



## ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ПЕЧЕНИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЕЕ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ИБС И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Стаценко М. Е., Туркина С. В., Косивцова М. А.  
ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

## THE LIVER MORPHOLOGY IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE DEPENDING ON THE DEGREE OF ABNORMALITIES OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND HEART FAILURE

Statsenko M. E., Turkina S. V., Kosivtsova M. A.  
Volgograd State Medical University

**Стаценко  
Михаил Евгеньевич**  
Statsenko Mikhail E.  
mestatsenko@rambler.ru

**Стаценко М. Е.** — заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, д.м.н., профессор

**Туркина С. В.** — профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, д.м.н.

**Косивцова М. А.** — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

**Statsenko M. E.** — MD, Ph., Head of Department for Internal Diseases of Colleges for Dentistry and Pediatrics

**Turkina S. V.** — MD, Ph., Department for Internal Diseases of Colleges for Dentistry and Pediatrics

**Kosivtsova M. A.** — assistant of Department for Internal Diseases of Colleges for Dentistry and Pediatrics

### Резюме

**Целью исследования** было выявление наличия взаимосвязи между нарушениями углеводного и липидного обмена со структурными изменениями печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемического генеза и неалкогольной жировой болезнью печени.

**Материалы и методы.** В исследование вошло 120 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с ХСН I–III функционального класса, перенесших инфаркт миокарда от 6 до 12 месяцев. Все пациенты имели признаки метаболического синдрома и сахарный диабет 2 типа в анамнезе. Пациентам проводили анализ антропометрических данных, измерение артериального давления, оценку содержания висцерального жира, оценивали уровень маркеров повреждения печени, показатели углеводного и липидного обмена с помощью общепринятых лабораторных методик; рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA по D. Matthews и метаболического индекса по Г.Е. Ройтбергу; проводился расчет индексов стеатоза (FLI) и фиброза печени (NFS) и ультразвукографическое исследование печени.

**Результаты:** у больных с хронической сердечной недостаточностью и неалкогольной жировой болезнью печени индексы FLI и NFS достоверно коррелируют с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, снижением холестерина липопротеинов высокой плотности крови, а также высоким метаболическим индексом. Увеличение FLI-индекса достоверно коррелирует с процентным содержанием висцерального жира. Уровень гликированного гемоглобина был достоверно выше в группе с начальными ультразвуковыми признаками НАЖБП. FLI — индекс достоверно коррелирует с уровнем гаммаглутамилтранспептидазы, тогда как индекс фиброза NFS — с уровнем показателя щелочной фосфатазы в группе с IB — IC ультразвуковыми классами стеатоза печени.

**Заключение:** выявлено наличие взаимосвязи между нарушениями углеводного и липидного обмена со структурными изменениями печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и неалкогольной жировой болезнью печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая сердечная недостаточность, углеводный и жировой обмен, жировой индекс печени (FLI-индекс), индекс фиброза (NFS-индекс), ультразвукографический класс поражения печени.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 138 (2): 38–44

## Summary

**The aim of the study** was to determine the relationship between the presence of disorders of carbohydrate and lipid metabolism with the structural changes of the liver in patients with ischemic chronic heart failure and non-alcoholic fatty liver disease.

**Materials and methods.** The study included 120 patients aged 45 to 65 years old with I–III functional class chronic heart failure, myocardial infarction from 6 to 12 months. All patients had symptoms of metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2.

Patients analyzed anthropometric data, blood pressure measurement, evaluation of the content of visceral fat, level of liver markers damage, carbohydrate and lipid metabolism by conventional laboratory techniques; HOMA insulin resistance index was calculated by Matthews D. and metabolic index by Roitberg G. E.; perform calculations steatosis index (FLI) and liver fibrosis (NFS), liver ultrasonography.

**Results:** In patients with chronic heart failure and non-alcoholic fatty liver disease FLI — index and NFS — index significantly correlated with higher levels of LDL cholesterol and triglyceride levels, decrease of HDL cholesterol and high metabolic index. Increasing FLI-index significantly correlated with the percentage of visceral fat. The level of glycated hemoglobin was significantly higher in the group with initial ultrasonographic evidence of NAFLD. FLI — index significantly correlated with level of GGT, whereas the NFS — index correlated with level of alkaline phosphatase in the group IB — IC ultrasonic classes of hepatic steatosis.

