



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-88-95

Кардиоваскулярная коморбидность при неалкогольной жировой болезни печени

Тимакова А. Ю., Скирденко Ю. П., Ливзан М. А., Кролевец Т. С., Николаев Н. А., Нелидова А. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, ул. Ленина, 12, Россия

Cardiovascular comorbidity in non-alcoholic fatty liver disease

A. Yu. Timakova, Yu. P. Skirdenko, M. A. Livzan, T. S. Krolevets, N. A. Nikolaev, A. V. Nelidova

Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University Ministry of Public Health, Russian Federation, Omsk, Lenin street, 12, Russia

Для цитирования: Тимакова А. Ю., Скирденко Ю. П., Ливзан М. А., Кролевец Т. С., Николаев Н. А., Нелидова А. В. Кардиоваскулярная коморбидность при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10): 88–95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-88-95

For citation: Timakova A. Yu., Skirdenko Yu. P., Livzan M. A., Krolevets T. S., Nikolaev N. A., Nelidova A. V. Cardiovascular comorbidity in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;182(10): 88–95. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-88-95

✉ **Corresponding author:**

Скирденко Юлия Петровна
Yulia P. Skirdenko
julija-loseva1@yandex.ru

Тимакова Арина Юрьевна, студент 4 курса лечебного факультета

Скирденко Юлия Петровна, ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, кандидат медицинский наук

Ливзан Мария Анатольевна, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней, профессор, д.м.н.

Кролевец Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, кандидат медицинский наук

Николаев Николай Анатольевич, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, доцент, д.м.н.

Нелидова Анастасия Владимировна, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, доцент, кандидат медицинский наук

Arina Yu. Timakova, medical faculty, student

Yulia P. Skirdenko, assistant of the department of faculty therapy, occupational disease, PhD

Maria A. Livzan, D. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, Scopus Author ID: 24341682600

Tatiana S. Krolevets, assistant of the department of faculty therapy, occupational disease, PhD

Nikolay A. Nikolaev, professor of the department of faculty therapy, occupational disease, associate professor, MD

Anastasia V. Nelidova, associate professor of the department of propaedeutics of internal diseases, associate professor, PhD

Резюме

Актуальной проблемой современной медицины является поиск связей между неалкогольной жировой болезнью печени и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Реальная клиническая практика нуждается в углублении знаний о взаимном влиянии этих патологий и разработке алгоритмов сопровождения таких коморбидных пациентов.

В обзоре актуальной литературы показаны данные об увеличении кардиоваскулярных рисков и ускорении прогрессирования патологии печени при сочетании неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний. В статье описаны звенья патогенеза неалкогольной жировой болезни печени, оказывающие влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (инсулинорезистентность, гипoadипонектинемия, гиперлептинемия, нарушения липидного обмена, активация воспаления и др.). Продемонстрирована роль воспаления, гормональных изменений и влияние кишечной микробиоты на течение обоих заболеваний. В обзоре представлены данные о влиянии общих факторов риска (нарушение липидного обмена, нарушение углеводного обмена, ожирение и др.) на течение обеих патологий. Приведены данные литературы о связи неалкогольной жировой болезни печени с развитием артериальной гипертензии (прежде всего за счет увеличения жесткости сосудистой стенки), ишемической болезнью

сердца (прежде всего за счет эндотелиальной дисфункции и гиперлипидемии), нарушениями ритма сердца, сердечной недостаточностью, цереброваскулярными болезнями.

Показано, что связь между неалкогольной жировой болезнью печени и сердечно-сосудистыми заболеваниями является двусторонней и кардиоваскулярные заболевания способны усугублять течение заболеваний печени.

Важность дальнейшего изучения данного вопроса обусловлена взаимовлиянием неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний не только на прогноз, но и на тактику ведения пациента.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца

Summary

The actual problem of modern medicine is the search for links between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. The real clinical practice needs to deepen knowledge about the mutual influence of these two diseases and develop algorithms to accompany these patients.

A review of current literature shows data on increasing cardiovascular risks and accelerating progression of liver pathology in the combination of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. The article describes the links of pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease affecting the development of cardiovascular diseases (insulin resistance, hypoadiponectinemia, hyperleptinemia, lipid metabolism disorders, activation of inflammation, etc.). The role of inflammation, hormonal changes and the influence of intestinal microbiota on the course of both diseases has been demonstrated. The review presents data on the influence of common risk factors (lipid metabolism disorder, carbohydrate metabolism disorder, obesity, etc.) on the course of both pathologies. The review presents the literature data on the connection of non-alcoholic fatty liver disease with the development of arterial hypertension (primarily due to an increase in vascular wall stiffness), coronary heart disease (primarily due to endothelial dysfunction and hyperlipidemia), heart rhythm disorders, heart failure, cerebrovascular diseases. It has been shown that the connection between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases is bilateral and cardiovascular diseases can aggravate the course of liver diseases.

