

16. *Shilova, M.V.* Epidemicheskaya obstanovka po tuberkulezu v Rossiiskoi Federacii k nachalu 2009 g. / M.V. Shilova // Problemy tuberkuleza. — 2010. — № 5. — S.14—21.
17. Towards universal access to diagnosis and treatment

of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011. — WHO/HTM/TB/2011.3. — 119 p. — URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501330_eng.pdf

© З.М. Галеева, И.А. Гималетдинова, Н.Б. Амиров, 2014

УДК 616.36-003.826-085

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И АТЕРОГЕННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ. КАКИЕ ПРОБЛЕМЫ ВОЗНИКАЮТ У КАРДИОЛОГА?

ЗАРИНА МУНИРОВНА ГАЛЕЕВА, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, тел. 8-917-253-65-23, e-mail: zarina26@bk.ru

ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА ГИМАЛЕТДИНОВА, врач отделения гастроэнтерологии Клинического госпиталя ФКУЗ МСЧ МВД России по Республике Татарстан

НАИЛЬ БАГАУВИЧ АМИРОВ, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, e-mail: namirov@mail.ru

Реферат. В статье рассматриваются вопросы современного представления о неалкогольной жировой болезни печени как компонента метаболического синдрома, а также опыт изучения гиполипидемического эффекта гепатопротекторного препарата урсодезоксиголевой кислоты (УДХК) «Урсодез» (производитель ЗАО «Северная звезда», Россия) в качестве монотерапии и в комбинации со статинами. *Материал и методы.* На базе гастроэнтерологического отделения Клинического госпиталя ФКУЗ МСЧ МВД России по Республике Татарстан было проведено клиническое исследование гиполипидемической эффективности монотерапии препаратом УДХК «Урсодез» и комбинированной терапии статинов с препаратом «Урсодез». В исследование включены 45 пациентов с метаболическим синдромом и признаками НАЖБП по данным ультразвукового исследования. Пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 15$ чел.) получали статины (симвастатин) в стандартной дозировке 20 мг/сут (из этой группы были исключены больные со стеатогепатитом в активной стадии или повышением активности трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы). Во 2-ю группу вошли пациенты с повышенным уровнем трансаминаз более чем в 3 раза и имеющие противопоказания к назначению статинов, они получали урсодез в суточной дозе 10 мг/кг в течение 3 мес. В 3-ю группу были отнесены пациенты с атерогенной дислипидемией, с синдромом цитолиза, принимавшие статины в дозе 10 мг в сут в сочетании с урсодезом 10 мг/кг в сут. *Результаты.* В 1-й группе пациентов, получавших статины, общий холестерин снизился на 1,4% через 1 мес, на 2,9% через 2 мес и на 5,8% к концу 3-го мес лечения; ЛПНП снизились на 2,1—6,4%, к концу 3-го мес — на 17%; триглицериды снизились через 3 мес на 10,5%, коэффициент атерогенности снизился на 14, 25, 38% соответственно. ЛПВП повысились на 37,5% к концу 3-го мес. В группе больных, принимающих урсодез, процент снижения триглицеридов и ЛПНП оказался ниже, чем в группе пациентов, принимающих статины. Повышение ЛПВП в обеих группах сопоставимо. У пациентов 3-й группы отмечалось более значимое снижение общего холестерина, холестерина ЛПНП, ТГ, коэффициента атерогенности, повышение холестерина ЛПВП по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию статинами или урсодезом.

Ключевые слова: атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени, трансаминазы, гиперхолестеринемия, урсодезоксиголевая кислота, статины.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA. WHAT PROBLEMS CARDIOLOGIST?