**Conclusion:** we have identified a relationship between disorders of carbohydrate and lipid metabolism with the structural changes of the liver in patients with ischemic chronic heart failure and non-alcoholic fatty liver disease.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, chronic heart failure, carbohydrate and fat metabolism, fatty liver index (FLI-index) index of fibrosis (NFS-index), ultrasonographic class of liver damage.

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2017; 138 (2): 38–44

## Введение

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) высока, варьируя в разных странах от 20 до 40% [1]. По данным исследования DIREG 2 у россиян НАЖБП выявлена у 37,3% амбулаторных пациентов, обратившихся за медицинской помощью в 2013–2014 гг. в 16 городах России [2]. Не вызывает сомнения связь между НАЖБП и метаболическим синдромом (МС), а инсулинорезистентность (ИР) выступает в качестве ключевого фактора, связывающего МС и НАЖБП. У большинства пациентов с НАЖБП присутствует хотя бы один из компонентов МС. Более того, печень играет непосредственную роль в патогенезе МС в целом и его компонентов: ожирения, ИР, атерогенной дислипидемии, нарушения толерантности к углеводам, при этом печень сама становится органом — мишенью [3]. По данным гистологических исследований отмечена корреляционная взаимосвязь между выраженностью ИР, дислипидемии и нарушений углеводного обмена и тяжестью НАЖБП [4].

В работе Kuen Cheh Yang et al. (2016) установлены корреляционные взаимосвязи между тяжестью НАЖБП и показателями ультрасонографического индекса стеатоза печени (US-FLI) у лиц с МС, дислипидемией и нарушениями углеводного обмена независимо от наличия ожирения и ИР [5].

Поражение печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и НАЖБП носит сложный характер, опосредованный ишемической гепатопатией в сочетании с метаболическими факторами повреждения, присущими НАЖБП [6], что может значимо ухудшать как кардиальный прогноз, так и увеличивать риск смертности от цирроза печени [7]. По данным ранее проведенных нами исследований отмечено, что застойные явления в микроциркуляторном русле в сочетании со снижением нутритивного кровотока и эндотелиальная дисфункция ведут к ухудшению функционального состояния печени, гипербилирубинемии, а также увеличению гаммаглутамилтранспептидазы [8].

В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных оценке взаимосвязи структурных нарушений печени, выявляемых при ультрасонографическом исследовании и нарушениями углеводного и липидного обмена у этой категории коморбидных пациентов.

**Цель исследования:** выявить наличие взаимосвязи между нарушениями углеводного и липидного обмена со структурными изменениями печени у пациентов с ХСН ишемического генеза и НАЖБП.

## Материалы и методы

В исследование вошло 120 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации ОССН (2002),

перенесших инфаркт миокарда от 6 до 12 месяцев (Таблица 1). По данным ультрасонографического исследования органов брюшной полости в 100% случаев

Таблица 1.

Клинико — демографические и лабораторные показатели больных, включенных в исследование (M±σ)

**Примечание**

ТШХ — тест шестиминутной ходьбы; ТГ — триглицериды; ОХС — общий холестерин; ХСЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХСЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; МИ — метаболический индекс; FLI — индекс стеатоза печени; NFS- индекс фиброза печени.

