

Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с артериальной гипертензией

ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь.

Bobylev Y. M., Vladimirovsky V. E., Katkova A. V.

Non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypertension

Резюме

Цель исследования. Изучить взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных артериальной гипертензией (АГ) с кардиометаболическими факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и влияние НАЖБП на их развитие. Для этого методом случайной выборки выбран 71 пациент с артериальной гипертензией I-III стадией (ВОЗ). Выделено две группы - 37 пациентов с НАЖБП и 34 пациента без НАЖБП преимущественно пожилого и старческого возраста. По результатам исследования можно сделать заключение. Наличие НАЖБП у больных с АГ пожилого и старческого возраста недостаточно для того, чтобы пациенты рассматривались как больные с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Основная причина - это наличие метаболического синдрома (МС) и его компонентов, которые повышают риск ССЗ в исследуемой группе, а не сама НАЖБП. Метаболический синдром по нашему мнению является общим знаменателем, фундаментом для всех факторов риска. Уровень трансаминаз в группе больных с АГ и НАЖБП с возрастом снижается, поэтому использовать АЛТ в качестве суррогата НАЖБП у больных пожилого и старческого возраста неуместно. Уровень трансаминаз у больных со стеатозом и стеатогепатитом не связан с риском сердечно-сосудистых заболеваний. При сочетании АГ и НАЖБП отсутствует связь НАЖБП с ИБС, ФП, ГЛЖ и перенесенным инсультом. Наличие АГ у пациента с НАЖБП и без НАЖБП по нашему мнению нивелирует влияние НАЖБП на риск ССЗ, так как сама АГ является мощным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. По частоте ГЛЖ и по типу ремоделирования ЛЖ различия у больных с НАЖБП и без НАЖБП отсутствуют.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия

Summary

Purpose of research. To study the relationship of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with hypertension (AH) with cardiometabolic risk factors (FR) of cardiovascular disease (CVD) and the effect of NAFLD on their development. 71 patients with stage I-III hypertension were randomly selected for this purpose. Two groups were identified - 37 patients with NAFLD and 34 patients without NAFLD, mainly elderly and senile age. The results of the study can be concluded. The presence of NAFLD in patients with hypertension in the elderly and senile age is not sufficient for patients to be considered as patients with a higher risk of cardiovascular disease. The main reason is the presence of metabolic syndrome and its components, which increase the risk of CVD in the study group, rather than NAFLD itself. Metabolic syndrome, in our opinion, is a common denominator, the Foundation for all risk factors. The level of transaminases in the group of patients with hypertension and NAFLD decreases with age, so it is inappropriate to use ALT as a NAFLD surrogate in elderly and senile patients. The level of transaminases in patients with steatosis and steatohepatitis is not associated with the risk of cardiovascular disease. With the combination of AH and NAFLD there is no connection of NAFLD with ischemic heart disease, AF, LVH and stroke. The presence of hypertension in a patient with NAFLD and without NAFLD, in our opinion, levels the impact of NAFLD on the risk of CVD, as the hypertension itself is a powerful risk factor for cardiovascular disease. There are no differences in the frequency of LVH and in the type of LV remodeling in patients with and without NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, arterial hypertension

Введение

На сегодняшний день НАЖБП привлекает внимание исследователей в связи с тем, что она позиционируется как независимый ФР сердечно-сосудистых заболеваний [1,2]. По данным исследования DIREG_L_01903,

проведенного в России НАЖБП встречается у 27,0% взрослого населения. Наиболее распространенными ФР НАЖБП являются сахарный диабет 2-го типа (СД), дислипидемия и абдоминальное ожирение [3], а основной причиной смерти являются в большей степени ССЗ, чем

исход заболевания печени [2]. Существует и другая точка зрения, в которой утверждается, что выявление НАЖБП не обязательно свидетельствует о высоком риске ССЗ. Наличие НАЖБП свидетельствует, прежде всего, о высоком риске СД 2 типа [4].