The importance of further study of this issue is due to the mutual influence of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease not only on the prognosis, but also on the tactics of patient management.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, arterial hypertension, heart failure, rhythm disorders, coronary heart disease

Введение

В настоящее время регистрируется высокая распространенность хронических мультифакториальных заболеваний, таких как атеросклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени и другие, а также их сочетания [1, 2]. Сосуществующие клинические состояния в 1970 году были охарактеризованы термином «коморбидность», предложенным американским ученым А. Файнштейном [3]. В современном понимании «коморбидность» – это одновременное существование двух и более заболеваний, связанных между собой патогенетическими и генетическими механизмами [4]. К таковым относятся кардиоваскулярные заболевания при неалкогольной жировой болезни печени. Актуальной задачей современной клинической медицины является поиск патогенетических и иных связей неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

НАЖБП рассматривается как системное мультифакториальное хроническое заболевание печени, не связанное с употреблением алкоголя в гепатотоксичных дозах [5, 6]. НАЖБП является одним из наиболее частых заболеваний печени [7]. Так, у жителей европейских стран заболеваемость НАЖБП составляет от 20 до 30%, в странах Азии несколько ниже – от 5 до 18% [8]. В России НАЖБП занимает одно из

лидирующих мест в структуре заболеваний внутренних органов и встречается по разным данным у 29,3%-37,3% населения [5, 9, 10]. Известно, что при естественном течении патологии среди пациентов со стеатозом через 8–13 лет у 12–40% развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [11]. По данным исследования DIREG2 (2015 г.) встречаемость НАЖБП за 7 лет увеличилась на 10% у пациентов, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью, а число больных с циррозом печени в исходе НАЖБП возросло до 5% [10]. Причем у 7% больных циррозом в течение последующих 10 лет повышен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [11]. В 2018 г. показано, что НАЖБП – вторая по значимости причина трансплантации печени в США, а по прогнозам, к 2030 году она выйдет на первое место [12]. В целом НАЖБП повышает уровень смертности от любых причин [13].

В современной литературе имеются исследования, результаты которых демонстрируют влияние НАЖБП на развитие сердечно-сосудистой патологии [8, 14, 15, 16]. В проведенном G. Musso с соавт. метаанализе (2011 г.) показано, что риск развития ССЗ у пациентов с НАЖБП в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой [17]. По данным исследования, проведенного в США и включающего

более 11 тыс. человек, НАЖБП оказалась связана с повышенной распространенностью ССЗ независимо от других факторов риска [18]. Многочисленные данные показывают повышение кардиоваскулярных

рисков и ускорение прогрессирования патологии печени при сочетании НАЖБП и ССЗ [19, 20, 21, 22], однако, существуют исследования, не подтвердившие ухудшение исходов [23, 24, 25].

Особенности патогенеза НАЖБП в контексте кардиоваскулярной коморбидности

По мере прогрессирования НАЖБП наблюдается ряд клиничко-морфологических изменений, включающих в себя жировой гепатоз (стеатоз), стеатогепатит, фиброз и цирроз [5, 27]. В основе НАЖБП лежит нарушение чувствительности рецепторов к инсулину, то есть инсулинорезистентность (ИР), что влечет за собой нарушение липидного, углеводного и белкового обменов. Установлено, что нарушение регуляции обмена липидов стимулирует повышенное выделение свободных жирных кислот (СЖК) адипоцитами, в результате чего триглицериды (ТГ) откладываются в печени в виде вакуолей – развивается жировая инфильтрация печени (стеатоз) [5, 9, 28]. Также, ТГ активируют процессы перекисного окисления липидов, что приводит к разрушению митохондрий, лизосом и клеточной мембраны гепатоцитов. Дополнительное повреждающее воздействие на мембраны клеток оказывают продукты свободнорадикального окисления, в результате чего развивается хроническое воспаление и формируется НАСГ [5, 27, 29]. Имеются и другие механизмы перехода стеатоза в стеатогепатит, например, повышение продукции фактора некроза опухолей – α (ФНО- α), активация цитохрома P450, накопление активных форм кислорода (оксидативный стресс) с образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. Все эти факторы приводят к стимуляции коллагенообразования и усугублению фиброза печени [9, 28].

