

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

Н.Г. Вірстюк¹, І.І. Вакалюк¹, О.Є. Черкашина¹, В.М. Казьмірук²

¹Івано-Франківський національний медичний університет

²Лікувально-діагностичний центр Святого Луки Івано-Франківського Архієпархіального Управління УГКЦ

Резюме. Результати досліджень довели вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на перебіг серцево-судинних захворювань. Недостатньо вивченим залишається функціональний стан застійної печінки при хронічній серцевій недостатності (ХСН) у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ).

Мета роботи — вивчення показників функціонального стану печінки у хворих на ХСН ІІА стадії ІІІ ФК за класифікацією NYHA (New York Heart Association) залежно від наявності НАСГ.

Матеріали та методи. Обстежено 72 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), ускладнену ХСН ІІА стадії ФК ІІІ за NYHA: 36 хворих без НАСГ (І група), 36 хворих із НАСГ на стадії фіброзу F1-F2 (ІІ група). Групу обстежених становили 31 (43,0%) чоловік і 41 (57,0%) жінка віком (66,9±5,4) року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Вивчали показники функціонального стану печінки, ліпідограми, а також вміст С-реактивного протеїну (СРП), фактора некрозу пухлин альфа (ФНП α) і NT-pro BNP у крові імуноферментним методом зі статистичним опрацюванням.

Результати. Зміни функціонального стану печінки були більшими за поєднання ХСН і НАСГ: у пацієнтів ІІ групи вміст білірубину, активність АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ГГТП і ЛФ були вищими, показники дисліпідемії вираженішими порівняно з пацієнтами І групи ($p < 0,05$). Вміст СРП у крові пацієнтів ІІ групи перевищував такий у здорових у 7,88 раза, у пацієнтів І групи — у 2,26 раза ($p < 0,05$); вміст ФНП α — у 3,86 і 1,24 рази ($p < 0,05$); NT-pro BNP — у 4,79 і 1,49 рази відповідно ($p < 0,05$). Виявлено кореляції між показниками ФНП α й активністю АлАТ, ГГТП, холінестерази ($r = +0,61$; $r = +0,42$; $r = -0,42$ відповідно; $p < 0,05$); між ФНП α і NT-pro BNP ($r = +0,73$; $p < 0,05$); між АлАТ, ГГТП і NT-pro BNP ($r = +0,55$; $r = +0,49$ відповідно; $p < 0,05$).

Висновки. Поєднання ХСН ФК ІІІ за NYHA з НАСГ характеризується помірною гепатомегалією, порушенням функціонального стану печінки із цитолітичним, холестатичним синдромом, порушенням синтезуючої функції печінки та наростанням дисліпідемії;



УДК: 616.12-085+616.36-002

DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.33

© Н.Г. Вірстюк, І.І. Вакалюк,
О.Є. Черкашина, В.М. Казьмірук

Надійшла до редакції 05.03.2021

Адреса для листування
(Correspondence): Івано-Франківський
національний медичний університет,
вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ,
76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

посиленням субклінічного системного запалення і ХСН за збільшенням у крові вмісту СРП, ТНФ α і NT-pro BNP.

Ключові слова: функціональний стан печінки, хронічна серцева недостатність, неалкогольний стеатогепатит.

Liver functional state of the in patients with chronic heart failure depending on the presence of non-alcoholic steatohepatitis

N.G. Virstyuk¹, I.I. Vakalyuk¹, O.J. Cherkashyna¹, V.M. Kazmiryk²

¹Ivano-Frankivsk National Medical University

²St. Luke's Medical and Diagnostic Center of the Ivano-Frankivsk Archdiocesan Administration of the UGCC

Abstract. The functional state of a congestive liver in chronic heart failure (CHF) in combination with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) remains insufficiently studied.

The aim — to study the indicators of the liver functional state in patients with CHF of III class NYHA (New York Heart Association), depending on the presence of NASH.

Materials and methods. 72 patients with arterial hypertension (AH), complicated by CHF of III class NYHA were examined: 36 patients without NASH (Group I); 36 patients with NASH (Group II). The control consisted of 20 almost healthy persons. The indicators of the liver functional state, lipidograms and blood C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and NT-pro BNP levels by enzyme-linked immunosorbent assay with statistical processing were studied.

