Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии

Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А., Кролевец Т.С.*

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время стала одной из важнейших проблем здравоохранения во всех странах мира вследствие высокой распространенности данного заболевания. В структуре смертности больных с НАЖБП первое место занимает не патология печени (цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома), а сердечно-сосудистые события: острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. В исследованиях показано, что наличие выраженного фиброза печени (F3-4) при НАЖБП не только повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и на 69% повышает риск общей смертности за счет сердечно-сосудистых причин. Степень повышения риска связана со степенью активности неалкогольного стеатогепатита. В данной статье рассмотрены возможные патогенетические факторы формирования сердечно-сосудистых рисков у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, предложена идея стратификации сердечно-сосудистых рисков у данных пациентов с учетом изменений структуры печени (фиброза) и функции (клинико-биохимической активности) и описаны основные направления медикаментозного лечения с учетом общих патогенетических механизмов для неалкогольной жировой болезни печени и ССЗ. Обсуждена роль ожирения, локальных жировых депо, адипокинов, эндотелиальной дисфункции в качестве ведущих патогенетических факторов увеличения кардиоваскулярного риска у пациентов с НАЖБП. Среди патогенетически обоснованных препаратов в условиях поли- и коморбидности могут быть рассмотрены гиполипидемические (статины, фибраты), антагонисты рецептора ангиотензина II, бета-адреноблокаторы и др. По данным многочисленных исследований, становится очевидным, что оценка сердечно-сосудистых рисков у пациентов с НАЖБП позволит назначать кардиологические препараты, подбирая индивидуализированные схемы терапии с учетом формы НАЖБП, а с другой стороны – выстраивать курацию с учетом выявленных сердечно-сосудистых рисков.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, неалкогольная жировая болезнь печени, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):880-888. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-14.

Cardiovascular Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Relationship and Pathogenetic Aspects of Pharmacotherapy

Nelidova A.V., Livzan M.A., Nikolaev N.A., Krolevets T.S.*
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular risk is currently one of the actively studied areas. The incidence of non-alcoholic fatty liver disease continues to grow worldwide. In the structure of mortality rate of patients with non-alcoholic fatty liver disease, the first place is occupied by cardiovascular events: stroke and myocardial infarction. Studies have shown that the presence of severe liver fibrosis (F3-4) in NAFLD not only increases the risk of cardiovascular diseases (CVD), but also increases the risk of overall mortality by 69% due to mortality from cardiovascular causes. The degree of increased risk is associated with the degree of activity of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Despite the large number of works on this topic, we do not have a clear opinion on the impact on cardiovascular risk, interaction and the contribution of various factors, as well as algorithms for managing patients with non-alcoholic fatty liver disease to reduce the risk of cardiovascular diseases. This article describes the pathogenetic factors of formation of cardiovascular risks in patients with non-alcoholic fatty liver disease, proposed the idea of stratification of cardiovascular risks in these patients, taking into account changes in the structure of the liver (fibrosis) and function (clinical and biochemical activity) and also it describes the main directions of drug therapy, taking into account the common pathogenetic mechanisms for non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. The role of obesity, local fat depots, adipokines, and endothelial dysfunction as the leading pathogenetic factors of increased cardiovascular risk in patients with NAFLD is discussed. Among pathogenetically justified drugs in conditions of poly - and comorbidity, hypolipidemic (statins, fibrates), angiotensin II receptor antagonists, beta-blockers, etc. can be considered. According to numerous studies, it becomes obvious that the assessment of cardiovascular risks in patients with NAFLD will probably allow prescribing cardiological drugs, selecting individualized therapy regimens, taking into account the form of NAFLD, and on the other hand, building curation taking into account the identified cardiovascular risks.

Keywords: cardiovascular risk, non-alcoholic fatty liver disease, endothelial dysfunction.

For citation: Nelidova A.V., Livzan M.A., Nikolaev N.A., Krolevets T.S. Cardiovascular Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Relationship and Pathogenetic Aspects of Pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):880-888. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-14.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mts-8-90@mail.ru

Received/Поступила: 16.04.2020
Accepted/Принята в печать: 02.11.2020

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) определяется как приобретенное метаболическое заболевание, ассоциированное с инсулинорезистентностью, возникающее при отсутствии употребления пациентом алкоголя в гепатотоксических дозах, наследственных заболеваний или приема лекарственных препаратов, способствующих развитию стеатоза печени, что отражено как в российских, так и европейских рекомендациях [1-3]. НАЖБП включает в себя жировую дистрофию (стеатоз), неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. Также выделяют 4 стадии фиброза при НАЖБП [2].

НАЖБП в настоящее время стала одной из важнейших проблем здравоохранения во всех странах мира из-за высокой распространенности данного заболевания и встречается почти у каждого третьего жителя нашей планеты. Так, в западных странах НАЖБП диагностируется у 20-30% населения, в странах Азии – у 5-18%, а в Российской Федерации более чем у 37% взрослого населения, обратившегося в амбулаторные лечебные учреждения, что обусловлено, прежде всего, высокой распространенностью метаболических факторов, участвующих в формировании данного заболевания [2, 4]. Более половины пациентов с НАЖБП не предъявляют жалоб, характерных для этого заболевания, и изменения в печени у них диагностируются случайно на основании результатов дополнительных исследований [3, 4]. Отсутствие специфических для НАЖБП симптомов затрудняет своевременную диагностику, и часто пациенты уже с диагностированной НАЖБП не проходят должного обследования для уточнения формы и стадии заболевания [4, 5]. Такие пациенты часто остаются недообследованы по НАЖБП [5-7]. Увеличение заболеваемости НАЖБП и ее склонность к прогрессированию определяют необходимость поиска эффективных неинвазивных и доступных методов диагностики этого заболевания с определением его форм и прогноза [4-9].