ZARINA M. GALEEVA, IRINA A. GIMALETDINOVA, NAIL B. AMIROV, Kazan, Russia

Abstract. The article examines the modern concepts of non-alcoholic fatty liver disease as a component of metabolic syndrome, as well as the experience of studying lipid-lowering effect of the drug ursodeoxycholic acid (drug «Ursodez» manufacturer JSC «Northern Star», Russia) as monotherapy and in combination with statins. *Materials and Methods.* On the basis of clinical gastroenterology department of the hospital FKUZ NFM Russian Ministry of Internal Affairs in the Republic of Tatarstan was a clinical study, the effectiveness of combination therapy with a statin drug and ursodeoxycholic acid («Ursodez» manufacturer JSC «Northern Star», Russia) and monotherapy with ursodeoxycholic acid («Ursodez» manufacturer JSC «Northern Star», Russia), including 45 patients with metabolic syndrome and signs of NAFLD by ultrasound. Patients were divided into 3 groups. Patients of Group 1 ($n = 15$) received a standard dose of a statin 20 mg/day (from this group of patients was excluded from the active stage to steatohepatitis or increase of transaminases more than 3 times the upper limit of normal). The second group consisted of patients with elevated transaminases more than 3 times and have contraindications to statins, they received ursodez a daily dose of 10 mg / kg for 3 months. The third group of patients were classified with atherogenic dyslipidemia, syndrome cytolysis taking statins in doses of 10 mg per day in combination with ursodezom 10 mg/kg per day. *Results.* In one group of patients treated with statins, total cholesterol decreased by 1,4% in a month, by 2,9% in 2 months and 5,8% by the end of the third month of treatment, LDL cholesterol decreased by 2,1—6,4% by the end of the third month on 17%, triglycerides decreased after 3 months to 10,5 %, the ratio decreased by atherogenic 14, 25, 38%, respectively. HDL cholesterol increased by 37,5% by the end of the third month. In the group of patients receiving ursodez percentage reduction of triglycerides and LDL cholesterol was lower than in patients taking statins. Increasing HDL in both groups comparable In the third group of patients had greater significant reduction in total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, atherogenic factor, increase HDL cholesterol compared to patients receiving monotherapy with statins or Ursodez.

Key words: atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease, transaminase, hypercholesterolemia, ursodeoxycholic acid, statins.

Атеросклероз — одна из важнейших медико-социальных проблем современности, являющаяся причиной заболеваемости и смертности населения развитых стран мира. Общеизвестны факторы риска развития атеросклероза, среди которых особого внимания заслуживают модифицируемые: ожирение, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, СД II типа. Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования, начиная с публикации исследования Фрамингема, доказали прямую зависимость между уровнем содержания общего холестерина в плазме крови и риском развития холестеринассоциированных заболеваний. Основная причина атеросклероза — отложение холестерина в сосудах, связанного с липопротеинами плазмы крови, особенно с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), а также с так называемыми остаточными липопротеинами [1, 20, 21].

Нарушения липидного обмена [дислипидемия (ДЛП)] вызывают значительные патологические расстройства различных звеньев гомеостаза, что приводит к поражению жизненно важных органов и тканей. Проанализировав имеющиеся нарушения при ДЛП, В.С. Савельев (1998) предложил объединить возникающий при этом симптомокомплекс в единый липидный дистресс-синдром (ЛДС). В зависимости от пораженного «органа-мишени», ЛДС проявляется тем или иным конкретным заболеванием: хронической ишемией сердца, головного мозга, нижних конечностей, органов пищеварения, липогенным панкреатитом, холестерозом желчного пузыря или жировой болезнью печени [2].

Особый интерес представляет оценка функционального состояния печени с позиций «пускового» фактора дислипидемии. Печень вследствие многообразия выполняемых ею функций собственно и определяет тяжесть дислипидемии и ее типа и при определенных условиях становится основным «органом-мишенью», запуская каскад всех дисметаболических нарушений. При ДЛП и атеросклерозе клетками-мишенями являются, прежде всего, клетки печени — гепатоциты, купферовские клетки, эндотелиоциты, а также эндотелиальная выстилка сосудов, изменения в которых развиваются параллельно, постепенно прогрессируют, ведут к формированию хронического гепатита, а также к типичному повреждению сосудистой стенки атеросклеротическим процессом [3].

Согласно данным литературы, основные функциональные изменения, возникающие в печени при дислипидемии, соответствуют явлениям жирового гепатоза или неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Работами последних лет было доказано, что НАЖБП, как правило, приводит к развитию атерогенной дислипидемии. У 50% больных сердечно-сосудистыми заболеваниями выявляется НАЖБП, в связи с чем экспертами ВОЗ она признана шестым критерием метаболического синдрома и одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно Фрамингемскому исследованию, PROCAM, ATP III риск возникновения патологии системы кровообращения в течение 10 лет достоверно выше у больных с НАЖБП по сравнению со здоровыми. Также показано, что среди больных с СД II типа частота кардиоваскулярных, цереброваскулярных и атеросклеротических поражений сосудов, а также диабетической нефропатии и ретинопатии значительно выше у больных с сопутствующей

НАЖБП. Это обуславливает растущий интерес к данному заболеванию [4, 5].

