

## Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии

**Авторы:** О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков



**О.Я. БАБАК**

Среди заболеваний печени, которые протекают с нарушениями липидного обмена, особую актуальность на сегодняшний день приобрела неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). НАЖБП привлекает внимание не только гепатологов, гастроэнтерологов, но и кардиологов. Это связано прежде всего с тем, что при данном заболевании вся жировая ткань, находясь в условиях персистирующего воспаления, синтезирует провоспалительные цитокины, адипоцитокينات, в том числе и адипонектин, обладающий противовоспалительными свойствами, концентрация которого снижена при НАЖБП. С другой стороны, основным этиологическим фактором развития неалкогольного стеатоза признана инсулинорезистентность (ИР), которая может приводить к развитию сахарного диабета 2-го типа (СД-2). При этом ожирение, в большинстве случаев встречающееся у пациентов с НАЖБП, относится также к факторам сердечно-сосудистого риска. Следовательно, у пациентов с НАЖБП повышен риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности [1]. НАЖБП можно считать дополнительным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В связи с этим в условиях увеличивающегося числа больных с повышенной массой тела и ожирением осведомленность врачей разных специальностей о механизмах развития, диагностике, лечении и профилактике НАЖБП позволит не только избежать формирования у этой категории пациентов осложнений портальной гипертензии, но и предотвратить риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (КСЗ).

Не так давно получены убедительные данные о том, что развитие НАЖБП зависит от поведенческих факторов. В частности, важнейшую роль играет прием высококалорийной пищи. Более того, имеет значение также состав употребляемых продуктов. Исследования показывают, что малоподвижный образ жизни со сниженной физической активностью, независимо от диеты, способствует развитию стеатоза печени. Эти факторы риска могут быть успешно устранены путем модификации образа жизни. Среди факторов риска наиболее существенное значение имеет непропорциональное жирораспределение в организме, а именно чрезмерное развитие висцеральной жировой ткани и выработка ею гуморальных факторов, регулирующих отложение жира в печени. И наконец, генетически обусловленное нарушение регуляции липогенеза или недостаточность липидного окисления в печени могут являться патофизиологическими механизмами НАЖБП [2].

---

Особое значение в механизме развития НАЖБП приобретают гипергликемия и гиперинсулинемия, которые стимулируют липогенез [3, 4].

В последние годы появились новые данные о генетических механизмах формирования НАЖБП. Обнаружено, что PPAR-альфа активируют гены ферментов окисления жирных кислот и подавляют их транспорт в гепатоциты. Высказано предположение, что блокада этих рецепторов, возможно, служит непосредственной причиной развития стеатоза [5].

Учитывая, что оксидативный стресс играет ведущую роль в патогенезе НАЖБП, изучение синтеза ферментов антиоксидантной защиты показало, что их снижение приводит к развитию неалкогольного стеатоза [6].

У пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией, также изучался полиморфизм MTP-493 G/T гена, кодирующего белок-переносчик триглицеридов в аполипопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), неполноценность которого приводила к нарушению удаления избытка липидов из клеток печени и развитию стеатоза [7].

Нелишним будет привести результаты исследования K. Petersen с соавт. (2010), посвященного изучению влияния генетических вариантов гена APOC3, кодирующего аполипопротеин C3. Авторы исследования считают, что именно этот протеин блокирует активность липопротеинлипазы, что способствует развитию ИР в печени [8].

Если традиционно считалось, что НАЖБП — это удел пациентов с повышенной массой тела (ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>), то в последние годы появился ряд исследований, в которых показано, что развитие неалкогольного стеатоза может происходить при повышении массы тела, не сопровождающемся повышением ИМТ. Y. Chang, S. Ryu, E. Sung и соавт. показали, что неалкогольный стеатоз формируется при самом процессе увеличения веса, независимо от того, превысит ли ИМТ нормальные значения. Даже незначительное увеличение массы тела может привести к перераспределению содержания липидов в тканях и нарушению их нормального метаболизма, что, в свою очередь, способствует повышенному риску КВЗ [9].

