

Ожирение как причина поражения печени и сердечно-сосудистой системы. Механизмы и управление

Профессор Т. Ю. Демидова, Е. Ю. Грицкевич

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Эпидемическая распространенность ожирения во всем мире диктует необходимость проведения новых исследований для изучения механизмов развития, разработки новых подходов в обследовании и лечении таких пациентов. В связи с тем, что ожирение ассоциировано с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), патологией печени и другими коморбидными состояниями, современному врачу необходимо иметь широкое видение проблемы и проводить диагностический поиск и лечение в соответствии с этими представлениями. В последние годы большое количество исследований было направлено на расшифровку механизма инсулинорезистентности — ключевого механизма, приводящего к липотоксичности и развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в т. ч. фатальных. Понимание роли печени в развитии липотоксичности может помочь в разработке новых методов терапии. В статье разбираются взаимосвязь ожирения, неалкогольной жировой болезни печени и ССЗ и существующие и потенциальные методы управления этими патологическими состояниями.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Грицкевич Е. Ю. Ожирение как причина поражения печени и сердечно-сосудистой системы. Механизмы и управление // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 44–48.

ABSTRACT

Obesity as a cause of damage to the liver and the cardiovascular system. Mechanisms and management
Demidova T. Yu., Gritskevich E. Yu.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The epidemic prevalence of obesity throughout the world determines the need for new studies of its mechanisms, developing new approaches to the examination and treatment of such patients. Due to the fact that obesity is associated with cardiovascular diseases, liver injury and other comorbid conditions, currently doctors need to have a broad vision of the problem and establish diagnosis and choose treatment in accordance with these concepts. In recent years, a large number of studies have been aimed at reading the mechanism of insulin resistance — a key mechanism leading to lipotoxicity and the development of complications of the cardiovascular system, including fatal ones. Understanding the role of the liver in the development of lipotoxicity can be useful for the development of new therapies. The article deals with the relationship between obesity, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases (CVD) and existing and potential methods for managing these pathological conditions.

Key words: obesity, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases.

For citation: Demidova T. Yu., Gritskevich E. Yu. Obesity as a cause of damage to the liver and the cardiovascular system. Mechanisms and management // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 44–48.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводят к развитию целого ряда тяжелых заболеваний. В связи с этим пациент с ожирением может оказаться на приеме у врача любой специальности. Как правило, врач в этом случае столкнется с проблемой полиморбидности, т. е. ассоциированными заболеваниями у таких больных часто являются сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), онкологические заболевания и пр. В настоящее время лидирующее место среди причин смертности в развитых и многих развивающихся странах занимают ССЗ, поэтому их

профилактика и лечение относятся к числу важнейших задач современной медицины. Показано, что ключевую роль в развитии факторов риска ССЗ (дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), нарушений углеводного обмена) играет абдоминальное ожирение, которое само, независимо от степени ожирения, является фактором риска развития СД 2 типа и ССЗ.

В последнее время также широко обсуждается роль НАЖБП как самостоятельного фактора риска ССЗ и триггерного фактора прогрессирования ожирения, нарушений углеводного обмена, сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности. Ожирение, СД 2 типа, НАЖБП представляют собой глобальную медицинскую проблему, имеющую характер пандемии и ассоциирован-

ную со значительно возрастающим риском заболеваемости и смертности. Изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок в комплексе с фармакотерапией являются основой лечения ожирения и СД 2 типа. Однако до 60% пациентов не могут удерживать сниженную массу тела в течение 5 лет наблюдения. Основными причинами этого являются несоблюдение пациентами необходимых рекомендаций по питанию и нежелание менять годами и десятилетиями складывавшиеся стереотипы пищевого поведения [1, 2]. НАЖБП обычно развивается в рамках метаболического синдрома и в значительной мере ассоциирована с ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), СД 2 типа, дислипидемией [3]. В группе пациентов с НАЖБП наблюдается повышение общей смертности по сравнению с общей популяцией, преимущественно связанное с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми факторами риска [4]. Современная концепция ожирения предполагает наличие единого механизма формирования нарушений вследствие нейрогуморальной дисрегуляции.

