

## **Комбинированная гипополидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени**

Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г.,

Цурцумия Д.Б., Джадхав С.Н.

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

На сегодняшний день тема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) не утратила свою актуальность, а напротив, стала социально значимой, поскольку заболевание с наибольшей частотой выявляется среди лиц трудоспособного возраста. В настоящее время НАЖБП заняла лидирующие позиции среди хронической патологии печени, потеснив вирусные и алкогольные поражения.

Неправильное питание, избыточное потребление высококалорийной пищи и продуктов фастфуда, снижение физической активности способствовало возникновению эпидемии ожирения в последние годы во всем мире и, как следствие, росту распространенности НАЖБП [1]. Зачастую, прогноз течения заболевания у таких пациентов носит неблагоприятный характер. Как правило, улучшение состояния наблюдается лишь в 5% случаев, а стабильное течение у 50% пациентов. В 10% случаев стеатоз печени прогрессирует в НАСГ, а у 40% пациентов формируется цирроз печени, смерть от печеночно-клеточной недостаточности наступает в среднем у 8% больных, а развитие гепатоцеллюлярной карциномы в течение 10 лет наблюдается у 10% пациентов с цирротической стадией НАСГ [2,3,4,5]. В связи с этим, своевременная диагностика начальных клинических проявлений НАЖБП принципиально важна, поскольку зачастую носит потенциально обратимый характер [6].

В среднем частота встречаемости НАЖБП в развитых странах составляет 10–45% [7-10]. При этом количество пациентов с подозрением на НАЖБП за последние 20 лет возросло более чем в 2 раза [11,12]. В рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys была изучена распространенность хронических болезней печени в США за период с 1988 по 2008 гг. Так, частота вирусных гепатитов В, С и алкогольного гепатита практически не изменилась, в то время как доля НАЖБП среди хронических болезней печени выросла с 46,8 до 75,1% [13]. В РФ также было проведено масштабное эпидемиологическое исследование с оценкой распространенности НАЖБП и определением факторов риска развития заболевания. Так, численность пациентов с установленным диагнозом НАЖБП за 7 лет

увеличилась с 27,0 до 37,3%, доля НАСГ в структуре НАЖБП также возросла с 16,8 до 24,4% [14].

Важно отметить, что у лиц, страдающих ожирением, НАЖБП выявляется заметно чаще, нежели чем в общей популяции, а при морбидном ожирении возрастает более чем на 95%. Тем не менее, в 9% случаев НАЖБП встречается у лиц имеющих нормальный индекс массы тела [1].

Однако, основной причиной смерти больных с НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в связи с чем НАЖБП не только становится основным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и определяет их исход в большей степени, нежели чем исход заболеваний печени [15].

В ряде работ отечественных исследователей была продемонстрирована высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска в российской популяции больных НАЖБП, среди которых оказались дислипидемия (75,9%), артериальная гипертензия (69,9%), гиперхолестеринемия (68,8%) и пр. Подобное многообразие клинических проявлений НАЖБП, является определяющим фактором коморбидности пациентов, что способствует поздней диагностике заболевания [16].

У пациентов с НАЖБП наряду с традиционными факторами риска развития ССЗ, таких как ожирение, СД, МС и др., встречаются «новые» или «замещающие» факторы. К подобным факторам относят увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальную и митохондриальную дисфункции, утолщение комплекса интима-медиа, С-реактивный белок (СРБ), а также факторы риска, объединенные Фремингемской шкалой: пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и курение. По современным представлениям, упомянутые факторы ассоциированы с риском развития ССЗ не меньше, а в некоторых случаях даже больше, чем «традиционные». В связи с чем, НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска и, бесспорно, способствует более тяжелому течению хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, основной причиной смерти в течение 21 года, у больных с НАЖБП были ССЗ в анамнезе [15].