По последним данным, распространенность НАЖБП в Западной Европе составляет 20—30%, в странах Азии — 15%. В России до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НАЖБП. В 2007 г. было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование (наблюдение DIREG_L_01903), позволившее получить информацию об эпидемиологии заболевания в России. В результате проведенного исследования НАЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3%, стеатоз — у 79,9%, стеатогепатит — у 17,1%. В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась в 15% случаев, от 48 лет — в 37,4% [6, 8, 11].

Печень, как и сердечно-сосудистая система, принимает активное участие в развитии метаболического синдрома (МС), в частности атерогенной дислипидемии. Развитие НАЖБП при МС обусловлено единым патогенезом, основные роли в котором играют висцеральное (абдоминальное) ожирение и инсулинорезистентность (ИР). Известно, что абдоминальная жировая ткань активно секретирует множество различных медиаторов, в том числе свободных жирных кислот (СЖК), туморнекротизирующий фактор α (TNF- α), фактор роста b1 (TGF b1), резистин, адипонектин, лептин, интерлейкин 6 и др. Кроме того, висцеральная жировая ткань высокочувствительна к липолитическому действию катехоламинов и обладает низкой чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина. В отличие от подкожной жировой ткани висцеральная жировая ткань лучше иннервируется и кровоснабжается. Из висцеральной жировой ткани СЖК поступают непосредственно в воротную вену, а их избыток блокирует связывание инсулина гепатоцитами, что приводит к развитию ИР на уровне печени. Получены данные, что риск развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у больных МС зависит от степени ИР. Кроме того, выявлена взаимосвязь между выраженностью стеатоза печени и ИР миокарда. Количество жировой ткани печени также коррелировало с миокардиальной перфузией, которая зависит от функционирования коронарных артерий [7, 9, 13].

В настоящее время нет единого подхода и общепринятой схемы лечения НАЖБП. Конечно, на первом месте стоит снижение массы тела, изменение образа жизни и лечение каждого из компонентов МС. Доказано, что лечение дислипидемии приводит к улучшению гистологической картины печени и к улучшению биохимических показателей (трансаминазы) сыворотки крови у больных НАЖБП. Однако мнения об эффекте статинов при НАЖБП неоднозначны. В пилотном исследовании показан положительный эффект аторвастатина на стеатоз и фиброз печени при НАСГ и незначительный эффект урсодеооксиголевой кислоты (УДХК). Однако многие авторы приводят клинические наблюдения, когда увеличение дозы статина ведет к прогрессированию НАЖБП, что, в свою очередь, является одной из причин увеличения атерогенной дислипидемии и развития НАСГ. Печень является органом-мишенью для статинов, так как гепатоциты — главное место биосинтеза холестерина, продукции липопротеинов и катаболизма липопротеинов низкой плотности. В печени все статины, за исключением правастатина, биотрансформируются системой микросомальных цитохром CYP P450. Вероятно, именно поэтому на фоне терапии статинами

в отдельных случаях прогрессируют стеатоз, фиброз печени, развивается острая печеночная недостаточность. Такой «замкнутый круг» обуславливает низкую эффективность стандартной терапии статинами, а сохраняющийся высокий сердечно-сосудистый риск обуславливает необходимость увеличения дозы статина. Последнее чревато развитием лекарственного гепатита с 3-кратным и более повышением АЛТ и АСТ в сыворотке крови (примерно у 1% больных). В целом считается установленным, что статины могут вызывать дозозависимое отклонение печеночных тестов с 3-кратным превышением верхней границы нормы трансаминаз при использовании высоких доз. Хотя побочные эффекты статинов повышаются с ростом доз, точная корреляция между дозой статинов и печеночными осложнениями не определена. Механизмы повреждения печени при фармакотерапии статинами сложные: обычно развивается цитолиз, значительно реже развивается холестаз, иногда встречается смешанный вариант (цитолиз в сочетании с холестазами). Известно, что повышение трансаминаз выше трех норм служит противопоказанием к назначению статинов. В связи с указанным побочным действием статинов возникает необходимость проведения более безопасной гиполипидемической терапии.