Results. The changes of the liver function state were greater in the case of combination of CHF and NASH: in patients of Group II bilirubin level, activity of AST, ALT, LDH, GGTP and LF were higher; dyslipidemia was more pronounced compared with patients of Group I ($p < 0.05$). Blood CRP level of the patients of Group II exceeded that of the control group by 7.88 times; in patients of Group I — by 2.26 times ($p < 0.05$); TNF-alpha level — by 3.86 and by 1.24 times ($p < 0.05$); NT-pro BNP level — by 4.79 and by 1.49 times, respectively ($p < 0.05$). Correlations between TNF-alpha and ALT, GGTP, cholinesterase activity ($r = +0.61$; $r = +0.42$; $r = -0.42$; respectively, $p < 0.05$); between TNF-alpha and NT-pro BNP ($r = +0.73$; $p < 0.05$); between ALT, GGTP and NT-pro BNP ($r = +0.55$; $r = +0.49$, respectively; $p < 0.05$) were found.

Conclusions. The combination of CHF of III class NYHA with NASH is characterized by moderate hepatomegaly, impaired liver function with cytolytic, cholestatic syndromes; impaired liver synthesizing function and increased dyslipidemia; increased subclinical systemic inflammation and CHF with an increase of blood CRP, TNF-alpha and NT-pro BNP levels.

Keywords: liver functional state, chronic heart failure, non-alcoholic steatohepatitis.

Вступ

Серцева недостатність (СН) — це глобальна проблема охорони здоров'я в усьому світі й одне з провідних джерел використання медичних ресурсів та послуг. СН зі зменшеною фракцією викиду лівого шлуночка ($\leq 40\%$) становить близько третини випадків СН і має рівень смертності 8,8% упродовж року [1-3].

За даними національних реєстрів та епідеміологічних досліджень різних європейських країн,

показник поширеності ХСН серед дорослого населення коливається від 1-2%, а в осіб віком понад 70 років сягає $\geq 10\%$. Ризик СН у віці 55 років становить 33% для чоловіків і 28% для жінок, причому частка пацієнтів зі збереженою фракцією викиду сягає від 22 до 73% [4].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки. Поширеність НАЖХП серед загальної популяції становить від 14 до 30% [5-7].

НАЖХП — це печінковий прояв метаболічного синдрому, який є добре відомим фактором ризику багатьох серцево-судинних захворювань, включаючи хронічну СН (ХСН) [3, 8-10].

Доведено, що ХСН та НАЖХП — це патологічні стани, пов'язані з ожирінням, що характеризуються високою захворюваністю та смертністю, які досягли епідемічних масштабів серед серцево-судинних захворювань. За статистичними даними, пацієнти з НАЖХП частіше помирають від ускладнень серцево-судинних захворювань, ніж безпосередньо внаслідок захворювання печінки [12-14]. Багатьма дослідниками було продемонстровано перехресний зв'язок між НАЖХП та субклінічним несприятливим ремоделюванням міокарда, що виступає ключовим процесом прогресування ХСН, незалежно від інших встановлених факторів ризику ХСН [11, 14-16]. Z. Zhang і співавт. довели, що серед пацієнтів із хронічною ХСН у 36,27% випадків спостерігається супутній НАСГ, наявність якого незалежно пов'язана з розміром фіброзу ЛШ і може прискорити та посилити прогресування СН [17].

Проте недостатньо вивченим залишається функціональний стан застійної печінки при хронічній серцевій недостатності (ХСН) у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ).

Мета роботи — вивчення показників функціонального стану печінки у хворих на ХСН ІІА стадії ІІІ ФК за класифікацією NYHA (New York Heart Association) залежно від наявності НАСГ.

Матеріали та методи

Було обстежено 72 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), ускладнену ІІА стадією ХСН ФК ІІІ за класифікацією NYHA (New York Heart Association). Обстежені пацієнти були поділені на 2 групи: 36 хворих без НАСГ становили І групу, 36 хворих — із діагностованим НАСГ на стадії фіброзу F1-F2 (ІІ група). Групу обстежених становили 31 (43,0%) чоловік і 41 (57,0%) жінка. Вік пацієнтів — від 45 до 74 років (середній вік — $66,9 \pm 5,4$ року). Тривалість захворювання становила від 5 до 10 років, у середньому ($5,7 \pm 3,6$) року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Діагноз ХСН встановлювали відповідно до клінічних проявів і Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) [1] й міжнародних протоколів [2, 16]. Діагноз АГ встановлювали на підставі клінічної настанови за наказом МОЗ

України від 24.05.2012 № 384 [6] та міжнародних протоколів [18, 19].

Діагноз НАСГ встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [7], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [5], Рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [12].

