

**ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА
В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ**

Д.Ю. Сердюков

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,

г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6

E-mail: serdukovdu@yandex.ru

Резюме. Цель: Разработать алгоритм по ранней диагностике атеросклеротических изменений на примере бассейна сонных артерий в категории молодых мужчин.

Материал и методы: в клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии было проведено углубленное обследование 437 молодых мужчин. Пациенты после оценки толщины комплекса интима-медиа сонных артерий были разделены на 2 группы: I – 62 мужчины с признаками начального атеросклероза; II – 375 мужчин без изменений сосудистой стенки. Всем обследованным выполнялась оценка липидного, углеводного обменов и функциональных показателей печени.

Результаты: У пациентов с начальным атеросклерозом был выявлен ряд характерных особенностей: высокая частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, гиподинамия), дислипидемия и дисгликемия, а также жировая дистрофия печени. По результатам исследования предложены прогностическая модель (возраст, наличие нарушений липидного и углеводного обменов и уровень аланиновой аминотрансферазы) и схема обследования для мужчин старше 35 лет по раннему выявлению признаков атеросклероза.

Закключение: Дебют атеросклероза в молодом возрасте ассоциирован с сочетанным влиянием сердечно-сосудистой патологии, жировой дистрофии печени и метаболическими нарушениями, которые реализуются через механизмы эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности.

Ключевые слова: начальный атеросклероз, дислипидемия, ранняя постпрандиальная гипергликемия, мужчины молодого возраста, ультразвуковое исследование сонных артерий, комплекс интима-медиа.

PRECLINICAL SCREENING OF ATHEROSCLEROSIS IN YOUNG AGE

D.Yu. Serdyukov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Summary. Objective: to develop an algorithm for the early detection of atherosclerotic changes for example carotid arteries in the category of young men.

Material and methods: at Department of Hospital Therapy Military Medical Academy was examined of 437 men. After an evaluation of intima-media complex thickness of the carotid arteries patients have been divided into 2 groups: 1st – 62 men with signs of initial atherosclerosis; 2nd – 375 men without changes of the vascular wall. All of the examined patients have been evaluated lipid, carbohydrate metabolism and functional indicators of liver.

Results: The patients with initial atherosclerosis has identified a number of characteristics: high frequency of cardiovascular risk factors (arterial hypertension, abdominal obesity, physical inactivity), dyslipidemia and dysglycemia, as well as fatty liver. As result of the study have been proposed a mathematical prediction model of atherosclerosis from young men (age, the presence of violations of lipid and carbohydrate metabolism, and level of alanin aminotransferase) and survey scheme for men over 35 years for early detection of signs of atherosclerosis.

Conclusion: debut of atherosclerosis in young age is associated with the combined influence of cardiovascular disease, fatty liver and metabolic disorders, which are implemented through the mechanisms of endothelial dysfunction and insulinoreistance.

Key words: initial atherosclerosis, dyslipidemia, early post-load hyperglycemia, young age men, ultrasound carotid examination, intima-media complex.

Введение. Благодаря достижениям современной профилактической медицины отмечается относительная стабилизация смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. В то же время в Российской Федерации этот показатель в 2-3 раза превышает данные европейских исследователей и составляет 618,9 (среди мужчин) и 614,2 (среди женщин) на 100000 населения, что соответствует категории стран с очень высоким сердечно-сосудистым риском [1]. Ежегодно на лечение осложнений этих заболеваний, включая высокотехнологические методы, и кардиореабилитацию из бюджетов различных уровней выделяются значительные денежные средства. С учетом последствий демографической политики 90-х гг. и увеличения доли пожилого населения прогнозируется дальнейшее увеличение финансовых затрат в этой сфере, что может

служить ограничивающим фактором устойчивого экономического развития нашей страны. В связи с этим профилактика и ранняя диагностика поражения различных артериальных бассейнов являются одной из приоритетных задач кардиологии и могут существенно отсрочить развитие клинических симптомов, тем самым улучшив качество жизни пациентов.