В целом необходимо отметить, что, несмотря на большое количество фундаментальных открытий в области липидологии и гепатологии, многие аспекты лечения и профилактики липидассоциированных заболеваний печени нуждаются в дальнейшем изучении и теоретическом обосновании [12, 14, 16].

Возникает вопрос: как же снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов с НАЖБП? В последнее время появилось довольно много работ, наглядно демонстрирующих преимущество совместного назначения статинов и препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

УДХК является уникальным лекарственным средством, применяемым при многих заболеваниях печени и обладающим гипохолестериновым эффектом. Кроме гипохолестеринового эффекта УДХК обладает целым рядом свойств: антиоксидантным, противовоспалительным, цитопротективным, антихолестатическим, иммуномодулирующим и т.д. Достоверно установлено, что УДХК увеличивает растворимость холестерина в желчи, защищает поврежденные холангиоциты от токсического действия гидрофобных желчных кислот, стимулирует билиарную секрецию и метаболизм желчных кислот, угнетает апоптоз гепатоцитов (Ивашкин В.Т., 2001; Лейшнер У., 2001; Lazardis K., 2001; Raumgartner G., 2008). Эффективность УДХК в лечении неалкогольного стеатогепатита убедительно доказана в исследованиях, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины. В данной статье также представлен наш собственный опыт ведения пациентов с МС и НАЖБП.

Материал и методы. На базе гастроэнтерологического отделения Клинического госпиталя ФКУЗ МСЧ МВД России по Республике Татарстан было проведено клиническое исследование эффективности комбинированной терапии статинов с препаратом УДХК (препарат «Урсодез®», производитель ЗАО «Северная звезда», Россия) и монотерапии препаратом «Урсодез®», включающее 45 пациентов с метаболическим синдромом и признаками НАЖБП по данным ультразвукового исследования. Возраст пациентов составил от 30 до 81 года, средний возраст 55,5 лет. Мужчины соста-

вили 78,1%, женщины — 21,9%. Всем больным были проведены общий анализ крови и мочи, осуществлен серологический скрининг вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HCV), уровень глюкозы натощак, оценивался сердечно-сосудистый риск, показатели липидного спектра (ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, коэффициент атерогенности), функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, уровень общего билирубина и его фракций). Инструментальное обследование включало УЗИ органов брюшной полости до начала лечения и в динамике через каждые 4 нед. Данные показатели оценивали до лечения и на фоне проводимой липидоснижающей терапии в течение 12 нед терапии с интервалом каждые 4 нед. Эффективность терапии оценивали, сравнивая среднюю концентрацию маркеров цитолиза, липидов, липопротеинов при помощи стандартных статистических методов.

Пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты 1-й группы ($n=15$) получали статины в стандартной дозировке 20 мг/сут (из этой группы были исключены больные со стеатогепатитом в активной стадии или повышением активности трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы).

Во 2-ю группу вошли пациенты с повышенным уровнем трансаминаз более чем в 3 раза и имеющие противопоказания к назначению статинов, они получали урсодез в суточной дозе 10 мг/кг в течение 3 мес.

В 3-ю группу были отнесены пациенты с атерогенной дислипидемией, с синдромом цитолиза, принимавшие статины в дозе 10 мг в сут в сочетании с урсодезом 10 мг/кг в сут.

Критериями, полностью исключающими участие в исследовании, были гиперчувствительность к статинам в анамнезе; беременность или лактация; острые состояния (инфекция, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства) в течение последних 3 мес от начала исследования, алкогольная болезнь печени; одновременный прием некоторых препаратов (эритромицин, варфарин, кетоконазол), положительные тесты на HBsAg, анти-HCV, цирроз любой этиологии, заболевания скелетной мускулатуры, прием БАДов, гепатотоксичных лекарственных препаратов.

Всем пациентам было рекомендовано соблюдение диеты с ограничением жиров до 25—30% от общей энергетической ценности пищи и уменьшение употребления продуктов с высоким содержанием холестерина, расширение двигательного режима.