Рост распространенности ожирения в России коррелирует с мировыми данными, представленными в отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в октябре 2017 г. [5]. В результате эпидемии ожирения и малоподвижного образа жизни увеличивается и распространенность НАЖБП. В недавнем мета-анализе было установлено, что глобальная распространенность НАЖБП составляет 25,24%, причем самые высокие показатели встречаются на Ближнем Востоке (32%) и в Южной Америке (31%), самые низкие — в Африке (14%) [6]. В Российской Федерации частота НАЖБП составляет 27%, что выводит ее на первое место среди заболеваний печени — 71,6% [7]. Связь ожирения, ССЗ и НАЖБП показана во многих работах, и задача современных исследователей заключается в поиске новых эффективных подходов в терапии данных заболеваний, поскольку найдены общие механизмы развития этих состояний.

Патогенез ожирения и заболеваний, с ним ассоциированных, имеет множество общих звеньев: ИР, изменение синтеза адипокинов, микробиота кишечника, генетические, эпигенетические факторы, особенности питания (рис. 1).

Длительное время исследовательские программы были направлены на расшифровку механизмов ИР как ключевого звена, ассоциированного с липотоксичностью и развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), в т. ч. фатальных. Липотоксичность может рассматриваться в качестве ведущего фактора НАЖБП. Доказано, что периферическая ИР и сопутствующая гиперинсулинемия приводят к АГ путем повышения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, формирования гиперволемии, повышения активности симпатической нервной системы, увеличения пролиферации гладкомышечных клеток и повышения общего периферического сопротивления сосудов [8]. Более того, гиперинсулинемия способствует усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот (СЖК), в то время как в печени снижается скорость их окисления. Повышенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление ведут к избыточному накоплению триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Изменение синтеза адипокинов, гепатокинов, дефицит энергии, накопление активных форм кислорода, активация перекисного окисления липидов с накоплением высокотоксичных продуктов, развитие окислительно-

го стресса приводят к гибели гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитию нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени.

В последнее время множество исследований посвящено роли микробиоты кишечника в развитии хронических заболеваний, в т. ч. ожирения, ССЗ, НАЖБП. На моделях животных был описан класс микробиоты, способствующий ожирению вследствие усвоения большего количества питательных веществ с пищей. Микробиота может влиять на усвоение энергии путем ферментации полисахаридов в короткоцепочечные ЖК (преимущественно ацетат, пропионат и бутират) и способствовать их абсорбции. Дисбиоз также может повышать активность липопротеидлипаз, увеличивая аккумуляцию ТГ в печени, уменьшая уровень холина и увеличивая уровень метиламина, изменять производство эндогенного алкоголя, что способствует развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Проведенные работы свидетельствуют и о роли кишечной проницаемости, в т. ч. на фоне диеты с высоким содержанием жиров, фруктозы, и попадания грамотрицательных бактерий в кровоток, что активирует посредством TLR4-рецепторов иннантный (врожденный) иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса [9].

Следует подчеркнуть, что особое внимание стали уделять роли желчных кислот — они больше не рассматриваются только в качестве детергентов, которые стимулируют желчевыведение и способствуют перевариванию жиров. В настоящее время они считаются сигнальными молекулами, которые действуют в печени и внепеченочно, регулируют метаболизм липидов и углеводов, участвуют в гомеостазе энергии, активируют или модулируют специфические рецепторы, в т. ч. рецепторы инсулина и витамина D, регулируют уровни холестерина и ТГ в плазме крови [10]. Современные представления о роли ИР и липотоксичности в патогенезе НАЖБП представлены на рисунке 2. Основными компонентами развития и прогрессирования заболевания являются диета, генетические факторы, ИР, ожирение и усиление липолиза, что приводит к липотоксичности, митохондриальной дисфункции, продукции свободных радикалов, активации аутофагии, апоптоза, воспаления и, в конечном счете, активации звездчатых клеток и фиброгенезу.