Патогенетические взаимосвязи НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний

В структуре смертности больных с НАЖБП первое место занимает не патология печени (цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома), а сердечно-сосудистые события: острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда [3, 10, 11]. В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что НАЖБП связана с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от их традиционных факторов риска, и является независимым фактором риска прогрессирования атеросклероза и формирования сердечно-сосудистых осложнений [12-15]. Наличие НАЖБП вне связи с другими факторами риска увеличивает вероятность возникновения ССЗ в 4,12 раза по сравнению с пациентами без НАЖБП [16]. В исследованиях показано, что наличие выраженного фиброза печени (F3-4) при НАЖБП не только повышает риск ССЗ, но и на 69% повышает риск общей смертности от сердечно-сосудистых причин. Наличие у пациента неалкогольного стеатогепатита также увеличивает риск ССЗ, при этом степень повышения риска коррелирует с его активностью [17-19]. Однако опубликованные данные о влиянии стеатоза и более ранних стадий фиброза печени на сердечно-сосудистый риск не позволяют сделать однозначные выводы.

Таким образом, НАЖБП может рассматриваться не как самостоятельное гастроэнтерологическое заболевание, а как заболевание, требующее междисциплинарного подхода. Настоящий обзор подготовлен с целью систематизации имеющихся данных об общих факторах риска и патогенетических факторах ССЗ и НАЖБП, а также поиска ассоциативных связей между НАЖБП и риском ССЗ. В качестве возможных патогенетических факторов формирования сердечно-сосудистых рисков рассматриваются инсулинорезистентность, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция, увеличение оксидативного стресса, системное воспаление и нарушения адипокинового профиля [3, 7, 20].

НАЖБП и ССЗ в настоящее время необходимо рассматривать с позиции общих факторов риска для данных патологических состояний. В российском эпидемиологическом исследовании у 76% амбулаторных пациентов с НАЖБП имела место атерогенная дислипидемия, у 70% – артериальная гипертензия [2, 21]. Установлена связь между НАЖБП и ранним атеросклерозом при наличии инсулинорезистентности. У пациентов с НАЖБП выявлены изменения поток-опосредованной дилатации, увеличение толщины комплекса интима-медиа, которые являются проявлениями эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [22, 23].

Развитие неалкогольного стеатогепатита у пациента с НАЖБП увеличивает общую смертность на 35-85 % и в 5 раз увеличивает риск смерти от ССЗ независимо от всех других сердечно-сосудистых рисков [24-28]. Повышение уровня трансаминаз и γ-глутамилтранспептидазы являются независимыми предикторами развития ССЗ и смерти от сердечно-сосудистых осложнений, хотя неалкогольный стеатогепатит не всегда сопровождается повышением уровня печеночных проб [29]. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом выше риск ССЗ и в 5 раз выше смертность от них [26].

При неалкогольном стеатогепатите нарушается обмен холестерина и развивается системное воспаление, что ведет к прогрессированию атеросклероза [23]. В развитии данных механизмов обсуждается роль микродоменов плазматической мембраны – липидных

рафтов [30]. В своем составе они содержат гликофосфолипиды и холестерин, избыток холестерина способствует образованию большего количества липидных рафтов в клеточных мембранах, в том числе, и мембранах эндотелиоцитов. Особое внимание с позиции сердечно-сосудистых рисков у больных с неалкогольным стеатогепатитом обращается на роль липидных рафтов в образовании сигнального пути инсулинового рецептора и сигнального пути с участием toll-like-рецепторов, опосредующих секрецию NF-κB фактора, что приводит к развитию хронического воспаления и апоптозу [26, 30].

Доказана взаимосвязь неалкогольного стеатогепатита и ранних проявлений атеросклероза, таких как дисфункция эндотелия, уменьшение эластичности артерий и нарушение сосудистого тонуса, увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [20, 31]. Отмечено, что инсулинорезистентность и нарушения метаболизма у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом сопровождаются увеличением толщины эпикардиального жира [32]. Также при неалкогольном стеатогепатите у пациентов с ССЗ выше риск развития нарушений ритма сердца (фибрилляции предсердий, желудочковых нарушений ритма), сердечной недостаточности, нарушений свертывающей системы крови, чаще развивается безболевая ишемия миокарда, чем у больных без НАЖБП [33-39].

ССЗ, сопровождающиеся активацией симпатоадреналовой системы, повышением уровня ангиотензина II, повышением общего периферического сопротивления сосудов, венозным застоем в большом круге кровообращения способствуют повреждению гепатоцитов, нарушению их функционирования и развитию фиброза в последующем [29, 40]. Таким образом, можно предположить взаимное отрицательное влияние НАЖБП и ССЗ, которое приводит к более быстрому прогрессированию обоих.

Роль ожирения, локальных жировых депо и адипокинов

Ожирение в настоящее время приобрело масштаб эпидемии и является глобальной проблемой [41, 42]. Доказано, что у лиц с абдоминальным типом ожирения выше риск развития ССЗ и НАЖБП по сравнению с пациентами, имеющими избыточную массу тела или другой тип ожирения [8, 16, 41, 43]. Связано это со способностью висцеральной жировой ткани продуцировать гормоны. Особая роль отводится периваскулярной жировой ткани и эпикардиальному жиру в патогенезе ССЗ у пациентов с НАЖБП [20, 44, 45]. Данная жировая ткань рассматривается как паракринная ткань, которая продуцирует адипокины, в свою очередь, адипокины способствуют развитию воспалительного процесса в сердце и сосудах [31, 41]. При ожирении и сахарном диабете увеличенный объем периваскулярной жировой ткани способствует развитию сосудистой инсулинорезистентности. Также данная ткань является активным регулятором сосудистых функций (тонуса, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток) и играет роль в развитии ключевых этапов атерогенеза [20, 31, 41]. Аналогичный процесс происходит и в сосудах печени, что способствует развитию и прогрессированию НАЖБП [20]. Эпикардиальный жир, а точнее, его толщина коррелирует как с атеросклеротическими изменениями в сосудах, так и с выраженностью стеатоза печени, и рассматривается как ранний маркер инсулинорезистентности и независимый фактор риска ССЗ. Увеличение эпикардиального жира приводит к нарушению обменных процессов в миокарде, нарушению его диастолической функции, развитию жировой дистрофии и фиброза миокарда [3, 12, 31, 32, 41, 45].

