

Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

О.М. ДРАПКИНА¹, Е.В. ЗЯТЕНКОВА²

¹«ГНИЦ профилактической медицины», Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

Evaluation of cardiovascular remodeling and epicardial fat thickness in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome

O.M. DRAPKINA¹, E.V. ZYATENKOVA²

¹National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка размеров камер сердца и толщины эпикардального жира (ЭЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. В исследование вошли 77 больных с ХСН. У всех пациентов диагноз ХСН ставили на основании клинической картины и подтверждали измерением уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида. В основную группу (ОГ) включили 39 пациентов с ХСН и МС. В контрольную группу (КГ) вошли 38 пациентов с ХСН без МС. Всем больным проводили клинические и биохимические анализы крови, электрокардиографию. Оценивали размеры камер сердца, толщину стенок миокарда и ЭЖ по данным эхокардиографии. Всем больным рассчитывали индекс стеатоза печени (FLI), индекс фиброза печени (NFS).

Результаты. У всех пациентов имелись клинические признаки и симптомы ХСН. Из 77 больных 25 (32%) составили мужчины. Средний возраст достигал 63,9±10,3 года. У пациентов с ХСН и МС наблюдалось более выраженное ремоделирование миокарда, что выражалось в достоверно большем увеличении размеров камер сердца и толщины их стенок, большей толщине эпикардального жира (ТЭЖ), большей массе миокарда. ТЭЖ в ОГ составила 3,39±1,82 мм ($p=0,00001$). В ОГ получены корреляции между ТЭЖ и FLI ($r=0,52$; $p=0,004$), уровнем гликированного гемоглобина ($r=0,41$; $p=0,016$), пиком E ($r=-0,25$; $p=0,005$), отношением E/A ($r=0,25$; $p=0,041$), конечным систолическим размером ($r=0,25$; $p=0,035$), массой миокарда ЛЖ ($r=0,29$; $p=0,038$), NFS ($r=0,29$; $p=0,002$), индекса массы тела ($r=0,29$; $p=0,003$).

Заключение. Полученные корреляции между ТЭЖ и клинико-метаболическими параметрами течения ХСН и МС обуславливают возможность рассмотрения ТЭЖ как нового маркера риска развития МС и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: эпикардальный жир, метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, фиброз печени, Liver Index, NAFLD Fibrosis Score.

Aim. To estimate cardiac chamber sizes and epicardial fat (EF) thickness in patients with chronic heart failure (CHF) and metabolic syndrome (MS).

Subjects and methods. The investigation enrolled 77 patients with CHF. The diagnosis of the latter was made on the basis of clinical symptoms and verified measuring N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in all the patients. A study group (SG) included 39 patients with CHF and MS. A control group comprised 38 CHF patients without MS. Clinical and biochemical blood tests and electrocardiography were performed in all the patients. Cardiac chamber sizes, myocardial wall thickness, and EF were estimated from echocardiographic findings. Fatty liver index (FLI) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score (NFS) were calculated in all the patients.

Results. All the patients had clinical signs and symptoms of CHF. There were 25 (32%) men among the 77 patients. The mean age was 63.9±10.3 years. The patients with CHF and MS showed pronounced myocardial remodeling, which was manifested as significantly higher increases in the sizes of cardiac chambers and in the thickness of their walls and as larger EF thickness (EFT) and larger myocardial mass. In SG, EFT was 3.39±1.82 mm ($p=0.00001$). This group exhibited correlations between EFT and FLI ($r=0.52$; $p=0.004$), glycated hemoglobin levels ($r=0.41$; $p=0.016$), E peak ($r=-0.25$; $p=0.005$), E/A ratio ($r=0.25$; $p=0.041$), left ventricular (LV) end-systolic size ($r=0.25$; $p=0.035$), LV myocardial mass ($r=0.29$; $p=0.038$), NFS ($r=0.29$; $p=0.002$), and body mass index ($r=0.29$; $p=0.003$).

Conclusion. The found correlations between EFT and the clinical and metabolic parameters of CHD and cardiovascular diseases allow EFT to be regarded as a new marker of risk for MS and cardiovascular diseases.

Keywords: epicardial fat, metabolic syndrome, chronic heart failure, nonalcoholic fatty liver disease, fatty liver disease, liver fibrosis, fatty liver index, nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score.