Цель исследования. Изучить взаимосвязь НАЖБП у больных артериальной гипертензией с кардиометаболическими ФР сердечно-сосудистых заболеваний и влияние НАЖБП на их развитие.

Материал и методы

Методом случайной выборки выбран 71 пациент с артериальной гипертензией I-III стадией (ВОЗ) в возрасте от 30 до 88 лет. Женщин было 87,3% (32), мужчин – 12,6% (9). Критерии не включения: вирусные гепатиты В и С, аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь, лекарственные поражения печени, ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения (СН) III – IV функционального класса, хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональный класс. В ходе исследования изучались анамнез, уровень артериального давления (АД), анализировались антропометрические данные – рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). Определяли липидный спектр сыворотки крови – общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицериды (ТГ). Определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Референсные интервалы для биохимических показателей крови: ОХС – 3,9-5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,9-1,9 ммоль/л, ХС ЛПНП – < 3,9 ммоль/л, ХС ЛПОНП – < 0,82 ммоль/л, ТГ – 0,1-1,9 ммоль/л, активность АЛТ – 0-42 u/l, активность АСТ – 0-37 u/l. Диагноз МС выставляли согласно критериям Национальной образовательной программе США по холестерину.

Проводили ультразвуковое исследование печени (УЗИ). Диагноз НАЖБП ставился по следующим критериям: увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности, ухудшение визуализации сосудистого рисунка. Для выявления гипертрофии левого желудочка и определения типов ремоделирования проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по стандартной методике на аппарате «Vivid 3 Pro».

Результаты и обсуждение

По результатам исследования выявлено 37 пациентов с НАЖБП – основная группа, средний возраст $65,57 \pm 2,32$ года. При этом 37,8% были пациенты молодого и среднего возраста и 62,2% пожилого и старческого возраста. В контрольную группу вошли 34 пациента без НАЖБП, средний возраст $63,38 \pm 2,32$ года, из них 32,3% были пациента молодого и среднего возраста и 67,7% пожилого и старческого возраста. Таким образом, мы видим, что в основной, так и в контрольной группе преобладали пациенты пожилого и старческого возраста. В основной группе больных выявлено: ИБС СН I-II функ-

ционального класса у 7 пациентов, ФП в различных вариантах у 9, инсульт в анамнезе у 4 и 14 пациентов имели СД 2 типа. В контрольной группе ИБС СН I-II функционального класса у 4, ФП у 11, инсульт в анамнезе у 5 и 5 пациентов имели СД 2 типа.

В исследуемых группах проводили статистический анализ с помощью пакета программ «STATISTICA 7.0» с использованием параметрических и непараметрических критериев. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты и обсуждение. Как видно из табл. 1 у пациентов с АГ и НАЖБП значительно больше исходных клинических и метаболических изменений по сравнению с контрольной группой включая ОТ, ИМТ, более низкую концентрацию ХС ЛПВП и более высокую концентрацию ХС ЛПОНП и ТГ. Повышение уровня трансаминаз остается чаще всего единственным лабораторным феноменом НАЖБП. При исследовании печеночных ферментов превышение референсных величин трансаминаз обнаружено только у 6 (16,2%) больных с НАЖБП, т.е. 88,3% имели нормальный уровень этих ферментов. По литературным данным более чем у 70,0% пациентов уровни печеночных ферментов остаются нормальными [5]. Разделив исследуемые группы на две подгруппы каждую, младше 60 и старше 60 лет мы получили довольно значительное снижение активности трансаминаз как в контрольной группе, так и в основной у пациентов старше 60 лет (табл. 2). При этом в основной группе пациентов выявлена умеренная отрицательная корреляция печеночных ферментов с возрастом АЛТ - $r = -0,3$; $p = 0,04$ и АСТ - $r = -0,3$; $p = 0,02$. Снижение уровня АЛТ с $31,51 \pm 18,34$ до $28,56 \pm 18,86$ U/L, $p < 0,05$, средний возраст пациентов 39,0 лет, при наблюдения за пациентами в течение 6 лет выявили Fan J.G. и соавт. [6]. Мы не смогли доказать ассоциацию уровня печеночных ферментов с риском ССЗ (АЛТ $r = 0,3$; $p = 0,05$, АСТ $r = 0,3$; $p = 0,07$). Таким образом, использовать АЛТ в качестве суррогата НАЖБП, а в литературе есть такое мнение [7] по нашим данным неуместно.