У пациентов с НАЖБП регистрируется уменьшение уровня адипонектина и повышение уровня лептина [30, 31]. Адипонектин – это гормон, вырабатываемый клетками жировой ткани, обладающий противовоспалительным (за счет снижения продукции ФНО- α и интерлейкина-6), кардиопротективным [30, 32, 33] и антистеатотическим (за счет усиления окисления свободных жирных кислот) действиями [34]. Лептин – это пептидный гормон, секретируемый, в основном, адипоцитами, выделение которого прямо пропорционально жировой массе и обеспечивает эффект «анти-ожирение» за счет активации гипоталамических клеток [32, 33]. Имеются предположения, что лептин сам по себе участвует в патогенезе НАЖБП, способствуя развитию ИР за счет активации дефосфорилирования субстрата инсулинового рецептора и уменьшения глюконеогенеза [34, 35], а провоспалительное действие, способствует прогрессированию НАЖБП [35, 36].

НАЖБП усугубляет ИР, что приводит к выработке большего количества провоспалительных, прокоагулянтных и профиброгенных медиаторов и способствует развитию структурных нарушений в миокарде и эндотелии. Однако, роль биомаркеров воспаления при НАЖБП и ССЗ изучена недостаточно [14, 15, 37]. Одно из крупнейших исследований по этому вопросу (Multi-Ethnic Study of

Atherosclerosis) [38] показало, что повышение циркулирующего интерлейкина-6 (ИЛ-6) при НАЖБП ассоциировано с заболеваниями сердца и сосудов, особенно с образованием бляшек в коронарных артериях. Также ИЛ-6 усугубляет течение самой НАЖБП, через стимуляцию ИЛ-17 и преобразование сигнальных путей факторов роста бета (TGF- β), что приводит к активации воспаления и усиливает ИР, что ведет к прогрессированию НАЖБП [16].

Китайские ученые в 2019 году показали, что концентрация десатуразы жирных кислот 2 (FADS2 – Fatty acid desaturase 2) в сыворотке крови играет важную роль в прогрессировании НАЖБП и патологии сердечно-сосудистой системы. FADS2 является ключевым ферментом в метаболизме полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые выполняют противовоспалительную функцию, регулируют уровень липидов крови, а также уменьшают степень выраженности стеатоза печени. Десатураза замедляет метаболизм ПНЖК, тем самым повышая уровень триглицеридов в крови. Известно, что активность FADS2 у больных НАЖБП выше, чем у здоровых людей [39]. На данный момент активно изучается вклад полиморфизма гена, кодирующего синтез FADS2, однако однозначных результатов пока не получено.

В 2012 году S. Coulon с коллегами определили, что у людей со стеатозом и стеатогепатитом более высокий уровень факторов роста сосудистого эндотелия, чем у здоровых. [19]. Высокая продукция протромботических факторов, в частности факторов VIII, IX, XI и XII, коррелирует с содержанием печеночного жира. Также, увеличение высвобождения ингибитора активатора плазминогена-1 и повышение концентрации фибриногена приводит к усилению тромбообразования и к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАЖБП [8, 19].

Исследования на животных показали, что НАЖБП является мультисистемным заболеванием с поражением не только печени, но и органов сердечно-сосудистой системы. Так, при моделировании НАЖБП на крысах, были выявлены атеросклеротические изменения стенок сосудов [14, 40]. В другом же эксперименте НАЖБП была ассоциирована с развитием эндотелиальной дисфункции у кроликов [14].

Изменение липидного профиля является одним из ведущих механизмов развития ССЗ при НАЖБП. Как говорилось ранее, изменение функционального состояния печени при НАЖБП влияет на основные обменные процессы, в том числе усиливает ИР и липолиз, что способствует повышению уровня триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, и снижению уровня липопротеинов высокой плотности [8, 15]. Известно, что НАЖБП

сопровождается образованием эктопического жира, причем не только в печени, но и в эпикарде и миокарде. В норме эпикардальный жир поглощает свободные жирные кислоты из кровеносного русла, которые могут быть использованы кардиомиоцитами в качестве дополнительного источника энергии [31]. При избыточном их накоплении наблюдается повышение риска развития ССЗ [41], в частности фибрилляции предсердий [8, 14].

У пациентов с НАЖБП и ССЗ существуют известные общие факторы риска, например, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, воспаление, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром и др. [30], а также выделяют «новые» факторы риска, такие как увеличение толщины эпикардального жира и утолщение комплекса интима-медиа, развитие эндотелиальной дисфункции, увеличение С-реактивного белка (СРБ), гиперурикемия, гипoadипонектинемия и гиповитаминоз D [11, 18, 31, 42].