Ультразвуковая визуализация общих сонных артерий (ОСА) позволяет оценить структуру сосудистой стенки, наличие и протяженность атеросклеротических бляшек, а также характер регионального кровотока [2, 3]. Основными преимуществами метода являются относительно низкая стоимость, неинвазивность и возможность многократного исследования, хорошая воспроизводимость и корреляция с поражением коронарного русла. При оценке толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) верхней границей считают его значение 0,9 мм (с поправкой на возрастные нормативы); величина от 0,9 до 1,5 мм – утолщение ТИМ; атеросклеротическая бляшка – локальное увеличение ТИМ более 1,5 мм [2]. Выявленная зависимость между ТИМ и развитием сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) позволяет использовать эту методику в качестве скрининга при риске заболеваний, обусловленных атеросклерозом [4]. Ультразвуковое исследование эндотелия ОСА значительно повышает чувствительность алгоритмов SCORE и FRAMINGHAM у пациентов с низким и умеренным риском, позволяя вовремя начать профилактические мероприятия [5].

Представляет практический интерес оценка структурного и функционального состояния печени у пациентов с нарушениями углеводного и липидного обменов, являющихся факторами риска атеросклероза. Доказана ассоциация неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с метаболическим синдромом (МС), коронарным и церебральным атеросклерозом, а также сахарным диабетом (СД) 2 типа [6, 7]. Установлено, что уровень глюкозы плазмы более 8,6 ммоль/л через 1 час от начала стандартного глюкозотолерантного теста (ГТТ) может указывать на наличие скрытой дисфункции β -клеток островков Лангерганса и инсулинорезистентности, что влечет за собой повышение риска развития СД 2 типа, асимптомного поражения органов-мишеней и кардиоваскулярных заболеваний [6]. В связи с этим совместная оценка маркеров, характеризующих состояние метаболических процессов и функциональную активность печени, позволит повысить эффективность диагностики атеросклероза на его ранних стадиях.

Цель исследования: Разработать алгоритм по ранней диагностике атеросклеротических изменений на примере бассейна сонных артерий в категории молодых мужчин.

Материал и методы. В клинике госпитальной терапии ВМедА имени С.М. Кирова в рамках плановой диспансеризации были обследованы 437 мужчин в возрасте 30-45 лет (средний возраст $37,5 \pm 3,8$ лет). При ультразвуковой оценке сонных артерий использовались Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике 2017 г. [2] и критерии NASCET [3]. В исследование не включались пациенты с клиническими проявлениями заболеваний, обусловленными атеросклерозом; значимыми нарушениями сердечного ритма; вторичными артериальными гипертензиями (АГ) и дислипидемиями (ДЛП); с перенесенными ассоциированными клиническими состояниями; гемодинамически значимыми пороками сердца и крупных сосудов; ожирением IV степени и СД 2 типа; вирусными заболеваниями и циррозом печени; употребляющие алкоголь в гепатотоксических дозах; с положительным результатом ишемического стресс-теста.

Все пациенты были разделены на 2 группы: I – 62 мужчины с признаками начального атеросклероза; II – 375 мужчин без изменений сосудистой стенки ОСА. У обследованных оценивались жалобы, объективный статус (включая антропометрию – расчет индекса массы тела и измерение окружности талии); проводилось биохимическое исследование крови (общий холестерин и липопротеиды низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП), высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГЛ), коэффициент атерогенности (КА), аполипопротеиды A1, B и их соотношение (апо A1, апо B, апо B/апо A1), аспарагиновая (АСТ) и аланиновая аминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин, щелочная фосфатаза). Для определения начальных нарушений углеводного обмена выполнялся ГТТ с оценкой гликемии натощак, через 1 и 2 часа нагрузочной пробы. Выполнялось ультразвуковое исследование сердца, сонных артерий, органов желудочно-кишечного тракта. Все обследуемые давали информированное согласие. Клиническое исследование было одобрено этическим комитетом ВМедА (протокол № 169 от 22.12.2015 г.) и выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 For Windows. Оценка соответствия распределения количественных признаков нормальному закону распределения или близкому к нему осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты представлялись

