

## Особенности сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Л.М. Мосина, В.В. Столярова, М.В. Есина, Ю.В. Титойкина, Д.М. Коробков

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка особенностей variability сердечного ритма (BCP) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Материалы и методы.** В исследование включены 103 пациента. Все пациенты разделены на три группы. Первая группа – 34 здоровых пациента; вторая группа – 34 пациента с диагнозом «ишемическая болезнь сердца (ИБС); стенокардия напряжения II–III функционального класса»; третья группа – 35 пациентов с диагнозом НАЖБП и сахарный диабет 2-го типа (СД2). Всем проведено измерение окружности живота, определение индекса массы тела, оценивались значения аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов (ТГ), глюкозы и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), ультразвуковое исследование печени и суточное мониторирование электрокардиограммы с определением BCP. Оценивали BCP с помощью статистического анализа: avNN, ms; pNN 50%; SDNNidх, ms; SDNN, ms; SDNNidх, ms; RMSSD, ms. Оценивались характеристики BCP: VLF, LF, HF, LF/HF.

**Результаты.** По сравнению с первой группой повышение уровня ХС у пациентов во второй группе отмечалось на 38,8%, в третьей группе – на 43,7%, ТГ – на 34,6 и 41,95%. У пациентов с НАЖБП + СД2 SDNN и SDNNidх снижались по сравнению с показателями здоровых пациентов на 15% ( $p<0,05$ ) и 14,7% ( $p<0,05$ ) соответственно. Выявлена тенденция к симпатовагальному смещению баланса LF/HF в группе НАЖБП + СД2 в сторону симпатoadреналовых влияний по сравнению с группой здоровых и пациентов с ИБС на 34 и 40% ( $p<0,1$ ).

**Заключение.** У пациентов с НАЖБП и СД2 выявлено снижение общей BCP, что свидетельствует об увеличении у них риска внезапной сердечной смерти. Снижение BCP при НАЖБП и СД2 может являться предиктором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

*Ключевые слова:* неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистый риск.

*Для цитирования:* Мосина Л.М., Столярова В.В., Есина М.В. и др. Особенности сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (12): 16–20. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000163

## Peculiarities of heart risk in patients with non-alcoholic fatial liver disease

L.M. Mosina, V.V. Stolyarova, M.V. Esina, Yu.V. Titojkina, D.M. Korobkov

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

**Aim.** The purpose of the study is to assess the characteristics of heart risk variability in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Materials and methods.** The study included 103 patients. All patients were divided into three groups. The first group is 34 healthy patients. The second group – 34 patients with a diagnosis of coronary artery disease; exertional angina II–III FC. The third group – 35 patients diagnosed with NAFLD and type 2 diabetes. An assessment of abdominal circumference, body mass index, ALT, AST, ХС, HDL, LDL, TG, glucose and the level of glycated hemoglobin (HbA1c), liver ultrasound and daily ECG monitoring with the determination of HRV were evaluated. Evaluated HRV using statistical analysis: avNN, ms; pNN 50%; SDNNidх, ms; SDNN, ms; SDNNidх, ms; RMSSD, ms. HRV characteristics were evaluated: VLF, LF, HF, LF/HF.

**Results.** Compared with the first group, the increase in cholesterol in patients in the second group was noted by 38.8%, in the third group – by 43.7%, TG – by 34.6 and 41.95%. In patients with NAFLD + DM of the second type, SDNN and SDNNidх decreased in comparison with the healthy patients by 15% ( $p<0.05$ ) and 14.7% ( $p<0.05$ ), respectively. A tendency towards sympatovagal displacement of the LF/HF balance in the group NAFLD + type 2 diabetes towards sympatoadrenal effects compared with the group of healthy and IHD patients by 34 and 40% ( $p<0.1$ ) was revealed.

**Conclusion.** Patients with NAFLD and diabetes of the second type showed a decrease in total HRV, which indicates an increase in their risk of sudden cardiac death. Reduction of HRV in NAFLD and diabetes of the second type can be a predictor of the development and progression of cardiovascular diseases.

