

# Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России

(Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903)

О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет» им И. М. Сеченова  
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia

(Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903)

O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education  
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Цель исследования.** Оценить распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с определением возрастной динамики распределения, соотношения стадий заболевания и значимости клинических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью к терапевтам поликлиник России.

**Материал и методы.** Первое российское эпидемиологическое исследование-наблюдение DIREG L 01903 по распространенности неалкогольной жировой болезни печени проведено в Российской Федерации в 2007 г. В течение 8 мес в 208 крупных медицинских центрах были обследованы 30 754 пациента (56% женщин, 44% мужчин) в возрасте от 18 до 80 лет, обратившихся за помощью к терапевтам муниципальных поликлиник. Обследование независимо от причины обращения (с субъективными признаками заболевания печени или в отсутствие таковых) включало общеклинические (антропометрические) и лабораторно-инструментальные исследования, такие как определение маркеров гепатитов В и С, печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, липидного спектра крови, уровня глюкозы, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при необходимо-

**Aim of investigation.** To estimate prevalence non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with assessment of age dynamics of distribution, interrelation of stages and value of clinical cardio-vascular markers in patients addressing for medical aid to physicians of polyclinics of Russia.

**Material and methods.** First Russian epidemiologic observational study DIREG L 01903 on prevalence of non-alcoholic fatty liver disease was carried out in the Russian Federation in 2007. Overall 30 754 patients (56% of women, 44% of men) in the age of 18 to 80 years who sought medical attention of municipal polyclinics irrespective of the reference reason (either with subjective symptoms of liver disease or in the absence of those) have been investigated in 208 large medical centers for 8 months. Investigation included general (anthropometrical), laboratory and instrumental investigations, such as assessment of hepatitis B and C markers, liver transaminases, gamma-glutamyltranspeptidase, blood lipid spectrum, glucose level, and abdominal ultrasound investigation, if required — esophagogastroduodenoscopy. In 4–6 wks at the second visit of the patient biochemical tests were repeated or supplemented with tests for alkaline phosphatase, bilirubin, albumin, gamma-globulin, serum iron.

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: drapkina@bk.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1

Drapkina Oksana M — MD, PhD, professor of chair of propedeutics of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: drapkina@bk.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1 bld. 1

сти эзофагогастродуоденоскопию. Через 4–6 нед во время второго визита пациента биохимические тесты повторялись или дополнялись исследованием уровня щелочной фосфатазы, билирубина, альбумина, гамма-глобулина, сывороточного железа.

**Результаты.** Распространенность НАЖБП среди взрослого населения Российской Федерации составила 27%, в том числе 80,3% случаев приходилось на стеатоз печени, 16,8% — на неалкогольный стеатогепатит и 2,9% — на цирроз печени. Частота выявления НАЖБП возрастала к 50 годам. В возрастной группе 50–59 лет распространенность болезни достигала наибольших значений, составляя 31,1% среди всей скрининговой популяции. Была установлена значимость всех исследуемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний ( $p < 0,001$ ). Основными факторами риска, выявленными в популяции больных с НАЖБП, были артериальная гипертензия (69,9%), абдоминальное ожирение (56,2%), гиперхолестеринемия (68,8%).

**Выводы.** Распространенность НАЖБП среди взрослого населения России очень высокая: практически каждый третий пациент, обратившийся за помощью в поликлинику, имеет одну из нозологических форм данной патологии. В качестве ведущих факторов риска развития болезни были определены метаболический синдром и его компоненты, что еще раз подчеркивает значимость взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и НАЖБП. Вследствие этого, разработку тактики ведения и поиск эффективного лечения необходимо проводить одновременно по двум направлениям — в отношении патологии печени и сердца.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, ожирение, неалкогольный стеатогепатит, артериальная гипертензия, дислипидемия.

Сегодня, мы с уверенностью говорим о неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как об отдельном заболевании, патогенетически тесно связанном с инсулинорезистентностью и ожирением [1–3]. Являясь самой распространенной патологией в структуре заболеваний печени, НАЖБП находится в центре внимания не только гастроэнтерологов, но и кардиологов [4].