показателями среднего значения признака (М) и его 95% доверительного интервала (ДИ). При сравнении количественных показателей в группах использовался параметрический t-критерий Стьюдента. Связь между качественными признаками оценивалась с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. Для разработки математических моделей использовались дисперсионный, дискриминантный анализ, метод бинарной логистической регрессии.

Результаты. Средний возраст обследуемых мужчин I группы (с начальным атеросклерозом) составил 40,4 [39,6-41,3] лет, во II группе – 37,2 [36,9-37,6] лет ($p<0,001$). При выполнении ультразвуковой оценки ТИМ ОСА в у пациентов с начальным атеросклерозом величина этого показателя составила 1,25 [1,14-1,36] мм, во II – 0,65 [0,64-0,66] мм соответственно ($p<0,001$). Большинство обследуемых выборки по данным медицинской документации были практически здоровы и не предъявляли жалоб, связанных с сердечно-сосудистой патологией. АГ и абдоминальное ожирение были наиболее распространенными факторами риска заболеваний, обусловленных атеросклерозом: у 64 % обследованных I группы и 32% - во II ($\chi^2=23,9$; $p<0,001$) и у 42 vs 25% соответственно ($\chi^2=7,9$; $p=0,004$). Курение и недостаточное употребление в пищу сырых фруктов и овощей в обеих группах встречались со сходными частотами ($p>0,05$). Гиподинамия была более характерна для пациентов I группы: 41 vs 25% ($\chi^2=7,7$; $p=0,02$) (рис. 1). Отягощенный анамнез в I и II группах по сердечно-сосудистым заболеваниям был выявлен у 39 и 31% пациентов без значимых внутригрупповых отличий ($p>0,05$), по СД 2 типа – у 25 и 13% соответственно ($\chi^2=5,5$; $p=0,02$). Распространенность симптомов нервно-эмоциональной неустойчивости и стресса в группах оказалась примерно одинакова ($p>0,05$).