В последнее время уделяется значительное внимание влиянию особенностей кишечной микроби-

ты на течение различных заболеваний. Так, было выявлено, что изменения кишечной микробиоты играют важную роль у пациентов с НАЖБП и ишемическими болезнями сердца (ИБС). Показано, что количество *Collinsella* и *Parabacteroides*, оказывающих протективное действие в отношении обмена веществ, у пациентов с ИБС и поражением печени было ниже, чем у пациентов контрольной группы. Так же обнаружено, что количество *Sutterella stercoricanis*, ассоциирующееся с ожирением и поражением печени, у пациентов с НАЖБП было выше, чем у здоровых людей. Имеются данные и о низком содержании *Ruminococcus albus* у пациентов с ИБС, но значение этих данных остается неизвестным [43]. Существуют предположения о возможном патогенетическом механизме взаимовлияния микробиоты и ССЗ. Данные влияния связывают с кишечным микробным метаболизмом холина до накопления триметиламина, который превращается в печени холина до флавиномоноксигеназы 3 и триметилмин-N-оксида (ТМАО), что связывают с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [44].

НАЖБП и атеросклероз

НАЖБП связана со многими маркерами атеросклероза (толщина комплекса «интима-медиа» (КИМ), кальцификация, увеличение ригидности коронарных артерий, снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), скорость распространения пульсовой волны) [42, 45, 46]. Фрамингемское исследование на 3529 пациентов, прошедших компьютерную томографию, показало наличие связи НАЖБП с отложением кальция в коронарных артериях даже после корректировки факторов метаболического риска, таких как ожирение и гиперлипидемия [19].

В метаанализе, проведенном в 2016 году Pais R., Giral P., Khan J. F., с участием 25 837 больных НАЖБП был выявлен более высокий риск развития ИБС по сравнению с группой контроля [47]. Подобное исследование проводилось и в Японии, где после пяти лет наблюдения обнаружено, что из 1637 человек с диагностированной НАЖБП, у 1221 из них имелись проявления ИБС [48].

По результатам коронароангиографии атеросклероз коронарных артерий был обнаружен у 84,6% пациентов с НАЖБП, тогда как у пациентов без НАЖБП атеросклеротические бляшки выявлялись в 64,1% случаев [48]. Часть исследований показывает, что НАЖБП связана с наибольшей распространенностью нестабильных бляшек в коронарных артериях [13, 31]. Однако по другим данным, связь ИБС и НАЖБП оказалась несущественной после корректировки большинства факторов риска, а именно гиперлипидемии, ожирения или избытка массы тела, диабета, курения и повышенного артериального давления [24]. Так, обследование 471849 больных, выполненное в 2019 году, не выявило связи между НАЖБП и ССЗ [23]. Данный анализ показал, что при НАЖБП повышается риск смертности от всех причин, в особенности от печеночных осложнений, а не от сердечно-сосудистой патологии. Также было показано повышение риска смертности у женщин с НАЖБП, что требует

дальнейших исследований для уточнения гендерных различий и выявления их механизмов [23]. Тем не менее известно, что в сравнении с пациентами без поражения печени, пациенты с НАЖБП имеют более высокую летальность от острого коронарного синдрома (3,1% против 21,4%) [20, 43].

Имеются данные, что НАЖБП часто коррелирует с атеросклерозом сонных артерий [45, 49]. В исследовании с участием 1021 пациента в возрасте 30–79 лет значения толщины КИМ у пациентов с НАЖБП были значительно выше, чем у группы сравнения [45], сопоставимые результаты получил и Thakur M. L. с соавторами [50]. Увеличение толщины КИМ чаще всего выявляют у пациентов на стадии стеатоза печени [45]. Риск развития каротидного атеросклероза у больных НАЖБП оказался выше средне популяционного в 1,85 раза [45], что заставило Abid Rasool с соавт рекомендовать всем пациентам с НАЖБП проходить скрининг с определением толщины КИМ [49].

У пациентов с НАЖБП выявлен высокий риск развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [19, 51]. Abdeldyem, S. M. с соавт. [19, 25] провели исследование 200 пациентов с ишемическим инсультом, оказалось, что НАЖБП ассоциирована с плохой оценкой по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) и более высоким риском инвалидизации. Сходные данные получены в ретроспективном исследовании [25] 306 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, среди которых пациенты с НАЖБП имели более тяжелые неврологические последствия. Но в то же время, другое исследование пациентов, перенесших инсульт не выявило различий в группах с НАЖБП и без [52].

Помимо поражения крупных артерий, при НАЖБП увеличивается риск развития и микро-сосудистых осложнений, что может привести к развитию ретинопатии, нейропатии, а также к нарушению функции почек [13].