АГ — артериальная гипертония
ВЖТ — висцеральная жировая ткань
ВО — висцеральное ожирение
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИР — инсулинорезистентность
МС — метаболический синдром
ЛЖ — левый желудочек
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

ОТ — окружность талии
СД — сахарный диабет
СЖК — свободные жирные кислоты
СН — сердечная недостаточность
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТИМ — толщина комплекса интима—медиа
ТЭЖ — толщина эпикардального жира
УДХК — урсодезоксихолевая кислота

УЗИ — ультразвуковое исследование
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ШОКС — шкала оценки клинического состояния
 ЭЖ — эпикардальный жир

ЭхоКГ — эхокардиография
 АП — ангиотензин II
 FLI (fatty liver index) — индекс стеатоза печени
 NFS (NAFLD fibrosis score) — индекс фиброза печени

Несмотря на впечатляющие достижения современной медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности населения земного шара [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) делят между собой пальму первенства. Их развитие ускоряет прогрессирование таких состояний, как ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена. Данные состояния объединены термином «метаболический синдром» (МС).

Наличие ассоциированных с МС заболеваний (сахарный диабет — СД, ожирение, АГ) предрасполагает к развитию ХСН. Сочетание ХСН с СД или с инсулинорезистентностью (ИР) ухудшает прогноз у пациентов. Риск развития ХСН при наличии СД 2-го типа повышен в 2 раза. ХСН служит основной причиной смерти у больных с ожирением. Развитие ХСН при МС связано с присущими этим пациентам клиническими проявлениями: высокой и трудно контролируемой АГ, гиперинсулинемией, гипергликемией, ускоренным развитием атеросклеротического поражения коронарных артерий [2].

В настоящее время считается, что наиболее важными факторами, приводящими к МС, являются висцеральное ожирение (ВО) и ИР.

Тип отложения жировой ткани в организме определяет риск развития метаболических нарушений. В норме содержание жировой ткани составляет 10–20% от массы тела, а при ожирении достигает 35–50%. Наиболее опасным считается абдоминальное, или висцеральное, ожирение с избыточной локализацией жировой ткани в области живота. В развитии синдрома ИР, именно топографические и метаболические особенности данной ткани являются определяющими [3]. Висцеральная жировая ткань (ВЖТ) в отличие от подкожного жира лучше кровоснабжается и иннервируется. Адипоциты ВЖТ имеют большую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов, и относительно меньшую плотность β_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину, что обуславливает высокую чувствительность, абдоминального жира к липолитическому действию катехоламинов и низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина. Интенсивный липолиз в ВЖТ приводит к секреции свободных жирных кислот (СЖК). Высокие концентрации СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеинов, с другой — препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом, что приводит к гиперинсулинемии и потенцирует ИР на уровне печени. ВЖТ представляет собой активный эндокринный орган, синтезирующий и секретирующий в кровоток биологически активные вещества

(α -фактор некроза опухолей, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, интерлейкин-6, лептин, висфатин и др.), играющие важную роль в регуляции функций организма. Согласно нейрогормональной модели сердечной недостаточности (СН) данные белки являются одними из основных факторов, приводящих к ремоделированию сердца и сосудов [3].

Наиболее точными методами диагностики количества висцерального жира служат компьютерная и ядерная магнитно-резонансная томография, но данные методы исследования являются дорогостоящими, их использование в широкой клинической практике ограничено. Поэтому ведутся поиски новых, безопасных, достоверно эффективных методов оценки количественного содержания ВЖТ в организме.

ВЖТ располагается не только в сальнике, брыжейке, окологепаточной, забрюшинной областях, ретроульбарном пространстве, но и вокруг суставов, в прослойках между мышцами, окружает сердце. Измерение толщины эпикардального жира (ТЭЖ) является одним из методов оценки висцерального жира.

В обзорах, посвященных проблеме ожирения, ТЭЖ тесно коррелирует с толщиной висцерального жира, окружностью талии (ОТ) и является независимым фактором риска развития ССЗ [4].

Эпикардальный жир (ЭЖ) можно увидеть и измерить с помощью стандартной двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ). Визуализация осуществляется из парастернального доступа по длинной оси левого желудочка (ЛЖ), ориентиром служит аортальное кольцо. ТЭЖ измеряют в конце систолы за свободной стенкой правого желудочка. Измерение проводят в течение 3 циклов, за значение ТЭЖ принимают среднее из 3 последовательных величин [5].