Цель исследования — изучить гиполипидемический эффект препарата урсодезоксихолевой кислоты «Урсодез®» в качестве монотерапии и в комбинации со статинами.

Характеристика препарата: субстанция УДХК произведена в Италии компанией «АВС Фармацойтичи». Готовая форма произведена в России ЗАО «Северная звезда» в 2009 г. Урсодез биоэквивалентен препарату урсофальк «Д-р Фальк Фарма ГмбХ», Германия (биоэквивалентность доказана по изучению динамики концентраций УДХК в плазме крови добровольцев после приема препаратов «Урсодез®» и «Урсофальк®», фармакокинетики препаратов «Урсодез®» и «Урсофальк®», относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов «Урсодез®» и «Урсофальк®») (таблица).

Результаты и их обсуждение. Как видно из таблицы, в 1-й группе пациентов, получавших статины, общий холестерин снизился на 1,4% через 1 мес, на 2,9% — через 2 мес и на 5,8% — к концу 3-го мес лечения;

Динамика показателей липидного профиля по результатам исследования

Показатель	Статины (n=15)				Урсодез (n=15)				Урсодез+статины (n=15)			
	До лечения	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 3 мес	До лечения	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 3 мес	До лечения	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 3 мес
Общий холестерин	6,5	6,4 ↓1,4%	6,3 ↓2,9%	5,9 ↓5,8%	7,0	6,9 ↓1,4%	6,8 ↓2,8%	6,6 ↓4,3%	6,9	6,7 ↓2,9%	6,5 ↓5,8%	6,2 ↓10%
Лipoproteиды высокой плотности (более 1,0 ммоль/л)	0,8	0,9 ↑12,5%	1,0 ↑25%	1,1 ↑37,5%	0,8	0,9 ↑12,5%	1,1 ↑37,5%	1,1 ↑37,5%	0,9	1,1 ↑22,2%	1,2 ↑33,3%	1,3 ↑44,4%
Лipoproteиды низкой плотности (менее 3,0 ммоль/л)	4,7	4,6 ↓2,1%	4,4 ↓6,4%	3,9 ↓17%	5,3	5,1 ↓3,8%	4,8 ↓9,4%	4,6 ↓13,2%	5,0	4,7 ↓6%	4,4 ↓12%	4,1 ↓18%
Триглицериды (менее 1,7 ммоль/л)	1,9	1,8 ↓5,3%	1,76 ↓5,3%	1,7 ↓10,5%	1,8	1,8 —	1,7 ↓5,5%	1,7 ↓5,5%	1,9	1,8 ↓5,3%	1,7 ↓10,5%	1,6 ↓15,8%
Коэффициент атерогенности	7,1	6,1 ↓14%	5,3 ↓25%	4,4 ↓38%	7,7	6,6 ↓14,3%	5,1 ↓33,7%	5,0 ↓35%	6,6	5,0 ↓24,2%	4,4 ↓33,3%	3,8 ↓42,2%

ЛПНП снизились на 2,1—6,4%, а к концу 3-го мес — на 17%; триглицериды снизились через 3 мес на 10,5%, коэффициент атерогенности снизился на 14, 25, 38% соответственно. ЛПВП повысились на 37,5% к концу 3-го мес.

Во 2-й группе больных, принимающих урсодез, процент снижения триглицеридов и ЛПНП оказался ниже, чем в группе пациентов, принимающих статины. Повышение ЛПВП в обеих группах сопоставимо.

У пациентов 3-й группы, отмечалось более значимое снижение общего холестерина, холестерина ЛПНП, ТГ, коэффициента атерогенности, повышение холестерина ЛПВП по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию статинами или урсодезом.

Также следует отметить, что у всех пациентов 2-й и 3-й групп нормализовались показатели трансаминаз.

Выводы:

1. Наши результаты свидетельствуют об эффективности и целесообразности совместного приема статинов (в дозе 10 мг/сут) и УДХК (Урсодез® 10 мг/кг/сут).

2. Комплексная терапия (статины+УДХК) в течение 3 мес более эффективна в достижении целевого уровня холестерина ЛПНП, триглицеридов и холестерина ЛПВП в сыворотке крови по сравнению с монотерапией статинами.