Что касается кардиоваскулярного риска, то у пациентов с НАЖБП наблюдается проатерогенный сывороточный липидный профиль, который включает низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), высокий уровень триглицеридов (ТГ), мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В100 [3, 10]. Усиленный синтез ТГ в печени и чрезмерная продукция частиц ЛПОНП, которые, в свою очередь, вторично снижают уровень ХС ЛПВП и увеличивают количество частиц ЛПНП [3, 4, 11], считаются причинными факторами этого типа дислипидемии. Также может иметь место снижение активности липаз. Несмотря на то, что ИР является одним из основных механизмов развития дислипидемии [11, 12], некоторые исследования показывают, что аккумуляция жира в печени может быть независимым фактором дислипидемии. По данным Toledo и соавт. (2006), инсулин плазмы был выше у лиц со стеатозом, чем у контрольной группы. Однако при этом уровень инсулина значительно слабее коррелировал с уровнем ТГ по сравнению с корреляцией между уровнем ТГ и выраженностью стеатоза. Эти данные свидетельствуют о возможном наличии прямой патогенетической цепи между стеатозом печени и дислипидемией, а далее — атеросклерозом [13].

Важно подчеркнуть, что выявлена взаимосвязь между выраженностью неалкогольного стеатоза и ИР миокарда. У пациентов с СД-2 жир печени, измеренный с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии, в наибольшей степени был связан с инсулинстимулированным захватом глюкозы миокардиоцитами по сравнению с другими показателями, такими как масса висцеральной жировой ткани или общий уровень захвата глюкозы в организме [4]. Жир печени также строго коррелировал с миокардиальной перфузией, которая зависит от функционирования коронарных артерий.

В настоящее время продолжают исследования, которые позволят выяснить, вызывает ли аккумуляция жира в печени ИР миокарда с помощью гуморальных механизмов, как предполагалось недавно [2], и/или она преимущественно вызывает стеатоз миокарда и нарушение метаболизма сердца, которые, согласно исследованиям, тесно коррелируют с содержанием жира в печени [15].

Таким образом, становится очевидным, что жировая инфильтрация печени связана с ИР, атеросклерозом и метаболическим синдромом (МС). Более того, стеатоз печени является предиктором сердечно-сосудистых событий [16].

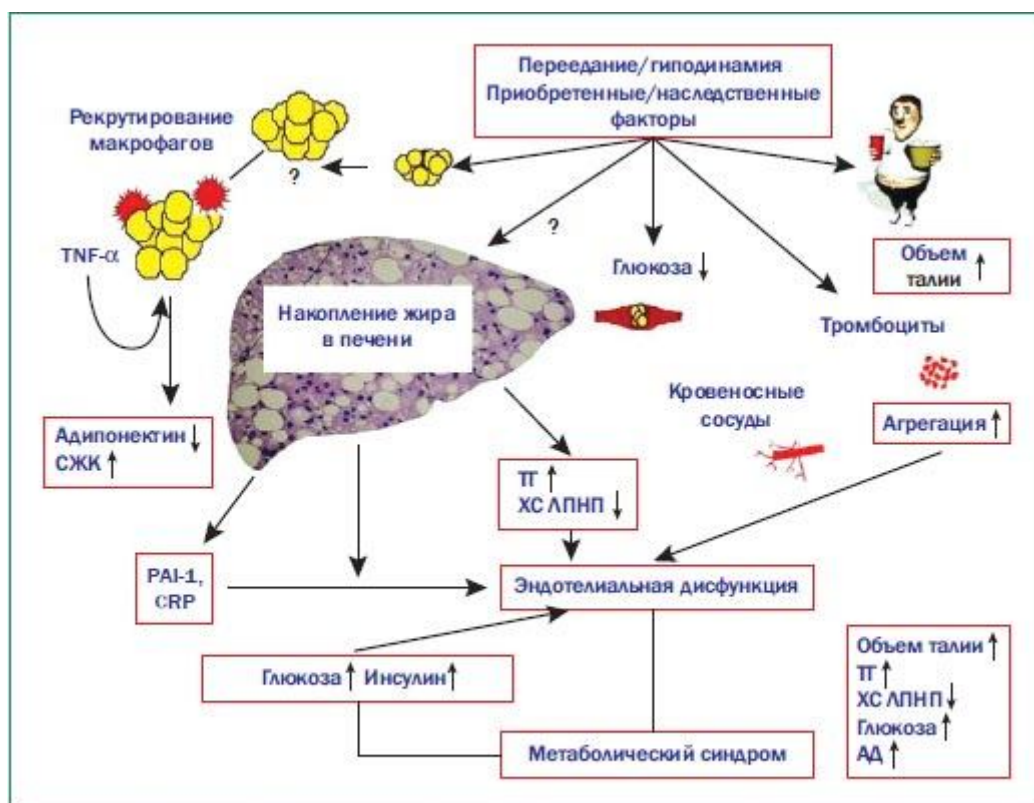
Доказательством этого являются результаты исследований, в которых было показано, что у детей с ожирением и НАЖБП отмечалось значимое увеличение толщины интима-медиа сонных артерий по сравнению с детьми без ожирения и с НАЖБП или с ожирением, но без НАЖБП [17]. Полученные данные были подтверждены в исследовании «случай — контроль», которое

