

УДК 616.36-006.3

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК МУЛЬТИСИСТЕМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. А. Косивцова, И. А. Тыщенко

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее частой причиной хронического заболевания печени. Показано, что клиническое бремя НАЖБП не ограничивается только печеночно-опосредованной причиной заболеваемости и смертности, но в настоящее время все больше доказательств того, что НАЖБП является мульти-системным заболеванием, увеличивающим риск сахарного диабета типа 2, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также хронической болезни почек (ХБП). В обзоре рассматриваются факторы, связывающие НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; сердечно-сосудистые заболевания; хроническая болезнь почек.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS A MULTISYSTEM DISEASE

M. E. Statsenko, S. V. Turkina, M. A. Kosivtsova, I. A. Tyshchenko

*Volgograd State Medical University,
Department of Internal Medicine of pediatric and dental faculties*

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease. Over the last decade, it has been shown that the clinical burden of NAFLD is not only confined to liver-related morbidity and mortality, but there is now growing evidence that NAFLD is a multisystem disease, affecting extra-hepatic organs. For example, NAFLD increases risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM), cardiovascular (CVD) and cardiac diseases, and chronic kidney disease (CKD). The review discusses the factors involved in the progression of liver disease in NAFLD and the factors linking NAFLD with other extrahepatic chronic diseases, such as CVD and CKD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; cardiovascular disease; chronic kidney disease.

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) велика, составляет до 30—40 % у мужчин и 15—20 % у женщин. Количество пациентов с НАЖБП растет при наличии у них метаболического синдрома, достигая 70 % случаев [9].

В последнее десятилетие обсуждается роль неалкогольной жировой болезни печени как заболевания, определяющего не столько тяжесть поражения печени, но связанного с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической болезни почек (ХБП), развитием сахарного диабета типа 2 (СД) и других системных поражений [2]. Опубликованные мета-анализы свидетельствуют о том, что присутствие НАЖБП увеличивает общую смертность на 57 %, в основном в связи с ростом сердечно-сосудистых заболеваний [23], двукратное повышение риска развития ХБП [25], сахарного диабета типа 2, что послужило поводом для создания в начале 2016 г. совместных клинических практических гайдлайнов Европейского общества по изучению заболеваний печени (EASL), Ев-

ропейского диabetологического общества (EASL) и Европейского общества по изучению ожирения (EASO) по лечению НАЖБП [9]. Кроме того, НАЖБП ассоциирована с такими заболеваниями, как ночное апноэ, повышенный риск колоректального рака, синдром поликистозных яичников, псориаз [24].

НАЖБП, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек.

В настоящее время не вызывает сомнений факт, что НАЖБП является не просто маркером, но фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 21]. Показано, что биохимические маркеры атеросклероза (холестерин липопротеинов низкой плотности, высокий уровень триглицеридов), хронического системного воспаления (повышенные уровни С-реактивного белка и прокагулянтно/протромботических факторов) значимо выше у пациентов с НАЖБП [42]. Отмечено более выраженное изменение толщины интимы/медиа сонных артерий, коронарного атеросклероза и кальцификации аортального клапана, эндотелиальной дисфункции,

коррелирующих с тяжестью гистологических изменений в печени [4]. Установлена высокая частота встречаемости коронарного атеросклероза у пациентов с НАЖБП. В работе Lee с соавторами (2015) [18] в ходе большого популяционного исследования (21335 включенных в скрининговое исследование здоровых лиц, средний возраст 41 год) показано, что у 2385 (11,2 %) пациентов были выявлены признаки субклинического атеросклероза по данным оценки кальциевого индекса (КИ) методом мультиспиральной компьютерной томографии (КИ > 0). Доля пациентов с высоким КИ была отмечена в группе пациентов с абдоминальным ожирением. После корректировки показателей по возрасту, присутствию СД, артериальной гипертензии, курения и низкой физической активности было показано, что только присутствие неалкогольной жировой болезни печени (диагностика по данным ультразвукового исследования печени) является независимым маркером субклинического атеросклероза по величине КИ.

Пациенты с диагностированной НАЖБП имеют более высокую распространенность ишемической болезни сердца [19], степень тяжести которой по данным коронарной ангиографии коррелирует с проявлениями НАЖБП [38], но не с традиционными факторами риска [22].