НАЖБП и нарушения ритма сердца

Существуют данные о связи НАЖБП и развитием нарушений ритма сердца [14, 42, 53]. Было отмечено, что у пациентов с НАЖБП фибрилляция предсердий (ФП) встречается в 2,5 раза чаще, чем у лиц без патологии печени. [47, 53]. Kärjämäki A. J. и соавт. приводят эпидемиологические доказательства того, что НАЖБП является независимым фактором риска развития ФП [53]. Targher G. С соавт. выявили, что в течение десятилетнего периода наблюдения у пациентов с НАЖБП частота возникновения ФП больше, чем у пациентов со здоровой печенью [14]. В другом исследовании Sinner M. F., с соавторами проанализировали 3744 пациента и обнаружил, что повышенный уровень аспартат-трансаминазы (АСТ) и аланин- трансаминазы (АЛТ) связан с повышенным риском возникновения ФП [14]. Механизм возникновения ФП при НАЖБП до

конца не выяснен, но существуют предположения, что накопление жира в гепатоцитах и окислительный стресс приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, что является фактором риска развития ФП [47]. По другим данным, вегетативная дисфункция, развивающейся на фоне НАЖБП, нарушает работу симпатической нервной системы и провоцирует возникновение ФП [47, 53].

Наличие НАЖБП тесно связано с увеличением интервала QT, что в свою очередь приводит к развитию желудочковых аритмий и повышению риска внезапной сердечной смерти [14, 26, 31], однако механизмы влияния на интервал QT не известны. Также, имеются данные, что пациенты с блокадой правой ножки пучка Гиса более подвержены развитию НАЖБП, но более подробно этот вопрос не изучен [18, 26].

НАЖБП и артериальная гипертензия (АГ)

НАЖБП – независимый предиктор повышения жесткости артериальной стенки, в том числе и у лиц, не страдающих диабетом, АГ или ожирением [27, 45, 54]. Исследование 8632 пациентов старше 40 лет, продемонстрировало повышение лодыжечно-плечевого индекса у больных НАЖБП независимо от наличия факторов риска ССЗ [45]. Также, в недавних работах имеются данные о том, что НАЖБП увеличивает риск повышения ригид-

ности артерий у женщин в постменопаузальном периоде [8].

У больных с неалкогольным поражением печени АГ встречается в 49,5% случаев, в то время как у людей со здоровой печенью частота составляет 38,5% [55, 56]. Известно, что у больных с НАЖБП чаще встречается повышение систолического артериального давления, нарушение суточного профиля АД, повышение пульсового давления [27, 51, 57].

НАЖБП и хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

НАЖБП усугубляет течение ХСН [11, 55, 58]. В свою очередь, пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокую (до 77%) частоту развития неалкогольного поражения печени, чем без ХСН [11]. В Пекине было проведено исследование 102 пациентов с сердечной недостаточностью, в котором у 36% была выявлена НАЖБП, причем пациенты с НАЖБП были моложе, имели более высокий индекс массы тела и индекс массы левого желудочка

(ЛЖ) [22, 59]. Другие исследования продемонстрировали, что НАЖБП ассоциируется с худшей толерантностью к физической нагрузке и более выраженным ремоделированием сердца [55]. НАЖБП также независимо коррелирует со степенью фиброза левого желудочка и, возможно, усугубляет прогрессирование ХСН [59]. Однако, по данному вопросу необходимы дальнейшие исследования для выявления механизмов взаимовлияния НАЖБП и ХСН.

Влияние ССЗ на НАЖБП

Не только НАЖБП способна влиять на развитие ССЗ, но и наоборот, некоторые кардиоваскулярные патологии усугубляют течение НАЖБП. Так, Jiantao Ma. и соавт. показали, что при наличии артериальной гипертензии повышается риск развития НАЖБП даже после поправки на индекс массы тела и количество жировой ткани [60]. Нарушение

периферического кровообращения при АГ, атеросклеротическое поражение сосудов, формирование венозного застоя при хронической правожелудочковой недостаточности приводят к еще более значимому повреждению гепатоцитов, что не может не отразиться на состоянии гепатобилиарной системы. Таким образом, «порочный круг» замыкается [61].

Заключение

Таким образом, данные современной литературы свидетельствуют о наличии патогенетической связи между НАЖБП и ССЗ, однако, некоторые исследования, такую связь не подтверждают. Поэтому, вопрос о том, является ли НАЖБП

фактором риска для развития сердечно-сосудистой патологии или лишь сопутствующим заболеванием, остается открытым.

В связи с высокой распространенностью, необходимо признать значимость ранней диагностики

и совершенствования лечебно-профилактической помощи пациентам с НАЖБП. Следует уточнить механизмы влияния НАЖБП на развитие и прогрессирование болезней системы кровообращения. При подтверждении таких связей следует рассматривать включение углубленного кардиоваскулярного скрининга в программу курации больных НАЖБП, как возможный путь к уменьшению

заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения. И наоборот, при наблюдении пациента с сердечно-сосудистой патологией, следует помнить о НАЖБП, которая может усугубить течение кардиоваскулярных заболеваний. Таким образом, подтверждение связей между НАЖБП и ССЗ имеет важное клиническое значение и требует дальнейшего изучения.