Стадії фіброзу печінки оцінювали за показниками еластографії печінки, яку проводили на апараті Siemens ACUSON S2000 (Німеччина). З метою оцінки функціонального стану печінки проводили визначення в крові вмісту білірубину, загального білка, альбуміну та активності ферментів: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), холінестерази з використанням реактивів фірми «Діагеб», Interco, Ltd, «Реагент» біохімічними методами. Оцінку ліпідограма проводили з визначенням вмісту в крові загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) з використанням стандартних тест-систем ферментативним методом. Вміст ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedeald: $ЛПНЩ = ЗХ - (ЛПВЩ + ТГ/2,2)$.

Вміст С-реактивного протеїну (СРП), фактора некрозу пухлин альфа (ФНП α), NT-pro BNP у сироватці крові визначали методами імуноферментного аналізу з використанням наборів фірми Human Sex-depend test, тести Elisa (Німеччина).

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням програми Statistica 10 Enterprise x64 (Stat Soft, США). Вірогідність відмінності значень між незалежними величинами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, статистично вірогідними вважали результати при $p < 0,05$. Проводили кореляційний аналіз показників з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона — r.

Результати та обговорення

За результатами обстеження зміни функціонального стану печінки і помірна гепатомегалія спостерігалися в усіх хворих на ГХ, ускладнену ХСН ФК ІІІ за NYHA в поєднанні з НАСГ. У хворих

I групи печінка виступала з-під краю реберної дуги на $(2,10 \pm 0,20)$ см, II групи — на $(3,54 \pm 0,29)$ см ($p < 0,05$). За результатами УЗД розміри печінки становили в пацієнтів I групи: права частка — $15,08 \pm 1,25$ см, ліва частка — $5,79 \pm 0,48$ см;

у пацієнтів II групи — $16,12 \pm 1,34$ см ($p < 0,05$) та $6,27 \pm 0,55$ см ($p < 0,05$) відповідно.

В обстежених пацієнтів із ХСН зміни показників функціонального стану печінки були значнішими за наявності НАСГ (табл. 1). Зокрема, вміст білірубину в пацієнтів II групи перевищував такий у пацієнтів I групи на 15,22% ($p < 0,05$), активність АсАТ — на 85,37%, АлАТ — на 117,95%, ЛДГ — на 14,44%, ГГТП — на 17,97%, ЛФ — на 18,33% ($p < 0,05$), що вказує на більшу вираженість цитолітичного і холестатичного синдромів за поєднаної патології. Активність холінестерази в пацієнтів II групи була меншою порівняно з таким показником у пацієнтів I групи на 11,03% ($p < 0,05$), що вказує на зниження синтезуючої функції печінки в такій когорті пацієнтів.

У пацієнтів обох груп виявлена дисліпідемія за збільшенням вмісту загального холестерину, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів і зменшенням ХС ЛПВЩ, за наявності НАСГ вона була більшою (табл. 2). Зокрема, у крові пацієнтів II групи вміст ЗХ перевищував такий показник у здорових осіб на 27,96% ($p < 0,05$), у пацієнтів I групи — на 16,25% ($p < 0,05$); ХС ЛПНЩ — на 73,96 і 32,16% відповідно ($p < 0,05$); ТГ — на 83,44 і 23,11% відповідно ($p < 0,05$), що може свідчити про несприятливий ефект НАСГ у досліджених пацієнтів.

За результатами дослідження поєднаний перебіг ХСН із НАСГ супроводжувався значнішим субклінічним системним запальним процесом за збільшенням його лабораторних маркерів (табл. 3). Зокрема, вміст СРП у крові пацієнтів II групи перевищував такий показник у здорових осіб у 7,88 раза та в пацієнтів I групи — у 2,26 раза ($p < 0,05$); вміст ФНП α — у 3,86 і 1,24 рази відповідно ($p < 0,05$). У низці досліджень доведено, що збільшення рівня цитокінів є проявом субклінічного системного запалення і несприятливо впливає на перебіг НАСГ зі збільшенням ступеня фіброзу печінки [15, 18].

Такі зміни спостерігалися поряд зі збільшенням вмісту в крові NT-pro BNP: у пацієнтів II групи — у 4,79 раза порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$); у пацієнтів I групи — у 3,23 раза відповідно ($p < 0,05$).