Гормональные изменения, возникающие при ожирении, оказывают прямое действие на структуру и массу кардиомиоцитов. Гиперинсулинемия, повышенный уровень ангиотензина II (АП) приводят к гипертрофии кардиомиоцитов. Повышение уровня АП также приводит к увеличению активности и пролиферации фибробластов, нарастанию продукции коллагена, ингибирует деградацию коллагена, что приводит к повышению жесткости ЛЖ. Нарушение релаксации ЛЖ и диастолическая жесткость ЛЖ — наиболее важные компоненты диастолической дисфункции ЛЖ. Общность кровоснабжения миокарда и ЭЖ послужила предпосылкой для изучения роли ЭЖ в ишемической болезни сердца (ИБС). Считается, что ЭЖ, смежный со стенкой коронарного сосуда, способствует распространению через *vaso vasorum* провоспалительных цитокинов и адипокинов, которые усиливают развитие данного заболевания [6].

Контактная информация:

Драпкина Оксана Михайловна — д.м.н., проф., первый зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ профилактической медицины; 101000 Россия, Москва, Петроверигский переулок, 10, стр. 3; e-mail: drapkina@bk.ru

Сведения об авторах:

Зятенкова Елена Витальевна — врач-кардиолог отделения кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Накопление жировой ткани при ожирении происходит не только в сердце, но и в печени, что в дальнейшем приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП — группа патологических изменений печени, включающих жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит с фиброзом или без него и цирроз печени с его осложнениями. Основной причиной смерти пациентов с НАЖБП являются ССЗ. НАЖБП влияет на риск развития ССЗ.

У пациентов с НАЖБП чаще встречается бессимптомное атеросклеротическое поражение сонных артерий. НАЖБП является предиктором атеросклероза не только сонных, но и коронарных артерий вне зависимости от классических факторов риска развития атеросклероза. У пациентов с НАЖБП более выражены изменения геометрии ЛЖ, диастолической функции, а у пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП риск возникновения аортального стеноза выше, чем у пациентов без НАЖБП [7].

Учитывая общность патогенеза стеатоза миокарда и печени, G. Iacobellis, G. Barbarini [8] в своем исследовании измерили ТЭЖ у пациентов с НАЖБП и ожирением. ТЭЖ оказалась значительно больше у пациентов с НАЖБП и ожирением и коррелировала с выраженностью стеатоза печени, оцененным по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Ученые предположили, что у пациентов с ожирением ТЭЖ более достоверный показатель стеатоза печени (по УЗИ), чем ИМТ и даже ОТ. Еще одним маркером стеатоза печени служит тест FLI (Fatty Liver Index). Ценность данного теста показана в исследовании RISC Study. В исследование включено 1307 пациентов моложе 60 лет без СД с высоким риском развития ССЗ. Результаты исследования показали, что FLI связан с ИР, толщина комплекса интима—медиа (ТИМ) — с повышенным риском развития ИБС [9].

FLI рассчитывается по формуле [9]:

$$e^{0,953 \cdot \log_e(TГ) + 0,139 \cdot \text{ИМТ} + 0,718 \cdot \log_e(ГТТ) + 0,053 \cdot \text{ОТ} - 15,745} / 1 + (e^{0,953 \cdot \log_e(ТГ) + 0,139 \cdot \text{ИМТ} + 0,718 \cdot \log_e(ГТТ) + 0,053 \cdot \text{ОТ} - 15,745}) \cdot 100,$$

где ТГ — триглицериды, ИМТ — индекс массы тела, ГТТ — гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ — объем талии.

При FLI больше 30 вероятность стеатоза высокая, при FLI менее 30 — низкая.

Практикующему врачу также немаловажно оценить вероятность не только стеатоза печени, но и наличия фиброза печени. В практических рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике неалкогольной жировой болезни печени предлагается использовать NAFLD fibrosis score (NFS) для выявления пациентов из группы высокого риска трансформации неалкогольной болезни печени в фиброз и/или цирроз. Он рассчитывается по формуле [10]:

$$-1,675 + 0,037 \cdot В + 0,094 \cdot \text{ИМТ} + \text{АсАТ/АлАТ} - 0,013 \cdot \text{ТР} - 0,66 \cdot \text{А},$$

где В — возраст, годы; ИМТ — индекс массы тела, кг/м²; АсАТ аспартатаминотрансфераза (ед/л); АлАТ — аланинаминотрансфераза (ед/л); ТР — тромбоциты (10⁹/л); А — альбумин, г/дл.

Ценность применения NFS показана в метаанализе 13 исследований, включающих 3064 пациентов. Так, NFS <1,455 (90% чувствительность и 60% специфичность) свидетельствует об отсутствии значительного фиброза, при

NFS >0,676 (67% чувствительность и 97% специфичность), вероятность фиброза печени очень высока [10].

В связи с изложенным целью нашей работы являлись эхокардиографическая количественная оценка ТЭЖ и выявление корреляций с различными клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами у пациентов с ХСН и МС. Кроме того, пациентам проводили УЗИ брюшной полости, расчет FLI и NFS для выявления стеатоза и фиброза печени.