продемонстрировало, что у больных с верифицированной гистологически НАЖБП (n = 150) отмечалась статистически значимая более высокая частота факторов сердечно-сосудистого риска, чем у детей без НАЖБП (n = 150), сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела [18].

Важно отметить, что одной из наиболее существенных причин заболеваемости и смертности у больных с НАЖБП являются КВЗ, что было подтверждено в популяционном исследовании. Наблюдения в течение 8,7 года за 980 пациентами с НАЖБП и 6594 лицами контрольной группы показали, что у пациентов с НАЖБП отмечалась более высокая общая и сердечно-сосудистая смертность, особенно в возрасте 45–54 лет [19]. Исследование среди участников NHANES III обнаружило, что КВЗ стали ведущей причиной смерти пациентов с НАЖБП [20].

Очевидно, что НАЖБП имеет много общего с метаболическим синдромом с точки зрения как предрасполагающих факторов, так и клинических проявлений. Согласно нашим данным, у 90 % пациентов с НАЖБП отмечается 1 и более компонент МС, а у 30 % — может отмечаться наличие всех компонентов МС.

Патогенез НАЖБП неразрывно связан с МС (рис. 1), а сам факт развития указанной патологии изменяет прогноз для этих пациентов как в виде прогрессирования печеночной недостаточности, так и в виде значительного увеличения частоты осложнений КВЗ. Это дает все больше оснований для осознания связи между НАЖБП и МС, клиническая значимость которых заключается в значительном прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов.



**Рисунок 1. Влияние компонентов метаболического синдрома на развитие НАЖБП (адапт. с изменениями Kotronen A., 2009)**

Таким образом, НАЖБП представляет собой сложное метаболическое заболевание, которое ассоциировано с висцеральным ожирением, ИР и КВЗ.

Учитывая, что клиника НАЖБП скудная, наличие метаболических нарушений заставляет наиболее часто обращаться к врачу по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), СД-2, артериальной гипертензии, гипотиреоза, холелитиаза. При обследовании этой категории пациентов не стоит ограничиваться только проведением ультразвукового исследования печени, а целесообразно рекомендовать исследование активности трансаминаз, билирубина, системы коагуляции, в полном объеме липидного спектра, эндоскопическое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию. К сожалению, лабораторные показатели, т.е. характер и степень повышения аминотрансфераз, являются неспецифичными и не обеспечивают этиологического диагноза. В преобладающем большинстве случаев путь к правильному диагнозу у этой категории пациентов — это установление инструментальными методами, с использованием различных визуализирующих методик, наличия жира в печени.

Приступая к лечению пациента с НАЖБП, следует учитывать все факторы риска развития заболевания у конкретного пациента, так как конечной целью является улучшение качества жизни пациента и в перспективе — снижение печеночной и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Современные подходы к терапии НАЖБП базируются на принципах, включающих снижение массы тела, коррекцию дислипидемии, гипергликемии с обязательной отменой потенциально гепатотоксичных препаратов. Помимо модификации образа жизни все пациенты с НАЖБП, независимо от тяжести заболевания, нуждаются в динамическом наблюдении и лечении.

Постепенное снижение веса и увеличение физической нагрузки остается золотым стандартом лечения всех форм НАЖБП. Мы разделяем точку зрения исследователей, которые считают, что не существует какого-либо унифицированного немедикаментозного подхода для всех пациентов. Более целесообразным является приспособление диеты и нагрузки к индивидуальным потребностям пациента. Вероятно, универсальной рекомендацией для всех больных с НАЖБП может служить включение в питание n3-жирных кислот (ЖК), продуктов с высоким содержанием мононенасыщенных ЖК, фруктов, овощей, продуктов с низким гликемическим индексом и высоким содержанием волокон, а также ограничение потребления насыщенных жиров, простых углеводов и сладких напитков.