Установлено, что риск возникновения ССЗ у лиц с умеренно повышенной массой тела и наличием НАЖБП выше, чем у лиц с избыточной массой тела, но без НАЖБП. Таким образом, наличие у пациентов НАЖБП играет более значимую роль в формировании ССЗ, чем просто наличие избыточной массы тела. В настоящее время ведется активный поиск возможных патогенетических механизмов, лежащих в основе данного феномена. Известно, что НАЖБП сопровождается образованием эктопического жира в ткани печени. Как оказалось, эпикардальный жир, который является классическим эктопи-

ческим жиром, связан с повышенным риском формирования ССЗ. Таким образом, эктопическое накопление жировой ткани может являться ключевым патогенетическим элементом формирования ССЗ, и, следовательно, пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск их развития [17-20].

Независимо от массы тела, у больных НАЖБП увеличивается синтез холестерина, а его всасывание в кишечнике снижается в результате нарушения микробиоценоза кишечника, который, в свою очередь, встречается практически у всех больных ХЗП различной этиологии в разной степени тяжести [21-25]. Таким образом, формирование и прогрессирование дислипидемии у больных НАЖБП, необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с состоянием кишечного микробиоценоза. При этом значению микробной экологии пищеварительного тракта в реализации физиологических функций и патологических нарушений при дислипидемии до настоящего времени уделяется необоснованно мало внимания. Предположение, что кишечная микрофлора участвует в холестеринном обмене, было выдвинуто еще в 1935 году и с тех пор накопилось достаточно доказательств того, что кишечная микрофлора в организме человека активно участвует в метаболизме липидов (синтез, трансформация или разрушение экзогенных и эндогенных стероидов). В 2001 г. Карнейро Де Мура предложил теорию, согласно которой дисбаланс микробного сообщества в толстой кишке способствует нарушению липидного метаболизма у больных с НАЖБП [24,26,28]. В свою очередь, общепризнанно, что дислипидемия является одним из основных факторов риска развития ССЗ и атеросклероза. Вопросы профилактики и лечения ССЗ, ИБС, артериальной гипертензии и осложнений, связанных с этими заболеваниями, сохраняют свою актуальность, поскольку, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию современными препаратами, осложнения атеросклероза лидируют среди других нозологических причин в структуре смертности населения во всем мире [29,30].

Сегодня под термином «дислипидемия» понимают различные изменения спектра липидов (ЛП) в плазме крови — повышение, снижение или почти полное отсутствие отдельных фракций, появление необычных или патологических фенотипов. Нарушения липидного спектра крови являются одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистой патологии — атеросклероза и ИБС и в значительной мере определяют вероятность развития осложнений и прогноз жизни больных с кардиальной патологией [31,32]. В крупных эпидемиологических исследованиях была обнаружена отчетливая корреляция между концентрацией холестерина в крови и уровнем смертности от ИБС [33]. Это обстоятельство делает необходимым выделение категории пациентов, у которых диагностированы нарушения липидного спектра крови,

для проведения адекватной липидоснижающей терапии. При дислипидемии (ДЛ) изменения метаболизма липидов носят системный характер и сопровождаются нарушением синтеза желчи в гепатоцитах и ее выведения из печени, активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетением активности ретикулоэндотелиальной системы печени. Таким образом, в основе развития ДЛ лежит нарушение функционального состояния печени с изменением липидного обмена на уровне гепатоцита [34,35]. Морфологические изменения в печени при ДЛ большинство авторов описывают как жировую дистрофию или жировой гепатоз у людей, не употребляющих спиртные напитки в гепатотоксичных дозах. Так, в основе патогенеза НАЖБП, равно как и дислипидемии, лежит нарушение баланса между синтезом и утилизацией производных холестерина [22,36,37,38,39,40,41].