Материалы и методы

Обследовали 77 больных с ХСН. Оценивали тяжесть клинических проявлений ХСН с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН, функциональный статус пациента с помощью теста 6-минутной ходьбы. Всем больным проводили клинические и биохимические анализы крови, электрокардиографию. Оценивали размеры камер сердца, толщину стенок миокарда и ЭЖ по данным ЭхоКГ на аппарате Siemens Sequoia 512 (США) с использованием секторного датчика 3V2Cs. У всех больных рассчитывали FLI и NFS и УЗИ печени.

Результаты

У всех пациентов имелись клинические признаки и симптомы СН. В основную группу (ОГ) включили 39 пациентов с СН и МС, в контрольную группу (КГ) — 38 пациентов с ХСН без МС.

Из 77 больных 25 (32%) составили мужчины: в ОГ 17 (43%), в КГ — 18 (47%). Средний возраст 63,9±10,3 года.

Основные эхокардиографические показатели, достоверно различающиеся у пациентов с ХСН основной и контрольной групп, представлены на **рис. 1**. ТЭЖ в ОГ оказалась больше и составила 3,39±1,82 мм ($p=0,00001$; **рис. 2**).

По данным УЗИ печени, у 64% пациентов имелся стеатоз печени.

Всем больным проводили подсчет FLI по формуле, представленной ранее. Интерпретация значений FLI представлена в **табл. 1**.

При FLI ≥60 вероятность стеатоза >78%. При расчете FLI у 26 (34%) пациентов стеатоз печени отсутствовал, у 31 (40%) имелся, у 20 (26%) пациентов FLI занял промежуточное значение (**рис. 3**).

Кроме того, всем больным рассчитывали NFS. Интерпретация значений NFS представлена в **табл. 2**. У 7

Таблица 1. Интерпретация FLI

Значение	Интерпретация
<30	Отсутствие стеатоза
30—59	«Серая зона»
≥60	Предиктор стеатоза

Таблица 2. Интерпретация значений NFS

Значение	Интерпретация
<−1,455	Отсутствие значительного фиброза (F ₀ —F ₁ fibrosis)
От 1,455 до 0,675	«Серая зона»
>0,675	Предиктор фиброза (F ₂ —F ₄ fibrosis)