*Keywords:* non-alcoholic fatty liver disease, heart risk.

*For citation:* Mosina L.M., Stolyarova V.V., Esina M.V., et al. Peculiarities of heart risk in patients with non-alcoholic fatial liver disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (12): 16–20. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000163

АГ – артериальная гипертензия  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
BCP – variability сердечного ритма  
ВСС – внезапная сердечная смерть  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

СД2 – сахарный диабет 2-го типа  
ТГ – триглицериды  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ХС – холестерин  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭКГ – электрокардиография  
HbA1c – гликированный гемоглобин

## Введение

Более трех десятилетий назад J. Ludwig описал патологию, которая схожа с алкогольным стеатогепатитом, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), не склонных к употреблению алкоголя. Данную патологию J. Ludwig назвал неалкогольным стеатогепатитом, несколько позднее данную патологию стали называть «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП). НАЖБП относится к наиболее распространенным хроническим заболеваниям печени в мире [1]. НАЖБП включает в свою структуру консолидированный комплекс заболеваний, варьирующих от жирового гепатоза с отсутствием признаков воспаления до неалкогольного стеатогепатита, гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени. Распространенность НАЖБП варьирует в довольно широких пределах; так, гистологически подтвержденная НАЖБП встречается в 20–50% случаев, в ходе ультразвукового скрининга данная патология выявляется у 17–48%, а у пациентов с СД2 — в 70–80% случаев [2]. Многие исследователи рассматривают НАЖБП как один из компонентов метаболического синдрома и предлагают проводить скрининг для выявления данного заболевания пациентам с ожирением, СД2, дислипидемией [3].

Актуальность проблемы НАЖБП связана с тем, что данное заболевание сопряжено с риском развития сердечно-сосудистой патологии, учитывая факт их общих механизмов развития [4]. Пациенты с НАЖБП наряду с наличием традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии (ожирение, СД2) имеют и «новые» факторы риска: увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальную дисфункцию, утолщение комплекса интимамедиа, повышение уровня С-реактивного белка, диастолическую дисфункцию, ремоделирование сердца, удлинение интервала  $Q-T$ , а также факторы риска, объединенные Фремингемской шкалой: пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, курение [5].

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) — крайне информативный и перспективный показатель в оценке вегетативной регуляции сердечного ритма. ВСР отражает функционирование физиологических функций организма. Снижение ВСР свидетельствует о дезорганизованности вегетативного контроля сердечной деятельности, что сегодня рассматривается как предиктор возникновения жизнеугрожающих аритмий. В литературе широко описана комплексная оценка показателей электрической нестабильности миокарда при ИБС, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, АГ, хотя у пациентов с НАЖБП ВСР остается малоизученной.

## Материалы и методы

В исследование включены 103 пациента, подписавших информированное согласие на проведение исследования. Все пациенты разделены на три группы.

### Сведения об авторах:

Мосина Лариса Михайловна — д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии; ORCID: 0000-0001-6831-3116

Столярова Вера Владимировна — д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии; ORCID: 0000-0002-6164-4737

Есина Марина Валентиновна — к.м.н., доц. каф. амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения; ORCID: 0000-0002-5318-2966

Титовой Юлия Владимировна — студентка; ORCID: 0000-0001-9974-359X

Первая группа — 34 здоровых пациента (16 мужчин — 47%; 18 женщин — 53%), проходивших профилактический медицинский осмотр в ГБУЗ РМ «Поликлиника № 4» г. Саранска. Средний возраст составил  $50,2 \pm 0,8$  года.

Вторая группа — 34 пациента (17 мужчин — 50%; 17 женщин — 50%) с диагнозом «ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения II–III функционального класса», находившихся на лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ РМ «РКБ №4» г. Саранска. Средний возраст составил  $59,8 \pm 0,9$  года, длительность заболевания —  $6,2 \pm 0,8$  года. Критерии исключения: больные с хроническими заболеваниями в стадии обострения, онкологическими заболеваниями, тяжелой патологией легких, печени и почек в стадии декомпенсации, СД, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IIб–III ст., III–IV функциональным классом (ФК), фракцией выброса (ФВ) <50%, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) >1,4 см, интервалом  $Q-T > 450$  мс, клапанной патологией сердца.