Несмотря на то, что стандарты лечения этой категории пациентов до сих пор отсутствуют, медикаментозная коррекция должна включать использование препаратов, которые повышают чувствительность клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы), секретогенов. Для нормализации липидного профиля рекомендуются статины, фибраты. Обязательным является назначение препаратов с цитопротективным действием и антиоксидантов как для восстановления функциональной активности гепатоцитов, так и для повышения эффективности гиполлипидемической терапии.

Понимание механизмов прогрессирования НАЖБП стимулировало изучение эффективности гепатопротективных средств. Для коррекции структурных и функциональных нарушений печени применяются средства растительного происхождения, препараты урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), бетаина, витамина Е, N-ацетилцистеина и др. Критериями эффективности этой группы фармакологических средств являются уменьшение клинико-биохимической активности и интенсивности некровоспалительных изменений, а также ослабление процессов фиброгенеза.

В Украине среди большого количества средств, обладающих гепатопротективной активностью, эссенциальные фосфолипиды относятся к наиболее часто применяемым препаратам при поражениях печени. ЭФЛ выделены с применением технологий высокой очистки из соевых бобов. Их активными ингредиентами являются полиненасыщенные фосфатидилхолиновые молекулы. Основным активным ингредиентом ЭФЛ принято считать полиненасыщенный фосфатидилхолин — 1,2-дифосфатидилхолин (ДФХ), что представляет собой главное отличие ЭФЛ от фосфолипидов мембран организма человека, в содержании которых преобладают насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты. ДФХ, заполняя большее пространство в мембранах, чем насыщенные ЖК, способствует активации мембранозависимых процессов обмена различных субстратов в печени. Установлено, что молекулы ДФХ встраиваются непосредственно в структуру поврежденных гепатоцитов и устраняют их дефекты, что приводит к нормализации барьерной функции мембран. Это способствует снижению поступления кислорода в печеночные клетки, уменьшению процессов перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов.

Более полувека насчитывает история изучения фармакологических свойств и терапевтических эффектов ЭФЛ как в эксперименте, так и в клинических исследованиях. Поступающие в организм в виде лекарственного вещества ЭФЛ поддерживают нормальную текучесть и репарацию клеточных мембран, оказывают позитивное влияние на метаболизм липидов и белков, дезинтоксикационную функцию печени, обладают антиапоптозным действием, активируют митохондриальные и микросомальные ферменты, замедляют синтез коллагена и повышают активность коллагеназы, уменьшают энергозатраты, участвуют в стабилизации физико-химических свойств желчи, подавляют жировое перерождение гепатоцитов [22].

Таким образом, предпосылкой для использования ЭФЛ при НАЖБП является их комплексное влияние на процессы восстановления клеточных мембран, антиоксидантное, противовоспалительное, антифибротическое и липидокорригирующее действие.

У больных с ИБС и/или нарушениями липидного обмена положительный эффект при назначении ЭФЛ обусловлен их влиянием на функциональное состояние мембран клеток крови — тромбоцитов (снижение агрегатной способности) и эритроцитов (уменьшение вязкости), а также поверхностного слоя ЛП-частиц, в частности ЛПВП (увеличение ацепторных свойств). Активный

биосинтез фосфатидилхолина также необходим для нормальной секреции ЛП очень низкой плотности.

Положительное влияние ЭФЛ на уровень липидов плазмы и течение атеросклероза было показано в экспериментальных моделях. Еще в прошлом веке Leuschner и соавт. изучили антилипидемическую и антиатерогенную эффективность ЭФЛ у нескольких видов животных [23]. Терапевтическое и профилактическое назначение ЭФЛ снижало измененные параметры метаболизма липидов, отчетливо демонстрируя дозозависимый эффект.

Существенное снижение площади атеросклеротического изменения аорты, образования бляшек и улучшение параметров метаболизма липидов под влиянием ЭФЛ отмечено в экспериментальной работе Wojsicki и соавт., в которой атеросклероз у самцов кроликов был индуцирован кормлением пищей с высоким содержанием жира [24].

Интерес к терапевтической эффективности ЭФЛ был отмечен и в клинических работах. При лечении препаратами ЭФЛ пациентов с гиперлипопротеинемией IV уже в течение месяца отмечалось достоверное снижение триглицеридов в сыворотке крови [25].