Показатели	Пациенты ХСН + НАЖБП (n = 120)
Число больных	120
Возраст, лет	58,4±3,9
Мужчины(%)	38,4
Женщины(%)	61,6
ФК ХСН	1,92±0,6
Инфаркт миокарда (ИМ) с з. Q/без з. Q (%)	71,7/28,3
NT-proBNP (пг/мл)	1580,3±130,6
ТШХ (м)	290,8±36,6
Длительность ХСН в анамнезе	5,8±2,5
Длительность СД 2 типа в анамнезе	5,1±1,8
Артериальная гипертензия (%)	81,6
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,9±0,5
ИМТ (индекс массы тела), кг/м <sup>2</sup>	30,1±4,2
Содержание висцерального жира,%	18,9±4,1
Висцеральный жир: уровень в% Нормальный /высокий /очень высокий	0 / 8,3 / 91,7
ОТ/ОБ, у.е.	0,96±0,06
НbA1c,%	7,24 ± 0,3
ТГ, ммоль/л	2,7±0,36
ОХС, ммоль/л	5,3±0,8
ХСЛПВП, ммоль/л	1,02±0,16
ХСЛПНП, ммоль/л	3,0±0,65
Нома — индекс	6,2±1,1
МИ, ед.	12±4,0
FLI, ед.	87,2±6,6
NFS, ед.	-0,52±0,6

отмечались признаки НАЖБП [9]. Все пациенты имели признаки метаболического синдрома [10] и сахарный диабет (СД) 2 типа в анамнезе (целевой уровень HbA1c<8,0 %). Пациентам проводилась медикаментозная терапия ХСН и СД 2 типа (эналаприл (15,7±3,1 мг/сутки), бисопролол (7,2±2,35 мг/сутки), а также назначался при необходимости спиронолактон (в дозе 25 мг/сутки); метформин (802,5±63,5 мг/сутки) ± гликлазид МВ (72±15,8 мг/сутки, аторвастатин (20,0±0 мг/сутки)).

Пациентам проводили анализ антропометрических данных по стандартным методикам, рассчитывали индекс массы тела, вычислялось соотношение объема талии/объем бедер, осуществляли измерение артериального давления согласно стандартной методике. Оценка содержания висцерального жира проводилась методом биоэлектрического импеданса на аппарате Omron Kadar Scan Body Composition Monitor Omron BF508. Маркеры повреждения печени (активность аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) аминотрансфераз, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), показатели углеводного (глюкоза крови натощак) и липидного обмена исследовали с помощью общепринятых лабораторных методик с помощью лабораторного комплекса LIASYS — 2

(производства Италия). Уровень гликозилированного гемоглобина определяли методом аффинной хроматографии гликозилированной и негликозилированной фракции гемоглобина в гемолизате крови. Кроме того, определяли уровень N — терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) иммуноферментным методом.

Рассчитывался индекс инсулинорезистентности (ИР) НОМА по D. Matthews и метаболического индекса (МИ) по Г.Е. Ройтбергу (2014) [11]. Проводился расчет индексов стеатоза (FLI) [12] и фиброза печени (NFS) [13]. Ультрасонографическое исследование печени проводилось на многофункциональной цифровой мобильной ультразвуковой системе с последующей интерпретацией и делением на УЗ — классы поражения печени по Ergün Yilmaz (1999) [9].

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с помощью стандартных математических методов с привлечением встроенных функций программы MS Excel для обработки медицинской и биологической информации. Количественные показатели описаны как средние значения, среднее квадратическое отклонение (m±σ). Статистически значимыми считали отклонения при p<0,05.

## Результаты

При оценке показателя FLI индекса у пациентов с ХСН и НАЖБП в 100 % случаев было выявлено стеатоз печени (FLI=87,2±7,8 ед.). Столь высокий показатель индекса стеатоза имеет неблагоприятную

прогностическую значимость, так как жировая дистрофия печени считается независимым предиктором высокого сердечно-сосудистого риска и смертности [14, 15]. Представляется важным,

что FLI коррелировал с процентным содержанием висцерального жира у больных с ХСН и НАЖБП ( $r=0,3$ , при  $p<0,05$ ).

По данным оценки расчетного индекса фиброза печени NFS отмечено, что 84,1 % составили пациенты с умеренно выраженными проявлениями фиброза печени ( $NFS = -0,34 \pm 0,7$ ); у 11,7 % — фиброз отсутствовал ( $NFS = -2,4 \pm 0,5$ ). Значимо выраженный фиброз печени (F3-F4) наблюдался у 4,2 % ( $NFS = 1,0 \pm 0,3$ ).