Источник финансирования: Грант Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075–15–2020–036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Литература | References

1. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение. Современные проблемы науки и образования. – 2016, 5, стр. 57–64
Naumova L. A., Osipova O. N. Comorbidity: mechanisms of pathogenesis, clinical significance. Modern problems of science and education. 2016. No. 5, pp. 57–64.
2. Самородская И.В., Болотова Е.В. Терминологические и демографические аспекты коморбидности. Успехи Геронтологии. –2016, 29, 3, стр. 471
I. V. Samorodskaya, E. V. Bolotova. Terminological and demographic aspects of comorbidity. Advances in Gerontology. 2016;29(3):471.
3. Драккина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия?. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2019. –18, 2, стр. 65–69 doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-65-69
Drapkina O. M., Shutov A. M., Efremova E. V. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis – synonyms or different concepts? Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(2):65–69. doi: 10.15829 / 1728-8800-2019-2-65-69.
4. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019, 18. –1. стр. 5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829 / 1728-8800-2019-1-5-66
5. Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2015. –1, стр. 30–36
Tirikova O. V., Kozlova N. M., Eliseev S. M., Gumerov R. R. Non-alcoholic fatty liver disease and its role in the development of cardiovascular diseases. Siberian medical journal (Irkutsk). 2015, 1, pp. 30–36.
6. Лантева Е.А., Козлова И.В. Молекулярно-генетические предпосылки коморбидности жировой болезни печени и патологии толстой кишки (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал, 2017. –13, 1, стр. 29–34
Lapteva E. A., Kozlova I. V. Molecular genetic prerequisites for the comorbidity of fatty liver disease and colon pathology (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2017;13(1):29–34.
7. Parise E. R. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), more than a liver disease NASH. Arquivos de Gastroenterologia. 2019;56(3)243–245. doi: 10.1590/s0004-2803.201900000-45
8. Ахмедов В.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени. РМЖ, 2018. –1(2), стр. 86–88
Akhmedov V. A. The relationship of cardiovascular complications and non-alcoholic fatty liver disease. RMZh. 2018;1 (2):86–88.
9. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия).. Терапия, 2017, 3, 13. – стр. 6–23
Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: clinical picture, diagnosis, treatment (recommendations for therapists, 2nd version). Therapy. 2017;3(13):6–23.
10. Ивашкин В.Т. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. РЖГТК- 2015. – 6, стр. 31–41
Ivashkin V. T. and others. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatient patients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. RZHGGK-2015, 6, pp. 31–41.
11. Драккина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2016. –12, 4, стр. 424–429 doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429
Drapkina O. M., Korneeva O. N. The continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(4):424–429 doi: 10.20996 / 1819-6446-2016-12-4-424-429
12. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Осадчук М.М. Оптимизация терапии заболеваний печени, не ассоциированных с вирусной инфекцией. Терапевтический архив, 2018, 90,2. – 94–99. doi: 10.26442/terarkh2018902105-111
Svistunov A. A., Osadchuk M. A., Kireeva N. V., Osadchuk M. M. Optimization of therapy for liver diseases not associated with viral infection. Therapeutic archive. 2018;90(2):94–99. doi: 10.26442 / terarkh2018902105-111
13. Ахмедов В.А., Мамедова Н.Ф., Гаус О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и коморбидность. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2019, 3, 4, стр. 47–52