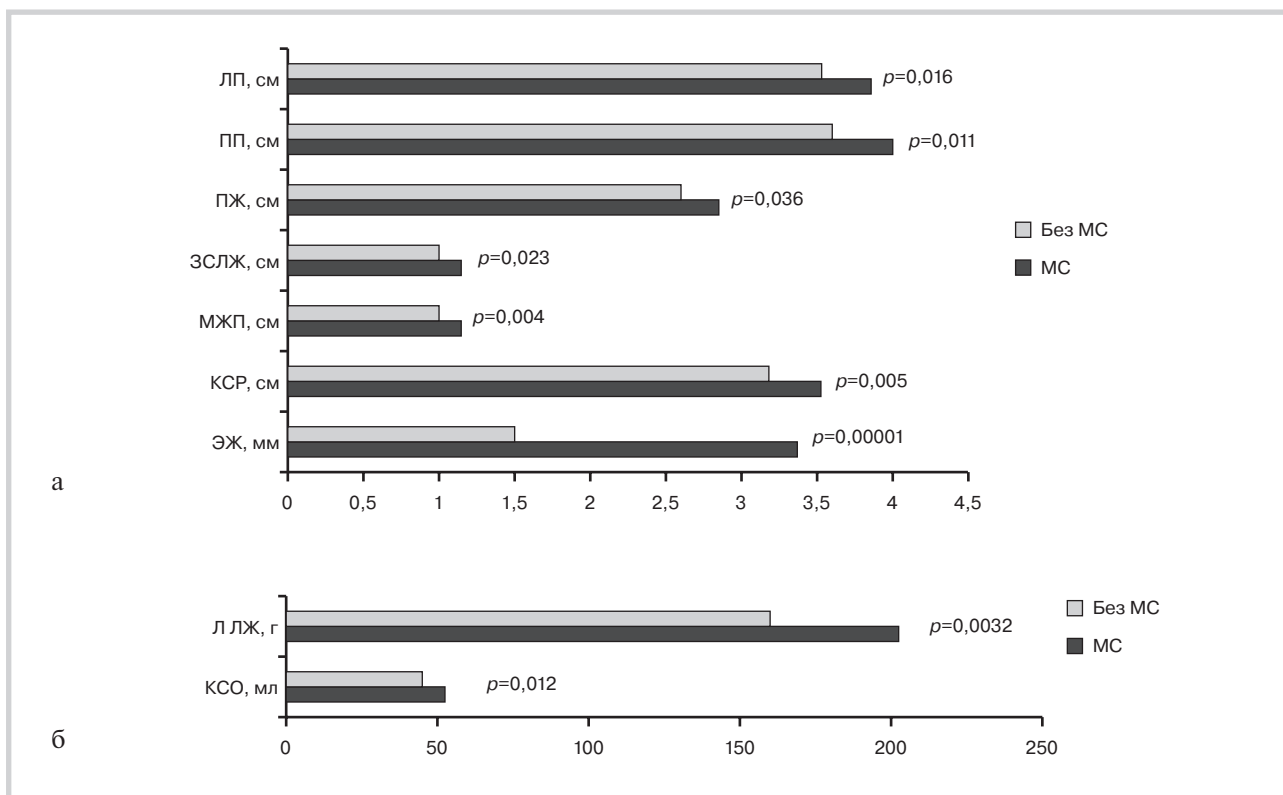


Рис. 1. Основные эхокардиографические параметры (а, б), достоверно различающиеся в группах обследованных больных.

ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ; МЖП — межжелудочковая перегородка; КСР — конечный систолический размер ЛЖ; ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ; КСО — конечный систолический объем ЛЖ.

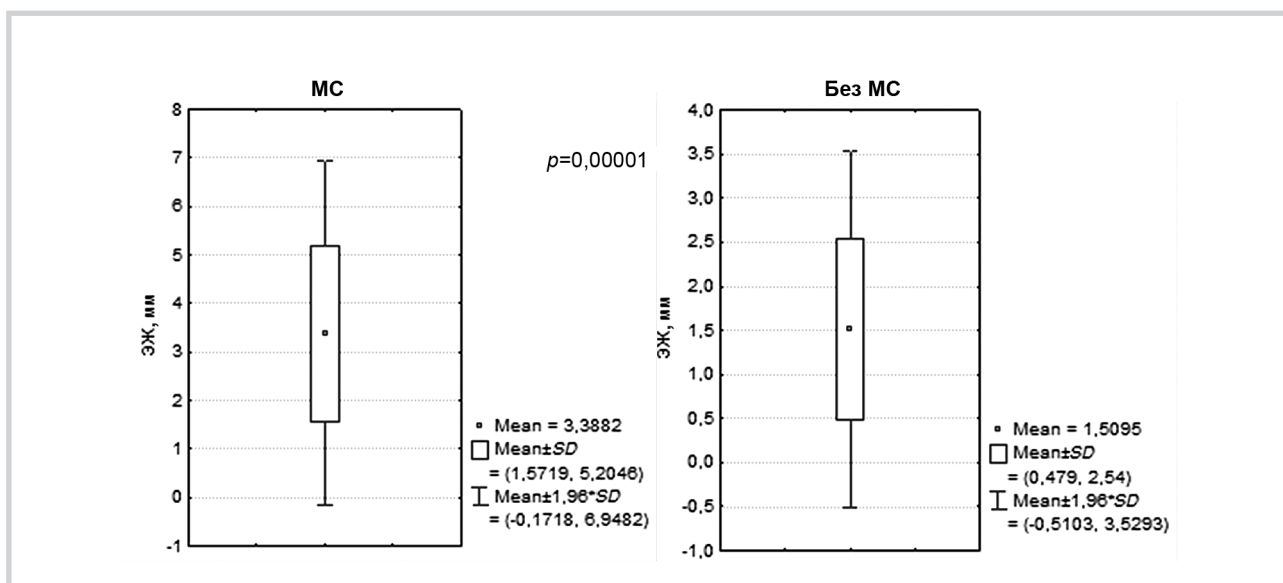


Рис. 2. ТЭЖ у пациентов с ХСН.

(9%) пациентов выраженный фиброз печени отсутствовал, у 19 (26%) имелся значительный фиброз, 51 (65%) пациент находился в «серой зоне» (рис. 4).