При анализе результатов распределения больных, согласно УЗ-классам жирового поражения печени по E. Yılmaz, было выявлено, что IA класс, характеризующийся отсутствием нарушений архитектоники, с наличием гиперэхогенности паренхимы отмечался у 50,8 % пациентов. IB и IC классы, установленные при диагностированной гепатомегалии и появлении нарушений архитектоники, а также неоднородной эхогенности, наблюдались суммарно в 43,3 % случаев. Более выраженные структурные изменения в виде утолщения края печени, более «яркой» неоднородности эхогенной картины — II класс отмечен в 5,9 % случаев.

Нарушения липидного обмена у пациентов с ХСН и НАЖБП проявлялись в виде гипертриглицеридемии, повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), что является важным патогенетическим фактором формирования неалкогольного стеатогепатита как прогрессирующей формы НАЖБП [16]. Отмечены положительные корреляционные взаимосвязи средней силы между ХС ЛПНП и FLI индексом ( $r=0,5$ ;  $p<0,05$ ); корреляции слабой силы между уровнем триглицеридов (ТГ) и ХС ЛПВП и FLI индексом ( $r=0,21$ ;  $r = -0,2$ , соответственно, все при  $p<0,05$ ). Кроме того, более высокий индекс стеатоза FLI был статистически значимо взаимосвязан с показателем метаболического индекса (МИ) ( $r=0,3$ , при  $p<0,05$ ). Представляется важным факт выявления наличия положительной корреляционной взаимосвязи умеренной силы между показателем выраженности фиброза печени (NFS индекс) и МИ ( $r=0,32$ , при  $p<0,05$ ). Не вызывает сомнения, что нарушение соотношения атерогенных и антиатерогенных липидов играет важную роль в формировании метаболического симптомокомплекса при ожирении и других ассоциированных с ожирением заболеваний. Стойкая дислипидемия является неотъемлемым патогенетическим звеном в формировании неалкогольной жировой болезни печени. «Липотоксичность» на уровне гепатоцита способствует возникновению гистологического повреждения и формирования не только стеатоза, но и стеатогепатита с явлениями фиброза [17]. Поэтому представляются важными отмеченные нами корреляционные взаимосвязи, свидетельствующие о вкладе дислипидемии в формирование стеатоза и фиброза печени по данным оценки неинвазивных маркеров поражения печени.

Изменения углеводного обмена у пациентов были опосредованы присутствием СД 2 типа и МС. Обращает на себя внимание, что уровень гликированного гемоглобина положительно коррелировал с высокими значениями FLI индекса

( $r=0,3$ , при  $p<0,05$ ). Результаты нашего исследования продемонстрировали отсутствие статистически значимой взаимосвязи между показателями ИР и выраженностью стеатоза и фиброза печени по данным оценки индексов FLI и NFS, что, по мнению K. Kantartzis et al (2009) [18], может опосредоваться особенностями полиморфизма гена PNPLA 3 как ключевого фактора, определяющего связь между формированием ассоциации между НАЖБП и метаболическими нарушениями, в частности — инсулинорезистентностью. Данный ген кодирует синтез белка адипонутрина, который обладает триацилглицеролгидролазной и ацилглицеролтрансацилазной активностью. Экспрессия PNPLA индуцируется инсулином и гипергликемией, уровень мРНК PNPLA 3 увеличивается в адипоцитах и гепатоцитах у больных ожирением, при этом увеличение активности продукта PNPLA 3 не коррелирует с инсулинорезистентностью [19].

Несмотря на то, что IA класс по данным ультразвукового исследования печени является классом с наименьшими структурными изменениями печени, выявлено, что уже в этой группе пациентов с ХСН и НАЖБП индекс стеатоза FLI ( $85,7 \pm 7,1$ ) коррелировал с показателями ГГТП ( $r=0,41$ ; при  $p<0,05$ ). Установленные корреляционные взаимосвязи могут иметь принципиальное значение при оценке неблагоприятного сердечно — сосудистого прогноза у пациентов с ХСН [20]. Данные проспективного исследования Ravi Dhingra et al (2010) [21] демонстрируют, что увеличение уровня ГГТП выше средних нормальных показателей у участников Framingham Study при наблюдении за ними в течение 23,6 лет достоверно сопровождалось риском развития сердечной недостаточности. Участники с уровнем ГГТП в сыворотке крови на уровне средних показателей или выше имели 1,71-кратный риск сердечной недостаточности по сравнению с лицами с концентрацией ГГТП меньше, чем медиана средних значений. Сходные данные были получены в ходе 9-ти летнего проспективного исследования, включающего 3494 пациента в возрасте 60–79 лет, в ходе которого был сделан вывод о том, что повышение уровня ГГТП выше 38 г/л сопровождается достоверным увеличением риска развития ХСН у лиц старше 70 лет [22].