Такой интерес к проблеме обусловлен существованием тесной ассоциации между наличием НАЖБП и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, что неоднократно было показано в ходе проспективных исследований [5–7]. И это неудивительно, ведь печень в условиях инсулинорезистентности и ожирения становится одновременно и «органом-мишенью», и источником проатерогенных молекул, роль которых в развитии асептического системного воспаления очевидна [1, 8, 9].

Растущий объем результатов исследований, основанных на принципах доказательной медици-

**Results.** The prevalence of NAFLD among adult population of the Russian Federation was 27%, including 80,3% of hepatic steatosis cases, 16,8% — non-alcoholic steatohepatitis and 2,9% — liver cirrhosis. Frequency of NAFLD detection increase by the age of 50. In the age group of 50–59 years the prevalence of disease reached the highest values, making 31,1% among the whole screened population. The impact of all studied risk factors of cardio-vascular diseases ( $p < 0,001$ ) has been found. The major risk factors revealed in NAFLD patients population, were systemic hypertension (69,9%), abdominal obesity (56,2%), hypercholesterolemia (68,8%).

**Conclusions.** Prevalence of NAFLD among adult population of Russia is very high: almost every third patient who was looking for medical attention in polyclinic, has one of NAFLD-related disease entities. Metabolic syndrome and its components have been determined as leading risk factors of this disease, that once again emphasizes significance of interrelation of cardio-vascular diseases and NAFLD. Therefore, development of management approach and search of effective treatment should be carried out in two directions — for liver and cardiac diseases.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, obesity, non-alcoholic steatohepatitis, systemic hypertension, dyslipidemia.

ны, указывает на НАЖБП как на независимый от традиционных фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии [10]. Надо отметить, что и прогноз у пациентов с НАЖБП определяется именно состоянием сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что НАЖБП в своем развитии прогрессирует до *цирроза печени* (ЦП) [11], ведущей причиной смерти этой группы больных являются сердечно-сосудистые заболевания [1, 12, 13].

Актуальность проблемы НАЖБП для медицинского сообщества трудно переоценить. Так, в странах Западной Европы распространенность данной патологии в общей популяции составляет приблизительно 20–30% среди взрослого населения [14]. Причем в группе лиц, страдающих ожирением или *сахарным диабетом* (СД) 2-го типа, уровень распространенности болезни увеличивается до 70–90% [1, 8].

К сожалению, Российская Федерация занимает одно из лидирующих положений относительно смертности от кардиоваскулярных причин [15], в то время как четких эпидемиологических данных

по распространенности НАЖБП в российской популяции до сих пор не получено. Сегодняшний день диктует настоятельную необходимость проведения скрининговой программы по определению эпидемиологических особенностей НАЖБП — ее распространенности в РФ и существующих факторах риска.

Сказанное побудило к планированию и проведению эпидемиологического исследования, целью которого было выяснить истинную распространенность НАЖБП среди взрослого населения России с оценкой соотношения стадий заболевания, уровня заболеваемости в различных возрастных группах и определением факторов риска.

## Материал и методы исследования

На базе 208 клинических центров РФ было выполнено открытое многоцентровое проспективное исследование-наблюдение DIREG L 01903.

Общая продолжительность исследования составила 8 мес (с марта по ноябрь 2007 г.) с включением в анализ 30754 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в муниципальные поликлиники (независимо от причины обращения — с субъективными признаками заболевания печени или в отсутствие таковых). Каждому больному выполнялось полное клинико-инструментальное обследование с целью уточнения характера поражения печени в соответствии с разработанной скрининговой программой, для реализации которой предполагалось проведение двух визитов к терапевту.

Исходный визит подразумевал клинический осмотр с регистрацией жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра (в том числе антропометрических — рост, масса тела, окружность талии), измерение АД, а также ряд лабораторно-инструментальных исследований. Спектр биохимических анализов включал определение уровней билирубина, *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), глюкозы натощак, липидного спектра — *триглицеридов* (ТГ), *холестерина липопротеидов высокой плотности* (ХС ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности. Инструментальные методы обследования ограничивались электрокардиографией и ультразвуковым сканированием гепатобилиарной зоны, поджелудочной железы и селезенки. Полученные в ходе исследования данные фиксировали в специально разработанных анкетах. Во время второго визита через 4–6 нед при необходимости повторялись биохимические тесты или дополнялись исследованием уровня *щелочной фосфатазы* (ЩФ), билирубина, альбумина, гамма-глобулина, сывороточного железа.