В сравнительном исследовании А.Н. Климова и соавт. у больных с ИБС и гиперлипопротеинемией IIb типа показано, что гиполипидемическая эффективность ЭФЛ была сравнима со средними дозами никотиновой кислоты [26]. На протяжении 6-месячной терапии ЭФЛ у пациентов наблюдалось уменьшение содержания гидроперекисей липидов и увеличение подфракций, обладающих выраженными антиатерогенными свойствами.

Общим итогом работ, проведенных на рубеже тысячелетий, стало понимание того, что ЭФЛ разносторонне влияют на метаболизм разных классов липопротеинов.

Влияние ДЛФХ на собственно стеатоз печени было показано в эксперименте, когда кормление животных пищей с высоким содержанием фосфатидилхолина снижало уровень липидов в печени и крови, а также выраженность экспериментально индуцированного стеатоза печени [27]. В последние годы получены убедительные доказательства воздействия ДЛФХ на воспаление печени и фиброгенез *in vitro* [28, 29].

Коллектив исследователей, возглавляемый N.R. Pandey, показал, что ДЛФХ стимулирует секрецию apoA-1 в клетках HepG2 путем стимулирования MAPK-рецептора активатора пролиферации пероксисом  $\alpha$ . ДЛФХ был значительно эффективнее, чем полиенилфосфатидилхолин (ПЛФХ) [30]. Дополнительные исследования на клетках HepG2 и первичных гепатоцитах человека показали, что ДЛФХ и ПЛФХ (в количественном отношении — вторая по значимости молекула фосфатидилхолина в составе ЭФЛ) не только стимулируют секрецию липопротеинов высокой плотности, но и способствуют повышению высвобождения печеночной липазы [31]. Кроме того, в работе Y. Son и соавт. наглядно продемонстрированы противовоспалительные эффекты ДЛФХ [32].

Результаты всех проведенных в последние годы исследований создают предпосылки для патогенетического изучения ЭФЛ и обосновывают целесообразность их назначения пациентам с НАЖБП, особенно в случае наличия кардиоваскулярного риска.

Данные о стойком улучшении функционального состояния печени у пациентов с НАЖБП на фоне длительного приема ЭФЛ получены Н. Ohbayashi. Снижение уровня трансаминаз было отмечено через 4 недели приема ЭФЛ и сохранялось все последующие 12 месяцев терапии [33].

Касаюсь вопроса назначения гиполипидемических препаратов, следует отметить, что коррекция дислипидемии у пациентов с НАЖБП является важной и обязательной составляющей общей стратегии терапии.

При этом любому клиницисту хорошо известно, что большинство гиполипидемических препаратов (статины, фибраты, никотиновая кислота) могут иметь побочные гепатотоксические эффекты, в связи с чем применение статинов у больных со стеатозом печени остается предметом дискуссий.

Lewis и соавт. сообщили результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования правастатина в высокой дозе (80 мг/сут) для лечения дислипидемии у пациентов с хроническим поражением печени [34]. Оказалось, что в течение 36 нед. у пациентов, получавших высокие дозы правастатина, не только не повысилась частота нежелательных эффектов, но и отмечалось существенное снижение среднего значения АЛТ по сравнению с плацебо. В открытом рандомизированном исследовании с участием 186 пациентов с МС комбинированная гиполипидемическая терапия (аторвастатин + фенофибрат) в течение 54 нед. одновременно с коррекцией других компонентов МС (АГ, нарушенная толерантность к углеводам, ожирение) сопровождалась исчезновением биохимических и ультразвуковых признаков НАЖБП [35].

---

Поэтому большинство экспертов пришли к заключению о том, что статины сравнительно безопасны для использования у тех больных, которые нуждаются в гиполипидемических средствах, что подтверждено результатами исследований безопасности стандартных доз препаратов у пациентов с предполагаемой НАЖБП, даже с гиперферментемией до 3 норм [36, 37].

Тем не менее рекомендуется тщательный клинико-биохимический мониторинг этих пациентов. Что касается более широкого использования статинов у пациентов с НАЖБП, то следует помнить, что, во-первых, их применение еще не изучено в крупных рандомизированных исследованиях, а во-вторых, первичными конечными точками в выполненных работах были ферменты печени, а не гистологические данные.

Отклонение уровней печеночных трансаминаз признается сравнительно нечастым эпизодом статиновой терапии. Повышенные уровни АЛТ встречаются у 1 % пациентов, получающих низкие или средние дозы статинов, и у 2–3 % больных на терапии высокой дозой (80 мг в день). Согласно NLA Statin Safety Task Force, частота нарушений печеночной функции была выше у пациентов с ожирением, диабетом, более старшего возраста и среди тех, кто получает большое количество препаратов [38].