У пациентов с ожирением риск ССЗ выше при наличии абдоминального типа ожирения [41]. Данный тип ожирения сопровождается повышенным липолизом в жировой ткани и образованием большого количества свободных жирных кислот (СЖК), которые поступают непосредственно в печень. Избыточное количество СЖК в печени ведет к синтезу триглицеридов в гепатоцитах, которые поступают в кровь в составе липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Большое количество СЖК, поступающих в гепатоциты, способствует образованию липотоксичных соединений, которые повреждают митохондрии, что ведет к более быстрому окислению СЖК с образованием активных форм кислорода [12, 26, 40, 43]. Повышенная продукция активных форм кислорода запускает оксидативный дистресс и последующее воспаление, которые усугубляют процессы атерогенеза. Роль системного воспаления имеет значение как в развитии и прогрессировании фиброза печени, так и в развитии атеросклероза [10, 12, 20, 24, 26, 40]. Часть СЖК вовлекается в глюконеогенез, в результате чего в печени синтезируется избыточное количество глюкозы и тормозится захват и разрушение инсулина. Кроме того, СЖК стимулируют секрецию инсулина, что способствует гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и прогрессированию метаболических нарушений [8, 24, 46].

Имеющиеся на настоящий момент данные позволяют сделать вывод, что важную роль в патогенезе НАЖБП и ССЗ играют адипокины и медиаторы воспаления (адипонектин, лептин, резистин, апелин, висфатин, ретинолсвязывающий протеин А, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), С-реактивный белок, интерлейкины (ИЛ) 1, 1β, 6, 8, 10 и др.) [11, 12, 44, 47, 48].

В висцеральной жировой ткани продуцируется большое количество адипокинов. Особое значение имеет адипонектин, так как он потенцирует эффекты инсулина

и обладает целым рядом плейотропных эффектов [11, 43]. Адипонектин, образующийся в адипоцитах, свое антиатерогенное действие оказывает через замедление скорости окисления липопротеидов низкой плотности, замедление пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, блокирование трансформации макрофагов в пенистые клетки. Противовоспалительный эффект адипонектина реализуется посредством подавления экспрессии молекул адгезии, Е-селектина на поверхности эндотелиальных клеток и повышения синтеза ИЛ-10. Также данный адипокин способствует снижению продукции СЖК жировой тканью, стимуляции образования гликогена в печени, а через угнетение ядерного фактора транскрипции NF-κB уменьшает процессы апоптоза и фиброза, оказывая ангио- и кардиопротективное действие [11, 31, 43, 46- 48].

С другой стороны, целый ряд адипокинов способствуют снижению чувствительности периферических тканей к действию инсулина и прогрессированию метаболических нарушений. К данным адипокинам относятся лептин, резистин, висфатин, ретинол-связывающий протеин А, фетуин-А и другие [25, 43, 49-51].

Белая жировая ткань продуцирует лептин, потенцирующий развитие системного воспаления за счет стимуляции экспрессии молекул адгезии на эндотелии, что способствует проникновению в ткани макрофагов и моноцитов, которые продуцируют цитокины с высокой воспалительной активностью – ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1, моноцитарный хемотаксический белок-1 [11, 29, 41, 31, 50, 52]. Лептин также потенцирует β-окисление жирных кислот и обладает профиброгенным действием, что реализуется через увеличение образования трансформирующего фактора роста β и проколлагена I типа, увеличение пролиферации эндотелиоцитов и продукции ими активных форм кислорода. Также доказано отрицательное влияние лептина на уровень адипонектина и оксида азота (NO). При наличии у пациента инсулинорезистентности и повышенного уровня лептина отмечается снижение синтеза данных веществ, что ухудшает течение атеросклероза и НАЖБП [43, 53].

При повышении уровня лептина отмечено увеличение уровня другого адипокина – резистина. Резистин активирует NF-κB и тем самым стимулирует продукцию макрофагами ФНО-α и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12) [49]. У пациентов с НАЖБП и атерогенной дислипидемией отмечено значимое снижение адипонектина при одновременном повышении уровней лептина и резистина [43, 49, 54, 55].

Еще один адипокин, который заслуживает внимания в контексте изучения сердечно-сосудистых рисков при НАЖБП – висфатин. Повышенный уровень висфатина выявлен у пациентов с метаболическими нарушениями, данный адипокин продуцируется адипоцитами различной локализации, в том числе, периваскулярной жировой тканью и эпикардиальным жиром, где он реализует свои паракринные эффекты. Висфатин описан как маркер эндотелиальной дисфункции, воспалительного процесса и является независимым фактором риска атерогенных заболеваний. Он способствует повышению уровней ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β, а также способствует развитию фиброза миокарда [51].

Развитию фиброза в печени и сосудах у пациентов с сахарным диабетом способствует высокий уровень ретинол-связывающего протеина А, который синтезируется в печени. Описано, что повышение его уровня ассоциируется с высоким кардиометаболическим риском. Ретинол-связывающий протеин А действует подобно лиганду Toll-4-подобных рецепторов, тем самым усиливая инсулинорезистентность, атерогенную дислипидемию и системное воспаление [11].