Среди обследованных было 44% мужчин и 56% женщин в возрасте от 18 до 80 лет (средний 47,8

года). Возрастная группа 18–29 лет состояла из 5158 (16,8%) пациентов, 30–39 лет — из 5062 (16,5%), 40–49 лет — из 6520 (21,1%), 50–59 лет — из 6469 (21,0%), 60–69 лет — из 3825 (12,4%), 70–80 лет — из 2693 (8,8%).

НАЖБП диагностировали на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторно-инструментального обследования. Также использовался индекс FLI (fatty liver index), разработанный итальянскими исследователями G. Bedogni и соавт. [16] и рассчитываемый по формуле:

$$FLI = (e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) / (1 + e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) \times 100,$$

где ТГ — триглицериды, ИМТ — индекс массы тела, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ — окружность талии.

FLI индекс, равный 30–60, указывал на высокий риск развития НАЖБП. Заключительным методом диагностики болезни служило ультразвуковое сканирование печени.

Дифференциальный диагноз НАСГ и стеатоза печени основывался на определении клинических признаков патологии печени в комбинации с биохимическими признаками (повышение активности АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ). Диагноз ЦП устанавливали на основании данных анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторно-инструментального обследования (с определением объема и скорости кровотока в воротной вене, скорости кровотока в печеночных и селезеночной венах, наличия коллатерального кровообращения). Тяжесть цирроза оценивали по критериям Child–Pugh.

Проводилось также определение признаков алкогольного поражения печени (ранее установленный диагноз или достоверные данные о среднесуточном потреблении алкоголя в «критических» дозах — 40 г этилового спирта для мужчин и 20 г для женщин), а также признаков вирусных и аутоиммунных гепатитов, токсических поражений печени и генетически обусловленных патологий.

Выявление метаболического синдрома проводилось с использованием рекомендаций Международной диабетической ассоциации (2005 г.) [17]:

- абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин более 94 см, у женщин — более 80 см);
- уровень ТГ более 1,7 ммоль/л (150 мг/дл), уровень ХС ЛПВП у мужчин менее 1,0 ммоль/л, у женщин — менее 1,2 ммоль/л;
- уровень АД выше 130 и 85 мм рт. ст.;
- гликемия натощак более 5,6 ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе.

Основанием для выявления у пациента метаболического синдрома служило наличие основного критерия (абдоминального ожирения) и двух других дополнительных критериев.

Таблица 1

## Распространенность НАЖБП, абс. число (%)

Показатель	Общее количество больных (n=30754)	Популяция с НАЖБП (n=8315)
НАЖБП, выявленная в ходе скрининга	8018 (26,1)	8018 (96,4)
НАЖБП, выявленная согласно анамнестическим данным	297 (1,0)	297 (3,6)
Всего ...	8315 (27,0)	8315 (100,0)

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с применением прикладных программ Statistica 6,0 и Statsoft Inc. Для анализа статистической значимости различий количественных показателей, имевших нормальное распределение, использовали *t*-критерий Стьюдента в доверительном интервале более 95%.

## Результаты исследования

В программе приняли участие 17 208/30754 (56%) женщин и 13 209/30754 (44%) мужчин, средний возраст которых составил  $47,8 \pm 16,4$  года. Большинство обследуемых на момент включения в программу имели постоянную работу — 21 116/30754 (68,7%).

Среди всех включенных в анализ пациентов НАЖБП диагностирована у 8315/30754 (27,0%). В популяции лиц, у которых она была выявлена согласно анамнестическим данным, вошло всего 297/8315 (3,6%) человек, или 297/30754 (1%), в ходе активного скрининга обнаружена у 8018/8315 (96,4%) больных (табл. 1).