Общая распространенность МС у пациентов с НАЖБП варьирует в зависимости от используемых диагностических критериев. В нашем исследовании распространенность МС по критериям АТР III составила в основной группе 86,4%, в контрольной – 23,5%, ($p < 0,001$) показав очень высокий риск (табл. 3). Проведен анализ взаимосвязи сердечно-сосудистого (СС) риска и компонентов МС. Вариативное частотное распределение метаболических компонентов показало: что на первом месте стоит избыточный вес и ожирение (100%) с высоким СС риском (отношение шансов (ОШ) = 29,21), далее ОТ (97,3%, ОШ = 8,36), затем высокий уровень ТГ (51,3%), оценка риска высокая (ОШ=4,92), далее следует низкий уровень ХС ЛПВП (43,2%), оценка риска остается значительной (ОШ = 2,93) и гипергликемия на тощак (54,0%), оценка риска значительная (ОШ = 2,82).

Неалкогольная жировая болезнь печени взаимно и двусторонне связана с МС и поэтому сочетается с многими ФР с сердечно-сосудистых заболеваний. Метаболический синдром является для НАЖБП и ФР общим знаменателем. По данным Golabi P. и соавт. при наличии одного

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели в исследуемых группах

Показатели	Контрольная группа без НАЖБП (n=34)	Основная группа с НАЖБП (n=37)	P
Возраст, годы	63,38±2,32	65,57±2,32	p=0,508
ОТ, см	87,18±2,40	104,19	p=0,000
ИМТ, кг/м ²	27,03±0,82	35,15±0,88	p=0,000
АДс, мм рт.ст	165,74±5,22	171,19±3,88	p=0,399
АДд, мм рт.ст	91,91±2,51	97,43±2,42	p=0,117
Глюкоза, ммоль/л	6,41±0,46	6,65±0,39	p=0,689
ОХС, ммоль/л	5,70±0,29	5,92±0,20	p=0,535
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,59±0,08	1,30±0,04	p=0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,57±0,26	3,54±0,19	p=0,933
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,61±0,06	0,88±0,07	p=0,004
ТГ, ммоль/л	1,28±0,09	2,17±0,31	p=0,011
АЛТ, у/л	24,39±2,25	26,24±2,24	p=0,562
АСТ, у/л	26,00±1,97	27,27±1,74	p=0,629

Таблица 2. Уровень трансаминаз печени в зависимости от возраста в исследуемых группах

Показатели	моложе 60 лет	старше 60 лет	P
АЛТ у/л (контрольная группа)	32,55±4,79 (n=11)	20,83±1,92 (n=23)	p=0,010
АСТ у/л (контрольная группа)	28,36±3,52	25,04±2,18	p=0,410
АЛТ у/л (основная группа)	30,52±2,57 (n=14)	24,30±2,74 (n=23)	p=0,135
АСТ у/л (основная группа)	32,21±2,41	25,09±1,88	p=0,025

компонента МС риск смертности за 8 лет увеличивается в 1,8 раза. Дальнейшее увеличение компонентов МС связано с еще более низкой выживаемостью пациентов [8].

Относительный риск сопутствующих заболеваний у пациентов с НАЖБП представлен в таблице 4. Из табл. 4 видно, что у пациентов с АГ и НАЖБП риск ССЗ по шкале Фарингейм был в 5,6 раз выше по сравнению с контрольной группой, а по соотношению общего холестерина и ХС ЛПВ в 8,5 раза.