В ОГ получены корреляции между ТЭЖ и FLI ($r=0,52$; $p=0,004$; рис. 5, а), уровнем гликированного гемоглобина ($r=0,41$; $p=0,016$), пиком E ($r=-0,25$; $p=0,005$), отношении

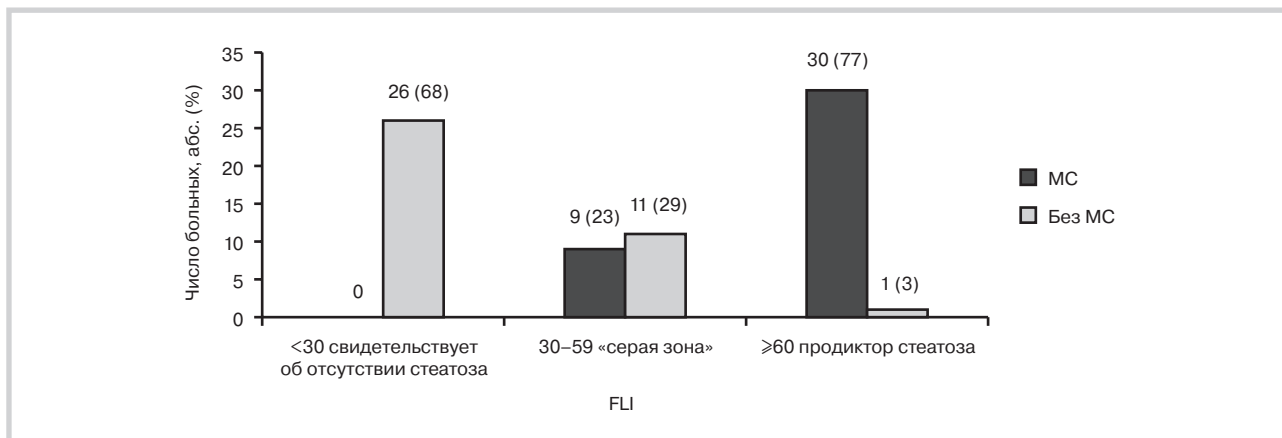


Рис. 3. Распределение пациентов с ХСН в зависимости от значения FLI в основной и контрольной группе.

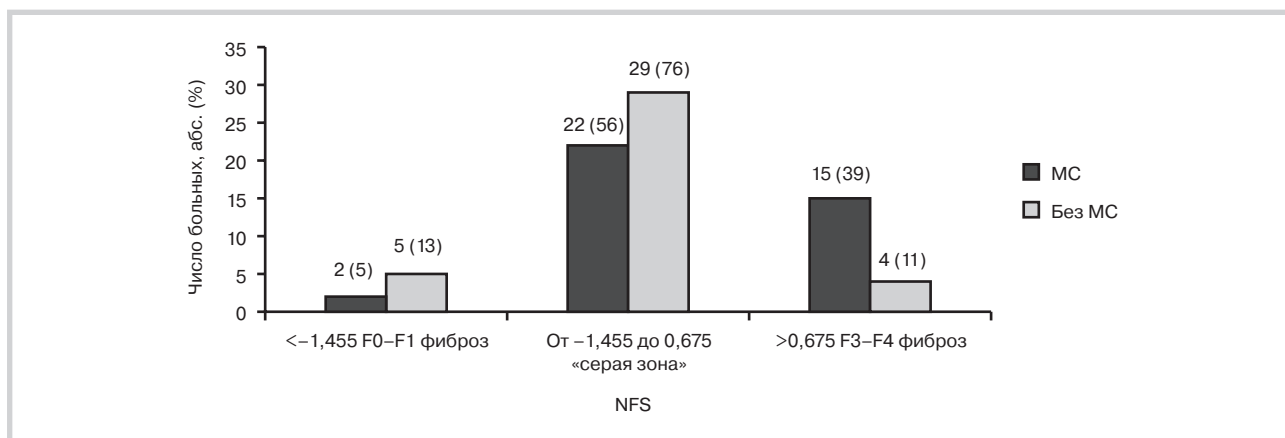


Рис. 4. Распределение пациентов с ХСН в зависимости от значения NFS в ОГ и КГ.

ем E/A ($r=0,25$; $p=0,041$), КСР ($r=0,25$; $p=0,035$); массой миокарда ЛЖ ($r=0,29$; $p=0,038$), NFS ($r=0,29$; $p=0,002$), ИМТ ($r=0,29$; $p=0,003$; см. рис. 5, 6).

В КГ ТЭЖ достоверно коррелировала с ТЗСЛЖ ($r=0,40$; $p=0,006$).

Других статистически значимых корреляций не выявлено.