Мета-анализ семи исследований, включающих около 3500 человек, продемонстрировал, что НАЖБП, диагностируемая с помощью ультразвукового исследования, в высокой степени коррелирует с увеличением толщины интима-медиа сонной артерии и увеличением распространенности атеросклеротических бляшек [35]. Отмечено расстройство эндотелий-зависимой потокосредованной вазодилатации [48], а также увеличение толщины интима-медиа сонной артерии (рассматриваемых в настоящее время как ранние маркеры субклинического атеросклероза), не зависящих от ожирения и других установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [13, 17]. В исследовании Targher G. (2006) выявлено, что изменения толщины интима-медиа сонной артерии возникают уже на ранних стадиях гистологически доказанного стеатоза печени и прогрессируют по мере утяжеления гистологических проявлений НАЖБП, независимо от классических факторов сердечно-сосудистого риска, резистентности к инсулину, и компонентами метаболического синдрома (МС) [39]. Кроме того, отмечено изменение жесткостных свойств сосудов по данным оценки скорости распространения пульсовой волны. В исследовании, включающем 4867 пациентов, показано, что присутствие НАЖБП различной степени тяжести по результатам неинвазивной оценки (расчет индексов стеатоза и фиброза NFS) сопровождалось увеличением скорости пульсовой волны, коррелируя с индексом фиброза печени NFS, независимо от наличия нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета [8]. Аналогичные результаты получены в кросс-секционном исследовании, включающем 1296 лиц в возрасте от 26 до 65 лет, без ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета. Наличие НАЖБП независимо

ассоциировалось с увеличением скорости пульсовой волны (1321 ± 158) см/с vs (1244 ± 154) см/с в группе лиц без признаков НАЖБП; $p < 0,001$) [49].

Большое количество исследований посвящено взаимосвязи между НАЖБП и изменениями структурно-функционального состояния сердца. Продемонстрировано, что даже в отсутствии ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета типа 2 у молодых пациентов с НАЖБП выявляются эхокардиографические признаки дисфункции левого желудочка [14] и, прежде всего, диастолической дисфункции, а по данным магнитно-резонансной спектроскопии с фосфором-31 — нарушения энергетического метаболизма миокарда [27]. Одно из исследований показало, что имеет место положительная корреляционная взаимосвязь между стадией диастолической дисфункции, выраженностью стеатоза и инсулинорезистентности [11]. В работе Silvestre O. M. с соавторами (2013) [34] обнаружено, что тяжесть структурно-функциональных нарушений со стороны сердца (размер левого предсердия, конечно-диастолический объем, давление в легочной артерии) коррелируют с выраженностью поражения печени по шкале MELD. Интересны результаты исследования Fallo с соавт. (2009), показавших, что у пациентов с НАЖБП, при прочих равных условиях, значимо выше степень гипертрофии левого желудочка [11], а активность гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [20, 50]. В общей популяции ультразвуковые признаки стеатоза печени и такой суррогатный маркер, как индекс FLI (Fatty liver index), ассоциирован с высокой кардиоваскулярной смертностью [7] и увеличением риска при формировании неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени [42].

Хорошо известно, что удлинение интервала QT сопровождается повышением риска развития злокачественных аритмий и риском внезапной смерти [33]. Кроме того, длительность интервала QT является предиктором сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [37]. Было показано, что удлинение интервала QT у 400 пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом типа 2 (случайная выборка) наличие НАЖБП было связано с удлинением QT и его дисперсией, ассоциируясь с тяжестью НАЖБП (отношение шансов [OR] 2,16, 95 % ДИ 1,4—3,4; $p < 0,001$). Корректировка по возрасту, полу, курению, употреблению алкоголя, ИМТ, наличия артериальной гипертензии, электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка, переменных, связанных с СД и сопутствующими заболеваниями не ослабляло связь между НАЖБП и увеличенным интервалом QTс (скорректированная-OR 2,26, 95 % ДИ 1,4—3,7, $p < 0,001$) [46]. Наконец, два важных исследования показали, что НАЖБП тесно связана с увеличением числа случаев фибрилляции предсердий (ФП) у больных сахарным диабетом типа 2, даже после корректировки на важные клинические факторы риска для ФП [45] и риском ФП в целом [16],

