖБП определяется гепатомегалия. В то же время, кроме классических проявлений НАЖБП встречаются и варианты с нормальными размерами печени [25]. В последнее время выявлена связь с НАЖБП высококалорийного питания, избыточного потребления насыщенных жиров, рафинированных углеводов, подслащенных сахаром напитков, высоким потреблением фруктозы, западной диеты [26] и малоподвижным образом жизни [27]. Наш пациент не отрицал, что питался не правильно и не занимался регулярными физическими нагрузками.

Установлен следующий диагноз: ИБС. Нестабильная стенокардия. Стенозы передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) в средней трети на грани окклюзии, задне-базальной ветви огибающей артерии (ЗБВ ОА) 80%. Стентирование ПМЖА и ЗБВ ОА.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 3 стадии, степень артериальной гипертен-

зии 1, риск очень высокий. Синдром Жильбера. Неалкогольная жировая болезнь печени. Фиброз F1-F2. Инсулинорезистентность. Избыточная масса тела. Абдоминальный тип ожирения.

Исходя из вышеизложенного, пациент Н. относится к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска. Он нуждается в пожизненном приеме статинов и эзетемиба, с достижением целевого уровня ХС ЛНП 1,4 ммоль/л. В целях замедления прогрессирования фиброза рекомендована урсodeзоксихолевая кислота (УДХК), хорошо проявившая себя как при СЖ, так и при НАЖБП. Гипохолестеринемический эффект УДХК обеспечивается за счет снижения всасывания ХС в кишечнике, синтеза ХС в печени. В динамике необходим контроль липидограммы и активности печеночных ферментов, а также креатинфосфокиназы. Пациент предупрежден о возможности развития миалгий. Рекомендована модификация образа жизни, соблюдение диеты с ограничением жирной пищи и полным отказом от алкоголя. Обращено внимание на соблюдение режима труда и отдыха, отказ от чрезмерных физических нагрузок. Пациент предупрежден о противопоказанности голодания, больших перерывах в приеме пищи и воды. Указано на необходимость ограничения в приеме анаболических стероидов, глюкокортикоидов, стрептомицина, кофеина, парацетамола, иринотекана, в метаболизме которых участвует фермент УДФ-ГТ. Прием гепатотоксичных препаратов должен быть полностью исключен. Для коррекции атерогенной дислипидемии целесообразно использование статинов, эзетемиба и УДХК.

В случае выявления неконъюгированной гипербилирубинемии необходимо проводить дифференциальную диагностику с гемолитической желтухой, синдромом Жильбера и алкогольным стеатогепатитом.

Заключение

Таким образом, несмотря на протективное влияние гипербилирубинемии, обусловленной синдромом Жильбера, на течение атеросклероза, у пациента выявлено тяжелое многососудистое коронарное пора-

жение. Это, скорее всего, связано с тем, что метаболический синдром пациента с избыточной массой тела и другие факторы риска оказались сильнее, чем возможное протективное влияние гипербилирубинемии.