Из этого следует, что пациенты с НАЖБП, у которых часто отмечаются ожирение и СД, могут представлять потенциальную группу риска развития побочных эффектов, связанных со статинотерапией.

С целью оптимизации терапии НАЖБП, а также соотношения «польза — риск» у пациентов, у которых стеатоз печени ассоциирован не только с дислипидемией, но и с СД-2, ожирением, целесообразным является комбинация статинов с гепатопротекторным препаратом. Патогенетически оправданным является назначение ЭФЛ не только ввиду отсутствия у них побочного действия, но и для повышения эффективности статинотерапии или для нивелирования побочных эффектов последней, когда к ее проведению существуют ограничения.

На украинском рынке известным брендом, который прошел клинические испытания в полном объеме, является препарат Эссенциале® форте Н (239 исследований с участием более 14 000 пациентов). Он оказывает комплексное действие на печень: бережно восстанавливает структуру и функцию клеток печени, защищает ее, предотвращает развитие фиброза и цирроза и поддерживает печень, нормализует обмен холестерина. С нашей точки зрения, основанной на результатах более чем 50-летнего опыта изучения и терапевтического применения препарата Эссенциале® форте Н, у пациентов с НАЖБП целесообразно применять препарат в терапевтической дозе не менее 1,8 г/сут, т.е. 2 капсулы 3 раза/сут на протяжении 6–12 месяцев. Длительный прием Эссенциале® форте Н пациентами с НАЖБП позволяет уменьшить степень выраженности основных составляющих метаболического синдрома.

Таким образом, развитие НАЖБП неразрывно связано с метаболическими показателями, влияющими на прогноз заболевания, который определяется не только прогрессированием патологического процесса в печени, но и увеличением частоты осложнений КВЗ. Ввиду того, что НАЖБП рассматривают в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий, своевременная диагностика, мероприятия по модификации образа жизни, вовремя назначенная терапия, которая воздействует на основные патогенетические звенья развития НАЖБП, с обязательной коррекцией дислипидемии позволяют добиться не только улучшения липидного профиля, но и нормализации функционального состояния печени. В связи с этим препарат, содержащий эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале® форте Н), обладающий доказанными противовоспалительными, гиполипидемическими и цитопротекторными свойствами, может иметь приоритетное значение в терапии НАЖБП. Комбинированная терапия (статины + эссенциальные фосфолипиды) способствует гиполипидемическому действию и гепатопротекции.

---

### Список литературы

1. Misra V.L., Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk // *Current Gastroenterology Reports*. — 2009. — V. 11. — P. 50-55.
2. Kotronen A. Fatty liver: a novel component of the metabolic Syndrome / A. Kotronen, H. Yki-Jarvinen // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — V. 28. — P. 27-38.
3. 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. Hujlund // *Hepatology*. — 2009. — V.49. — P. 1537-1544.