Однако, на сегодняшний день встречаются пациенты с нормальными показателями ХС, ЛПНП, ЛПВП и с повышенными показателями липидного обмена. Независимо от показателей липидного спектра крови, у всех пациентов имеется одинаковый риск развития атеросклеротических поражений, стеатогепатитов, холестероза желчного пузыря, желчнокаменной болезни (ЖКБ), липогенного панкреатита и других заболеваний, связанных с липидным дистресс-синдромом [42].

Тем не менее, атерогенная дислипидемия при НАЖБП характеризуется повышением уровня ЛПОНП и триглицеридов, снижением ЛПВП, снижением АпоА1, повышением АпоВ100, повышением мелких плотных ЛПНП, высоким уровнем СЖК плазмы. Отмечено, что наименьший размер частиц ЛПНП отмечается непосредственно при наличии НАЖБП [43].

Таким образом, круг заболеваний, который формирует НАЖБП, заметно расширяется и включает не только стеатогепатит, фиброз, цирроз печени, но и артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. По крайней мере, если прямые связи этих состояний требуют дальнейшего углубленного изучения, то их взаимноеотягощающее влияние друг на друга не вызывает сомнений [44]. В связи с чем, диагностика НАЖБП у лиц с проявлениями ССЗ принципиально важна, поскольку эта форма поражения печени часто сочетается с ДЛ, а наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний требует адекватной медикаментозной коррекции, в том числе с использованием гиполипидемических препаратов [42,45].

Однако наличие НАЖБП требует дифференцированного подхода к назначению гиполипидемических препаратов и поиска альтернативных методов лечения [45,46]. Несмотря на то, что статины – наиболее популярная группа липид-снижающих препаратов, в отношении их применения суще-

ствуется ряд ограничений, поскольку они могут способствовать прогрессированию заболевания печени [47-54].

В данных условиях клиницисты вынуждены учитывать сложные механизмы взаимодействия статинов с метаболизмом печени у больных с НАЖБП, поскольку на сегодняшний день проведено ограниченное число исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность использования статинов в лечении этой категории больных. С одной стороны, по мнению G. Anfossi и соавт. (2004), положительный эффект статинов преодолевает риск побочных печеночных эффектов при сопровождающейся дислипидемией НАЖБП у пациентов с ИР [24]. К тому же статины могут оказаться эффективными при стеатозе благодаря способности уменьшать доставку свободных жирных кислот в печень или воздействию на сигнальную систему инсулина через изменение обмена адипонектина. Однако действие статинов на клетку при НАЖБП до конца не изучено. Например, существует вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включенными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR) [25,26]. Описаны и другие «мишени» для статинов на молекулярном уровне, влияя на которые, они могут оказывать направленное действие на активность НАЖБП. С другой стороны, установлено, что статины могут вызывать дозозависимое повышение уровней АЛТ и АСТ с 3-х кратным превышением верхней границы нормы [27,28]. Повышение трансаминаз, как правило, бессимптомное и наблюдается при терапии статинами в терапевтических дозах у <1% больных, в максимальных дозах – у 2,3% больных [29–30]. По данным S. de Deus, S.A. Spinier (2004), повышение уровня трансаминаз наблюдается при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов [31]. Как следствие, повышение дозы статинов приводит к прогрессированию НАЖБП, что в свою очередь является одной из причин развития атерогенной дислипидемии [24].

Таким образом, наличие НАЖБП у пациентов с ССЗ ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии и диктует необходимость поиска альтернативных методов лечения дислипидемии у данной категории больных [55-62].

На сегодняшний день в качестве самостоятельного направления может рассматриваться терапия гепатопротекторами, выбор которых зависит от эффектов оказываемых ими и стадии НАЖБП.

В настоящее время не существует общепринятой классификации гепатопротекторов. В зависимости от химической структуры и происхождения выделяют несколько групп гепатотропных веществ:

- препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды;

- органопрепараты животного происхождения;
- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды;
- препараты различных групп;
- препараты, содержащие растительные пентациклические тритерпеноиды [32,63].