Третья группа — 35 пациентов (18 мужчин — 51%; 17 женщин — 49%) с диагнозом НАЖБП и СД2, находившиеся на лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РМ «РКБ № 4» г. Саранска. Средний возраст составил  $54,2 \pm 1,3$  года, длительность заболевания —  $7,6 \pm 0,7$  года. Критерии исключения: больные с ишемической болезнью сердца (ИБС), онкологическими заболеваниями, тяжелой патологией легких, печени и почек в стадии декомпенсации, алкогольной болезнью печени.

Всем пациентам проводилась оценка окружности живота, индекса массы тела (ИМТ), оценивались активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержание холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c). Всем проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и суточное мониторирование электрокардиографии (ЭКГ) с определением ВСР на системе «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, кардиостимулятор — КР-07-3/12Р). Оценивали ВСР с помощью статистического анализа:  $avNN$ , мс;  $pNN$  50%;  $SDNNidx$ , мс (оценивают парасимпатическое влияние);  $SDNN$ , мс;  $SDNNidx$ , мс (отражают общую ВСР);  $RMSD$ , мс (показатель увеличивается при усилении парасимпатического влияния и снижается при активации симпатического тонуса). Оценивали спектральные характеристики ВСР: VLF, LF, HF, LF/HF. VLF отражает активность симпатического подкоркового центра регуляции; LF — маркер симпатической модуляции; HF — маркер активности парасимпатической системы; LF/HF — индекс вагосимпатического взаимодействия, характеризует баланс влияния на сердце парасимпатического и симпатического отделов.

Данные, полученные в ходе исследования, подверглись статистической обработке, которая выполнялась в Microsoft Excel, Statistics 8.0. Вычисляли статистическое значение ( $M$ ), ошибку среднего значения ( $m$ ) и коэффициент  $t$  Стьюдента. В качестве границ статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ результатов проведенного исследования показал, что пациенты в первой группе имели нормальную массу

### Контактная информация:

Коробков Денис Михайлович — ординатор; тел.: +7(8342)233-755; e-mail: doctordmk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8948-0052

**Таблица 1. Результаты биохимического анализа крови**

Показатель	Здоровые пациенты	Пациенты с ИБС	Пациенты с НАЖБП + СД2
АЛТ	23,00±0,60	32,10±3,20	35,6±5,1
АСТ	21,00±0,40	27,10±2,20	31,5±4,7
ХС	4,34±0,08	6,02±0,27*	6,24±0,41*
ТГ	1,18±0,05	2,80±0,39*	3,50±0,57*
ЛПВП	1,28±0,02	1,15±0,03*	1,08±0,04*
ЛПНП	1,88±0,03	4,06±0,17*	3,90±0,15*
Глюкоза	4,60±0,07	4,98±0,06*	10,70±0,60**
НЬА1с	5,34±0,07	5,88±0,10*	9,83±0,41**

Примечание. \* – достоверность отличий показателей по отношению к группе здоровых пациентов при  $p<0,05$ ; # – достоверность отличий показателей по отношению к группе пациентов с ИБС при  $p<0,05$ .

тела (ИМТ – 23,08±0,21 кг/м<sup>2</sup>), пациенты с ИБС и пациенты с НАЖБП на фоне СД2 имели избыточную массу тела чаще, по сравнению со здоровыми пациентами, на 34,6% (ИМТ 31,07±1,03 кг/м<sup>2</sup>) и 41,9% (ИМТ 32,75±1,17 кг/м<sup>2</sup>) соответственно ( $p<0,05$ ).

У пациентов второй и третьей групп выявлены атерогенные изменения в липидном обмене (табл. 1).

По сравнению с первой группой повышение уровня ХС у пациентов во второй группе отмечалось на 38,8%, в третьей группе – на 43,7%, ТГ – на 34,6 и 41,9%, ЛПНП – на 115,8 и 107,6% соответственно, ЛПВП снижались на 10 и 16% соответственно (см. рисунок).