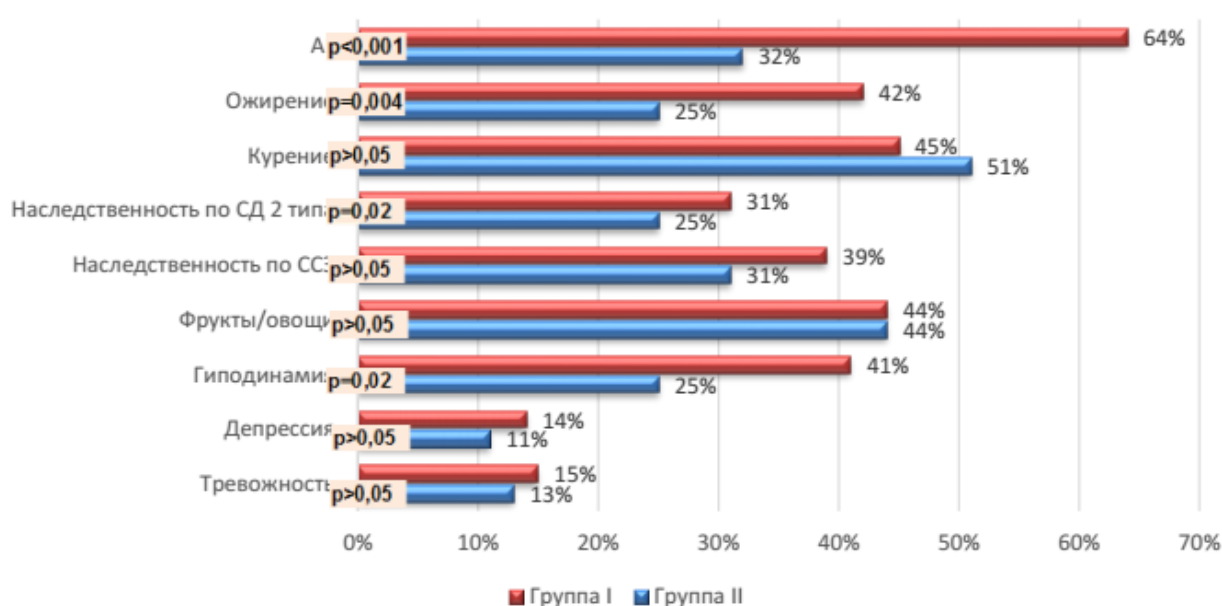


Рис. 1. Клинико-anamнестические особенности пациентов исследуемой выборки

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистая система, р – уровень значимости отличий.

Были исследованы особенности липидного и углеводного обменов в указанных группах (табл. 1). У пациентов I группы отмечалась гиперхолестеринемия и высокие/погранично высокие значения атерогенных фракций холестерина при нормальной концентрации белково-переносчиков липидов в обеих группах ($p>0,05$). В целом в выборке повышение холестерина в диапазоне 5,2-5,5 ммоль/л определялось, начиная с возраста 37-39 лет. Также одним из характерных отличий мужчин с доклиническим атеросклерозом являлась ранняя постпрандиальная гипергликемия на фоне нормальных значений глюкозы натощак и через 2 часа после ГТТ, что косвенно указывало на латентную дисфункцию β -клеток поджелудочной железы.

Таблица 1

Особенности липидного и углеводного обмена в группах, М [95 ДИ%]

Показатель	I группа (n=62)	II группа (n=375)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 [5,4–6,2]	5,0 [4,8–5,1]	<0,001
ЛПОНП, ммоль/л	1,2 [0,9-1,5]	0,75 [0,6-0,9]	0,002
ЛПНП, ммоль/л	3,9 [3,3-4,4]	3,2 [3,0-3,5]	0,02
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2-1,6]	1,6 [1,5-1,8]	>0,05
ТГЛ, ммоль/л	2,1 [1,7-2,5]	1,5 [1,3-1,7]	0,008
Коэффициент атерогенности	4,2 [3,3-5,2]	2,9 [2,5-3,3]	0,004
апоА1, г/л	1,4 [1,1-1,6]	1,5 [1,4-1,6]	>0,05
апоВ, г/л	1,3 [1,1-1,5]	1,1 [1,0-1,2]	>0,05
апоВ/апоА1	1,0 [0,7-1,3]	0,8 [0,7-0,9]	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [5,0-5,5]	5,2 [5,0-5,2]	>0,05
Глюкоза через 1 час ГТТ, ммоль/л	9,4 [8,5-10,2]	8,2 [7,8-8,7]	0,01
Глюкоза через 2 часа ГТТ, ммоль/л	5,8 [5,3-6,3]	5,7 [5,5-6,0]	>0,05

Примечание: ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГЛ – триглицериды, апоА1 (В) – уровень аполипопротеина А1 (В) и их соотношение, ГТТ – глюкозотолерантный тест, р - уровень значимости отличий.

Нарушения липидного спектра (рис. 2) были диагностированы у 56% мужчин I группы и 33,5% пациентов II группы ($\chi^2=10$; $p<0,001$). В I группе наиболее частым видом ДЛП оказался II В тип по Фредериксону – 30% vs 15% во II группе ($\chi^2=3,5$; $p=0,01$); II А – у 24 и 12% пациентов соответственно, норма – у 39 и 70% обследованных ($p<0,001$). Частота