Кроме того, гепатотропные препараты должны тормозить развитие стеатоза печени и препятствовать прогрессированию патологического процесса и трансформации его в стеатогепатит, фиброз и цирроз, а также снижать риски развития ССО. Что же касается вопроса эффективности гепатотропных препаратов в коррекции липидного спектра крови, то он недостаточно освещен в современной литературе. Данный подход имеет не только существенное медицинское, но и социальное значение, учитывая широкую распространенность патологии и неблагоприятные прогнозы при ее прогрессировании. В связи с чем особое значение в комплексе лечебно-профилактических мероприятий, помимо контроля массы тела, соблюдения диетических рекомендаций, активного образа жизни, отказа от вредных привычек, контроля уровня глюкозы в крови и липидного профиля, нормализации кишечного микробиоценоза, отмены гепатотоксичных препаратов, адекватной терапии сопутствующих заболеваний, приобретает использование препаратов с гепатопротективным действием, а также обладающих доказанными гиполипидемическим, антиоксидантным, нормогликемическим и пребиотическим эффектами. [14,64]. Исходя из собственного опыта, мы полагаем, что подобным действием обладает препарат Хофитол («Майоли Спиндлер», Франция).

Известно, что экстракт артишока, действующее вещество препарата Хофитол, оказывает ряд положительных эффектов, среди которых: гепатопротективный, гиполипидемический, антиоксидантный, дезинтоксикационный, холеретический, холекинетический, диуретический, гипоазотемический, пребиотический и др., определяющих его плеiotропное действие, которое было продемонстрировано в работе W. Englisch, C. Beckers и соавт. в 2000 году. В исследовании приняли участие 143 пациента с начальными уровнями ОХ > 7,3 ммоль/л, в течение 6 недель принимавшие 1800 мг сухого экстракта артишока или плацебо. Уменьшение ОХ в группе комбинированной терапии составило 19% по сравнению с 8,6% в группе плацебо. Уровень ХС ЛПНП в группе артишока снизился на 22,9%, в группе плацебо – на 6,3%. Соотношение ЛПНП/ЛПВП уменьшилось на 20,2% в группе артишока и на 7,2% в группе плацебо. Позднее, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании R. Bundy, с участием 131 пациента с уровнем холестерина 6-8 ммоль/л., экстракт листьев артишока также показал свою эффективность. Основная группа получала суточную дозу артишока 1280 мг в течение 12 не-

дель, в результате чего, уровень холестерина плазмы в основной группе снизился в среднем на 4,2%, по сравнению с группой плацебо, в которой уровень холестерина вырос на 1,9%. [65]

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании В. Рангбу, 60 пациентов с НАСГ принимали артишок (*Cynara scolymus*) по 6 таблеток в день в течение 12 недель. На фоне терапии наблюдалось значимое снижение избыточной массы тела, артериального давления и активности ферментов АЛТ и АСТ, а также сахара крови, общего холестерина, ЛПНП и ТГ, по сравнению с группой плацебо. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [66,67].

Таким образом, клинический опыт свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения роли артишока в лечении дислипидемии, профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у больных НАЖБП. В нашем исследовании, целью которого была оценка клинической эффективности препарата Хофитол у больных с дислипидемией, отмечалась нормализация липидного профиля у пациентов на фоне НАЖБП как при монотерапии Хофитолом, так и в комбинации со статинами. Кроме того, комбинированная схема коррекции дислипидемии способствовала профилактике прогрессирования НАЖБП с нормализацией показателей липидного профиля за счет использования низких доз статинов. Исследование выполняли в 2 этапа. На 1-м этапе все обследуемые, в зависимости от проводимой терапии были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой. Пациенты 1-й, основной группы (ОГ) получали Хофитол (по 2 таблетке 3 раза в день в течение 3 мес.), 2-й (группа сравнения – ГС), – статины (по 10 мг 1 раз в день в течение 3 мес.). На 2-м этапе оценивали эффективность терапии и проводили ее коррекцию.