По данным Kozakova M. et al. (2012) [23] пациенты с  $FLI \geq 60$  подвергаются более высокому риску атеросклеротических поражений, независимо от установленных факторов риска, а уровень сывороточной ГГТП определяет связь между жировой дистрофией печени и развитием раннего атеросклероза, что может быть связано с опосредованным влиянием ГГТП на уровень адипонектина. Кроме того, показано, что увеличение ГГТП на 1 г/л выше средних нормальных значений повышает риск развития сердечно — сосудистых заболеваний на 20 %, инсульта на 54 % и комбинированного риска инсульта и сердечно — сосудистых заболеваний на 34 % [24].

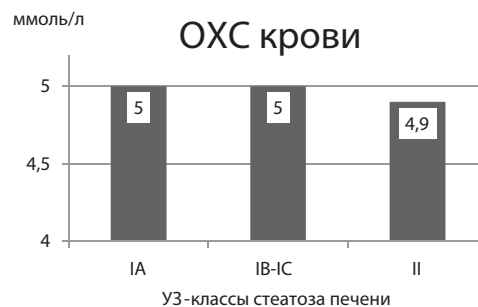
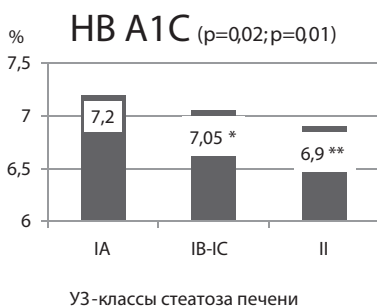
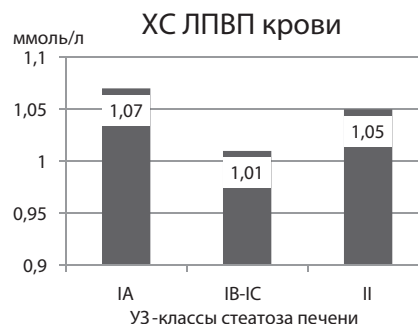
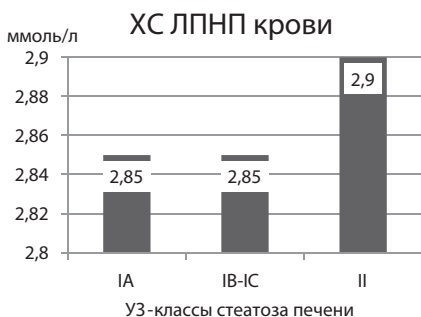
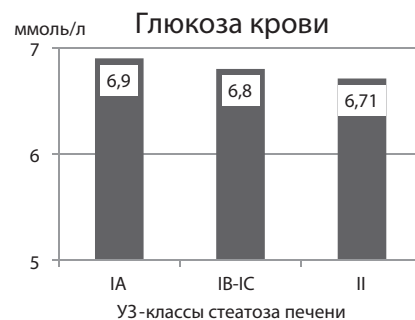
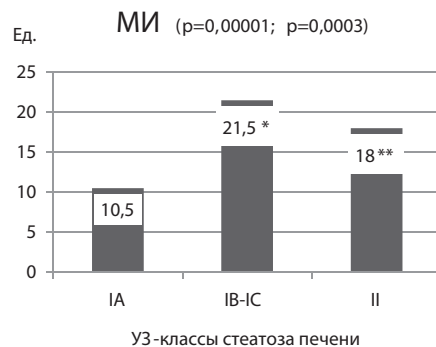
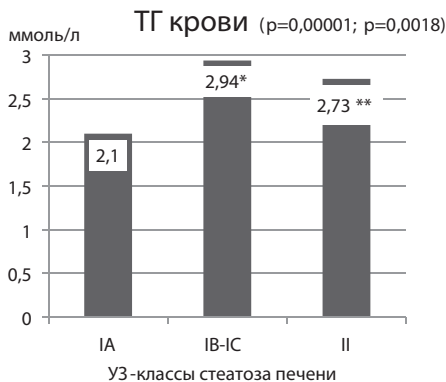
У пациентов IB и IC УЗ — класса индекс фиброза NFS коррелировал с показателями щелочной фосфатазы ( $r=0,3$ , при  $p<0,05$ ), а FLI индекс — с уровнем ГГТП ( $r=0,35$ , при  $p<0,05$ ). Результаты согласуются с данными Звенигородской Л. А. (2008) свидетельствующими о том, что при наличии