диагностированного предиабета и ранней постпрандиальной гипергликемии в I и во II группах составила 44 и 26% ($\chi^2=3,8$; $p=0,05$) и 64 и 43% ($\chi^2=4,7$; $p=0,03$) соответственно. Сочетанные нарушения углеводного и липидного обменов в виде ДЛП и предиабета у мужчин с начальным атеросклерозом выявлялись в 27% случаев и у 14% обследуемых II группы ($\chi^2=3,8$; $p=0,06$); ДЛП совместно с ранней постпрандиальной гипергликемией были определены у 50 и 20% мужчин ($\chi^2=11,5$; $p<0,001$) соответственно. Частота МС, связывающего воедино АГ, ожирение и нарушения липидно-углеводного метаболизма, в I группе составила 49% vs 17% при отсутствии атеросклероза ($\chi^2=30$; $p<0,001$).

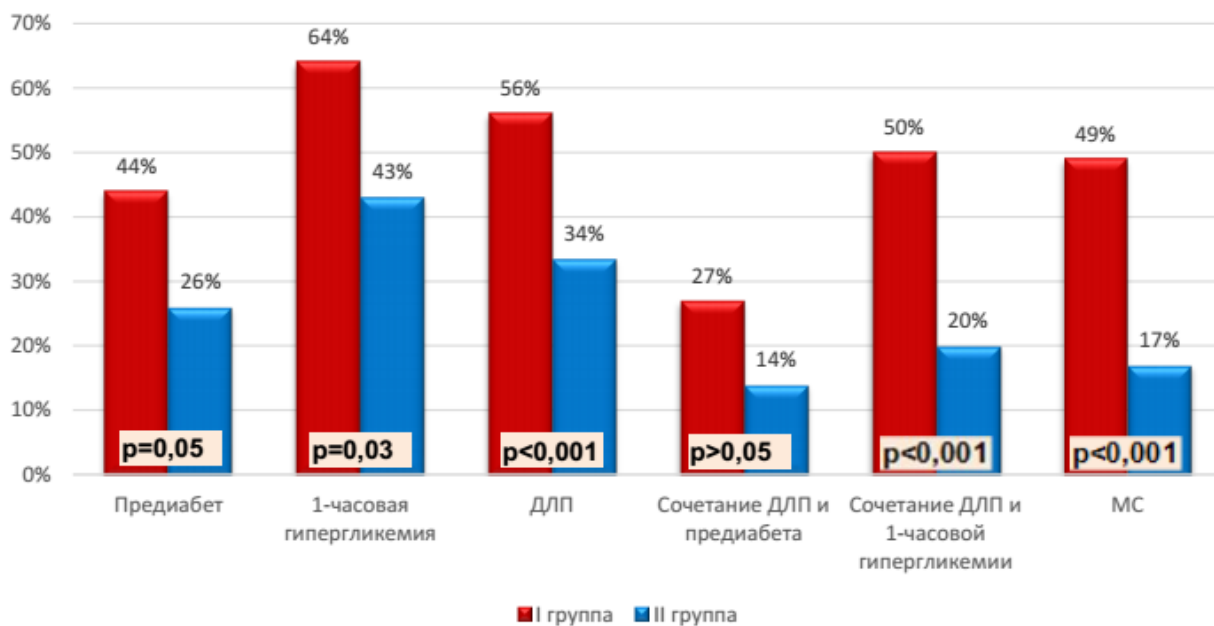


Рис. 2. Частота метаболических нарушений в группах пациентов

Примечание: ДЛП – дислипидемия, МС – метаболический синдром, p – уровень значимости отличий.

По результатам эхокардиографии в целом у обследованных мужчин обеих групп определялась нормальная геометрия камер и удовлетворительные параметры систолической и диастолической функции. При ультразвуковой оценке печени в у 67% мужчин I группы и 37% пациентов II группы определялся жировой гепатоз ($\chi^2=18,6$; $p<0,001$) соответственно. На фоне начального атеросклероза у мужчин определялись погранично высокие показатели АЛТ, щелочной фосфатазы и ГГТП (табл. 2), что в сочетании с ультразвуковыми признаками жировой дистрофии свидетельствовало о большей частоте НАЖБП в этой группе.