Стеатоз отмечен у 6680/8315 (80,3%) пациентов, стеатогепатит — у 1398/8315 (16,8%), ЦП — у 237/8315 (2,9%) — рис. 1. В процессе скрининга стеатоз зарегистрирован у 6406/8315 (77,0%) больных, по анамнестическим данным — у 253/8315 (3,0%), стеатогепатит — соответственно у 1375/8315 (16,5%) и у 44/8315 (0,5%).

В группе НАЖБП заболевание на нецирротической стадии наблюдалось у большинства (8078/8315 (97,1%)) пациентов, на цирротической стадии — у 237/8315 (2,9%).

Распространенность НАЖБП в разных возрастных группах была следующей: 18–29 лет — 287 (3,5%), 30–39 лет — 691 (8,3%), 40–49 лет — 1960 (23,6%), 50–59 лет — 2582 (31,1%), 60–69 лет — 1508 (18,1%), 70–80 лет — 1014 (12,2%). Как видим, болезнь в большинстве случаев отмечалась в возрастной группе 50–59 лет (2582/8315 (31,1%) пациента).

Кроме НАЖБП, в популяции вошедших в анализ пациентов чаще других регистрировались *алкогольная болезнь печени* (АБП) или прием алкоголя в опасных дозах (анамнез) — у 1608/30754 (5,2%) больных и вирусный гепатит/вирусоносительство — у 1617/30754

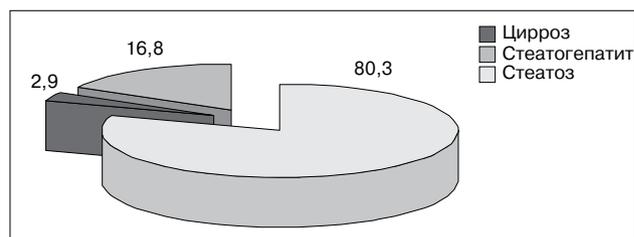


Рис. 1. Структура НАЖБП, %

(5,3%). Примечательно, что НАЖБП в структуре всех выявленных заболеваний печени занимает первое место (рис. 2).

Представляют интерес данные физикального обследования. Ожирение 1-й степени обнаружено у 4827/30754 (15,7%) пациентов, 2-й степени — у 1869/30754 (6,1%) и 3-й степени — у 632/30754 (2,1%). Всего насчитывалось 11 045/30754 (35,9%) пациентов с абдоминальным ожирением — 3075/30754 (10,0%) мужчин и 7970/30754 (25,9%) женщин.

У обследуемых, вошедших в анализ, самыми распространенными факторами риска служили *артериальная гипертензия* (АГ) — 12 864/30754 (41,8%), дислипидемия — 11 573/30754 (37,6%) и абдоминальное ожирение — 11 045/30754 (35,9%).

В популяции пациентов с НАЖБП чаще других отмечались дислипидемия — у 6311/8315 (75,9%), артериальная гипертензия — у 5813/8315 (69,9%)



Рис. 2. Структура заболеваний печени с расчетом процентного соотношения от анализируемой популяции пациентов с патологией печени (n=11608)

Таблица 2

Распространенность факторов риска развития НАЖБП среди населения России,  
абс. число (%)

Заболевание	Популяция с НАЖБП (n=8315)	Всего (n=30754)
Абдоминальное ожирение:	4671 (56,2)	11045 (35,9)
мужчины	1464 (17,6)	3075 (10,0)
женщины	3207 (38,6)	7970 (25,9)
Ожирение:	4508 (54,2)	7328 (23,8)
1-й степени	2750 (33,1)	4827 (15,7)
2-й степени	1324 (15,9)	1869 (6,1)
3-й степени	434 (5,2)	632 (2,1)
Диабет:		
1-го типа	99 (1,2)	154 (0,5)
2-го типа	1922 (23,1)	2755 (9,0)
Гипергликемия	1723 (20,7)	2569 (8,4)
Женщины в возрасте 45–55 лет	1596 (19,2)	4019 (13,1)
Артериальная гипертензия:	5813 (69,9)	12864 (41,8)
1-й степени	1385 (16,7)	3525 (11,5)
2-й степени	3416 (41,1)	7372 (24,0)
3-й степени	714 (8,6)	1297 (4,2)
Заболевания сердечно-сосудистой системы, кроме АГ	2321 (27,9)	5445 (17,7)
Менопауза:	2914 (35,0)	6407 (20,8)
проводится ЗГТ	278 (3,3)	689 (2,2)
ЗГТ не проводится	2636 (31,7)	5718 (18,6)
Дислипидемия	6311 (75,9)	11573 (37,6)
Гипертриглицеридемия	3908 (47,0)	6482 (21,1)
Пониженный уровень ХС ЛПВП	1478 (17,8)	2445 (8,0)
Гиперхолестеринемия	5717 (68,8)	10291 (33,5)
Метаболический синдром	2644 (31,8)	3950 (12,8)