**Рисунок 1.**

Взаимосвязь показателей углеводного и липидного обмена со структурными изменениями печени (по данным ультразвуковой оценки)

**Примечание:**

\* — достоверность различий между IA и IB-IC группами при  $p < 0,05$ ; \*\* — достоверность различий между IA и II группами при  $p < 0,05$ .



неалкогольной жировой болезни печени, морфологические изменения, полученные при биопсии печеночной ткани, достоверно коррелируют с показателями: ГГТП, ЩФ и гипертриглицеридемией [25]. Кроме того, у больных в группе с IB — IC УЗ-классом стеатоза печени FLI коррелировал с процентным содержанием висцерального жира ( $r=0,52$ , при  $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание что уровень ТГ и МИ в группе пациентов с УЗ признаками IA класса были статистически значимо ниже по сравнению с IB-IC, а также с группой II УЗ-класса (Рисунок 1).

Уровень гликированного гемоглобина был достоверно выше в группе с начальными проявлениями НАЖБП, что может быть связано со сложными патофизиологическими связями и нарушениями гликемического контроля, ИР, ожирением, дислипидемией у пациентов с НАЖБП.

Таким образом, нарушения углеводного и липидного обмена, имеющие место у пациентов с ХСН и НАЖБП, коррелируют с изменениями структурного состояния печени, получаемых при проведении рутинного ультразвукового исследования. При этом, нарастание уровня ТГ является не

только маркером формирования стеатоза печени, но и предиктором развития дальнейших структурных изменений в виде нарушений архитектоники, гепатомегалии, неоднородной экзогенности и начальных признаков фиброза печени. Сходные результаты получены в исследовании Kuen Cheh Yang et al. (2016) [5], которые отметили взаимосвязь структурного состояния печени по данным ультрасонографического

исследования и нарушениями углеводного и липидного обменов вне зависимости от ожирения и инсулинорезистентности. В исследовании Ballestri S., et al. (2012) [26] нарушения липидного обмена в виде гипертриглицеридемии, снижения липопротеидов высокой плотности, повышение уровня глюкозы крови также коррелировали с расчетным ультрасонографическим индексом FLI (US-FLI).

## Обсуждение и рекомендации

1. Формирование стеатоза и фиброза печени у больных с ХСН и НАЖБП по данным оценки индексов FLI и NFS достоверно коррелирует с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, снижением холестерина липопротеинов высокой плотности крови, а также высоким метаболическим индексом.
2. Увеличение FLI-индекса достоверно коррелирует с процентным содержанием висцерального жира у больных с ХСН и НАЖБП.
3. У пациентов с НАЖБП и ХСН превалировали Ib-Ic УЗ-классы стеатоза печени. Уровень триглицеридов и метаболический индекс у пациентов данной группы был статистически значимо выше по сравнению с Ia УЗ-классом стеатоза
- печени. Уровень гликированного гемоглобина был достоверно выше в группе с начальными ультразвуковыми признаками НАЖБП.
4. У пациентов с ХСН и НАЖБП индекс стеатоза FLI достоверно коррелирует с уровнем ГГТП, тогда как индекс фиброза NFS — с уровнем показателя щелочной фосфатазы только в группе с Ib — Ic УЗ-классами стеатоза печени.
5. Комплексная оценка показателей липидного и углеводного обмена, расчетных индексов стеатоза и фиброза печени в сочетании с данными ультрасонографического исследования может быть использована для неинвазивного прогнозирования развития фиброза печени у пациентов с ХСН и НАЖБП.