При обследовании пациентов с высоким уровнем холестерина ( $6,00 \pm 1,63$  ммоль/л), ЛПНП ( $4,2 \pm 1,15$  ммоль/л), ЛПОНП ( $1,68 \pm 0,49$  ммоль/л), ТГ ( $1,68 \pm 0,49$  ммоль/л), КА ( $4,68 \pm 2,22$ ) отмечались проявления диастолической дисфункции ЛЖ (ДДФ), в большей степени, нежели чем у больных с нормальными показателями холестерина. Подобные изменения липидов являются предвестником формирования диастолической дисфункции у больных НАЖБП.

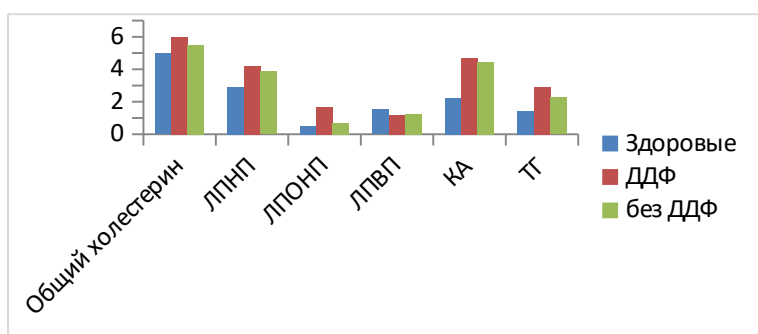


Рисунок 1. Липидограмма

Также у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ, выявлялся более высокий уровень глюкозы ( $6,30 \pm 1,91$  ммоль/л), HbA1C ( $6,54 \pm 3,37$  %), нежели чем у больных с нормальной диастолической функцией ЛЖ ( $p=0,015$ ).

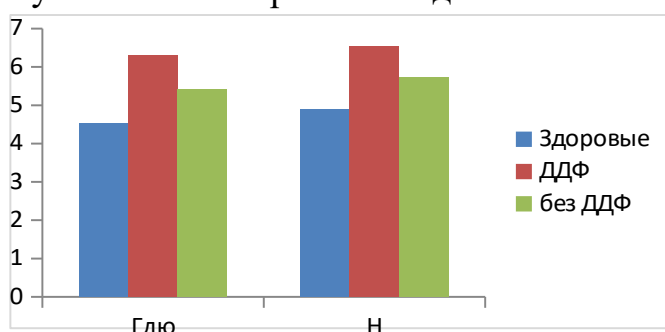


Рисунок 2. Гликемический контроль

Подобные изменения вносят существенный вклад в формирование повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

На фоне лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика по снижению липидов крови без статистически значимых различий между группами (табл.1).

Таблица 1.

Динамика липидов сыворотки крови (ммоль/л) у больных 2 групп на фоне терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	ОГ, n=20		ГС, n=20	
	до лечения	через 3 месяца	до лечения	через 3 месяца
ОХ, ммоль/л	6,40±0,92	5,95±0,21	6,41±0,89	5,23±0,23
ЛПНП, ммоль/л	4,51±0,71	2,28±0,11	4,47±0,35	2,15±0,17
ЛПВП, ммоль/л	0,87±0,16	1,58±0,07	0,89±0,17	1,54±0,11
ТГ, ммоль/л	2,07±0,21	1,57±0,15	2,19±0,22	1,53±0,18

Однако, у 4 (20%) больных ГС на фоне приема статинов отмечалось повышение активности ферментов АЛТ и АСТ, в связи с чем они были исключены из дальнейшего исследования; у 1-го больного произошла нормализация показателей ОХС и ЛПНП (табл.2).

Таблица 2.