У пациентов в третьей группе отсутствовало повышение активности АСТ и АЛТ (как и во второй группе), но имелись признаки стеатоза печени по данным УЗИ, поэтому они были оценены как категория пациентов с неалкогольным стеатогепатозом. Показатели глюкозы и НЬА1с у пациентов с ИБС были выше, чем у здоровых пациентов, однако находились в пределах нормы (см. табл. 1).

По сравнению с показателями у здоровых пациентов, уровень глюкозы и НЬА1с в группе с НАЖБП на фоне СД2 был достоверно выше на 115,3 и 84% соответственно.

Группы не различались (табл. 2) по среднесуточной частоте сердечных сокращений (ЧСС), что исключает влияние этого показателя на ВСР.

По данным суточной записи ЭКГ у пациентов с НАЖБП + СД2, временные показатели суточной ВРС: SDNN и SDNNidx – снижались по сравнению с показателями здоровых пациентов на 15% ( $p<0,05$ ) и 14,7% ( $p<0,05$ ), соответственно.

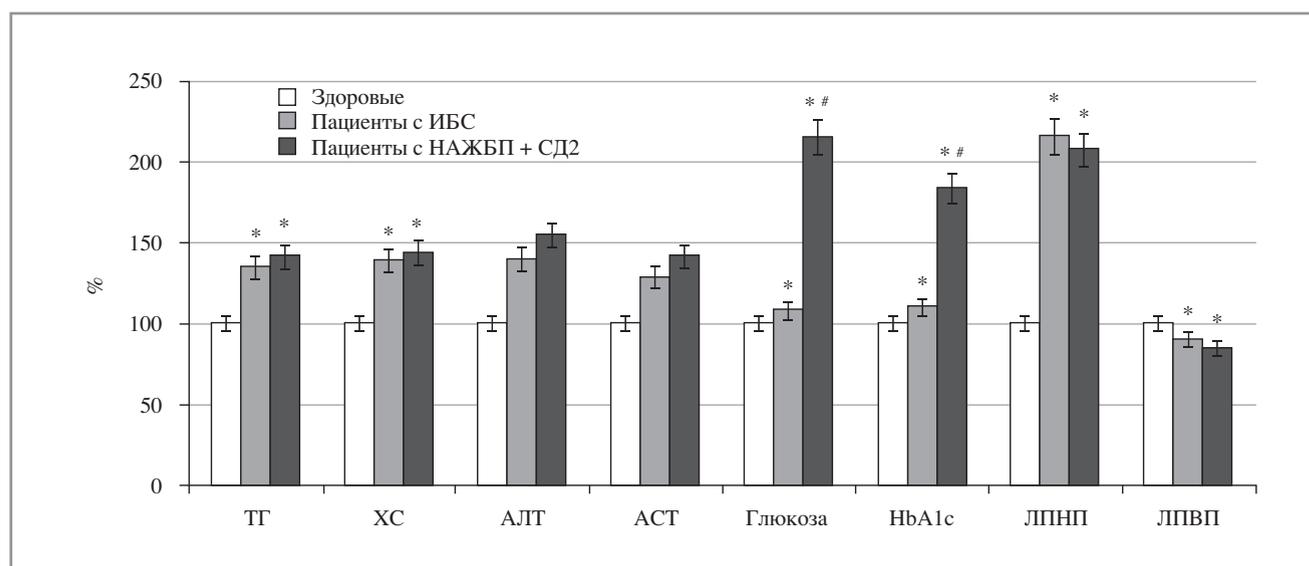
Показатели, отражающие общую ВСР, в группе НАЖБП + СД2 не отличались от данных пациентов с ИБС, а показатель SDANN по сравнению с показателями здоровых пациентов уменьшался на 16,5% ( $p<0,05$ ). По сравнению с группой ИБС достоверных изменений SDANN не выявлено (см. табл. 2).