Грелин – многофункциональный пептидный гормон, роль которого в развитии НАЖБП, его влияние на уровень лептина, инсулина, функции кардиомиоцитов и эндотелиоцитов в настоящее время изучаются. Рецепторы к грелину (GHS-R1α) есть в большом количестве в жировой ткани, также такие рецепторы выявлены в эндотелиоцитах, гладкомышечных волокнах сосудов, в печени. Грелин ингибирует секрецию лептина и инсулина, низкий уровень этого гормона ассоциируется с инсулинорезистентностью. Описано кардиопротективное и вазодилатирующее действие грелина: он уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции у лиц с метаболическим синдромом, стимулируя выработку NO и активируя NO-синтазу [43, 56].

Повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-1β, ИЛ-6, моноцитарный хемотаксический белок 1, ФНО-α) способствует увеличению синтеза гепатоцитами белков острой фазы воспаления и повышению риска развития ССЗ [12, 31, 47, 57]. Продемонстрирован значимо более высокий уровень С-реактивного белка в крови у лиц с абдоминальным типом ожирения, в отличие от пациентов с другими типами ожирения и избыточной массой тела [44, 58]. ФНО-α способствует снижению образования аполипопротеина В-100 в гепатоцитах, что ведет к прогрессированию атерогенной дислипидемии, а также вместе с ИЛ-6 запускает воспалительные реакции и стимулирует синтез С-реактивного белка гепатоцитами [11].

Роль эндотелиальной дисфункции

Одним из основных патогенетических факторов, играющих важную роль во взаимосвязи НАЖБП и ССЗ, является эндотелиальная дисфункция [12, 59-62]. Эндотелий – это ткань, продуцирующая ряд биологически активных веществ, которые играют ведущую

роль в регуляции тонуса сосудов, процессах адгезии и коагуляции, а также проницаемости и ремоделировании сосудов [63].

Эндотелий синусоидов печени не имеет базальной мембраны, что связано с его избирательной проницаемостью для различных веществ [61, 62]. Причинно-следственные связи инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции остаются предметом научных дискуссий.

С одной стороны, следствием инсулинорезистентности является гипергликемия, которая способствует развитию эндотелиальной дисфункции, а с другой – развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с НАЖБП может затруднять прохождение инсулина через эндотелий в межклеточный матрикс и его взаимодействие с инсулиновыми рецепторами [60].

В своей работе С.Н. Мехтиев и О.А. Мехтиева [62] предложили выделить 4 стадии функциональной перестройки эндотелия:

- I стадия эндотелиальной дисфункции — повышение синтетической активности эндоте-лиоцитов;
- II стадия — развитие дисбаланса секреции факторов, регулирующих сосудистый тонус, систему гемостаза и перицеллюлярного взаимодействия, реализующегося в сбое естественной барьерной функции эндотелиальной выстилки с формированием повышенной ее проницаемости для различных компонентов плазмы. В печени это реализуется повышением воздействия агрессивных факторов на синусоидальную мембрану гепатоцитов;
- III стадия — дистрофия и истощение эндотелиальных клеток с ускоренным развитием апоптоза и слущиванием их в просвет синусоида, с последующим прогрессированием синусоидального фиброгенеза и формированием базальной мембраны. Появление базальной мембра-ны первоначально является своеобразной компенсацией разрушенной эндотелиальной сети, что ухудшает контакт синусоидального полюса гепатоцита с кровью из синусоидов с последу-ющей утратой возможности детоксикации. Повреждение эндотелиальной сети печени ведет к выработке факторов, стимулирующих неоангиогенез, альтернативный синусоидальному руслу, что дополнительно активизирует фиброгенез в зоне портальных трактов;
- IV стадия — развитие системной эндотелиальной дисфункции вследствие разобщения печеночного и общего кровотока. Это связано с появлением базальной мембраны у синусои-дальных эндотелиоцитов, что приводит впоследствии к развитию синусоидальной портальной гипертензии, нарушению тока крови к синусоидальному полюсу гепатоцита, уклонению вазоактивных веществ в системный кровоток.

Разобщение общего и печеночного кровотока приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [29, 62], вследствие чего происходит повышение уровня ангиотензина-II, который способствует синтезу провоспалительных цитокинов, активации звездчатых клеток Ито, их преобразованию в миофибробласты, синтезу внеклеточного коллагенового матрикса [64]. Помимо РААС, процесс фиброза в печени и других тканях регулируется цито- и хемокинами, каспазами, белками острой фазы, интегринами, рецепторами активатора пролиферации пероксисом (PPAR), факторами роста (VEGF, PDGF), которые вырабатываются звездчатыми клетками Ито, гепатоцитами, эндотелиоцитами, и макрофагами [25, 57, 60, 61, 64].

Развитие эндотелиальной дисфункции уже на начальных этапах сопровождается снижением уровня NO. NO участвует в реализации всех эффектов эндотелиальных биологически активных веществ, и его снижение ведет к патологическим изменениям процессов вазодилатации, адгезии, пролиферации, повышению активности макрофагов. В эксперименте показано, что при НАЖБП развивается системная эндотелиальная дисфункция, формирующаяся в печени до развития фиброза или воспаления, а значит, она может служить ранним маркером прогрессирования НАЖБП. Нарушение функций эндотелиоцитов синусоидов и снижение NO ведет к активации макрофагов, повышению уровня металлопротеиназ и протеаз в пространстве Диссе, что также способствует развитию и прогрессированию фиброза печени [12, 31, 65, 66].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция у больных НАЖБП играет важную роль в патогенезе фиброза печени и развитии ССЗ, и является связующим патогенетическим звеном. В связи с этим необходим поиск наиболее ранних маркеров дисфункции эндотелия, их взаимосвязи со степенью фиброза печени и возможных путей коррекции дисфункции эндотелия с целью профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП. Необходимо дальнейшее изучение кардиометаболических факторов риска у пациентов с НАЖБП. Ведение таких пациентов должно быть направлено, в том числе, на коррекцию общих факторов риска в образе жизни пациентов, модификацию факторов риска, которые будут не только снижать риск прогрессирования заболеваний печени, но и риск сердечно-сосудистых событий.