Динамика активности трансаминаз (Ед/л) у больных обеих групп на фоне терапии ( $M \pm m$ )



Показатели	ОГ, n=20		ГС, n=20	
	до лечения	через 3 месяца	до лечения	через 3 месяца
АСТ, Е/л	35,7±4,0	35,6±3,3	34,2±4,2	42,3±3,9
АЛТ, Е/л	35,2±3,9	33,1±4,3,9	35,5±2,4	47,9±6,0

У 14 (70%) больных ГС не было достигнуто желаемых результатов по снижению уровня ОХС и ЛПНП, поэтому на 2-м этапе терапия была скорректирована. Так, 14 больных из ГС были в зависимости от проводимой терапии разделены на 2 подгруппы по 7 человек. В 1-й подгруппе доза статинов была увеличена до 20 мг/сут, во 2-й – к 10 мг статинов был добавлен Хофитол по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 мес).

Через 3 мес. в обеих подгруппах у больных отмечалось снижение уровня ОХС и ЛПНП. В 1-й подгруппе у 5 (71,4%) пациентов повысилась активность АЛТ и АСТ, во 2-й активность ферментов была в пределах нормы (табл.3 и 4).

Таблица 3.

Динамика липидов сыворотки крови (ммоль/л) в 2 подгруппах больных ГС на фоне терапии (M±m)

Показатели	ГС, n=24			
	1-я подгруппа, статины 20 мг		2-я подгруппа, статины 10 мг + Хофитол	
	до лечения	через 3 месяца	до лечения	через 3 месяца
ОХ, ммоль/л	6,32±0,95	5,98±0,21	6,37±0,90	5,23±0,23
ЛПНП, ммоль/л	4,51±0,70	2,24±0,14	4,42±0,39	2,14±0,18
ЛПВП, ммоль/л	0,86±0,17	1,57±0,01	0,89±0,15	1,54±0,05
ТГ, ммоль/л	2,07±0,21	1,56±0,12	2,16±0,25	1,53±0,21

Таблица 4.

Динамика активности трансаминаз (Ед/л) у больных в исследуемых группах на фоне терапии (M±m)

Показатели	ГС, n=24			
	1-я подгруппа, статины 20 мг		2-я подгруппа, статины 10 мг + Хофитол	
	до лечения	через 3 месяца	до лечения	через 3 месяца
АСТ, Е/л	36,7±3,5	44,4±6,65	33,3±5,5	35,0±4,4
АЛТ, Е/л	35,4±3,7	46,1±7,6	35,7±3,5	37,9±2,6

В результате исследования было отмечено снижение уровня ОХС в обеих подгруппах по сравнению с исходными значениями. Таким образом, повышение дозы статинов до 20 мг по эффективности сопоставимо с комбинированной терапией статинами в дозе 10 мг в сочетании с Хофитолом по 1

таблетке 3 раза в день в течение 3х месяцев. Важно отметить, что в подгруппе пациентов, получавших комбинированную терапию, не отмечалось повышения уровня печеночных трансаминаз, что свидетельствует об отсутствии токсической нагрузки на печень.

Таким образом, препарат Хофитол на основе артишока, может быть показан для достижения целевых уровней холестерина и триглицеридов на фоне лечения низкими дозами статинов у пациентов с НАЖБП. Подобная комбинированная гиполипидемическая терапия позволяет обойтись без повышения дозы статинов, что предотвращает прогрессирование НАЖБП, дислипидемию, а также способствует снижению рисков развития сердечно-сосудистых осложнений.