Таблица 2

Параметры функционального состояния печени в группах (М [95 CI%])

Показатель	I группа (n=164)	II группа (n=422)	p
Общий билирубин, мкмоль/л	14,4 [12,4-16,3]	13,0 [11,8-14,1]	>0,05

АЛТ, Ед/л	48,0 [32,0-63,7]	32,0 [29,0-35,0]	<0,001
АСТ, Ед/л	33,4 [25,5-41,3]	26,0 [24,3-27,7]	0,004
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	102,0 [77,6-126,3]	88,7 [77,8-100,0]	0,05
ГГТП, ммоль/л	99,0 [31,0-167,0]	53,6 [40,9-66,3]	0,02

Примечание: АЛТ – аланин аминотрансфераза, АСТ – аспартат аминотрансфераза, ГГТП – гаммаглутамилтрансфераза, р - уровень значимости отличий.

Прогнозирование развития начального атеросклероза

По результатам дискриминантного анализа в прогностическую модель вошли такие признаки, как возраст, сочетание гиперхолестеринемии и 1-часовой гипергликемии и АЛТ. Полученная модель была статистически достоверна (критерий $F(4)=22,6$; $p<0,001$). С учетом дихотомического характера признака-отклика (наличие или отсутствие атеросклеротических изменений сонных артерий) при выборе математико-статистического метода моделирования вероятности субклинического атеросклероза предпочтение было отдано в пользу метода логистического регрессионного анализа. Количественные признаки «уровень общего холестерина» и «значение 1-часовой гликемии» были преобразованы в бинарный качественный – наличие или отсутствие ДЛП в сочетании с 1-часовой гипергликемией. «Возраст» и «уровень АЛТ» были включены в модель без преобразований в количественном виде (табл. 3).

Таблица 3

Признаки, включенные в прогностическую модель

Наименование признаков	Уровни признаков	Код признаков	Коэфф. (В)	Уровень значимости, р	Odds ratio
Сочетание ДЛП и 1-часовой гипергликемии	нет – 0, да – 1	X1	1,2	0,001	3,3
Возраст	количественный	X2	0,1	0,015	1,1
Уровень АЛТ	количественный	X3	0,1	0,001	1,1
Константа			-5,4	0,002	

Полученная итоговая модель имела следующий вид:

$$y = \exp(X1 \times 1,2 + X2 \times 0,1 + X3 \times 0,1 - 5,4) / (1 + \exp(X1 \times 1,2 + X2 \times 0,1 + X3 \times 0,1 - 5,4)) \quad (1)$$

Подставляя в уравнение значения признаков, выявленных у конкретного больного, рассчитывается «у» – вероятность возникновения атеросклеротических изменений эндотелия сонных артерий. Если рассчитанное значение «у» равно или больше 0,5, то данного обследуемого следует отнести в группу пациентов с субклиническим атеросклерозом. Если же рассчитанное значение «у» меньше 0,5, то следует полагать отсутствие начального атеросклероза на момент определения. Классификационная способность модели определялась по данным обучающей выборки и составила 81,5%.

Более высокую прогностическую способность модель демонстрировала в отношении обследуемых с низкой вероятностью субклинических атеросклеротических изменений сонных артерий (86,9% совпадений), более низкую – у пациентов с наличием атеросклероза ОСА (72,2% совпадений).