- Akhmedov V. A., Mamedova N. F., Gaus O. V. Non-alcoholic fatty liver disease and comorbidity. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2019;3(4):47–52.
14. Mangi M A, Rehman H, Minhas A M, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Association with Cardiac Arrhythmias. *Cureus*. 2017;9(4):1–8. doi: 10.7759/cureus.1165
 15. Плотникова Е. Ю. Дислипидемия при неалкогольной жировой болезни печени как маркер сердечно-сосудистого риска. *РМЖ. Медицинское обозрение*, 2019. – 1, 2, стр. 64–69
Plotnikova E. Yu. Dyslipidemia in non-alcoholic fatty liver disease as a marker of cardiovascular risk. *RMZh. Medical Review*. 2019;1(2):64–69.
 16. Tracey G. S., Maria Esther Perez Trejo, McClelland R., Bradley R. et al. Circulating Interleukin-6 is a Biomarker for Coronary Atherosclerosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2018;129(1) 77–86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003625. Dyslipidemia
 17. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Annals of medicine*. 2011, no.43, pp. 617–649. doi: 10.3109/07853890.2010.518623
 18. Широкова Е. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. *Consilium Medicum*. – 2017, 19, 8.2. – стр. 74–76 doi: 10.26442/2075–1753_19.8.2.74–76
Shirokova E. N. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.2):74–76 doi: 10.26442 / 2075–1753_19.8.2.74–76
 19. Tana C., Ballestri S., Ricci F., Di Vincenzo A., Ticinesi A. et al. Cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease: Mechanisms and therapeutic implications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(17):1–19. doi: 10.3390/ijerph16173104
 20. Perera N. et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases the mortality from acute coronary syndrome: An observational study from Sri Lanka. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2016, 16, 1, стр. 4–9. doi: 10.1186/s12872–016–0212–8;
 21. Sirbu O. et al. Non-alcoholic fatty liver disease-From the cardiologist perspective. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2016;16(7): 534–541. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7049
 22. Liu H., Cao Y., Sun D. et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease: A matched case-control study. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2019, 10(2): 1–8. doi: 10.14309/ctg.0000000000000011
 23. Liu Y., Zhong G., Tan H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Scientific reports*, 2019;9(1):1–10. doi: 10.1038/s41598–019–47687–3
 24. Baharvand-Ahmadi B., Sharifi K., Namdari M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with coronary artery disease. *ARYA Atherosclerosis*, 2016; 12(4):201–205
 25. Alkagiet S., Papagiannis A., Tziomalos K. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and ischemic stroke. *World J Hepatol*, 2018;10(7):474–478. doi: 10.4254/wjh.v10.i7.474
 26. Ismaiel A., Colosi H., Rusu F. et al. Cardiac arrhythmias and electrocardiogram modifications in non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 2019;28(4):483–493. doi: 10.15403/jgld-344
 27. Athyros V. G., Tziomalos K., Katsiki N., Doumas M. et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update.. *World Journal of Gastroenterology*, 2015;21(22): 6820–6834. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6820
 28. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов). *Терапия*, 2016. – 2, 6, стр. 6–18
Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: clinical picture, diagnosis, treatment (recommendations for therapists). *Therapy*. 2016;2(6):6–18.
 29. Fotbolcu H., Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2016;22(16):4079–4090. doi: 10.3748/wjg.v22.i16.4079
 30. Ismaiel A. et al. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis – Literature Review. *Frontiers in Medicine*. 2019, 6, pp. 1–18. doi: 10.3389/fmed.2019.00202
 31. Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А. Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2019, 170, 10, стр. 57–65 doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–57–65
Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A., Krolevetz T. S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-170–10–57–65>
 32. Abenavoli L., Milic N., Di Renzo L. et al. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016, no.22, pp. 7006–7016. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.7006
 33. 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. – 8 (108), стр. 27–33.
Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. [Role of leptin and leptin resistance in non-alcoholic fatty liver disease development in persons with obesity and overweight]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2014;(8):27–33. Russian. PMID: 25911909.
 34. Heiker J. T., Kosel D., Beck-Sickinge A. G. Molecular mechanisms of signal transduction via adiponectin and adiponectin receptors. *Biol Chem*, 2010, no. 391, pp. 1005–1018. doi: 10.1515/BC.2010.104
 35. Polyzos S. A., Aronis K. N., Kountouras J., Raptis D. D., Vasiloglou M. F., Mantzoros C. S. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2016, no.59, pp. 30–43. doi: 10.1007/s00125–015–3769–3
 36. Bekaert M., Verhelst X., Geerts A., Lapauw B., Calders P. Association of recently described adipokines with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Obes Rev*. 2016, no.17, pp. 68–80. doi: 10.1111/obr.12333
 37. Brouwers M., Simons N., Stehouwer C. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. *Diabetologia*, 2020, 63, no. 2, pp. 253–260. doi: 10.1007/s00125–019–05024–3
 38. Tracey G. S., Maria Esther Perez Trejo, McClelland R., Bradley R. et al. Circulating Interleukin-6 is a Biomarker for Coronary Atherosclerosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results from the Multi-Ethnic Study of