По данным спектрального анализа ВСР в группе НАЖБП + СД2 отмечено снижение по сравнению с данными здоровых пациентов показателя HF (высокочастотная вагусная составляющая суточной ВРС) на 38,6% ( $p<0,05$ ), значения HF во второй и третьей группах не различались. Показатель nHF% в группе НАЖБП + СД2 оказался меньше на 28% ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой ИБС и на 20% ( $p<0,1$ ) – по сравнению со здоровыми пациентами. Низкочастотная составляющая ВСР – LF – не изменялась во всех группах. Выявлена тенденция к симпатовагальному смещению баланса LF/HF в группе НАЖБП + СД2 в сторону относительного преобладания симпатoadреналовых влияний по сравнению с группой здоровых и пациентов с ИБС на 34 и 40% ( $p<0,1$ ), соответственно (см. табл. 2).

## Обсуждение

Когортное исследование Y.J. Zhou и соавт. 2012 г., проводимое среди 3343 жителей Китая в течение четырех лет, выявило, что смертность общая и от сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП в три раза выше, чем без НАЖБП [6].

В исследовании [7] было обнаружено, что вне зависимости от клинических факторов риска НАЖБП связана с повышенной частотой фибрилляции предсердий у пациентов с СД2. Существует прямая корреляционная связь между НАЖБП и удлинением интервала Q–T – важным прогности-



### Изменения показателей липидного, углеводного обмена и функционального состояния печени.

\* – достоверность отличий по отношению к группе здоровых пациентов при  $p<0,05$ ; # – достоверность отличий по отношению к группе с ИБС при  $p<0,05$ .

Таблица 2. Показатели временного и спектрального анализа ВРС в сравниваемых группах

Показатель	Здоровые	Пациенты с ИБС	Пациенты с НАЖБП + СД2
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	74,30±8,50	76,60±7,90	78,80±8,00
avNN, мс	792,10±24,10	844,90±28,70	842,20±18,80
SDNN, мс	156,40±9,20	159,50±9,40	132,90±7,20*#
SDNNidx, мс	59,82±3,39	57,09±6,29	51,00±2,27*
rMSSD, мс	36,62±5,19	36,58±6,57	35,71±4,49
SDANN, мс	138,00±8,90	126,50±7,80	115,30±7,00*
VLF	2539,30±312,20	2464,70±412,40	2448,20±225,90
LF	1330,80±143,10	1005,40±215,70	1328,30±181,30
HF	563,70±106,10	397,70±115,10	346,20±44,20*
nHF%	24,14±2,30	26,81±2,40	19,37±1,50*#&
LF/HF	3,49±0,56	3,34±0,72	4,69±0,52*#&§

Примечание. \* – достоверность отличий показателей по отношению к группе здоровых пациентов при  $p < 0,05$ ; # – достоверность отличий показателей по отношению к группе пациентов с ИБС при  $p < 0,05$ ; & – достоверность отличий показателей по отношению к группе здоровых  $p < 0,1$ ; § – достоверность отличий показателей по отношению к группе ИБС  $p < 0,1$ .

ческим фактором желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [8].

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире умирает около 17 млн человек [9], причем 25% смертей приходится на долю ВСС, к основным причинам которой относятся нарушения ритма сердца: фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия и асистолия сердца [10]. Маркерами электрической нестабильности миокарда являются: фракция выброса  $< 40\%$ , увеличение продолжительности интервала  $Q-T$ , снижение ВРС, наличие поздних потенциалов желудочков [11].

ВРС является информативным и перспективным показателем в оценке вегетативной регуляции сердечного ритма [12]. Снижение ВРС – один из предикторов ВСС, возникновения жизнеугрожающих аритмий, а также количественный показатель вегетативной активности [13]. В литературе широко описана комплексная оценка показателей электрической нестабильности миокарда при ИБС, инфаркте миокарда, ХСН, АГ, СД [14, 15]. У пациентов с НАЖБП ВРС остается малоизученной. Имеются немногочисленные исследования, которые отмечают изменение ВРС у больных с НАЖБП [15].