Окрім того, за наявності НАСГ вміст NT-pro BNP був більшим порівняно з таким показником у пацієнтів без НАСГ на 48,61% ($p < 0,05$), що засвідчує несприятливий вплив НАСГ на перебіг ХСН. Вчені Canada, J.M., Williams B. і співавтори довели взаємозв'язок ступеня фіброзу печінки при НАЖХП із наростанням діастолічної дисфункції лівого шлуночка [10, 20], а Ballestri S., Yoshihisa A. і співавтори, Zhang Z. і співавтори — зі збільшенням ризику серцево-судинних,

Таблиця 1

Динаміка показників функціонального стану печінки за поєднання хронічної серцевої недостатності ФК III за NYHA і неалкогольного стеатогепатиту ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n=20)	I група (n=36)	II група (n=36)
Білірубин, мкмоль/л	12,08±0,92	23,13±1,11*	26,65±1,10*#
Загальний білок, г/л	75,38±2,06	73,85±2,27	68,41±2,20
Альбумін, г/л	42,81±1,85	42,61±1,41	42,31±1,29#
АсАТ, ммоль/л×год	0,35±0,03	0,41±0,03*	0,76±0,04*#
АлАТ, ммоль/л×год	0,33±0,03	0,39±0,02*	0,85±0,05*#
ЛДГ, ммоль/л×год	2,01±0,17	2,70±0,15*	3,09±0,16*#
ГГТП, ммоль/л×год	2,25±0,17	2,95±0,20*	3,48±0,21*#
ЛФ, ммоль/л×год	1,16±0,08	1,80±0,13*	2,13±0,12*#
Холінестераза, ммоль/л×год	307,02±17,68	290,71±11,15	258,64±14,71*#

Примітки: * — вірогідність відмінності показників у I і II групах від здорових осіб ($p < 0,05$); # — вірогідність відмінності між показниками в I і II групах ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідограми за поєднання хронічної серцевої недостатності ФК III за NYHA і неалкогольного стеатогепатиту ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n=20)	I група (n=36)	II група (n=36)
ЗХ, ммоль/л	4,47±0,12	5,72±0,30*	6,65±0,42*#
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,92±0,10	3,14±0,22*	4,15±0,29*#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,48±0,08	1,12±0,07*	0,89±0,04*#
ТГ, ммоль/л	1,51±0,07	2,25±0,19*	2,77±0,23*#

Примітки: * — вірогідність відмінності показників у I і II групах від здорових осіб ($p < 0,05$); # — вірогідність відмінності між показниками в I і II групах ($p < 0,05$).

Таблиця 3

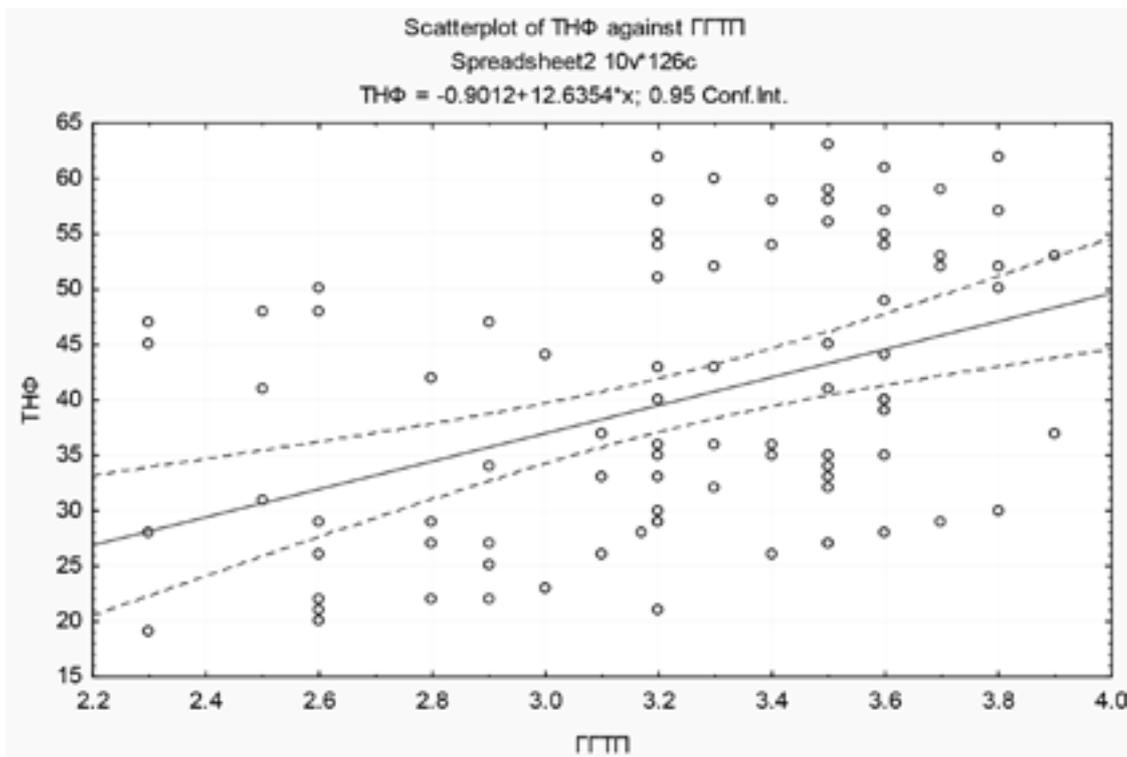
Динаміка лабораторних показників субклінічного системного запалення та серцевої недостатності за поєднання хронічної серцевої недостатності ФК III за NYHA і неалкогольного стеатогепатиту ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n=20)	I група (n=36)	II група (n=36)
СРП, мг/л	0,68±0,01	2,37±0,12*	5,36±0,34*#
ФНП α , пг/мл	9,18±0,32	28,65±1,53*	35,43±2,29*#
NT-pro BNP, пг/мл	77,24±2,56	249,35±12,70*	370,55±15,96*#