Патогенетические аспекты фармакотерапии

Можем ли мы снизить риск сердечно-сосудистых событий у пациента, имеющего коморбидную патологию (ССЗ и НАЖБП), назначив ему не только кардиопрепараты, но и проведя коррекцию патогенетических факторов НАЖБП? Этот вопрос сегодня остается

открытым и требует проведения дальнейших исследований.

Коморбидные и полиморбидные пациенты при проведении медикаментозного лечения требуют особого внимания при назначении лекарственных препаратов, и важным является принцип безопасности проводимой фармакотерапии [67]. При назначении гиполипидемической терапии у пациентов с НАЖБП необходимо учитывать степень выраженности изменений в печени, механизмы взаимодействия препаратов с обменными процессами печени и другими лекарственными препаратами. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность применения статинов у пациентов с НАЖБП, снижение сердечно-сосудистых рисков у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и инсулинорезистентностью [20, 68, 69]. Статины уменьшают доставку СЖК в печень, влияют на обмен адипонектина, который, в свою очередь, способствует снижению явлений инсулинорезистентности. Описано положительное влияние статинов на течение НАЖБП, уменьшение активности воспалительного процесса и фиброза в печени [70, 71]. Однако необходимо помнить, что на фоне терапии статинами возможно дозозависимое повышение уровня трансаминаз, и трехкратное превышение верхней границы норм аланиновой и аспарагиновой трансаминаз является противопоказанием для назначения статинов и поводом для снижения их дозы или отмены [72, 73].

При повышении уровня триглицеридов и снижении уровня липопротеинов высокой плотности предпочтительно назначение фибратов [74]. Фибраты являются агонистами PPAR, что проявляется в снижении инсулинорезистентности, уменьшении атерогенной дислипидемии, снижении уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α) и белков острой фазы (С-реактивного белка, фибриногена), улучшению эндотелиальной функции. При этом необходимо помнить о возможности развития гепатита на фоне приема фибратов и осуществлять мониторинг клинических и лабораторных показателей [7, 25, 67, 75, 76].

Также положительное влияние на обмен глюкозы и липидов у пациентов с НАЖБП оказывают блокаторы рецептора ангиотензина II (БРА II). Эти препараты повышают чувствительность жировой ткани к инсулину, повышают кровоснабжение поджелудочной железы, способствуя улучшению ее функции [77, 78]. Наибольшее влияние на углеводный и жировой обмен БРА II оказывают у больных с сахарным диабетом 2 типа. Продемонстрированы снижение инсулинорезистентности, гиполипидемические эффекты и уменьшение стеатоза печени при приеме данных препаратов, в том числе, за счет стимуляции PPAR. Роль РААС в воспалении, пролиферации, образовании оксидативного стресса, апоптозе и фиброгенезе является доказанной [25, 29, 79]. Ангиотензин II способствует инактивации NO, что уменьшает проявления функционального симпатолиза, ведет к гипоксии тканей, развитию оксидативного стресса и фиброза [31]. Таким образом, назначение БРА II способствует уменьшению фиброгенеза в печени путем снижения синтеза коллагена, миграции клеток, пролиферации миофибробластов и уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов. При сочетании у пациента НАЖБП и артериальной гипертензии БРА II являются препаратами выбора [69, 79, 80].

Также восстановление механизма функционального симпатолиза описано для небиволола за счет его непосредственного воздействия на сосуды. Данный препарат способствует экспрессии генов β_2-адренорецепторов и фосфорилированию эндотелиальной NO-синтазы, а также, обладая свойствами β_2-агониста, он может оказывать дополнительное кардиопротективное действие при его приеме [81].

В литературе имеются данные о различных методах немедикаментозного и медикаментозного лечения пациентов с НАЖБП с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий: противодиабетические, гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, витамины Д и Е, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, агонисты фарнезоидных рецепторов, хирургические методы лечения [3, 31, 73, 82]. Однако остается неясным алгоритм индивидуализированного подбора терапии пациентам с НАЖБП в зависимости от степени риска развития сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Данные многочисленных исследований показывают взаимосвязь между НАЖБП и высоким риском сердечно-сосудистых событий, однако до сих пор остается не решена задача по стратификации характеристик НАЖБП в отношении формирования данных исходов и количественная оценка каждого из показателей. Видимо, назрела необходимость оценивать риск ССЗ в зависимости от формы НАЖБП (клинико-биохимической активности неалкогольного стеатогепатита) и стадии фиброза печени.

Если провести аналогию с имеющейся классификацией хронической болезни почек, ориентированной на прогноз и степень сердечно-сосудистого риска, то и для НАЖБП в отношении риска и прогноза возможно выделить ключевые маркеры, а также оценить вклад изменений структуры печени (фиброза) и функции (клинико-биохимической активности) у больных НАЖБП. Это позволит ранжировать их в отношении риска развития ССЗ и возникновения сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда).