Шанс встретить ожирение среди больных с НАЖБП в 18,3 раз выше, чем среди больных без НАЖБП.

В настоящее время основное внимание уделяется взаимосвязи между НАЖБП и ССЗ. Имеются данные о том, что НАЖБП коррелирует с увеличением распространенности и заболеваемости ИБС. Так у пациентов с НАЖБП был значительно более высокий 10-летний риск

развития ИБС, чем в сопоставимой контрольной группе [9]. Однако в других крупных исследованиях не было найдено доказательств, что НАЖБП достоверно предсказывает риск развития ССЗ [10,11]. В нашем исследовании (табл.4) в основной группе больных отсутствует статистически значимая связь между НАЖБП и ИБС по сравнению с контрольной группой без НАЖБП (ОШ -1,75 при 95% ДИ от 0,46 до 6,60; p=0,518).

Считается так же, что НАЖБП ассоциирована с повышенным риском развития ФП, в первую очередь у больных с СД 2 типа [12]. В нашем исследовании 37,8% пациентов основной группы имели СД 2 типа. Однако статистически значимую связь между НАЖБП и ФП мы не выявили (ОШ – 0,67 при 95% ДИ от 0,23 до 1,90; p=0,598), при этом сама АГ ассоциировалась с различными формами ФП от 62 до 66% [13].

Таблица 3. Распространенность кардиометаболических факторов риска в основной группе

Фактор	ОШ	95,0% ДИ для ОШ	P
Метаболический синдром (АТР III)	20,80	6,07 – 71,26	p=0,000
ОГ, см (>88 ж, >102 м)	8,36	2,73 – 25,44	p=0,000
ИМТ (>25 кг/м ²)	29,21	3,58 – 238,18	p=0,000
ХС ЛПВП, ммоль/л (<1,3ж, <1,0м)	2,93	1,02 – 8,44	p=0,047
ТГ, ммоль/л (≥1,7)	4,92	1,65 – 14,68	p=0,005
Глюкоза, ммоль/л (≥6,1)	2,82	1,05 – 7,53	p=0,054

Таблица 4. Взаимосвязь НАЖБП с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, СД-2 и инсультом

Фактор	ОШ	95,0% ДИ для ОШ	P
Кардиоваскулярный риск, шкала Фраммингем	5,60	1,70 – 18,42	p=0,005
Кардиоваскулярный риск (ХС/ХС ЛПВП>5)	8,50	2,20 – 32,84	p=0,001
Ожирение	18,30	4,66 – 71,91	p=0,0001
ИБС	1,75	0,46 – 6,60	p=0,518
Фибрилляция предсердий	0,67	0,23 – 1,90	p=0,598
Гипертрофия левого желудочка	1,54	0,50 – 4,37	p=0,572
СД 2 тип	3,53	1,11 – 11,25	p=0,034
Инсульт в анамнезе	0,70	0,17 – 2,86	p=0,728

Известно, что АГ приводит к развитию ремоделирования сердца и это, прежде всего, отождествляется с гипертрофией миокарда левого желудочка, которая является независимым фактором риска ССЗ и внезапной смерти [14]. По нашим данным, как в контрольной группе (n=25), так и в основной (n=30), наиболее часто встречалась концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ) в 52,0% и 56,6% случаев соответственно (χ^2 ; p>0,05), при которой наблюдаются наивысшие показатели риска ССЗ и смертности [15]. Остальные типы ремоделирования миокарда левого желудочка: концентрическое ремоделирование (16,0% и 10,0%, χ^2 ; p>0,05) и эксцентрическая гипертрофия (24,0% и 23,3%, χ^2 ; p>0,05) так же встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Таким образом, мы не выявили различий по частоте ГЛЖ (92,0% в контрольной и 90,0% в основной, χ^2 ; p>0,05), а так же и по типам ремоделирования левого желудочка у больных с НАЖБП и без НАЖБП.