Обсуждение

С недавнего времени ЭЖ рассматривается в качестве фактора риска развития ССЗ. В работах G. Iacobellis и соавт. [9] показано, что ТЭЖ сильно коррелирует с увеличением ММЛЖ, размерами ЛП, показателями диастолической дисфункции. В большинстве работ по оценке ТЭЖ участвовали пациенты с АГ, ИБС, МС, фибрилляцией предсердий, но без ХСН. Как правило, в таких исследованиях ТЭЖ превышала 5 мм. В одной из малочисленных работ, в которой изучалась ТЭЖ у пациентов с ХСН и ФП, выявлена меньшая ТЭЖ, чем в исследованиях с участием пациентов без ХСН [11, 12]. Авторы объяснили эту тенденцию общим снижением массы жировой ткани

вследствие кахексии, характерной для пациентов с ХСН. Результаты нашей работы ($3,39 \pm 1,82$ мм против $1,51 \pm 1,03$ мм) также подтверждают эту гипотезу. В нашем исследовании выявлены взаимосвязи ТЭЖ и маркеров стеатоза ($r=0,52$; $p=0,004$) и фиброза печени ($r=0,29$; $p=0,002$). Подобные результаты получены G. Iacobellis, G. Barbarini [9, 12]. Данная группа ученых предложила использовать ТЭЖ в качестве маркера стеатоза печени. В более ранних работах G. Iacobellis [9, 12] выявил, что у взрослых ТЭЖ достоверно коррелирует с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, уровнем инсулина, активностью печеночных ферментов и более тесно связан с ВЖ, чем с общим количеством жировой ткани.

Полученные корреляции между ТЭЖ и клинико-метаболическими параметрами свидетельствуют о взаимообусловленности этих факторов, а также о роли ЭЖ как новом маркере системного отложения ВЖ, ассоциированном с риском развития ССЗ.

Пациенты с высоким риском развития ССЗ нуждаются в лечении с обязательным включением препаратов, способствующих уменьшению процесса фиброза, ремоделирования миокарда и сосудистой стенки и обладаю-