3. УДХК (Урсодез®) оказывает потенцирующее гиполлипидемическое, гепатопротективное действия, приводящие к нормализации липидного спектра, функциональных проб печени у больных с метаболическим синдромом.

4. Пациентам высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений с НАСГ следует рекомендовать лечение статинами в сочетании с препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Таким образом, вопрос о потенциальной гепатотоксичности статинов является очень важным на современном этапе, а назначение последних с урсодезоксихолевой кислотой (Урсодез®) расширяет круг пациентов, которым необходимо применение статинов. Думается, что в недалеком будущем концепция о «сотрудничестве» УДХК и статинов найдет подтверждение в многочисленных экспериментальных и мультицентровых клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амиров, Н.Б.* Исследование эффективности аторвастатина для коррекции дислипидемии / Н.Б. Амиров, С.Н. Орехова // Вестник современной клинической медицины. — 2008. — Т. I, вып. 1. — С.42—44.
2. *Драпкина, О.М.* Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Д.С. Гацולהва, В.Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. — 2010.
3. *Драпкина, О.М.* Статины и печень: тупик или новые горизонты? / О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова // Российский медицинский журнал. — 2009.
4. *Звенигородская, Л.А.* Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов / Л.А. Звенигородская, Н.В. Мельникова // Гастроэнтерология. — 2009. — Приложение к журналу Consilium Medicum.
5. *Звенигородская, Л.А.* Стафиновый гепатит / Л.А. Звенигородская, Л.Б. Лазебник, Е.А. Черкашова, Л.И. Ефремов // Трудный пациент. — 2009.
6. *Клименко, Е.Д.* Роль дислипидемии в генезе хронического гепатита / Е.Д. Клименко, О.М. Поздняков // БЭМ. — 1992. — Т. 114, № 10. — С.473—438.
7. *Клименко, Е.Д.* Гиперлипидогенная микроангиопатия в генезе органной патологии и патогенетические подходы к ее коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Д. Клименко. — М., 1994.
8. *Корнеева, О.Н.* Урсодезоксихолевая кислота и статины в лечении метаболического синдрома / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина // Российские медицинские вести. — 2007. — № 3.
9. *Корнеева, О.Н.* Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2005. — № 4.
10. *Полунина, Т.Е.* Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2009. — № 1.
11. *Bellentani, S.* Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, G. Bedogni // Dig Dis. — 2010.
12. *Dunn, W.* Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study / W. Dunn, R. Xu, D.L. Wingard [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2008.
13. *Gastaldelli, A.* Fatty Liver Is Associated with Insulin Resistance, Risk of Coronary Heart Disease, and Early Atherosclerosis in a Large European Population / A. Gastaldelli, M. Kozakova, K. Hojlund // Hepatology. — 2009.