Таким образом, имеющиеся данные требуют анализа с позиции стратификации сердечно-сосудистого риска. Оценив данные риски у пациентов с НАЖБП, мы будем иметь возможность, с одной стороны, назначать кардиологические препараты, подбирая индивидуализированные схемы терапии, с учетом характеристик (формы) НАЖБП, а с другой – при ведении пациентов с НАЖБП выстраивать их курацию с учетом выявленных сердечно-сосудистых рисков.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(2):24-42 (In Russ.) [Ивашкин В.Т, Маевская М.В, Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2016;26(2):24-42]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
3. Lazebnik LB, Radchenko VG, Golovanova EV, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (recommendations for therapists, 2nd edition). Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2017;138(2):22-37 (In Russ.) [Лазебник Л. Б, Радченко В. Г, Голованова Е. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2017;138 (2):22-37].
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):7384. DOI:10.1002/hep.28431.
5. Maev IV, Kuznetsova EI, Andreev DN, Dicheva DT. Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Consilium Medicum. 2015;17(8):20-7 (In Russ.) [Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum. 2015;17(8):20-7].
6. Abd El-Kader S.M, El-Den Ashmawy E.M. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. World J Hepatol. 2015;7(6):846-858. DOI:10.4254/wjh.v7.i6.846.
7. Balukova EV. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of cardiovascular events. Russian Medical Journal. 2013;21(13):737-40 (In Russ.) [Балукова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск кардиоваскулярных событий. Русский Медицинский Журнал. 2013;21(13):737-40].
8. Drapkina OM, Smirin VI, Ivashkin VT. Non-alcoholic fatty liver disease - a modern view of the problem. Lechashiy Vrach. 2010;5:57-61 (In Russ.) [Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени - современный взгляд на проблему. Лечащий Врач. 2010;5:57-61].
9. Akhmedov VA, Gaus OV. Current Non-Invasive Methods for Diagnosing Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Doctor.Ru. 2017;2(131):11-4 (In Russ.) [Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Доктор.Ру. 2017;2(131):11-4].
10. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. J Hepatol. 2016;65:589-600. DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.01.
11. Drapkina OM, Yafarova AA. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: scientific problem state. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):645-650. (In Russ.) [Драпкина О.М, Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):645-50]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-65014.
12. Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(4):424-9 (In Russ.) [Драпкина О.М, Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):424-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
13. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:646-50. DOI:10.1016/j.cgh.2011.12.039.
14. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(6);330-44. DOI:10.1038/nrgastro.2013.41.
15. Shirokova EN. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. Consilium Medicum. 2017;8(2):74-6 (In Russ.) [Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. Consilium Medicum. 2017;8(2):74-6.]. DOI:10.26442/2075-1753_19.8.2.74-76.
16. Drapkina OM, Korneeva ON. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases in women. How big is the influence of gender? Serdce. 2011;10(4):224-8 (In Russ.) [Драпкина О.М, Корнеева О.Н. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Насколько велико влияние пола? Сердце. 2011;10(4):224-8].
17. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. Hepatology. 2013;57:1357-65. DOI:10.1002/hep.26156.
18. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, et al. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2012;32:945-50. DOI:10.1111/j.1478-3231.2011.02753.x.
19. Wong VW, Wong GL, Yip GW, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut. 2011;60:1721-7. DOI:10.1136/gut.2011.242016.
20. Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. World J Gastrointest Pathophysiol. 2017;8(2):51-8. DOI:10.4291/wjgp.v8.i2.51.
21. Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015;6:31-41 (In Russ.) [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. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2015;6:31-41].
22. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006;2(6):335-48. DOI:10.1038/ncpendmet0190.
23. Drapkina OM, Chaparkina SO. The relationship of metabolic syndrome, aseptic inflammation and endothelial dysfunction. Rossijskie Medicinskie Vesti. 2007;12(3):67-75 (In Russ.) [Драпкина О.М, Чапаркина С.О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия. Российские Медицинские Вести. 2007;12(3):67-75].
24. Brouwers MCGJ, Simons N, Stehouwer CDA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. Diabetologia. 2020;63(2):253-60. DOI:10.1007/s00125-019-05024-3.
25. Tana C, Ballestri S, Ricci F, et al. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(17):3104. DOI:10.3390/ijerph16173104.
26. Vovk EI. Non-alcoholic fatty liver disease as pro-atherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice. Russian Medical Journal. 2017;1(2):68-79 (In Russ.) [Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. Русский Медицинский Журнал. 2017;1(2):68-79].
27. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. BMJ. 2019;367:l5367. DOI:10.1136/bmj.l5367.
28. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. 2010;53(2):372-84. DOI:10.1016/j.jhep.2010.04.008.
29. Drapkina OM. RAAS and fibrosis. Hepatocardial connections. Russian Medical Journal. 2011;19(18):1136-9 (In Russ.) [Драпкина О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи. Русский Медицинский Журнал. 2011;19(18):1136-9].
30. Vesnina LJe. Lipid rafts: their role in the regulation of the functional state of cell membranes. Aktual'nye Problemy Sovremennoj Mediciny. 2013;1(2):5-10 (In Russ.) [Веснина Л.Э. Липидные рафты: роль в регуляции функционального состояния клеточных мембран. Актуальные Проблемы Современной Медицины. 2013;1(2):5-10].
31. Ismaiel A, Dumitrascu DL. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis—Literature Review. Front Med (Lausanne). 2019;6:202. DOI:10.3389/fmed.2019.00202.
32. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. Obesity (Silver Spring). 2014;22:332-6. DOI:10.1002/oby.20624.
33. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S47-64. DOI:10.1016/j.jhep.2014.12.012.
34. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J Med. 2010;363:1341-50. DOI:10.1056/NEJMra0912063.
35. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? Atherosclerosis. 2013;230(2):258-67. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052.
36. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(6):663-9. DOI:10.1016/j.numecd.2014.01.005.
37. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2014;20(7):1724-45. DOI:10.3748/wjg.v20.i7.1724.
38. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with an Increased Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes. PLoS ONE. 2013;8(2):e57183. DOI:10.1371/journal.pone.0057183.
39. Bonapace S, Perseghin G, Molon G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012;35(2):389-95. DOI:10.2337/dc11-1820.