## Литература

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*, 2016, vol. 59, pp. 1121–1140.
2. Дранкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.*, 2014, Т. 24, № 4, С. 32–38.
3. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *DigestiveandLiverDisease*, 2015, vol. 47, pp. 181–190.
4. Kanwar P., Nelson J. E., Yates K., et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among NAFLD patients without diabetes. *BMJ Open Gastro*, 2016, vol. 3, pp. 1–9.
5. Yang, K. C. et al. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, 27034; doi: 10.1038/srep27034 (2016).
6. Friis-Liby I., Aldenborg F., Jerlstad P., et al. High prevalence of metabolic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2004, vol. 39, pp. 864–869.
7. Bellentani S., Bedogni G., Tiribelli C. Liver and heart: A new link? — ALT Predicts Heart Disease. *Journal of Hepatology*, 2008, vol. 49, pp. 300–302.
8. Туркина С. В., Косивцова М. А., Шилина Н. Н., Стаценко М. Е. Функциональное состояние печени при нарушении микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Материалы Межрегиональной научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов. *Специальный выпуск журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2015, — С. 120–121.
9. Yılmaz E. The diagnostic role of ultrasonography in liver steatosis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 1999, vol. 2, pp. 96–100.
10. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Практическая медицина*, 2010, № 5 (44), с. 81–101.
11. Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Шархун О. О. и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014, № 10 (3), с. 264–274.
12. Bedogni G. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*, 2006, vol. 6, pp. 33–38.
13. Angulo P. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *HEPATOLOGY*, 2007, vol. 45, № 4, — pp.846–854.
14. Ekstedt M., Franzen L. E., Mathiesen U. L. et al. Survival and causes of death in patients with elevated liver enzymes associated with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2006, vol. 44 (Suppl. 2), pp.40–41.
15. Adams L. A., Talwalkar J. A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006, vol. 40 (3 Suppl. 1), pp. 34–38.
16. Day C. P. James O. F. Steatohepatitis: a tale of two 'hits'? *Gastroenterology*, 1998, vol. 114, № 4, pp. 842–845.
17. Yamaguchi K., Yang L., McCall S. et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2007, vol. 45, pp. 1366–1374.
18. Kantartzis K., Peter A., Machicao F. et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. *Diabetes*, 2009, vol. 58, pp. 2616–2623.

19. Shen J., Wong G. L., Chan H. L. et al. PNPLA3 gene polymorphism accounts for fatty liver in community subjects without metabolic syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2014, vol. 39, pp. 532–539.
20. Ruttman E., Brant L. J., Concin H. et al. Glutamytransferase as a Risk Factor for Cardiovascular Disease Mortality. *Circulation*, 2005, vol. 112, pp. 2130–2137.
21. Dhingra R., Gona P., Wang T. J. et al. Serum g-Glutamyltransferase and Risk of Heart Failure in the Community. *ArteriosclerThrombVascBiol.*, 2010, vol. 30, pp. 1855–1860.
22. Wannamethee S. G., Whincup P. H., Shaper A. G., Lennon L. Naveed Sattary-Glutamyltransferase, Hepatic Enzymes, and Risk of Incident Heart Failure in Older Men. *ArteriosclerThrombVasc Biol.*, 2012, vol. 32, pp. 830–835.
23. Kozakova M., Palombo C., Eng M. P. et al. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatology*, 2012, vol. 55(5), pp. 1406–1415.
24. Atar A. I., Yilmaz O. C., Akin K. et al. Association between gamma-glutamyltransferase and coronary artery calcification. *Int J Cardiol*, 2013, vol. 167, pp. 1264–1267.
25. Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г., Егорова Е. Г. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности. *Русский медицинский журнал*, 2008, Том 16, № 4, С. 161–165.
26. Ballestri S., Lonardo A., Romagnoli D. et al. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver International*, 2012, vol. 32, pp. 1242–1252.