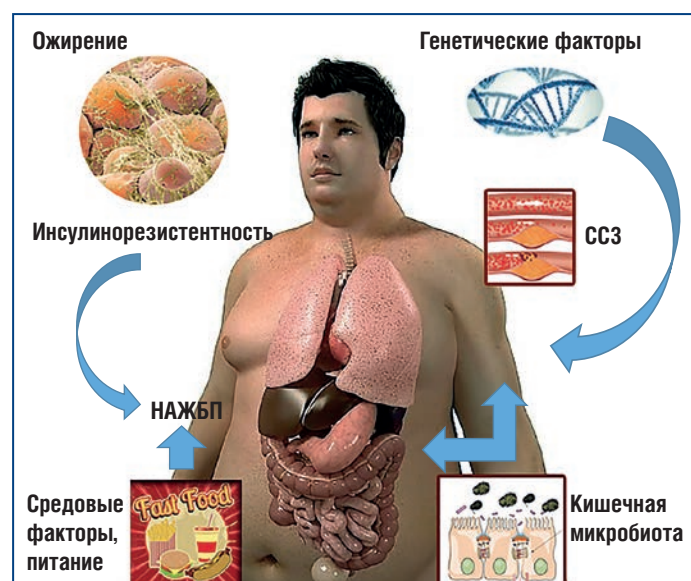


Рис. 1. Схема влияния ожирения на развитие ССЗ и НАЖБП

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Обследование пациентов с ожирением и коморбидной патологией со стороны ССС и печени необходимо осуществлять в соответствии с современными представлениями о патогенетических взаимосвязях и с учетом многообразия жалоб пациентов. Так, на первом этапе осмотра пациента с ожирением оцениваются выраженность и характер ожирения (абдоминальное, гиноидное или смешанное), что включает в себя измерение роста, веса, окружности талии, расчет индекса массы тела (ИМТ). Для анализа характера питания и пищевого поведения больному предлагают заполнять дневник питания с подробным учетом съеданной за день пищи. Большое значение имеет оценка физической активности пациента и психологического статуса. На втором этапе осмотр прежде всего направлен на поиск этиологических факторов и клинических последствий заболевания, проводится поиск вторичных причин ожирения (гипотиреоз, гиперкортицизм и др.). У женщин ожирение нередко сопровождается синдромом поликистозных яичников, олиго- и опсоменореей, нарушением репродуктивной функции. Однако наиболее часто ожирение ассоциировано с такими состояниями, как ИБС,

гипертоническая болезнь, атеросклероз, СД2, желчнокаменная болезнь, остеоартроз, нарушение пуринового обмена, венозная недостаточность [2]. К стандартам лабораторной диагностики относятся тесты на оценку:

- липидного спектра крови: общий холестерин, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ТГ;
- печеночных ферментов: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), γ -глутамилтранспептидаза (ГГТ);
- углеводного обмена: глюкоза крови натощак, HbA1c и оральная глюкозотолерантная проба (ОГТТ);
- пуринового обмена;
- функции почек;
- гормональных нарушений (пролактин, тиреотропный гормон, кортизол и др.);
- общего и ионизированного кальция, 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D).