что объясняется ролью увеличения активности процессов хронического системного воспаления и вегетативной дисфункцией в развитии ФП у пациентов с НАЖБП. Кроме того, предварительные исследования показывают, что существует тесная взаимосвязь между НАЖБП и ранней диастолической дисфункцией ЛЖ в обеих группах, не страдающих сахарным диабетом типа 2 и пациентов с сахарным диабетом [12, 15]. Вполне вероятно, что развитие диастолической дисфункции ЛЖ играет определенную роль в патогенезе ФП, либо за счет увеличения давления, которое может повлиять на рецепторы растяжения в легочных венах и других областях предсердий, так и путем индукции прямых структур-

ных изменений в миокарде предсердий [31]. Возможные механизмы, лежащие в основе формирования кардиальных осложнений у пациентов НАЖБП представлены на рис. 1. [3]. Показано, что важными факторами служат атерогенная дислипидемия, которая выявляется у 20—80 % больных, и хроническое системное воспаление. Следует отметить, что инсулинорезистентность — основной фактор развития НАЖБП — является самостоятельным фактором риска ССЗ. Тесные и комплексные взаимосвязи между НАЖБП, висцеральным ожирением и резистентностью к инсулину делают чрезвычайно трудным выбор основных механизмов, ответственных за связь между НАЖБП и риском развития ишемической