В доступной нам литературе мы нашли сообщение, в котором говорится, что НАЖБП ассоциирована с повышенным риском развития инсульта. Подсчитано, что

риск ишемического инсульта у больных НАЖБП в 1,68 раза выше, чем среди населения в целом и связан с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска [16]. Статистически значимую связь между основной и контрольной группой мы также не выявили (ОШ – 0,70 при 95% ДИ от 0,17 до 2,86; p=0,728).

Неалкогольная жировая болезнь печени является предиктором СД 2 типа. В основной группе больных с НАЖБП СД 2 типа наблюдался у 37,8% пациентов, что согласуется с литературными данными. Шанс встретить СД 2 типа среди больных с НАЖБП был в 3,53 раза выше, чем среди больных без НАЖБП.

Распространенность НАЖБП у больных с АГ в нашей выборке (71 пациент) составила 52,1%, что соответствует литературным данным [17]. По данным литературы частота АГ у больных с НАЖБП колеблется от 49,5% до 72,9% [18], а у лиц с ожирением данная патология наблюдается почти у 100%. [19]. В наше исследование были включены в основном лица пожилого и старческого возраста преимущественно со стеатогепатитом. Основными ФР неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) служат соче-

тание нескольких компонентов МС, в частности ожирения, СД 2 типа, АГ, возраст старше 45 лет и отношения АСТ/АЛТ больше 1 [20], что имело место у большинства наших больных. Мы выявили высокий риск ССЗ в группе больных АГ и НАЖБП, в первую очередь за счет МС и его компонентов. Подтвердили значительную связь между НАЖБП и СД 2 типа. Однако мы не смогли выявить связь НАЖБП с ИБС, ГЛЖ, ФП, инсультом.

Существуют возрастные взаимодействия в случае НАЖБП и ССЗ, которые некоторые исследователи недооценивают. Так более высокие значения г-ГТП в пределах нормального диапазона у больных с НАЖБП имеют более сильную связь с ИБС у молодых людей и относительно слабую связь у лиц пожилого возраста [4]. В другой работе при наблюдении за пациентами с НАЖБП в среднем в течение 8,7 лет было показано значительное увеличение смертности от всех причин и смертности от ССЗ, особенно в возрастной группе 45–54 года. В возрастной группе 55–84 года смертность от всех причин и сердечно-сосудистая смертность была выше, чем в более молодой возрастной группе, но связи НАЖБП с более высокой смертностью не выявлено [21]. Авторы делают вывод, что в возрастной группе 45–54 года НАЖБП является независимым ФР сердечно-сосудистой смертности.

Также следует отметить, что на сегодняшний день сама АГ является основным доминирующим ФР ССЗ и в частности ИБС. Таким образом, в нашем исследовании, неалкогольная жировая болезнь печени в сочетании с АГ у лиц пожилого и старческого возраста не ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний на этапах развития стеатоза и стеатогепатита. По данным Domanski J.P. и соавт. среди пациентов с НАСГ не было обнаружено повышенного риска ССЗ по сравнению с больными со стеатозом [22]. Он появляется у больных с НАЖБП на стадии развития выраженного фиброза печени, который является значительным предиктором смертности, главным образом от ССЗ [23].

Выводы

1. Имеются возрастные особенности верификации НАЖБП. Уровень трансаминаз в группе больных с

АГ и НАЖБП с возрастом снижается, поэтому использовать АЛТ в качестве суррогата НАЖБП у больных пожилого и старческого возраста некорректно.

2. По данным нашего исследования наличие НАЖБП у больных с АГ пожилого и старческого возраста недостаточно для того, чтобы пациенты рассматривались как больные с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень трансаминаз у больных пожилого и старческого возраста со стеатозом и стеатогепатитом не связан с риском сердечно-сосудистых заболеваний.