40. Myazin RG. Nafld and cardiovascular risks: clinic, diagnostic, features of therapy. Meditsinsky Sovet. 2019;12:82-6 (In Russ.) [Мязин Р.Г. НАЖБП и сердечно-сосудистые риски: клиника, диагностика, особенности терапии. Медицинский Совет. 2019;12:82-6]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-12-82-86.
41. Azimova MO, Blinova NV, Zhernakova YuV, Chazova IE. Obesity as s predictor for cardiovascular disease development: role of localized fat depot. Systemic Hypertension. 2018;15(3):39-43 (In Russ.) [Азимова М.О, Блинова Н.В, Жернакова Ю.В, Чазова И.Е. Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: роль локальных жировых депо. Системные Гипертензии. 2018;15(3):39-43]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.3/39-43.
42. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2020 Jan 16]. Availlable from: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/world-health-statistics.
43. Livzan MA, Kolbina MV, Matoshina IV, et al. Hormones adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease at metabolic syndrome. Diary of Kazan Medical School. 2014;1(4):44-8 (In Russ.) [Ливзан М.А, Колбина М.В, Матошина И.В., и др. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. Дневник Казанской Медицинской Школы. 2014;1(4):44-8].
44. Liu KM, Khlynova OV. NAFLD as a model of a patient with high cardiovascular risk. Mezhdunarodniy Nauchno-issledovatel'skiy Zhurnal. 2017;5(59):147-51 (In Russ.) [Лю К.М, Хлынова О.В. НАЖБП как модель пациента с высоким кардиоваскулярным риском. Международный Научно-исследовательский Журнал. 2017;5(59):147-51]. DOI:10.23670/IRJ.2017.59.023.
45. Fracanzani AL, Pisano G, Consonni D, et al. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. PLoS ONE. 2016;11(9):e0162473. DOI:10.1371/journal.pone.0162473.
46. Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? Diabetes Mellitus. 2017;20(5):335-42 (In Russ.) [Мишина Е.Е, Майоров А.Ю, Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? Сахарный Диабет. 2017;20(5):335-42]. DOI:10.14341/DM9372.
47. Akhmedov VA. Interrelation of cardiac-vascular complications and non-alcoholic fatty liver disease. Russian Medical Journal. 2018;1(II):86-8 (In Russ.) [Ахмедов В.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени. Русский Медицинский Журнал. 2018; 1(II):86-8].
48. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2215. DOI:10.3390/ijms20092215.
49. Verbovoi AF, Tsanava IA, Verbovaya NI, Galkin RA. Resistin is a marker of cardiovascular diseases. Obesity and Metabolism. 2017;14(4):5-9 (In Russ.) [Вербовой А.Ф., Цанава И.А., Вербовая Н.И., Галкин Р.А. Резистин - маркер сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение и Метаболизм. 2017;14(4):5-9.]. DOI:10.14341/OMET201745-9.
50. Livzan MA, Lapteva IV, Krolevets TS, Cherkaschenko NA. Leptin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity and overweight. Medical Council. 2015;13:58-63 (In Russ.) [Ливзан М.А, Лаптева И.В, Кролевец Т.С, Черкащенко Н.А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. Медицинский Совет. 2015;13:58-63]. DOI:10.21518/2079-701X2015-13-58-63.
51. Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: An Adipokine with Cardiovascular Impact. Mediators Inflamm. 2013;2013:1-15. DOI:10.1155/2013/946427.
52. Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. Role leptin and leptinresistance to organization non-alcoholic fatty liver disease in persons with obesity and overweight. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2014;108 (8):27-33 (In Russ.) [Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2014;108(8):27-33].
53. Fedorova TA, Ivanova EA, Semenenko NA, et al. Clinical and laboratory aspects of chronic heart failure in patients with metabolic syndrome. Effektivnaya Farmakoterapiya. 2019;15(20):12-9 (In Russ.) [Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семененко Н.А., и др. Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом. Эффективная Фармакотерапия. 2019;15(20):12-9]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-20-10-16.
54. Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevetz TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;170(10):57-65 (In Russ.) [Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2019;170(10):57-65]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
55. Gencer B, Auer R, de Rekeneire N, et al. Association between resistin levels and cardiovascular disease events in older adults: The health, aging and body composition study. Atherosclerosis. 2016;245:181-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.004.
56. Gruzdeva OV, Borodkina DA, Belik EV, et al. Ghrelin Physiology and Pathophysiology: Focus on the Cardiovascular System. Kardiologiya. 2019;59(3):60-7 (In Russ.) [Груздева О.В, Бородкина Д.А., Белик Е.В., и др. Грелин - физиология и патофизиология: в центре внимания сердечно-сосудистая система. Кардиология. 2019;59(3):60-7]. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10220.
57. Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, et al. The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):92-8 (In Russ.) [Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., и др. Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский Кардиологический Журнал. 2019;24(4):92-8]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-4-92-98.
58. Livzan M, Akhmedov V, Krolevets T, et al. The informative value of non-invasive liver fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Ter Arkhiv. 2016;88(12):62-8 (In Russ.) [Ливзан М.А, Ахмедов В.А, Кролевец Т.С., и др. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический Архив. 2016;88(12):62-8]. DOI:10.17116/terarkh2016881262-68.
59. Persico M, Masarone M, Damato A, et al. Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans. BMC Gastroenterol. 2017;17(1):35-44. DOI:10.1186/s12876-017-0592-y.
60. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, et al. The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. Wiad Lek. 2019;72(4):523-6. DOI:10.36740/WLek201904103.
61. Pasarın M, La Mura V, Gracia-Sancho J, et al. Sinusoidal Endothelial Dysfunction Precedes Inflammation and Fibrosis in a Model of NAFLD. PLoS ONE. 2012;7(4):e32785. DOI:10.1371/journal.pone.0032785.
62. Mehtiev SN, Mehtieva OA. Fat hepatic disease as a factor of risk change in cardiovascular «disasters» in patients with arterial hypertension. Lechashiy Vrach. 2015;5:66-71 (In Russ.) [Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых «катастроф» у больных артериальной гипертензией. Лечащий Врач. 2015;5:66-71].
63. Kade AH, Zanin SA, Gubareva EA, et al. Physiological functions of the vascular endothelium. Fundamental'nye Issledovaniya. 2011;11(3):611-7 (In Russ.) [Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., и др. Физиологические функции сосудистого эндотелия. Фундаментальные Исследования. 2011;11(3):611-7].
64. Tsyrkunov VM, Andreev VP, Kravchuk RI, Kandratovich IA. Clinical cytology of the liver: ito stellate cells (hepatic stellate cells). Journal of the Grodno State Medical University. 2016;(4):90-9 (In Russ.) [Цыркунов В.М., Андреев В.П., Кравчук Р.И., Кондратович И.А. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки Ито. Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета. 2016;(4):90-9].
65. Gaus OV, Akhmedov VA. The impact of metabolic syndrome on the structural and functional state of the liver parenchyma. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2016;(7):32-7 (In Russ.) [Гаус О.В., Ахмедов В.А. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 как индикатор прогрессирующего течения неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2016;(7):32-7].
66. Livzan MA, Lapteva IV, Krolevets TS. Assessment of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors for non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016;131(7):25-31 (In Russ.) [Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С. Уровень матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов как неинвазивный маркер функционального состояния печени при неалкогольной жировой болезни. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2016;7(131):25-31].
67. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5-56 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(6):5-56]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
68. Zvenigorodskaya LA, Samsonova NG, Melnikova NV, Cherkasova EA. Hypolipidemic therapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenerologiya. 2010;7:25-33 (In Russ.) [Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Мельникова Н.В., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2010;7:25-33].
69. Dicheva DT, Kuznetsova EI. Modern aspects of nonalcoholic fatty liver disease patients treatment. Consilium Medicum. 2018;20(8):20-3 (In Russ.) [Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Современные аспекты лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2018;20(8):20-3]. DOI:10.26442/2075-1753_2018.8.20-23.
70. Drapkina O.M. Statin safety revisited data. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(2):143-8 (In Russ.) [Драпкина О.М. К вопросу о безопасности статинов. Обзор данных. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):143-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-143-14884.
71. Pose E, Trebicka J, Mookerjee RP, et al. Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? J Hepatol. 2019;70(1):194-202. DOI:10.1016/j.jhep.2018.07.019.
72. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2015;47(1):4-11. DOI:10.1016/j.dld.2014.07.170.
73. Korneeva ON, Drapkina OM. How to avoid statin hepatotoxicity in patients with obesity and liver disease? Focus on the combination of ursodeoxycholic acid and atorvastatin. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(6):81-4 (In Russ.) [Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? Фокус на комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;11(6):81-4]. DOI:10.15829/1728-8800-2012-6-81-84.
74. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
75. Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2013;5(9):470-8. DOI:10.4254/wjh.v5.i9.470.
76. Ionova ZI, Sergeeva EG, Berkovich OA, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor α and Υ-2 in primary and secondary prophylaxis of atherosclerosis. The Scientific Notes of the Pavlov University. 2016;23(2):15-20 (In Russ.) [Ионова Ж.И., Сергеева Е.Г., Беркович О.А., и др. Роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом-альфа и гамма-2 в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Ученые записки Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета Имени Академика И. П. Павлова. 2016;23(2):15-20. DOI:10.24884/1607-4181-2016-23-2-15-20].