Примітки: * — вірогідність відмінності показників у I і II групах від здорових осіб ($p < 0,05$); # — вірогідність відмінності між показниками в I і II групах ($p < 0,05$).

Рисунок

Регресійний зв'язок ($r=+0,42$; $p<0,05$) між рівнем ФНП α та показником активності гамма-глутамілтранспептидази в крові хворих на гіпертонічну хворобу із хронічною серцевою недостатністю на тлі неалкогольного стеатогепатиту; суцільна лінія — рівняння лінійної регресії, штрихова — 95% довірчий інтервал



судинних і аритмічних ускладнень та серцевої недостатності [8, 21, 22].

На основі проведеного статистичного аналізу нами було виявлено взаємозв'язок між активністю запального процесу за вмістом у крові ФНП α й порушенням функціонального стану печінки за збільшенням активності АлАТ і ГГТП ($r=+0,61$; $r=+0,42$ відповідно; $p<0,05$) (рис.) і зменшенням активності холінестерази ($r=-0,42$; $p<0,05$). Також виявлено вплив запального процесу на прогресування ХСН за кореляцією між ФНП α і NT-pro BNP ($r=+0,73$; $p<0,05$). Встановлено взаємозв'язок між порушенням функції печінки і ХСН за кореляцією між активністю АлАТ, ГГТП і вмістом NT-pro BNP ($r=+0,55$; $r=+0,49$ відповідно; $p<0,05$).

Такі виявлені кореляції засвідчують, на нашу думку, взаємообтяжливий вплив ХСН і НАСГ на перебіг коморбідної патології загалом.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Поєднання ХСН ФК III за NYHA з НАСГ характеризується помірно гепатомегалією із

цитолітичним, холестатичним синдромами, порушенням синтезуючої функції печінки та наростанням дисліпідемії.

2. Наявність НАСГ у пацієнтів із ХСН ФК III за NYHA сприяє посиленню субклінічного системного запального процесу за збільшенням у крові вмісту СРП і ФНП α і наростанням ХСН за показником NT-pro BNP.
3. За поєднання ХСН ФК III за NYHA і НАСГ виявлено взаємозв'язок між активністю запального процесу й порушенням функціонального стану печінки з помірними цитолітичним і холестатичним синдромами і зниженням синтезуючої функції печінки. Встановлено вплив запального процесу на прогресування ХСН за кореляцією між ФНП α і NT-pro BNP. Виявлено взаємообтяжливий вплив НАСГ і ХСН за кореляцією між активністю АлАТ, ГГТП і вмістом NT-pro BNP у пацієнтів із коморбідною патологією.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності й безпечності статинів у комплексній терапії пацієнтів із ХСН у поєднанні з НАСГ із відповідним титруванням дози залежно від функціонального стану печінки.