- Atherosclerosis. *Int J Cardiol*, 2018;129(1):77–86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003625. Dyslipidemia
39. Xu Y, Zhao Z, Liu S. *et al.* Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Artery Disease with FADS2 rs3834458 Gene Polymorphism in the Chinese Han Population. *Gastroenterology Research and Practice*, 2019, pp. 1–7. doi: 10.1155/2019/6069870
 40. Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019, 18, 1, стр. 5–66. doi: 10.15829/1728–8800–2019–1–5–66
Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., *et al.* Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728–8800–2019–1–5–66>
 41. Дранкина О. М., Яфарова А. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2017, 13, 5. – стр. 645–650 doi: 10.20996/1819–6446–2017–13–5–645–650
Drapkina O. M., Yafarova A. A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: scientific problem state. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):645–650. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819–6446–2017–13–5–645–650>
 42. Журавлёва А. К. Неалкогольная жировая болезнь печени как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2019, 165, 5. – стр. 144–149 doi: 10.31146/1682–8658-ecg-165-5-144-149
Zhuravlyova A. K. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(5):144–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-165-5-144-149>
 43. Zhang Y, Xu J, Wang J. *et al.* Changes of intestinal bacterial microbiota in coronary heart disease complicated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Genomics*. 2019;20(1):1–12. doi: 10.1186/s12864–019–6251–7
 44. Lazar V, Ditu L. M., Pircalabioru G. G., Picu A., Petcu L., Cucu N., Chifiriuc M. C. Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Dialogue in Diabetes and Obesity. *Front. Nutr*. 2019;6(21):1–20. doi: 10.3389/fnut.2019.00021
 45. Дранкина О. М. Печень и атеросклероз. Гастроэнтерология. Эффективная фармакотерапия, 2015, 4, стр. 14–20
Drapkina O. M. Liver and atherosclerosis. *Gastroenterology. Effective pharmacotherapy*. 2015, No. 4, pp. 14–20.
 46. Sao R., Aronow W. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. *Arch Med Sci*, 2018, no.6, pp. 1233–1244. doi: 10.5114/aoms.2017.68821
 47. И. Г. Бакулин, М. П. Абациева, М. И. Скалинская, М. С. Журавлева. Клиническое и медико-социальное значение НАЖБП через призму коморбидности. Терапия, 2019, 6, 32, стр. 76–86 doi: 10.18565
I. G. Bakulin, M. P. Abatsiev, M. I. Skalinskaya, M. S. Zhuravleva. Clinical and medico-social significance of NAFLD through the prism of comorbidity. *Therapy*. 2019;6(32):76–86. doi: 10.18565
 48. Aronow W. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease and subclinical atherosclerosis. *Future Cardiology*, 2016; 2(4): 393–396. doi: 10.2217/fca-2016–0033
 49. Chandra A., Li W., Stone C. *et al.* The cerebral circulation and cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain Circulation*, 2017;3(1):35–40. doi: 10.4103/bc.bc
 50. Dinani A., Sanyal A. Nonalcoholic fatty liver disease: Implications for cardiovascular risk. *Cardiovascular Endocrinology*, 2017;6(2):62–72. doi: 10.1097/XCE.0000000000000126
 51. Назарова М. Б. Артериальная гипертензия и неалкогольная жировая болезнь печени// Фундаментальные и прикладные научные исследования, 2019, стр. 173–174
Nazarova M. B. Arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *Fundamental and applied scientific research*. 2019, pp. 173–174.
 52. Li H, Hu B, Wei L, Zhou L, Zhang L, Lin Y, Qin B, Dai Y, Lu Z. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with stroke severity and progression of brainstem infarctions. *Eur J Neurol*. 2018, no. 25, pp. 577. doi: 10.1111/ene.13556
 53. Käräjämäki A. J., Päätsi O. P., Savolainen M., Kesäniemi Y. A., Huikuri H., Ukkola O. Non- Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study). *PLoS ONE*, 2015;10(11):1–13. doi:10.1371/ journal.pone.0142937
 54. Fargion S., Porzio M., Fracanzani A. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art. *World Journal of Gastroenterology*, 2014;20(37): 13306–13324 doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13306
 55. Серов И. С., Блохина И. И., Шагина В. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Молодой ученый. – 2019, 37, 275, стр. 112–114
Sarov I. S., Blokhina I. I., Shagina V. N. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cardiovascular diseases. *Young scientist*. 2019;37(275): 112–114.
 56. Wójcik-Cichy K., Koślińska-Berkan K., Piekarska A. The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Clin Exp HEPATOL*. 2018;4(1):1–6. doi: 10.5114/ceh.2018.73155
 57. Ховасова Н. О., Верткин А. Л. Сосудистая коморбидность – новый тренд в амбулаторном звене. Терапия, 2015, 1, 1, стр. 38–44
Khovasova N. O., Vertkin A. L. Vascular comorbidity – a new trend in the outpatient department. *Therapy*. 2015;1(1):38–44.
 58. Golabi P., Fukui N., Paik J., Sayiner M., Mishra A., Younossi Z. Mortality Risk Detected by Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology Communications*, 2019;3(8):1050–1060. doi: 10.1002/hep4.1387
 59. Zhang Z., Wang P., Guo F. *et al.* Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features and relevance. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(9):3959–3969. doi: 10.1177/0300060518782780
 60. Bellentani S., Dalle G. R., Suppini A., Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology*. 2008, no.47, pp. 746–754. doi: 10.1002/hep.22009
 61. Еганян Р. А. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *КардиоСоматика*, 2018, 9, 1, стр. 47–53.
Eganyan R. A. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases. *CardioSomatics*. 2018;9(1):47–53.