3. В исследуемой выборке пациентов с АГ и НАЖБП, среди которых преобладали лица пожилого и старческого возраста, не выявлено связи между наличием НАЖБП, сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями - ИБС, ФП, и перенесенным инсультом. Группы больных АГ с НАЖБП и без признаков НАЖБП по частоте ГЛЖ и типу ремоделирования ЛЖ также не отличались. Этот исследовательский факт можно объяснить тем, что наличие АГ у пациента с НАЖБП и без НАЖБП по нашему мнению нивелирует влияние НАЖБП на риск ССЗ, так как сама АГ является мощным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, по всей видимости, в данной возрастной группе выраженность провоспалительных и протромбофилических состояний, ассоциированных со стеатогепатитом снижается. Данный факт требует дополнительного изучения. ■

Ю. М. Бобылев, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней №1, **В.Е. Владимирский**, доктор медицинских наук, доцент, кафедра факультетской терапии №1, **А. В. Каткова** кандидат медицинских наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней №1. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь. Автор, ответственный за переписку — Бобылев Ю.М., 614107 г. Пермь, ул. Ким 2. Телефон: - 89504714803, e-mail: – bobylev.1950@mail.ru

Литература:

1. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999; 116:1413–9.
2. Misra Vijay Laxmi, Khashab Mouen, Chalasani Naga. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009; 11:50–5.
2. Дранкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. *РЖГТК*. 2014; 4: 32-8.
3. Ghouri N., Preiss D., Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology*. 2010; 52:1156-61.
4. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res*. 2011;2012:145754. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/145754>
5. Fan J.G., Li F., Cai X.B, Peng Y.D., Ao Q.H. , Gao Y. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22 (7): 1086-91.
6. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World*

- J Gastroenterol.* 2014; 20: 1724–45.
7. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(13):e0214.
 8. Treeprasertsuk S, Shoulder S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. Framingham risk assessment and heart disease for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver*. 2012; 32: 945-50.
 9. Lazo, M., Hernez, R., Bonekamp, S., Kamel, I. R., Brankati, F.L., Guallar, E., Clark, J.M. Non-alcoholic fatty liver diseases and mortality among adult Americans: a prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d6891.
 10. Stepanova M., Younossi Z.M. Independent association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 646-50.
 11. Targr G, Mantovani A, Pichiri I, Rigolon R., Dauris M, Zoppini G, Morani G, Vassanelli S, Bonora E. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increase in the incidence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2013; 125: 301-09.
 12. Nieuwlaet R., Capucci A., Camm A.J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2422–34.
 13. Kannel W. Risk stratification in hypertension : new insights from the Framingham Study // *Am. J. Hyper.* – 2000; 13(pt.2): 3-10.
 14. Krumholz H. M., Larson M., Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995;25: 885-7.
 15. Moshayedi Ч., Ahrabi P, Mapdahu B, Sadigetegad C, Farhudi M. Association between non-alcoholic fatty liver disease and ischemic stroke. // *Iran J Neurol*. 2014;13(3):144-8.
 16. López-Suárez A., Guerrero J.M., Elvira-González J., Beltrán-Robles M., Cañas-Hormigo F, Bascuñana-Quirell A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* // 2011; 23(11):1011-7. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834b8d52.
 17. Wójcik-Cichy K, Koślińska-Berkan E, Piekarska A. The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases. // *Clinical and Experimental Hepatology*. 2018; 4(1):1-6
 18. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34:274–285.
 19. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевание печени и желчевыделительной системы. Перевод с немецкого под общей редакцией В.Т. Ивашкина и А.А. Шентулина. М: «МЕДпресс-информ»; 2009.
 20. Dunn W., Xu R., Wingard D.L. et al. Suspected nonalcoholic fatty disease and mortality risk in a population-based cohort study. // *Am. J. Gastroenterol*. 2008; 103(9): 2263-71. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02034.x.
 22. Domanski J.P., Park S.J. , Harrison S.A . Cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease: does it have histological severity? *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 (5): 427-30. doi: 10.1097/MCG.0b013e31822fb3f7.
 23. Kim D., Kim W.R., Kim H.J., Therneau T.M. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. 2013; 57(4):1357-65.