Инструментальная диагностика может сильно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов и включает как кардиологические обследования, так и оценку состояния печени. Чаще всего проводят УЗИ

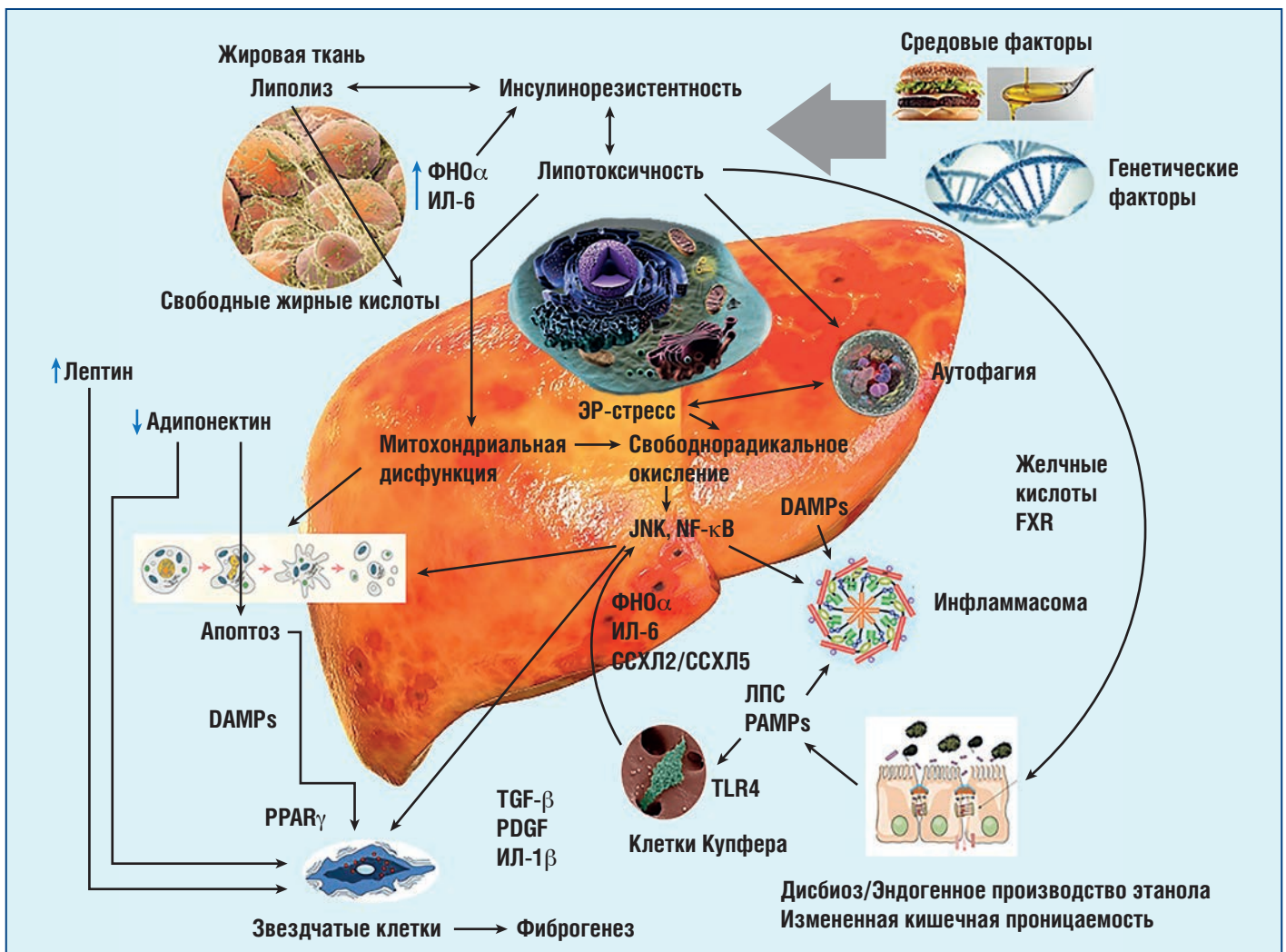


Рис. 2. Схематическое описание патогенеза НАЖБП (по J.P. Arab, 2018)

Сокращения: CXCL2/CXCL5 – C-C хемокиновые лиганды 2/5; DAMPs – ассоциированные с повреждением молекулярные фрагменты; ЭР – эндоплазматический ретикулум; СЖК – свободные жирные кислоты; FXR – фарнезоидный X-рецептор; ИЛ – интерлейкин; JNK – киназа; ЛПС – липополисахариды; NF-κB – ядерный фактор «каппа В»; PAMPs, PDGF – фактор роста тромбоцитов; PPAR – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4; ФНОα – фактор некроза опухоли α.