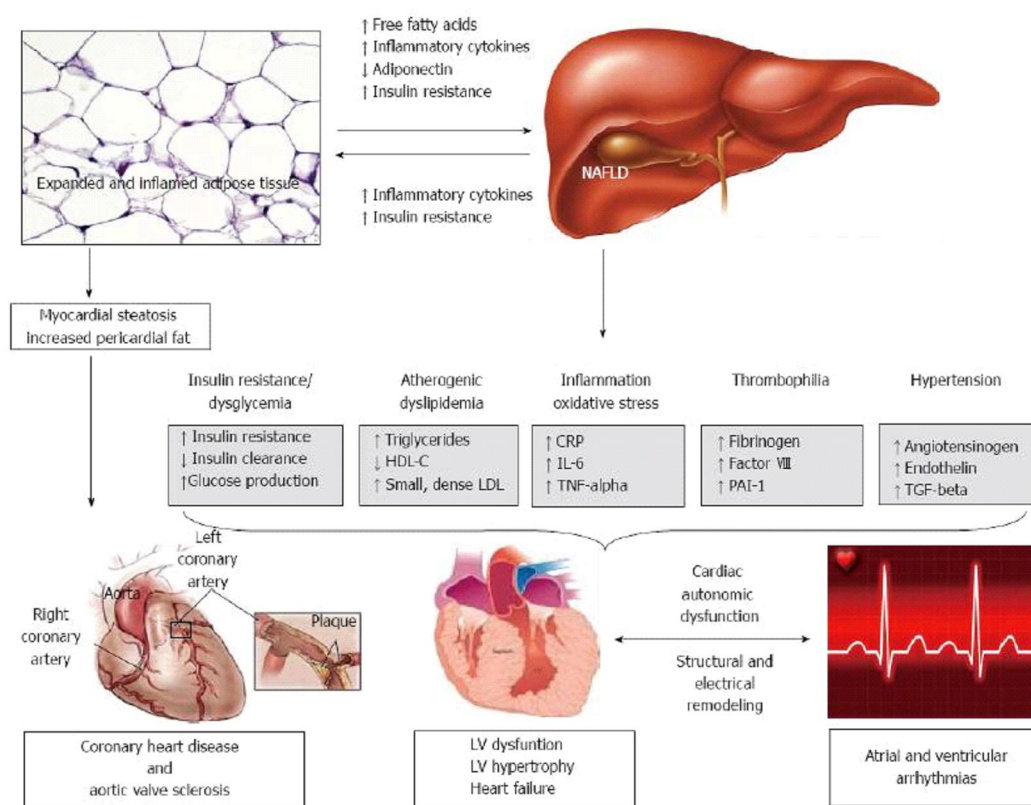


Рис. 1. Возможные механизмы, приводящие к формированию кардиоваскулярных осложнений при неалкогольной жировой болезни печени: *Free fatty acids* — свободные жирные кислоты; *Inflammatory cytokines* — провоспалительные цитокины; *Adiponectin* — адипонектин; *Insulin resistance* — инсулинорезистентность; *Myocardial steatosis* — миокардиальный стеатоз; *Pericardial fat* — перикардиальный жир; *LV dysfunction* — дисфункция левого желудочка; *LV hypertrophy* — гипертрофия левого желудочка; *Heart failure* — сердечная недостаточность; *Atrial and ventricular arrhythmias* — предсердные и желудочковые аритмии; *Coronary heart disease* — ишемическая болезнь сердца; *aortic valve sclerosis* — склероз аортального клапана; *Cardiac autonomic dysfunction* — кардиальная автономная дисфункция; *Structural and electric remodeling* — структурное и электрическое ремоделирование; *Atherogenic dyslipidemia* — атерогенная дислипидемия; *Dysglycemia* — изменение уровня глюкозы в крови; *Insulin clearance* — клиренс инсулина; *Glucose production* — образование глюкозы; *Triglycerides* — триглицериды; *HDL-C* — холестерин липопротеинов высокой плотности; *Small, dense LDL* — холестерин липопротеинов низкой плотности; *Inflammation oxidative stress* — воспалительный окислительный стресс; *CRP* — С-реактивный белок; *IL-6* — интерлейкин-6; *TNF-alpha* — фактор некроза опухоли альфа; *Thrombophilia* — тромбофилическое состояние; *Fibrinogen* — фибриноген; *PAI-1* — ингибитор активаторов плазминогена-1; *Factor VIII* — фактор VIII; *Hypertension* — гипертензия; *Angiotensinogen* — ангиотензиноген; *Endothelin* — эндотелин; *TGF-beta* — трансформирующий ростовой фактор бета; *NAFLD* — неалкогольная жировая болезнь печени; *Expanded and inflamed adipose tissue* — увеличенная и воспаленная жировая ткань; *Right coronary artery* — правая коронарная артерия; *Aorta* — аорта; *Left coronary artery* — левая коронарная артерия; *Plaque* — бляшка.

болезни сердца, аортального клапанного склероза, дисфункции/гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и аритмий. НАЖБП может быть связано с такими осложнениями либо вследствие общих кардиометаболических факторов риска и сопутствующих заболеваний, либо в качестве маркера накопления жира в других органах. Например, миокардиальный стеатоз и увеличение объема перикардиального жира может оказывать местные неблагоприятные последствия, которые приводят к функциональным и структурным расстройствам миокарда. Такое ремоделирование миокарда, вероятно, также приведет к проаритмогенным эффектам. Возникновению нарушений сердечного ритма, вероятно, способствует кардиальная вегетативная дисфункция, которая опосредуется дисметаболическим статусом. Тем не менее, в этом опасном сценарии, который потенциально может объяснить формирование ранней преждевременной ишемической болезни сердца и повышенный риск развития аритмий, НАЖБП кажется, не просто маркером сердечных и аритмогенных осложнений, но может играть определенную роль в их патогенезе, возможно, с помощью атерогенной дислипидемии и печеночной секреции нескольких биологически активных медиаторов в кровотоки.

В связи с этим в совместных рекомендациях EASL—EASD—EASO отмечено [9], что наличие НАЖБП диктует обязательное проведение скрининга сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории пациентов (уровень доказательности 1А). Учитывая, что фиброз печени выступает как маркер сердечно-сосудистого риска и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо использовать в проводимом скрининге оценку неинвазивных суррогатных маркеров фиброза печени (NFS, FIB-4, ELF или Фибротест).

Хроническая болезнь почек выявляется у 20—50 % пациентов с НАЖБП, особенно на стадии НАСГ [25]. В большом когортном исследовании, включающем более 2000 пациентов с сахарным диабетом типа 2 и ультразвуковыми признаками НАЖБП частота встречаемости ХБП со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин 1, 73 м² составила 15 % vs 9 % ($p < 0,001$), по сравнению с больными без признаков поражения печени, независимо от таких традиционных факторов риска, как длительность диабета, гликемический контроль, использование липидснижающих препаратов, гипогликемизирующих, антигипертензивных и антитромбоцитарных средств, а также компонентов метаболического синдрома [41]. В другом исследовании у 1361 пациента с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) при неалкогольном стеатозе, выявленном при скрининговом ультразвуковом исследовании, отмечена достоверно более высокая частота встречаемости микроальбуминурии (МАУ) (19 % vs 6,3 %) у пациентов с НТГ без стеатоза; 32,6 % vs 4,5 % с вновь диагностированным СД типа 2 [46]. Мульти-