4. Stefan N. et al. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver // *Endocr. Rev.* — 2008. — № 29. — P. 939-960.
5. Zheng L., Lu Guo-cai, Sheng J., Yang Yi-da. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* — 2010. — V. 25. — P. 156-163.
6. Petta S., Muratore C., Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future // *Dig. Liver Dis.* — 2009. — V. 41 (9). — P. 615-625.
7. Pinto Marques Souza O.C., Tadeu S., Mercedes A.C. et al. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* — 2010. — V. 25. — P. 357-361.
8. Petersen K.F., Dufour S., Hariri A. Apolipoprotein C3 Gene Variants in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — № 362. — P. 1082-9.
9. Chang Y., Ryu S., Sung E. et al. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men // *Gut.* — 2009. — V. 58. — P. 1419-1425.
10. Tacer F.K., Rozman D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on Lipoprotein and Lipid Deregulation // *Journal of Lipids.* — Vol. 2011. — P. 1-14.
11. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease / G. Targher, G. Arcaro // *Atherosclerosis.* — 2007. — V. 191. — P. 235-240.
12. Loria P., Lonardo A., Bellentani S., Day C.P., Marchesini G., Carulli N. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* — 2007. — Vol. 17, № 9. — P. 684-698.
13. Toledo G.S., Frederico, Sniderman D. Allan, Kelley E. David. Influence of Hepatic Steatosis (Fatty Liver) on Severity and Composition of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* — 2006. — № 29. — P. 1845-1850.
14. Neuschwander-Tetri B.A. Fatty liver and the metabolic syndrome // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 23. — P. 193-198.
15. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A. et al. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 137. — P. 865-872.
16. Bellentani S., Dalle G.R., Suppini A., Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach // *Hepato- logy.* — 2008. — № 47. — P. 746-754.
17. Pacifico L., Cantisani V., Ricci P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children // *Pediatr. Res.* — 2008. — V. 63. — P. 423-7.
18. Schwimmer J.B., Pardee P.E., Lavine J.E. et al. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *Circulation.* — 2008. — V. 118. — P. 277-83.
19. Dunn W., Xu R., Wingard D.L. et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — V. 103. — P. 2263-71.
20. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* — 2008. — V. 49. — P. 608-12.
21. Lewis J.R., Mohanty S.R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update // *Digestive Diseases and Sciences.* — 2010. — V. 55. — P. 560-578.
22. Гундерманн К.Й. Дилинолеилфосфатидилхолин — основной ингредиент Эссенциале®? // *Consilium Medicum.* — 2010. — Т. 12, № 8. — С. 3-7.
23. Leuschner F., Wagener H.H., Neumann B. The anti-hyperlipemic and anti-atherogenic effect of «essential» phospholipids: a pharmacologic trial // *Arzneimittelforschung.* — 1976. — V. 26. — P. 1743-72.]
24. Wojcicki J., Dutkiewicz T., Gioldanowski J. et al. Essential phospholipids modify immunological functions and reduce experimental atherosclerosis in rabbits // *Atherosclerosis.* — 1992. — V. 93. — P. 7-16.
25. Pristautz H. The therapeutic value of «Essential» phospholipids // *MMW Munch Med. Wochenschr.* — 1975. — V. 117. — P. 583-6.

26. Klimov A.N., Konstantinov V.O., Lipovetsky B.M. et al. «Essential» phospholipids versus nicotinic acid in the treatment of patients with type IIb hyperlipoproteinemia and ischemic heart disease // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* — 1995. — V. 9. — P. 779-84.
27. Shirouchi B., Nagao K., Inoue N. et al. Effect of dietary omega 3 phosphatidyl- choline on obesity-related disorders in obese Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats // *J. Agric. Food. Chem.* — 2007. — V. 55. — P. 7170-6.
28. Cao Q., Mak K.M., Lieber C.S. Dilinoleoylphosphatidylcholine prevents transforming growth factor 1-mediated collagen accumulation in cultured rat hepatic stellate cells // *J. Lab. Clin. Med.* — 2002. — V. 139. — P. 202-10.
29. Cao Q., Mak K.M., Lieber C.S. DLPC and SAME combined prevent leptin-stimulated TIMP-1 production in LX-2 human hepatic stellate cells by inhibiting H2O2-mediated signal transduction // *Liver Int.* — 2006. — V. 26. — P. 221-31.
30. Pandey N.R., Renwick J., Misquith A. et al. Linoleic-acid enriched phospholipids act through peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  to stimulate hepatic Apolipoprotein A-1 secretion // *Biochemistry.* — 2008. — V. 47. — P. 1579-87.
31. Chatterjee C., Young E.K., Pussegoda K.A. et al. Hepatic high density lipoprotein secretion regulates the mobilization of cell-surface hepatic lipase // *Biochemistry.* — 2009. — V. 48. — P. 5994-6001.
32. Son Y., Lee J.H., Kim N.-H. et al. Dilinoleoylphosphatidylcholine induces the expression of the anti-inflammatory heme oxygenase-1 in RAW264.7 macrophages // *Biofactors.* — 2010. — March 24.
33. Ohbayashi H. et al. The therapeutic effect of polyenephosphatidylcholine (EFL) on NASH // *Liver, Bile and Pancreas.* — 2006. — V. 52. — P. 637-642.
34. Lewis J.H., Mortensen M.E., Zweig S. et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Hepatology.* — 2007. — V. 46. — P. 1453-63.
35. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Didangelos T.P. et al. Effect of multi-factorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2006. — V. 22. — P. 873-83.
36. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J. et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity // *Gastroenterology.* — 2004. — V. 126. — P. 1287-92.
37. Vuppalanchi R., Teal E., Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — V. 329. — P. 62-5.
38. Cohen D.E., Anania F.A., Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — V. 97 (Suppl. 8A). — P. 77C-81C.
-