По результатам анализа клинических, биохимических и инструментальных данных представлен диагностический алгоритм определения риска атеросклероза у мужчин старше 35 лет (рис. 3)

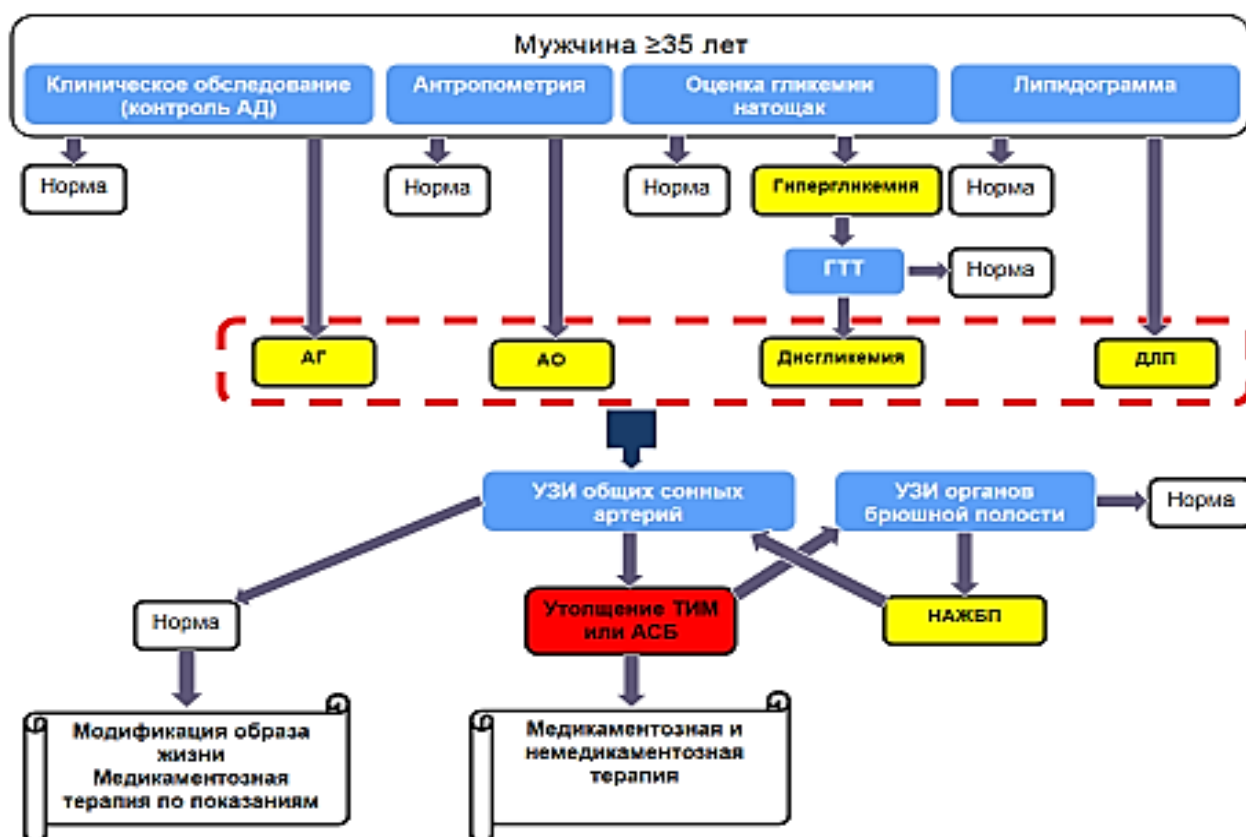


Рис. 3. Схема обследования мужчин старше 35 лет для определения у них риска атеросклероза

Примечание: АД – артериальное давление, ГТТ – глюкозотолерантный тест, АГ – артериальная гипертензия, АО – абдоминальное ожирение, ДЛП – дислипидемия, УЗИ – ультразвуковое исследование, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, красным пунктиром выделены компоненты метаболического синдрома.