Литература | References

- Gilbert A, Lereboullet P. La cholestémie simple familiale [A simple family cholechemia]. *Semaine médicale*. 1901;21:241–243. (in French).
- Dubrovina G.M., Botvinev O.K., Kolotilina A.I. Combination of Gilbert syndrome with diseases of the gastrointestinal tract. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(3):13–21. (in Russ.)
Дубровина Г.М., Ботвиньев О.К., Колотилина А.И. Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2014;24(3):13–21.
- Volkov A.N., Tsurkan E.V. UGT1A1 gene mutation as a marker indicating there is a high risk of Gilbert's syndrome: theoretical and applied aspects. *Health Risk Analysis*. 2019, no. 2, pp. 123–129. (in Russ.) doi: 10.21668/health.risk/2019.2.14.eng.
Волков А.Н., Цуркан Е.В. Мутация гена UGT1A1 как маркер высокого риска возникновения синдрома Жильбера: научно-прикладные аспекты. *Анализ риска здоровью*. 2019;2:123–127. doi: 10.21668/health.risk/2019.2.14.eng.
- Rasool A., Sabir S., Ashlaq M., Farooq U., Khan M.Z., Khan F.Y. Gilbert's syndrome – a concealed adversity for physicians and surgeons. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015 Jul-Sep;27(3):707–10. PMID: 26721045.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):143–228. (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2018–12–143–228.
Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):143–228. doi: 10.15829/1560–4071–2018–12–143–228.
- Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of Jaundice in Adults. *Am Fam Physician*. 2017;1;95(3):164–168. PMID: 28145671.
- Dugum M, McCullough A. Diagnosis and Management of Alcoholic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;28;3(2):109–16. doi: 10.14218/JCTH.2015.00008.
- Bulmer AC, Verkade HJ, Wagner KH. Bilirubin and beyond: a review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Prog Lipid Res*. 2013;52(2):193–205. doi: 10.1016/j.plipres.2012.11.001.
- Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):231–42. doi: 10.1038/nrgastro.2015.35.
- Mehta AJ. Alcoholism and critical illness: A review. *World J Crit Care Med*. 2016;4;5(1):27–35. doi: 10.5492/wjccm.v5.i1.27.
- Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
- Mueller S, Seitz HK, Rausch V. Non-invasive diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;28;20(40):14626–41. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14626.
- Suh S, Cho YR, Park MK, Kim DK, Cho NH, Lee MK. Relationship between serum bilirubin levels and cardiovascular disease. *PLoS One*. 2018;15;13(2): e0193041. doi: 10.1371/journal.pone.0193041.
- Moon JS. Role of Bilirubin in Diabetic Vascular Complications: Can Bilirubin Predict More than Just Liver Disease? *Diabetes Metab J*. 2015;39(5):384–6. doi: 10.4093/dmj.2015.39.5.384.
- Chan K.H., O'Connell R.L., Sullivan D.R., Hoffmann L.S., Rajamani K, Whiting M, Donoghoe MW, Vanhala M, Hamer A, Yu B, Stocker R, Ng MK, Keech AC; FIELD Study Investigators. Plasma total bilirubin levels predict amputation events in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia*. 2013;56(4):724–36. doi: 10.1007/s00125–012–2818–4.
- Horsfall L.J., Nazareth I., Petersen I. Cardiovascular events as a function of serum bilirubin levels in a large, statin-treated cohort. *Circulation*. 2012 Nov 27;126(22):2556–64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114066.
- Cheriyath P, Gorrepati VS, Peters I, Nookala V, Murphy ME, Srouji N, Fischman D. High Total Bilirubin as a Protective Factor for Diabetes Mellitus: An Analysis of NHANES Data From 1999–2006. *J Clin Med Res*. 2010 Oct 11;2(5):201–6. doi: 10.4021/jocmr425w.
- Kumar, Ramesh & Jain, Ritika. Studies on serum nitric oxide levels in subjects with high bilirubin value in comparison of normal healthy control subjects. *International Journal of Bioassays*. 2016;5. 4870–4875. doi: 10.21746/ijbio.2016.03.004.
- 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., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):424–429. doi: 10.20996/1819–6446–2016–12–4–424–429.
- Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, Tsoma VV, Vlasov DS, Bychkova OI. Non-fixed combination perindopril+moxonidine for blood pressure control in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(2):208–214. (In Russ.) doi: 10.17116/kardio202114021208.
- Younossi Z.M., Stepanova M., Negro F., Hallaji S., Younossi Y., Lam B., Srishord M. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Nov;91(6):319–327. doi: 10.1097/MD.0b013e3182779d49.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mamayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*.

- 2016;26(2):24–42. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42.
- Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):24–42. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42.
23. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013 May 10;5(5):1544–60. doi: 10.3390/nu5051544.
24. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, Vila N, Ibañez P, Gil MJ, Valentí V, Rotellar F, Ramírez B, Salvador J, Frühbeck G. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Feb;36(2):286–94. doi: 10.1038/ijo.2011.100.
25. 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 Jun;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
26. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis*. 2014 Feb;18(1):91–112. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.009.
27. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Biringdinc A, Stepanova M, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Oct;36(8):772–81. doi: 10.1111/apt.12038.