и гиперхолестеринемия у 5717/8315 (68,8%) — табл. 2.

В ходе анализа была установлена статистическая значимость всех анализируемых факторов риска ( $p < 0,001$ ), при этом по каждому фактору доля пациентов с НАЖБП выше, чем без НАЖБП.

### Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенного клинико-эпидемиологического исследования свидетельствуют о высокой распространенности НАЖБП — 27,0% среди взрослого населения Российской Федерации, что приблизительно соответствует уровню выявления этой патологии в западных странах, Японии и США [14, 18, 19].

Надо сказать, что ранее исследований с целью изучения эпидемиологических особенностей НАЖБП у населения различных регионов России не проводилось [20]. Данное эпидемиологическое

исследование — самое крупное в мире. Полученные результаты имеют важное практическое значение для интернистов по ряду причин. Теперь мы знаем ответы на вопросы «кого» и «как» обследовать на предмет выявления НАЖБП. Строго говоря, каждый третий пациент, обратившийся за помощью в учреждение первичного звена здравоохранения, имеет одну из нозологических форм данной патологии.

Следует отметить возрастные особенности распространения заболевания. Наибольшая распространенность НАЖБП была выявлена в группах пациентов от 40 до 70 лет — в среднем около 30%. Однако особенно важным, на наш взгляд, представляется наличие НАЖБП в популяции молодых лиц, что является грозным маркером медико-социального неблагополучия сегодня и даст знать о себе завтра развитием СД 2-го типа и сосудистой патологии [21]. Очевидной становится задача по рациональному подходу к ведению этих пациентов с организацией режима питания и физических

нагрузок, исключением из повседневной жизни курения и других факторов, ухудшающих прогноз [22].

В качестве ведущих факторов риска развития НАЖБП были определены метаболический синдром и его компоненты, что еще раз подчеркивает значимость взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и НАЖБП [23].

В отношении качества диагностики оказалось, что лишь 3,6% (297/8315) случаев болезни в популяции больных НАЖБП было выявлено по данным анамнеза. Это говорит о НАЖБП как о «болезни-невидимке», методами распознавания которой должен владеть каждый практикующий врач [20, 24].

Разумеется, очень много остается и вопросов. Так, к ограничениям подобных исследований можно отнести отсутствие проведения пункционной биопсии печени в качестве метода диагностики степени фиброза и цирроза. Поскольку в настоящей работе диагноз ЦП базировался только на обнаружении синдромов печеночно-клеточного дефицита и портальной гипертензии, выполнение пункционной биопсии позволило бы изменить пропорцию выявленных пациентов с циррозом в сторону ее увеличения.

Кроме этого, вызывает сомнение частота объективного установления АБП в отсутствие оценки уровня асиалированного трансферрина и освидетельствования пациентов наркологами или психиатрами.

## Выводы

Проведенное открытое, многоцентровое проспективное исследование-наблюдение показало,

что распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся к терапевтам поликлиник, составляет 27,0%, при этом лишь 2,9% пациентов имели заболевание на цирротической стадии, у 80,3% был отмечен стеатоз, у 16,8% — стеатогепатит.

Чаще всего НАЖБП выявлялась в следующих возрастных группах: 50–59 лет — 2582/8315 (31,1%) пациента, 40–49 лет — 1960/8315 (23,6%), 60–69 лет — 1508/8315 (18,1%).

Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП были: дислипидемия — 75,9% пациентов, артериальная гипертензия — 69,9% и гиперхолестеринемия — 68,8%.

Подводя итог, важно подчеркнуть необходимость пристального внимания к пациенту с НАЖБП вследствие высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [23]. Мы не знаем, по какому пути будет развиваться история болезни у каждого конкретного больного с ожирением. Возможна реализация накопления жира в абдоминальной области, печени, эпи- и перикардальном пространствах и т. д. [25]. Однако ясно понимаем, что обнаруженное гормонально-активное депо жировой ткани в любом органе приводит к формированию «порочных кругов» развития сердечно-сосудистых заболеваний.

На сегодняшний день, когда неинфекционная эпидемия ожирения захлестнула весь мир, очевидным становится факт: тактика ведения и поиск эффективного лечения у данной группы лиц необходимо проводить одновременно по двум направлениям — в отношении патологии печени и сердца.

## Список литературы

1. *Tommy Pacana, Michael Fuchs.* The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16:599-613.
2. *Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т.* Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Рос мед вести* 2010; 2:72-8.
2. *Drapkina O.M., Gatsolayeva D.S., Ivashkin V.T.* Non-alcoholic fatty liver disease as a component of metabolic syndrome. *Ros med vesti* 2010; 2:72-8.
3. *Moller D.E., Filler JS.* Insulin resistance: mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med* 2005; 325:938-48.
4. *Matteoni C., Younossi Z.M., Gramlich T.* Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical pathological severity. *Gastroenterology* 2009; 116:1413-19.
5. *Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13:1579-84.
6. *Haring R., Wallaschofski H., Nauck M., Dörr M., Baumeister S.E., Völzke H.* Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl-transpeptidase levels. *Hepatology* 2009; 50:1403-11.
7. *Lazo M., Hernaez R., Bonekamp S., et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343:d6891.
8. *Giovanni Targher, Christopher P. Day.* Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341-50.
9. *Драпкина О.М., Чапаркина С.О.* Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия. *Рос мед вести* 2007; 12(3):67-75.
9. *Drapkina O.M., Chaparkina C.O.* Interrelation of metabolic syndrome, amicrobic inflammation and endothelial dysfunction. *Ros med vesti* 2007; 12(3):67-75.
10. *Kotronen A., Yki-Järvinen H.* Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:27-38.
11. *Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J., et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113-21.
12. *Dunn W., Xu R., Wingard D.L., et al.* Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2263-71.
13. *Mensah G.A., Mokdad A.H., Ford E., et al.* Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin* 2004; 22:485-504.

14. *Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H.* Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-19.
15. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 7<sup>th</sup> ed. Saunders, 2011; 8-12.
16. *Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al.* The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis *BMC Gastroenterol* 2006; 6:33.
17. *Lorenzo C., Williams K., Hunt K.J., et al.* The National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:8-13.
18. *Browning J.S., Szczepaniak L.S., Dobbings L.S., et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40 (7):1387-95.
19. *Nomura H., Kashiwagi S., Hayashi J., et al.* Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa Japan. *Jap J Med* 1998; 27(1):142-9.
20. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему. *Лечащий врач* 2010; 5(5):57-61.
20. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Non-alcoholic fatty liver disease - modern concept of the issue. *Lechaschy vrach* 2010; 5(5):57-61.
21. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени. *Врач* 2010; 3:30-3.
21. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Diabetes mellitus as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Vrach* 2010; 3:30-3.
22. *Bedogni G., Miglioli L., Massutti F., et al.* Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos Study. *Hepatology* 2007; 46(6):1387-91.
23. *Picardi A., Vespasiani-Gentilucci U.* Association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a first message should pass. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3036-8.
24. *Kotronen A., Yki-Järvinen H.* Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:27-38.
25. *Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М.* Эпикардальный жир и неалкогольная жировая болезнь печени. *Сердце: журн для практикующих врачей* 2012; 4.
25. *Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М.* Epicardial fat and non-alcoholic fatty liver disease. *Serdtshe: journal for general practitioners* 2012; 4.