### Список литературы

1. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л.Б. Лазебник и соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С. 22–37.
2. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 37. С. 26–35
3. Niederau C. NAFLD and NASH // *Hepatology: clinical textbook*/ ed. S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al. 2015.
4. Leuschner U., James O., Dancygier H. Steatohepatitis / NASH and ASH: Springer, 2004; p. 35.
5. Powell et al.; Lee et al.; Bacon et al.; Falk-Ytter et al.; Zheng Lin, Lv Guo-cai, Sheng Jifang, 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 // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010; 25:156–63.
6. Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // *Терапевтический архив.* 2014. №10. С. 116–123.
7. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности // *Consilium Medicum.* 2016. 18(8). С. 54–60.
8. Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной жировой болезни печени // *Эффективная фармакотерапия.* 2011. №2. С. 50–7.
9. Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // *Фарматека.* 2016. №2. С. 63–68.
10. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // *J Clin Gastroenterol.* 2006. Vol. 40. P. 5–10.
11. Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease // *J Clin Exp Hepatol.* 2012. №2. P. 135–144.

12. Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010 // *J Pediatrics* 2013. Vol. 162(3). P. 496–500.
13. Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 год // *Клин. гастроэнтерол., гепатол. Рус. изд.* 2011. №5. С. 261–267.
14. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2015. №6. С. 31–41.
15. Dam-Larsen S., Becker U., Franzmann M. B., et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2009; 44(10): 1236-43.
16. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии* 2014; 24(4): 32-8.
17. Yoshitaka H., Hamaguchi M., Kojima T. et al. Nonoverweight nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiovascular disease. A post hoc analysis of a cohort study // *Medicine*. 2017. Vol. 96. P. 18.
18. Byrne C.D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease // *Proc Nutr Soc.* 2013. Vol. 72. P. 412–419.
19. Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N. et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study // *J Am Coll Cardiol.* 2013. Vol. 61. P. 1388–1395.
20. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // *World J Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. P. 1579–1584.
21. Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006. Т. 5. № 6. С. 95–107.
22. Подымова С.Д. *Болезни печени.* М.: Медицина, 2005. 768 с.
23. *Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца /* Под ред. акад. РАН Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007.
24. Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. Дисбиоз кишечника // *Руководство по диагностике и лечению.* СПб.: СпецЛит, 2007. 238 с.
25. Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., McCarthy P.J., Grose R.H., Cummins A.G. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gut.* 2001. Vol. 48. № 2. P. 206–211.

26. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 3. С. 12–15.
27. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // Semin. Di-agh. Pathol. 1998. Vol. 15. № 4. P. 246–258.
28. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // Scand. J. Gastroenterol. 1997. Suppl. 222. P. 58–61.
29. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. Т. 6. № 6. Прил. 3.
30. Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 416 с.
31. Аронов Д.М. Лечение атеросклеротической дислипидемии и атеросклероза // Трудный пациент.— 2003.— Т. 1, № 4.— С. 31—34.
32. Климов А.Н., Никульчева Н.П. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.— СПб: Питер Пресс, 1995.
33. Аронов Д.М. "Лечение атеросклеротической дислипидемии и атеросклероза". Журнал "Трудный пациент" 2003г. Том1, №4 стр.31-34.
34. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николаенко С.А. Дислипидемии: клиника, диагностика, лечение: Учеб.пособие.— М.: Изд-во Рос. гос. мед. ун-та, 2000.
35. Щербакова М.Ю. Дислипидемии // Кардиол.—2000.— № 2.— С. 4—7.
36. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шепелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // Тер. архив.— 2003.— № 8.— С. 51—55.
37. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение // РМЖ.— 2005.— Т. 7, № 2.— С. 61—65.
38. Богомоллов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2005. С. 205–216.
39. Исаков В.А. Статины и печень: друзья или враги? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2008. Т. 1. № 5. С. 372–374.
40. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения // М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
41. Dixon J.V., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. № 1. P. 91–100.
42. Шипулин В.П., Долженко М.Н. Хронический стеатогепатоз: проспективное исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы // Крым. мед.журн.— 2006.— № 3.— С. 12—16.

43. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2014. Т. 24. №4. С. 32–38.
44. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола // Фарматека. 2010, № 15, с. 28–33.
45. Мельникова Н.В., Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Овсянникова О.Н. Методы коррекции атерогенной дислипидемии у больных неалкогольным стеатогепатитом // МРЖ. Болезни органов пищеварения.— 2006.— Т. 8, № 2.— С. 69—73.
46. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Фомин Д.К. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресссиндроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // РМЖ.— 2002.— № 9.— С. 56—62.
47. Anfossi G., Massucco P., Bonomo K., Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2004. Vol. 14. P. 215–224.
48. Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? // Hepatology. 2008. Vol. 48. № 2. P. 662–669.
49. Cohen L.H. Equallypotent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P 450 enzymes / L.H. Cohen, R.E. van Leeuwen, G.C. van Thiel // Biopharm. Drug Dispos. 2000. Vol. 21. P. 353–364.
50. Souza O. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease / O. Souza, S. Tadeu, A. Cavaleiro // Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2010. Vol. 25. P. 357–361.
51. Gotto A.M. The case for over the counter statins // Am J Cardiol. 2004. Vol. 94. P. 753–756.
52. Parra J.L. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs / J.L. Parra, K.R. Reddy // Clin Liver Dis. 2003. Vol. 7. № 2. P. 415–433.
53. Pasternak R.C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins / R.C. Pasternak, S.C. Smith // JACC. 2002. Vol. 40. P. 567–572.
54. De Denus S. Statins and liver toxicity: a meta-analysis / S. de Denus, S.A. Spinier, K. Miller // Pharmactiherapy. 2004. Vol. 24. № 5. P. 584–591.
55. Anfossi G., Massucco P., Bonomo K., Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2004. Vol. 14. P. 215–224.

56. Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. № 2. P. 662–669.
57. Cohen L.H. Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P 450 enzymes / L.H. Cohen, R.E. van Leeuwen, G.C. van Thiel // *Biopharm. Drug Dispos.* 2000. Vol. 21. P. 353–364.
58. Souza O. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease / O. Souza, S. Tadeu, A. Cavaleiro // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010. Vol. 25. P. 357–361.
59. Gotto A.M. The case for over the counter statins // *Am J Cardiol*. 2004. Vol. 94. P. 753–756.
60. Parra J.L. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs / J.L. Parra, K.R. Reddy // *Clin Liver Dis*. 2003. Vol. 7. № 2. P. 415–433.
61. Pasternak R.C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins / R.C. Pasternak, S.C. Smith // *JACC*. 2002. Vol. 40. P. 567–572.
62. De Denus S. Statins and liver toxicity: a meta-analysis / S. de Denus, S.A. Spinier, K. Miller // *Pharmactiherapy*. 2004. Vol. 24. № 5. P. 584–591.)
63. Ursodeoxycholic acid for treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Results of randomized trial / K.D. Lindor, R.V. Kowdley, E.J. Heathcote et al. // *Hepatology*.- 2004.- Vol. 39.-P. 770-778.
64. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюляр-ная карцинома – звенья одной цепи // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2012. №5. С.
65. Englisch W., Beckers C., Unkauf M., Ruepp M. et al. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia // *Arzneimittelforschun* 2000; 50: 3: 260-265.
66. M. Safaa, A. Hanaa, F. Abdel, A. Nahila, and S. Abdelaaty, *Cynara scolymus* for relieving on nonalcoholic steatohepatitis induced in rat. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 5, no. 1, pp. 57–66, 2013. View at Google Scholar.
67. M. H. Pittler, C. J. Thompson, and E. Ernst, “Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia,” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD003335, 2009. View at Publisher •View at Google Scholar.
68. Lu YW, Zhu YC, Zhang L, Li P, Yang J, Wen XD. Ilexgenin A enhances the effects of simvastatin on non-alcoholic fatty liver disease without changes in simvastatin pharmacokinetics. *Chin J Nat Med*. 2018 Jun;16(6):436-445. doi: 10.1016/S1875-5364(18)30077-3.