вариантный логистический регрессионный анализ показал, что НАЖБП ассоциирована с наличием микроальбуминурии независимо от факторов риска МАУ [29]. В исследовании Yilmaz с соавторами (2010) [51] продемонстрировали, что выраженность МАУ была достоверно ассоциирована с гистологическими изменениями у 87 пациентов с НАЖБП без сахарного диабета [51]. По данным Targer G. с соавторами (2010) у пациентов с гистологически верифицированным неалкогольным стеатогепатитом степень снижения скорости клубочковой фильтрации и значения альбуминурии значимо коррелировали с выраженностью гистологических изменений, нарастая по мере формирования фибротических изменений в печени, максимално при стадии F3 [43]. Наконец, Chang с соавторами (2008) [6] в ходе 3,5-летнего наблюдения за 8329 пациентами с НАЖБП и нормальной СКФ и отсутствием протеинурии отметили, что у 324 из них присутствовало снижение СКФ ниже 60 мл/мин/м² и/или появление протеинурии, независимо от таких факторов риска, как инсулинорезистентность, компоненты метаболического синдрома и уровня С-реактивного белка [6].

Возможные взаимосвязи между НАЖБП и формированием ХБП представлены на рис. 2 [44].

С патофизиологической точки зрения важен вопрос о том, является ли ХБП у пациентов с НАЖБП следствием общих кардио-метаболических факторов риска, или же НАЖБП вносит свой вклад в развитие ХБП независимо от этих факторов? До настоящего времени ответа на этот вопрос нет. Безусловно, инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение могут лежать в основе формирования ХБП у пациентов с НАЖБП. Однако, как показано на рис. 2, один из возможных механизмов формирования ХБП состоит в том, что печень выступает как источник выработки медиаторов, способных самостоятельно вызывать повреждение почек или усиливать уже имеющееся повреждение, в том числе гормоны, свободные жирные кислоты (СЖ), интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухолей альфа и другие провоспалительные цитокины [36]. Кроме того, один из возможных патогенетических механизмов формирования ХБП у пациентов с НАЖБП может быть связан со снижением уровня адипонектина и параллельным увеличением продукции печенью белка фетуина-А у этой категории пациентов. Показано, что уровень плазменного адипонектина прямо пропорционален гистологической тяжести поражения печени, независимо от наличия ожирения и других метаболических факторов [40]. Низкие уровни адипонектина ассоциированы с нарушением энергетического баланса как гепатоцитов, так и подоцитов, что может сопровождаться воспалительным и профибротическим каскадом повреждения обоих органов [10]. Наконец, одним из возможных факторов, связывающих НАЖБП, микроальбуминурию и ИР, может быть ренин-ангиотензиновая система, активация которой