печени и желчевыводящих путей, а также применяют специфические инвазивные и неинвазивные методы диагностики НАЖБП.

К неинвазивным методам диагностики НАЖБП относятся:

- ♦ Тест ФиброМакс включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГТТ и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. С его помощью можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4).

- ♦ Тест ФиброМетр включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови: α -2-макроглобулин, ГТТ, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, позволяющие оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4).

- ♦ Эластометрия проводится на аппарате FibroScan и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа.

Инвазивным методом диагностики остается биопсия печени — современный «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАЖБП.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ, НАЖБП, ССЗ

Поиск наиболее оптимальных терапевтических стратегий направлен на желание осуществлять максимально комплексную коррекцию патогенетических нарушений и связанных с ними клинических проявлений. Наиболее значимыми по распространенности, влиянию на качество и продолжительность жизни пациентов остаются ССЗ, СД 2 типа, НАЖБП. Основой всех терапевтических вмешательств при ожирении и ассоциированных с ним ССЗ и НАЖБП являются рекомендации по здоровому образу жизни, включающие гипокалорийное питание, физические упражнения, отказ от курения, качественный и продолжительный сон и др. Так, снижение веса показывает выраженные предпочтения как у пациентов с АГ и атеросклерозом, СД 2 типа, так и у пациентов с НАЖБП. Результаты мета-анализов свидетельствуют о корреляции уменьшения веса с уменьшением артериального давления, стеатоза и/или уровня сывороточных трансаминаз [11]. В методических рекомендациях Российского общества по изучению печени указано, что в отношении НАЖБП важен темп снижения массы тела: первоначально — на 10% и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю. Быстрое снижение веса может привести к прогрессированию стеатогепатита и другим нежелательным явлениям, в то же время снижение веса на 10% является облигатным условием для клинически значимого уменьшения и регресса некровоспалительных изменений в печени. Снижение веса на 4–14% ассоциировано со статистически значимым уменьшением содержания ТГ в гепатоцитах (35–81%), в 5 исследованиях показан гистологический эффект в виде уменьшения воспаления, в 2-х из них этот эффект статистически достоверен; в 1 исследовании показано статистически значимое уменьшение фиброза [12].

Выполнение регулярных адекватных физических упражнений приводит к улучшению гистологической картины

в печени при НАСГ даже без клинически значимого снижения веса, а также способствует уменьшению сывороточного уровня ХС [13].

Влияние на инсулинорезистентность. В исследованиях, начиная с UKPDS (британское проспективное исследование СД), оценивалась роль метформина в профилактике сердечно-сосудистой смертности [14, 15] в результате участия в процессах прекондиционирования миокарда, уменьшения апоптоза кардиомиоцитов во время ишемии, адаптации метаболизма кардиомиоцитов при ишемии, профилактики развития сердечной недостаточности, эндотелиальной дисфункции. Однако пока недостаточно данных для широкого использования метформина вне нарушений углеводного обмена. К сожалению, отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время метформин исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП [16].

Известная группа лекарственных препаратов — фибраты, которые являются **агонистами рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR)** изоформы α , не показали антифибротического действия при НАЖБП, однако в исследованиях 3 фазы двойные агонисты PPAR α/δ (элафибранор) показали противовоспалительный, антифибротический эффекты [17]. Агонист PPAR γ тиазолидиндион пиоглитазон, а также **витамин E** в исследовании PIVENS показали уменьшение стеатоза, воспаления и показателей активности НАЖБП [18].