Список використаної літератури

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В., Жарінов О.Й., Коваленко В.М., Коркушко О.В та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) // Укр. кард. журн. — 2018. — № 3. — С. 11-65.
2. Колеснікова О.В. Погляд на фіброз печінки у світлі розуміння сучасних механізмів його розвитку // Гастроентерологія. — 2019. — Т. 53 (2). — С. 67-76.
3. Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е., Чернова В.М., Клочков В.К. Взаємозв'язок між рівнем сироваткових маркерів запалення та метаболічними порушеннями при неалкогольній жировій хворобі печінки // Сучасна гастроентерологія. — 2018. — № 5. — С. 7-12. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2018_5_3
4. Федів О.І., Шевчук В.В. Вміст деяких цитокінів у крові при неалкогольному стеатогепатиті у хворих з метаболічним синдромом // Клінічна медицина: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна фармацевтична наука та практика: традиції, інновації, пріоритети». — 2014. — 70. — С. 74-77.
5. Харченко Н.В., Ліщишина О.М., Анохіна Г.А., Бабак О.Я., Дорофєєв А.Е., Драгомирецька Н.В. та ін. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [Internet]. http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf
6. Хобзей М.К., Нетяженко В.З., Божко П.І., Вершигора А.В., Гідзинська І.М., Демченко Н.Ф та ін. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: артеріальна гіпертензія, 2012. [Internet]. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384_2012ukrmd_ag.pdf
7. Хобзей М.К., Харченко Н.В., Ліщишина О.М., Анохіна Г.А., Бабак О.Я., Дорофєєв А.Е. та ін. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит». Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року [Internet]. http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf
8. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S., Byrne C.D., Loria P., Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2014 Feb. — Vol. 20 (7). — P. 1724-45. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1724.
9. Bisaccia G., Fabrizio Ricci F., Mantini C., Tana C., Romani G.L., Schiavone C., Gallina S. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease phenotypes // *SAGE Open Med.* — 2020. — Vol. 8: [Internet]. doi: 10.1177/2050312120933804.
10. Canada J.M., Abbate A., Collen R., Billingsley H., Buckley L.F., Carbone S. et al. Relation of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease to left ventricular diastolic function and exercise tolerance // *Am. J. Cardiol.* — 2019 Feb. — Vol. 123 (3). — P. 466-473. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.027.
11. De Frutos F., Mirabet S., Collen R., Billingsley H., Buckley L.F., Carbone S. et al. Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction after ESC2016 Heart Failure Guidelines: The Linx Registry // *ESC Heart Fail.* — 2020 Feb. — Vol. 7 (1). — P. 25-35. doi: 10.1002/ehf2.12567.
12. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease (2016) // *J. of Hepatology.* — 2016 Jun. — Vol. 64 (6). — P. 1388-1402.
13. Hollenberg S.M., Stevenson L.W., Ahmad T., Amin V.J., Bozkurt B., Butler J. et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2019 Oct. — Vol. 74 (15). — P. 1966-2011.
14. Kasper P., Martin A., Lang S., Kütting F., Goeser T., Demir M. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review // *Clin. Res. Cardiol.* — 2020: [Internet]. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>
15. Miller A., McNamara J., Hummel S.L., Konerman MC, Tincopa MA. Prevalence and staging of non-alcoholic fatty liver disease among patients with heart failure with preserved ejection fraction // *Sci. Rep.* — 2020 Mar. — Vol. 10. — P. 12440: [Internet]. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69013-y>
16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *European Heart Journal.* — 2016 Jul. — Vol. 37 (27). — P. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
17. Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K., Sandesara P.B., Chalasani N.P., Sperling L.S. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2019 Mar 5. — Vol. 73 (8). — P. 948-963. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.050.
18. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines // *Hypertension.* — 2020 May. — Vol. 75. — P. 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
19. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *European Heart Journal.* — 2018 Sep. — Vol. 39(33). — P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
20. VanWagner L.B., Wilcox J.E., Lewis C.E., Carr J.J., Rinella M.E. et al. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study // *Journal of the American Heart Association.* — 2020 Feb. — Vol. 9: [Internet]. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014279>
21. Yoshihisa A., Sato Y., Yokokawa T., Sato T., Suzuki S., Oikawa M. et al. Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction // *ESC Heart Fail.* — 2018 Apr. — Vol. 5. — P. 262-270. doi: 10.1002/ehf2.12222.
22. Zhang Z., Wang P., Guo F., Liu X., Luo T., Guan Y. et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence, clinical features, and relevance // *J. Int. Med. Res.* — 2018 Sep. — Vol. 46. — P. 3959-3969. [https://doi.org/10.1177/0300060518782780\(2018\)](https://doi.org/10.1177/0300060518782780(2018))