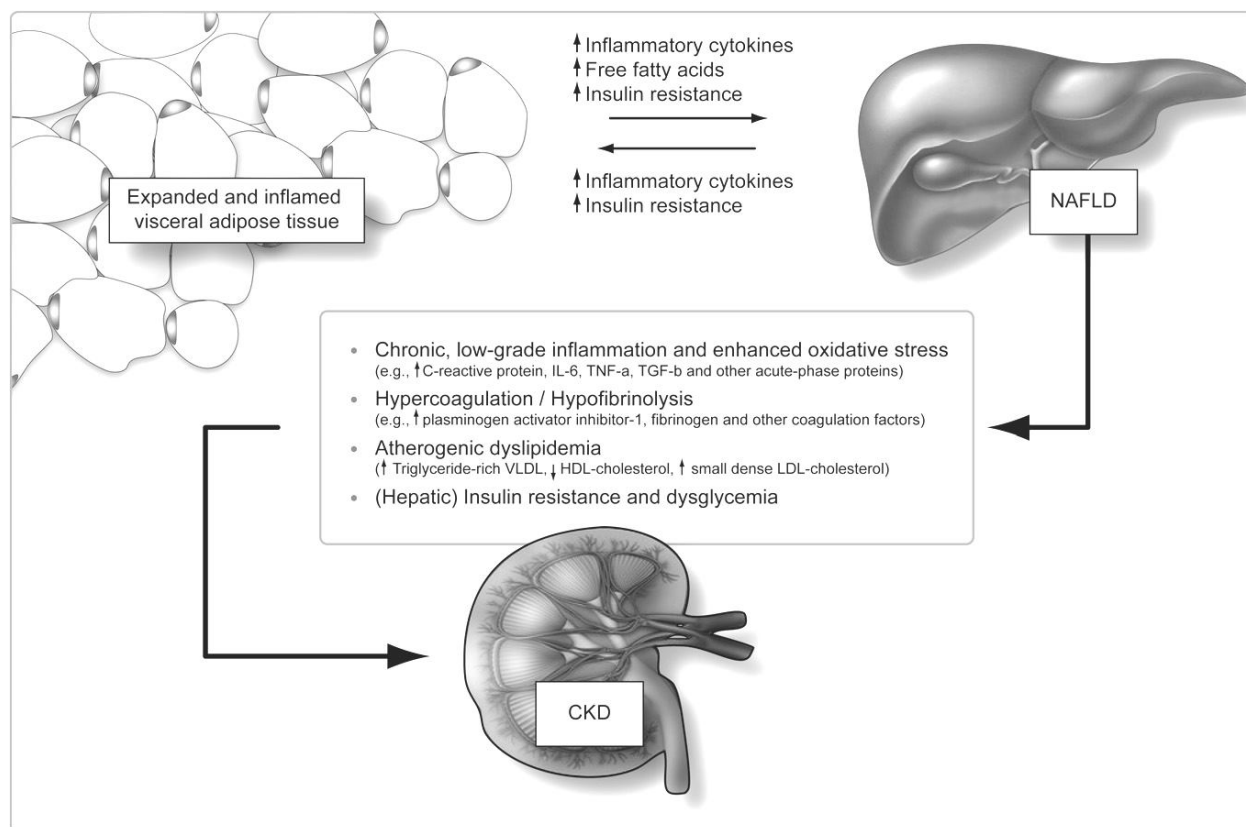


Рис. 2. Возможные механизмы, приводящие к формированию хронической болезни почек при неалкогольной жировой болезни печени: *Inflammatory cytokines* — провоспалительные цитокины; *Free fatty acids* — свободные жирные кислоты; *Insulin resistance* — инсулинорезистентность; *Expanded and inflamed visceral adipose tissue* — увеличенная и воспаленная висцеральная жировая ткань; *Chronic, low-grade inflammation and enhanced oxidative stress* — хроническое вялотекущее воспаление и активация окислительного стресса; *C-reactive protein* — С-реактивный белок; *IL-6* — интерлейкин-6; *TNF- α* — фактор некроза опухоли альфа; *TGF- β* and other acute-phase proteins — трансформирующий ростовой фактор бета и другие белки острой фазы; *Hypercoagulation* — гиперкоагуляция; *Hypofibrinolysis* — пониженная активность фибринолиза; *Plasminogen activator inhibitor-1* — ингибитор активатора плазминогена — 1; *Fibrinogen and other coagulation factors* — фибриноген и другие факторы коагуляции; *Atherogenic dyslipidemia* — атерогенная дислипидемия; *Triglyceride-rich VLDL* — обогащенные триглицеридами липопротеины очень низкой плотности; *HDL — cholesterol* — холестерин липопротеинов высокой плотности; *Small dense LDL — cholesterol* — холестерин липопротеинов низкой плотности; *(Hepatic) Insulin resistance* — печеночная инсулинорезистентность; *Dysglycemia* — нарушение гликемии; CKD — хроническая болезнь почек; NAFLD — неалкогольная жировая болезнь печени.

лежит не только в основе формирования неалкогольного стеатогепатита и фиброгенеза [1, 51].

В заключении хотелось бы отметить, что взаимосвязь НАЖБП с развитием мультиорганного поражения, по данным литературы, не ограничивается описываемыми событиями. Обсуждается взаимосвязь НАЖБП и псориаза [28, 30], стеатозом поджелудочной железы [26], раком различных локализаций [32], что требует дальнейших исследований для понимания сложных механизмов взаимосвязи НАЖБП и мультиорганного поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anstee Q. M., Targher G., Day C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 330—344.
2. Armstrong M. J., Adams L. A., Canbay A., Syn W. K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2014. — Vol. 59. — P. 1174—1197.
3. Ballestri Stefano, Amedeo Lonardo, Stefano Bonapace, Christopher D. Byrne, Paola Loria, Giovanni Targher. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20(7). — P. 1724—1745.
4. Bhatia L. S., Curzen N. P., Calder P. C., Byrne C. D. Nonalcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? // *Eur Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1190—1200.
5. Byrne Christopher D., Giovanni Targher. NAFLD: A multisystem disease // *Journal of Hepatology.* — 2015. — Vol. 62. — S. 47—64.
6. Chang Y., Ryu S., Sung E., Woo H. Y., Oh E., Cha K., et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney

- disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men // *Metabolism*. — 2008. — Vol. 57. — P. 569—576.
7. *Calori G., Lattuada G., Ragona F., et al.* Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — P. 145—152.
8. *Chieh-Ying Chou, Yi-Ching Yang, Jin-Shang Wu, et al.* Non-alcoholic fatty liver disease associated with increased arterial stiffness in subjects with normal glucose tolerance, but not pre-diabetes and diabetes // *Diabetes & Vascular Disease Research*. — 2015. — Vol. 12(5). — P. 359—365.
9. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. 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). *Diabetologia* DOI 10.1007/s00125-016-3902-y Published online: 07 April — 2016.
10. *Ix J. H., Sharma K.* Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease : the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK // *J Am Soc Nephrol*. — 2010. — Vol. 21. — P. 406—412.
11. *Fallo F., Dalla P.A., Sonino N., et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. — 2009. — Vol. 19. — P. 646—653.
12. *Fotbolcu H., Yakar T., Duman D., Ozden K., Karahmet T., Tigen K., Kurtoglu U., Dindar I.* Aortic elastic properties in nonalcoholic fatty liver disease // *Blood Press Monit*. — 2010. — Vol. 15. — P. 139—145.
13. *Fracanzani A. L., Burdick L., Raselli S., et al.* Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease // *Am J Med*. — 2008. — Vol. 121. — P. 72—78.
14. *Goland S., Shimoni S., Zornitzki T., et al.* Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment // *J Clin Gastroenterol*. — 2006. — Vol. 40. — P. 949—955.
15. *Karabay C. Y., Kocabay G., Kalayci A., Colak Y., Oduncu V., Akgun T., Kalkan S., Guler A., Kirma C.* Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. — 2014. — Vol. 26. — P. 325—331.
16. *Karajamaki A. J., Patsi O. P., Savolainen M., Kesaniemi Y. A., Huikuri H., Ukkola O.* Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study) *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10. — P. e0142937
17. *Kim H. C., Kim D., Huh K. B.* Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome // *Atherosclerosis*. — 2009. — Vol. 204. — P. 521—525.
18. *Lee Min-Kyung, Park Hye-Jeong, Jeon Won Seon, et al.* Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study // *Cardiovascular Diabetology*. — 2015. — Vol. 14. — P. 88.
19. *Lin Y. C., Lo H. M., Chen J. D.* Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease // *World J Gastroenterol*. — 2005. — Vol. 11. — P. 4838—4842.
20. *Mason J. E., Starke R. D., Van Kirk J. E.* Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker // *Prev Cardiol*. — 2010. — Vol. 13 (1). — P. 36—41.
21. *Mellinger J. L., Pencina K. M., Massaro J. M., Hoffmann U., Seshadri S., Fox C. S., O'Donnell C. J., Speliotes E. K.* Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study // *J Hepatol*. — 2015. — Vol. 63. — P. 470—476.
22. *Mirbagheri S. A., Rashidi A., Abdi S., Saedi D., Abouzari M.* Liver: an alarm for the heart? // *Liver Int*. — 2007. — Vol. 27. — P. 891—894.
23. *Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G.* Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // *Ann Med*. — 2011. — Vol. 43. — P. 617—649.
24. *Musso G., Cassader M., Olivetti C., Rosina F., Carbone G., Gambino R.* Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. // *Obes Rev*. — 2013. — Vol. 14. — P. 417—431.
25. *Musso G., Gambino R., Tabibian J. H., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M., et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *PLoS Med*. — 2014. — Vol. 11. — P. e1001680.
26. *Patel N. S., Peterson M. R., Brenner D. A., Heba E., Sirlin C., Loomba R.* Association Between Novel MRI-Estimated Pancreatic Fat and Liver Histology-determined Steatosis and Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver // *Disease Aliment Pharmacol Ther*. — 2013. — Vol. 37 (6). — P. 630—639.
27. *Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F., et al.* Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 47. — P. 51—58.
28. *Prussick Ronald, Lisa Prussick, Dillon Nussbaum.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis. What a Dermatologist Needs to Know // *J Clin Aesthet Dermatol*. — 2015, Mar. — Vol. 8 (3). — P. 43—45.
29. *Hwang S. T., Cho Y. K., Yun J. W., Park J. H., Kim H. J., Park D. I., et al.* Impact of NAFLD on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes // *Intern Med J*. — 2010. — Vol. 40. — P. 437—442.
30. *Roberts K. K., Cochet A. E., Lamb P. B., Brown P. J., Battafarano D. F., Brunt E. M., Harrison S. A.* The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2015, Feb. — Vol. 41 (3). — P. 293—300. Doi: 10.1111/apt.13042. Epub — 2014 Dec 18.
31. *Rosenberg M. A., Gottdiener J. S., Heckbert S. R., Mukamal K. J.* Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study // *Eur Heart J*. — 2012. — Vol. 33. — P. 904—912.
32. *Sanna Claudia, Chiara Rosso, Milena Marietti and Elisabetta Bugianesi* Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Extra-Hepatic Cancers // *Int. J. Mol. Sci*. — 2016. — Vol. 17. — P. 717—730.
33. *Sauer A. J., Moss A. J., McNitt S., Peterson D. R., Zareba W., Robinson J. L., Qi M., Goldenberg I., Hobbs J. B., Ackerman M. J., et al.* Long QT syndrome in adults // *J Am Coll Cardiol*. — 2007. — Vol. 49. — P. 329—337.
34. *Silvestre O. M., Bacal F., de Souza Ramos D., Andrade J. L., Furtado M., Pugliese V., Belletti E., Andraus W., Carrilho F. J., Carneiro D'Albuquerque L. A., Queiroz Farias A.* Impact of the severity of end-stage liver disease in cardiac structure and function // *Ann Hepatol*. — 2013, Jan-Feb. — Vol. 12(1). — P. 85—91.