Аналог ГПП-1 лираглутид в исследовании LEADER показал уменьшение частоты смертности от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта среди пациентов с СД 2 типа по сравнению с таковой при применении плацебо [19]. Отмечено уменьшение уровня ХС ЛПНП при применении препарата. Исследование фазы 2 LEAN показало значимое улучшение состояния пациента с НАЖБП при применении лираглутида по сравнению с таковым при применении плацебо [20].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4, фермента, который деградирует инкретины) — ситаглиптин, видаглиптин, саксиглиптин, линаглиптин и алоглиптин — в исследованиях уменьшали стеатоз гепатоцитов и уменьшали синтез провоспалительных и профибротических цитокинов [21]. Было выявлено, что активность ДПП-4 неизменно возрастает при циррозе и НАСГ. Это увеличение коррелирует с прогнозом заболевания печени и с ИМТ [22]. В проспективном исследовании Iwasaki et al. [23] оценили действие ситаглиптина в дозе 50 мг/сут в течение 4 мес. у 30 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, сообщили о значительном улучшении как уровней HbA1c, так и ферментов печени через 4, 8, 12 и 16 нед. после начала лечения ситаглиптином и поэтому пришли к выводу, что ситаглиптин можно рассматривать как новый терапевтический агент для лечения НАЖБП. Необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочного эффекта инкретин-направленной терапии в отношении НАЖБП.

Препараты, действие которых направлено на **снижение уровня липидов крови** — статины, доказанно эффективны в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности. Их роль при НАЖБП еще оценивается. Это, возможно, обусловлено страхом перед гепатотоксичностью. Статины могут увеличивать уровень аминотрансфераз крови приблизительно у 1–3%

пациентов, однако лекарственное поражение печени при применении статинов наблюдается менее чем в 1 из 100 тыс. случаев. Post-hoc анализ крупнейших исследований (GREACE, IDEAL, ATTEMPT) показал, что статины безопасны даже у пациентов с компенсированным циррозом, кроме того, отмена статинов у пациентов с повышением уровня трансаминаз ассоциирована с ухудшением сердечно-сосудистых исходов [24, 25]. Пока недостаточно данных для оценки роли статинов при НАЖБП, однако в ретроспективных исследованиях отмечено снижение числа случаев гепатоцеллюлярной карциномы на 26% при использовании статинов [24].

Использование **омега-3 полиненасыщенных жирных кислот** (ω -3 ПНЖК) — эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и α -линоленовой потенциально благоприятно у пациентов с ожирением, ССЗ и НАЖБП в связи с влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты и, следовательно, воспалительный каскад. В исследованиях показано влияние на стеатоз, однако пока не продемонстрировано влияние на стеатогепатит и апоптоз [25, 26]. Подтверждение долгосрочного благоприятного эффекта пероральной лекарственной формы Эссенциале в лечении стеатоза печени было получено в 5 рандомизированных исследованиях с использованием объективной оценки исхода, где были получены положительные результаты [26–31]. Первое в России наблюдательное широкомасштабное многоцентровое исследование оценки практики назначения Эссенциале форте N LIDER, выполненное в соответствии с современными международными стандартами, показало высокую удовлетворенность клинической эффективностью терапии и хороший профиль безопасности Эссенциале форте N при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и режиме (по 2 капсулы 3 р./сут) до 12 нед. приема в условиях реальной практики [32].

В России также проведено рандомизированное проспективное слепое клиническое исследование [33], в которое были включены 215 пациентов с НАСГ и СД 2-го типа с неосложненным течением, который контролировался диетой и приемом метформина. Отмечены достоверное снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТ и значительное улучшение эхоструктуры печени после 6 мес. терапии эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ), что перекликается с данными китайских исследователей, которые показали, что одновременное назначение ЭФЛ и метформина при сочетании НАЖБП и СД 2-го типа способствует нормализации активности аминотрансфераз, уменьшению выраженности гипертриглицеридемии и снижению уровня ЛПНП [34].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом 6-месячном исследовании, в котором приняли участие пациенты с жировой инфильтрацией печени в сочетании с СД 2-го типа, показано улучшение гистологической картины печени у пациентов, получавших ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут (по 2 капсулы 3 р./сут) [27].