## Заключение

У пациентов с НАЖБП и СД2 выявлено снижение общей ВРС, что свидетельствует об увеличении у них риска внезапной сердечной смерти. Таким образом, снижение ВРС при НАЖБП и СД2 может являться предиктором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, у данных пациентов отмечено уменьшение парасимпатических влияний на сердце при тенденции к увеличению симпатoadреналовых, являющихся важными патогенетическими факторами, способствующих развитию электрической нестабильности миокарда.

Полученные данные подтверждают, что патогенетические составляющие НАЖБП – инсулинорезистентность, сопровождающаяся гипергликемией и/или гиперинсулинемией на фоне ожирения и присутствующей активации симпатoadреналовой системы, а также атерогенная дислипидемия являются крайне неблагоприятными в плане повышения риска внезапной сердечной смерти.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55:2005-23. doi: 10.1002/hep.25762
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:330-44. doi: 10.1038/nrgastro.2013.41
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24-42 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Clinical recommendations on the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(2):24-42 (In Russ.)].
- Широкова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. *Consilium Medicum*. 2017;(8-2):74-6 [Shirokova EI. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. *Consilium Medicum*. 2017;(8-2):74-6 (In Russ.)].
- Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Утверждены XVI Съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и XI Национальным конгрессом терапевтов 25 ноября 2016 г. [Non-alcoholic fatty disease of the liver: clinic, diagnosis, treatment (recommendations for therapists, 2nd version). Approved by the XVI Congress of the Scientific Society of Gastroenterology of Russia (NOGR) and the XI National Congress of Therapists on November 25, 2016 (In Russ.)].
- Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск. *Фарматека*. 2017;2(335):24-9 [Shirokova EN. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Farmateka*. 2017;2(335):24-9 (In Russ.)].
- Targher G, Mantovani A, Pichiri I, Rigolon R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125:301-9. doi:10.1042/CS20130036

8. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:663-9. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.005
9. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С. Новые предикторы внезапной сердечной смерти. *Анналы аритмологии*. 2009;(4):41-9 [Bockeria LA, Bockeria OL, Bazarsadaeva TS. New predictors of sudden cardiac death. *Annaly Aritmologii*. 2009;(4):41-9 (In Russ.)].
10. Ардашев А.В., Арутюнов Г.П., Желяков Е.Г., Беленков Ю.Н. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины. *Клиническая практика*. 2014;(4):3-12 [Ardashev AV, Arutyunov GP, Zhelyakov EG, Belenkov YuN. Mechanisms and causes of extracellular cardiac death. Factors and risk identification in clinical practice. Basic definitions and terms. *Klinicheskaya Praktika*. 2014;(4):3-12 (In Russ.)].
11. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии*. 2009;(4):21-32 [Bockeria LA, Bockeria OL, Volkovskaya IV. Heart rate variability: measurement methods, interpretation, clinical use. *Annaly Aritmologii*. 2009;(4):21-32 (In Russ.)].
12. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Архив внутренней медицины*. 2013;(4):5-15 [Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, Ardashev AV. National recommendations for determining risk and preventing sudden cardiac death. *Arhiv Vnutrennej Mediciny*. 2013;(4):5-15 (In Russ.)].
13. Масюков С.А., Дедов Д.В., Эльгардт И.А. Предикторы кардиоваскулярных осложнений по данным суточной вариабельности сердечного ритма. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(6). Доступно по ссылке: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=227> (ссылка активна на 05.11.2018) [Masyukov SA, Dedov DV, Elgardt IA. Predictors of cardiovascular complications according to the data of daily heart rhythm variability. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2015;(6). Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=227> (accessed November 5, 2018) (In Russ.)].
14. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, et al. Heart Rate Variability Today. *Progr Cardiovasc Dis*. 2012;55(3):321-31. doi: 10.1016/j.pcad.2012.09.001
15. Kumar MS, Singh A, Jaryal AK, et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Hepatol 'Hindawi'*. 2016;2016:Article ID5160754. 8 p. doi: 10.1155/2016/5160754

Поступила 25.11.2018