35. Sookoian S., Pirola C. J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review // *J Hepatol.* — 2008. — Vol. 49. — P. 600—607.
36. Stefan N., Haring H. U. The role of hepatokines in metabolism // *Nat Rev Endocrinol.* — 2013. — Vol. 9. — P. 144—152.
37. Straus S. M., Kors J. A., De Bruin M. L., van der Hooft C. S., Hofman A., Heeringa J., Deckers J. W., Kingma J. H., Sturkenboom M. C., Stricker B. H., et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults // *J Am Coll Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 362—367.
38. Sun Ling and LU Shu-zheng. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity // *Chinese Medical Journal.* — 2011. — Vol. 124 (6). — P. 867—872.
39. Targher G., Bertolini L., Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1325—1330.
40. Targher G., Bertolini L., Rodella S., Zoppini G., Scala L., Zenari L, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin Endocrinol (Oxf).* — 2006. — Vol. 64. — P. 679—683.
41. Targher G., Bertolini L., Rodella S., Zoppini G., Lippi G., Day C., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type-2 diabetic patients // *Diabetologia.* — 2008. — Vol. 51. — P. 444—450.
42. Targher G., Day C. P, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *N Engl J Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1341—1350.
43. Targher G., Chonchol M., Bertolini L., Rodella S., Lippi G., Zoppini G., et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2010. — Vol. 5. — P. 2166—2171.
44. Targher G., Chonchol M., Zoppini G., Abaterusso C., Bonora E. Risk of chronic kidney disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease: is there a link? // *J Hepatol.* — 2011. — Vol. 54. — P. 1020—1029.
45. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., Bertolini L., Zenari L., Rodella S., Zoppini G., Mantovani W., Barbieri E., Byrne C. D. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — P. e57183.
46. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., Bertolini L., Zenari L., Pichiri I., Mantovani A., Zoppini G., Bonora E., Barbieri E., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* — 2014. — Vol. 24. — P. 663—669.
47. Tilg H., Moschen A. R. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease // *Trends Endocrinol Metab.* — 2008. — Vol. 19. — P. 371—379.
48. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S., et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology* — 2005. — Vol. 42. — P. 473—480.
49. Xin-yan Y. U., Yi ZHAO, Xiao-xiao SONG, Zhen-ya SONG Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the non-obese, non-hypertensive, and non-diabetic young and middle-aged Chinese population // *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomed & Biotechnol).* — 2014. — Vol. 15 (10). — P. 879—887.
50. Yilmaz Y. Liver function tests: Association with cardiovascular outcomes // *World J Hepatol.* — 2010. — Vol. 2 (4). — P. 143—145.
51. Yilmaz Y., Alahdab Y. O., Yonal O., Kurt R., Kedrah A. E., Celikel C. A., et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis // *Metabolism* — 2010. — Vol. 59. — P. 1327—1330.

Контактная информация

Стаценко Михаил Евгеньевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mestatsenko@rambler.ru