14. *Georgescu, E.F.* Therapeutic options is non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study / E.F. Georgescu, M. Georgescu // *J. Gastrointest Liver Dis.* — 2007. — Vol. 16(1). — P.39—46.
15. *Kiyici, M.* Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis / M. Kiyici, M. Gulen, S. Gurel [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17(12). — P.713—718.
16. *Loria, P.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question / P. Loria, A. Lonardo, S. Bellentani [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* — 2007.
17. *Schwimmer, J.* Fatty liver as a determinant of atherosclerosis / J. Schwimmer, R. Deutsch, C. Behling, J. Lavine // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 42. — P.610A.
18. *Solis Herruzo, J.A.* Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction / J.A. Solis Herruzo, R.I. Garcia, M. Perez Carreras, M.T. Munoz Yague // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2006. — Vol. 98, № 11.
19. *Targher, G.* Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease // G. Targher, G. Arcaro // *Atherosclerosis.* — 2007.
20. *Toledo, G.S.F.* Influence of Hepatic Steatosis (Fatty Liver) on Severity and Composition of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes / G.S.F. Toledo, D.A. Sniderman, E.D. Kelley // *Diabetes Care.* — 2006. — № 29.
21. *Targher, G.* Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al.] // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29.
22. *Targer, G.* Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / G. Targer, P.D. Day, E.N. Bonora // *Engl. J. Med.* — 2010.
7. *Klimenko, E.D.* Giperlipoproteidogennaya mikroangiopatiya v geneze organnoi patologii i patogeneticheskie podhody k ee korrekcii: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / E.D. Klimenko. — M., 1994.
8. *Korneeva, O.N.* Ursodezoksiholevaya kislota i statiny v lechenii metabolicheskogo sindroma / O.N. Korneeva, O.M. Drapkina // *Rossiiskie medicinskie vesti.* — 2007. — № 3.
9. *Korneeva, O.N.* Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni kak proyavlenie metabolicheskogo sindroma / O.N. Korneeva, O.M. Drapkina, A.O. Bueverov, V.T. Ivashkin // *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* — 2005. — № 4.
10. *Polunina, T.E.* Nealkogol'nyi steatoz pecheni v praktike internista / T.E. Polunina, I.V. Maev // *Effektivnaya farmakoterapiya v gastroenterologii.* — 2009. — № 1.
11. *Bellentani, S.* Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, G. Bedogni // *Dig Dis.* — 2010.
12. *Dunn, W.* Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study / W. Dunn, R. Xu, D.L. Wingard [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008.
13. *Gastaldelli, A.* Fatty Liver Is Associated with Insulin Resistance, Risk of Coronary Heart Disease, and Early Atherosclerosis in a Large European Population // A. Gastaldelli, M. Kozakova, K. Hojlund // *Hepatology.* — 2009.
14. *Georgescu, E.F.* Therapeutic options is non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study / E.F. Georgescu, M. Georgescu // *J. Gastrointest Liver Dis.* — 2007. — Vol. 16(1). — P.39—46.
15. *Kiyici, M.* Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis / M. Kiyici, M. Gulen, S. Gurel [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17(12). — P.713—718.
16. *Loria, P.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question / P. Loria, A. Lonardo, S. Bellentani [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* — 2007.
17. *Schwimmer, J.* Fatty liver as a determinant of atherosclerosis / J. Schwimmer, R. Deutsch, C. Behling, J. Lavine // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 42. — P.610A.
18. *Solis Herruzo, J.A.* Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction / J.A. Solis Herruzo, R.I. Garcia, M. Perez Carreras, M.T. Munoz Yague // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2006. — Vol. 98, № 11.
19. *Targher, G.* Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease // G. Targher, G. Arcaro // *Atherosclerosis.* — 2007.
20. *Toledo, G.S.F.* Influence of Hepatic Steatosis (Fatty Liver) on Severity and Composition of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes / G.S.F. Toledo, D.A. Sniderman, E.D. Kelley // *Diabetes Care.* — 2006. — № 29.
21. *Targher, G.* Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al.] // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29.
22. *Targer, G.* Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / G. Targer, P.D. Day, E.N. Bonora // *Engl. J. Med.* — 2010.

REFERENCES

1. *Amirov, N.B.* Issledovanie effektivnosti atorvastatina dlya korrekcii dislipidemii / N.B. Amirov, S.N. Orehova // *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny.* — 2008. — T. I, vyp. 1. — S.42—44.
2. *Drapkina, O.M.* Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma / O.M. Drapkina, D.S. Gacolaeva, V.T. Ivashkin // *Rossiiskie medicinskie vesti.* — 2010.
3. *Drapkina, O.M.* Statiny i pechen': tupik ili novye gorizonty? / O.M. Drapkina, Yu.V. Dubolazova // *Rossiiskii medicinskii zhurnal.* — 2009.
4. *Zvenigorodskaya, L.A.* Gipolipidemicheskaya terapiya u bol'nyh s nealkogol'noi zhirovoy bolezni'yu pecheni: mesto gepatoprotektorov / L.A. Zvenigorodskaya, N.V. Mel'nikova // *Gastroenterologiya.* — 2009. — Prilozhenie k zhurnalu Consillium Medicum.
5. *Zvenigorodskaya, L.A.* Statinovygi gepatit / L.A. Zvenigorodskaya, L.B. Lazebnik, E.A. Cherkashova, L.I. Efremov // *Trudnyi pacient.* — 2009.
6. *Klimenko, E.D.* Rol' dislipoproteidemii v geneze hronicheskogo gepatita / E.D. Klimenko, O.M. Pozdnyakov // *BEBM.* — 1992. — T. 114, № 10. — S.473—438.