Согласно методическим рекомендациям Российского общества по изучению печени [9], в терапии НАЖБП используется также урсодезоксихолевая кислота (УДХК), поскольку доказано, что в дозе 30 мг/кг массы тела она приводит к достоверному снижению активности сывороточных трансаминаз, однако убедительных данных о положительном влиянии УДХК на некровоспалительные изменения и фиброз печени, а также на долгосрочный прогноз пациентов с НАЖБП не получено [35].

В настоящее время ведутся исследования, направленные на изучение роли модуляции рецепторов желчных кислот в лечении НАЖБП, в частности обетихолевой кислоты, являющейся агонистом рецепторов FXR (farnesoid X receptor — рецепторы X фарнезоидов, участвующие в механизмах ИР и воспаления). Разрабатываются методы лечения, целью которых являются борьба с прогрессированием фиброза (моноклональные антитела к ферментам, участвующим в биосинтезе соединительной ткани), ингибирование апоптоза [36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение и ассоциированные с ним ССЗ, поражение печени — это неуклонно растущая проблема во всем мире, однако, по мнению экспертов ВОЗ, избыточный вес и ожирение, а также связанные с ними неинфекционные болезни в значительной мере предотвратимы. Ключевыми патофизиологическими механизмами развития этих состояний являются ИР, липотоксичность, нарушения в питании, отклонения в микробиоте, генетические факторы, окислительный стресс, апоптоз, аутофагия, фиброгенез. В настоящее время ведутся исследования, направленные на расшифровку новых звеньев патогенеза и создание новых подходов к терапии. Уже сейчас понимание многообразия механизмов позволяет направить усилия в нескольких направлениях и добиваться целей в лечении столь социально и экономически значимых хронических заболеваний.

Литература

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic, 1997 (Электронный ресурс). URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>. Дата обращения: 06.03.2018.
2. Клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. МЗ РФ, Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество бариатрических хирургов. 2016 [Klinicheskie rekomendacii po lecheniyu morbidnogo ozhireniya u vzroslih MZ RF. Rossiyskaya assotsiatsiya endokrinologov, Rossiyskoye obshchestvo bariatricheskikh khirurgov. 2016 (in Russian)] (Электронный ресурс). URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klin_rek_mo_2016.pdf. Дата обращения: 06.03.2018.
3. Eur. Assoc. Study Liver, Eur. Assoc. Study Diabetes, Eur. Assoc. Study Obes. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.
4. Vanni E., Marengo A., Mezzabotta L., Bugianesi E. Systemic complications of nonalcoholic fatty liver disease: when the liver is not an innocent bystander // Semin. Liver Dis. 2015. Vol. 35. P. 236–249.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. С. 36–37 [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchia naseleniya RF v 2016 godu: Gosudarstvennyy doklad. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2017. S. 36–37 (in Russian)].
6. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016. Vol. 64. P. 73–84.
7. Драпкина 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 [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epide miologicheskie osobennosti nealkogolnoy zhirovoy bolezny pecheny v Rossii (rezul'taty otкрытого mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya-nablyudeniya DIREGL 01903) // Ros. J gastroenterol gepatol koloproktol. 2014. T. 24. № 4. S. 32–38 (in Russian)].
8. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания // Тер. Архив. 2001. № 8. С. 69–72 [Ametov A.S., Demidova T.Y., Celikovskaya A.L. Ozhirenie i serdechno-sosudistie zabolovanya // Ter. Arhiv. 2001. № 8. S. 69–72 (in Russian)].
9. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / под ред. акад. РАН, профессора В.Т. Ивашкина. М., 2015. 32 с. [Diagnostika i lechenie nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheny / pod red. akad. RAN, prof. V.T. Ivashkina. M., 2015. 32 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>