Обсуждение. В представленном исследовании продемонстрированы возможности ранней диагностики атеросклероза у молодых мужчин с помощью методик, доступных как на амбулаторно-поликлиническом, так и на госпитальном этапах. Распространенность начальных изменений эндотелия сонных артерий у пациентов-мужчин до 45 лет составила

14%. Данная категория обследуемых имела ряд клинико-анамнестических особенностей, связанных с высокой частотой таких факторов сердечно-сосудистого риска, как АГ, ожирение, гиподинамия. У этих пациентов достоверно чаще диагностировалась ДЛП, дисгликемия, лабораторные и инструментальные признаки жировой дистрофии печени. Представленные данные в целом соответствуют результатам популяционных исследований ЭССЕ-РФ и DIREG 2 [8, 9]. Так, распространенность гиперхолестеринемии среди мужчин и женщин до 70 лет в России в целом по регионам составляет 58,4% (в нашем исследовании - 56% на начальных стадиях атеросклероза); АГ определяется у каждого третьего россиянина (64% при изменениях ОСА); избыточная масса тела у 26,6 % мужчин 35-44 лет (у 42% мужчин с атеросклеротическим ремоделированием эндотелия). Показано, что выявление 1-часовой постпрандиальной гипергликемии или предиабета в 1,5 раза увеличивает риск развития жировой дистрофии печени в сочетании с повышением маркеров печеночного цитолиза и холестаза [10], что также было подтверждено результатами представленной научной работы. Следует признать, что дебют атеросклероза в молодом возрасте ассоциирован с сочетанным влиянием сердечно-сосудистой патологии (АГ), жировой дистрофии печени и метаболическими нарушениями (ДЛП, дисгликемия), которые реализуются через механизмы эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности. Данный факт может свидетельствовать о раннем биологическом старении, как о причине метаболического дисбаланса и сосудистого ремоделирования.

В Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике [2] ультразвуковое исследование ОСА не определено в качестве скринингового метода для диагностики атеросклероза, однако следует учесть крайне высокое бремя атеросклеротических заболеваний в Российской Федерации. В связи с этим предложенный диагностический алгоритм, включающий в себя определение общего холестерина, 1-часовой гликемии и АЛТ у мужчин старше 35 лет, позволит проводить стратификацию групп риска, нуждающихся в более тщательном дообследовании (оценке ТИМ ОСА) и лечебных мероприятиях, что должно повысить эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Оправдано включение в расширенный скрининг ультразвукового исследования печени у пациентов с алиментарным ожирением в связи с высокой ассоциацией данного заболевания с атеросклерозом и СД 2 типа [11, 12].

Выводы

1. У мужчин молодого возраста с начальным атеросклерозом наиболее значимыми модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска являются нарушения гемодинамики, алиментарного статуса и физической активности, что необходимо учитывать при проведении немедикаментозной и медикаментозной терапии, направленной на профилактику этого заболевания.

2. Предложенный алгоритм, включающий оценку возраста, нарушений углеводного и липидного обменов, а также уровень аланиновой трансаминазы, позволяет с высокой надежностью (81,5%) и достоверностью прогнозировать вероятность развития атеросклероза у мужчин молодого возраста и может успешно применяться врачами амбулаторно-поликлинического и госпитального звена.

Конфликт интересов. Автор не заявляет о конфликте интересов.

Литература

1. Демографический ежегодник России. 2017. Стат. сб. Росстат. М.;2017:264.
2. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. М.; 2017:288.
3. Von Reutern G-M, Goertler M-W, Bornstein NM et al. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke*. 2012;43:916–21.
4. Rosvall M, Janzona L, Berglund G et al. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis*. 2005;179 (2):325–31.
5. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017:459.
6. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M et al. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired β -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98(5):2100–5.
7. Häring H-U. Novel phenotypes of prediabetes? *Diabetologia*. 2016;59:1806–18.
8. Муромцева ГА, Концевая АВ, Константинов ВО и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11.
9. Ивашкин В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;6:1–41.
10. Kitade H Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients*. 2017;9:2–13.
11. Farcaş AD, Vonica CL, Golea AC Nonalcoholic fatty liver disease, bulb carotid intima-media thickness and obesity phenotypes: results of a prospective observational study. *Med. Ultrason*. 2017;19(3):265–271.
12. Patil R, Sood GK Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J. Gastrointest. Pathophysiol*. 2017;8(2):51–58.