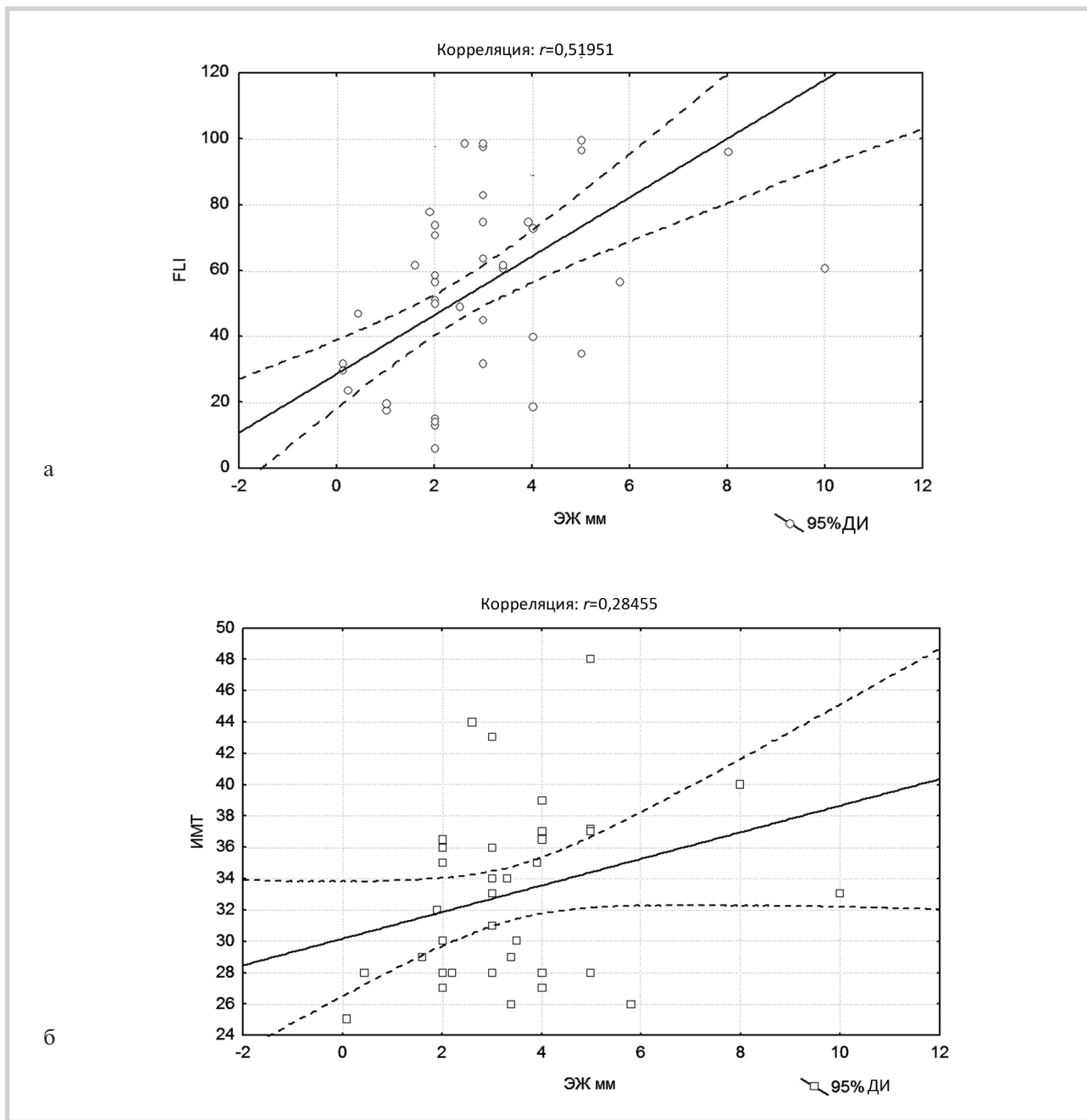


Рис. 5. Прямая корреляция между ТЭЖ и FLI (а), ТЭЖ и ИМТ (б) у 39 пациентов с ХСН и МС. ДИ — доверительный интервал.

щих протективными свойствами в отношении печени и почек, таких как ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, статины. Примечательно, что появляются экспериментальные работы, в которых традиционно «гепатологические» препараты демонстрируют плейотропные эффекты, распространяющиеся на состояние сосудистой стенки и миокарда. Так, показано, что урсодезоксихолевая кислота — УДХК (урсосан) оказывает цитопротективное, антиапоптотическое, мембранно-стабилизирующее, антиоксидантное и иммуномодулирующее воздействие. УДХК оказывает положительное влияние на факторы риска развития

ССЗ. В ряде исследований отмечено улучшение чувствительности печени к инсулину, снижение уровней глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина и инсулина в сыворотке крови после УДХК у пациентов с НАЖБП и ССЗ [13]. Кроме того, отмечается статистически значимое снижение НОМА-индекса, ТИМ, улучшение липидного состава крови после 6 мес лечения УДХК [14]. Этот эффект можно объяснить противовоспалительными и антиоксидантными свойствами УДХК. Все перечисленные исследования свидетельствуют, что назначение УДХК (урсосан) дает благоприятный эффект на состояние миокарда, сосудистой стенки и печени.

Заключение

В настоящее время понятно, что терапия пациента с МС должна быть комплексной. Поиск новых маркеров

течения и прогноза заболевания представляется нужной и актуальной задачей. Кандидатом на эту роль может выступать ТЭЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000;5:167-173.
doi:10.1002/9780470988107.ch2.
2. Драпкина О.М., Драпкина Ю.С. Фиброз сердца и печени: составляющие одного уравнения. *Кардиология.* 2014;9:4-8.
doi:10.18565/cardio.2014.9.57-62.
3. Korneeva ON, Drapkina OM, Ivashkin VT. Predictive value of epicardial fat as new marker of metabolic syndrome and early vascular damage in patient with NAFLD. *J Hepatol.* 2013;58:S543.
doi:10.1016/S0168-8278(13)61348-3.
4. Silaghi AC, Poantă L, Valea A, Pais R, Silaghi H. Is epicardial adipose tissue, assessed by echocardiography, a reliable method for visceral adipose tissue prediction? *Med Ultrason.* 2011;13:15-20.
doi:10.2478/s11536-011-0011-7.
5. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, Leonetti F. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11:304-310.
doi:10.1038/oby.2003.45.
6. Iacobellis G. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol.* 2007;115:272-273.
doi:10.1016/j.ijcard.2006.04.016.
8. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, Pichiri I. Nonalcoholic Fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014;9(2):e88371.
doi:10.1371/journal.pone.0088371.
9. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity.* 2014;22(2):332-336.
doi:10.1002/oby.20624.
10. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, Balkau B. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology.* 2009;49:1537-1544.
doi:10.1002/hep.22845.
11. Angulo P, Hui J, Marchesini G et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;4(45):846-854.
doi:10.1002/hep.21496.
12. Iacobellis G, Zaki MC, Garcia D, Willens HJ. Epicardial fat in atrial fibrillation and heart failure. *Hormone Metabol Res.* 2014;46(8):587-589.
doi:10.1055/s-0034-1367078.
13. Suzuki A, Lymp J, Sauver JS, Angulo P, Lindor K. Values and limitations of serum aminotransferases in clinical trials of nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2006;26:1209-1216.
doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01362.x.
14. Banu D, Ozel Coskin et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:142-149.
doi:10.1097/meg.0000000000000264.

Поступила 29.12.2015