77. Leonova MV. Clinical pharmacology of angiotensin II receptor blockers: valsartan. Meditsinskiy Sovet. 2014;(17):66-71 (In Russ.) [Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. Медицинский Совет. 2014;(17):66-71]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-17-66-71.
78. Yarek-Martynowa IR, Shamkhalova MSh. Organoprotecive effects of angiotensin II receptor blockers in patients with type 2 diabetes mellitus. Sacharniy Diabet. 2010;(2):58-61 (In Russ.) [Ярек-Мартынова И.Р., Шамхалова М.Ш. Органопротективные эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный Диабет. 2010;(2):58-61].
79. Kuzmina-Krutetskaya SR, Zakharova NV. Angiotensin II receptor blockers effectiveness in congestive heart failure. Diagnostika, Lechenie, Profilaktika Neinfekcionnyh Bolezney Cheloveka. 2011;3(40):159-66 (In Russ.) [Кузьмина-Крутецкая С.Р., Захарова Н.В. Эффективность использования сартанов при застойной сердечной недостаточности. Диагностика, Лечение, Профилактика Неинфекционных Болезней Человека. 2011;3(40):159-66].
80. Medvedev IN, Kuimova TA. The role and place of angiotensin II receptor blockers in the treatment of arterial hypertension in the metabolic syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2007;5(67):97-9 (In Russ.) [Медведев И.Н., Кумова Т.А. Роль и место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертонии при метаболическом синдроме. Российский Кардиологический Журнал. 2007;5(67):97-9].
81. Shaydyuk OYu, Taratukhin EO. Pleiotropic effect of nebivolol: recent data. Russian Journal of Cardiology. 2015;9(125):92-5 (In Russ.) [Шайдюк О.Ю, Таратухин Е.О. Плейотропные эффекты небиволола: новые данные. Российский Кардиологический Журнал. 2015;9(125):92-5]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-09-92-95.
82. Nelson JE, Roth CL, Wilson LA, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of non-alcoholic steatohepatitis in adults with non-alcoholic fatty liver disease: Possible role for MAPK and NF-κB? Am J Gastroenterol. 2016;111(6):852-63. DOI:10.1038/ajg.2016.51.

About the Authors / Сведения об авторах:
Нелидова Анастасия Владимировна *[Anastasiya V. Nelidova]*
eLibrary SPIN 1506-3007, ORCID 0000-0003-0149-6119
Ливзан Мария Анатольевна *[Maria A. Livzan]*
eLibrary SPIN 1961-4082, ORCID 0000-0002-6581-7017
Николаев Николай Анатольевич *[Nikolay A. Nikolaev]*
eLibrary SPIN 8807-9519, ORCID 0000-0002-3758-4930
Кролевец Татьяна Сергеевна *[Tatyana S. Krolevets]*
eLibrary SPIN 8043-5634, ORCID 0000-0002-7452-7230