

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-86-95>

Обоснование выбора антигипертензивной терапии у пациента с НАЖБП и артериальной гипертензией

Мехтиев С.Н.^{1,2}, Мехтиева О.А.^{1,2}, Берко О.М.³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

² Гастроэнтерологический центр «Эксперт», (ул. Пионерская, д. 16, Санкт-Петербург, 197110, Россия)

³ ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», (пр. Культуры, д. 4, Санкт-Петербург, 194291, Россия)

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Обоснование выбора антигипертензивной терапии у пациента с НАЖБП и артериальной гипертензией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 86–95. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-86-95

✉ Для переписки:

Мехтиев

Сабир

Насрединович

sabirm@mail.ru

Мехтиев Сабир Насрединович, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой; главный врач

Мехтиева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика М.В. Черноруцкого с клиникой; врач-гастроэнтеролог

Берко Олеся Михайловна, врач-гастроэнтеролог, эндоскопист

Резюме

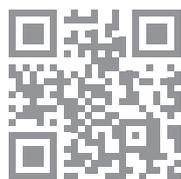
Понятие метаболического синдрома (МС) существует с 80-х годов прошлого века и в классическом варианте включает ожирение, нарушение липидного и углеводного обмена, а также артериальную гипертензию (АГ). Позднее (с 2009 года) в качестве пятого компонента МС стала рассматриваться неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которую в настоящее время Международной рабочей группой «Multi-Society and Multi-Stakeholder Consensus Revision of the NAFLD Nomenclature» («Согласованный пересмотр номенклатуры НАЖБП с участием многих обществ и многих заинтересованных сторон») предлагается переименовать в стеатозную болезнь печени.

НАЖБП и АГ патогенетически взаимосвязаны между собой через инсулинорезистентность, системную воспалительную реакцию и оксидативный стресс, прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, нарушение механизмов вазоконстрикции и вазодилатации, которые развиваются на фоне печеночного фиброгенеза, что подробно изложено в данной статье. У пациентов, страдающих АГ и НАЖБП, часто наблюдается нестабильное течение АГ с эпизодами гипотензии, отмечается недостаточная эффективность проводимой гипотензивной терапии. Сама НАЖБП связана не только с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, но и с другими осложнениями со стороны сердца независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время АГ повышает риск развития цирроза печени и, кроме того, АГ независимо связана с возникновением тяжелых заболеваний печени. Иными словами, сочетание у пациента НАЖБП и АГ ухудшает течение обеих патологий и прогноз больного, в особенности при прогрессирующем фиброзировании в печени. Патогенетически обоснованными препаратами выбора в лечении АГ у пациента с НАЖБП являются препараты, воздействующие на работу ренин-ангиотензиновой системы, о чем также пойдет речь в данной статье.

Ключевые слова: НАЖБП, артериальная гипертензия, патогенез, терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: VKGSPO





Rationale for choosing antihypertensive therapy in a patient with NAFLD and arterial hypertension

S.N. Mekhtiyev^{1,2}, O.A. Mekhtiyeva^{1,2}, O.M. Berko³

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, (6–8, L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia)

² Gastroenterology center "Expert", (16, Pionerskaya st., Saint Petersburg, 197110, Russia)

³ North-Western district scientific and clinical center named after L.G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, (4, Kultury Ave., Saint Petersburg, 194291, Russia)

For citation: Mekhtiyev S.N., Mekhtiyeva O.A., Berko O.M. Rationale for choosing antihypertensive therapy in a patient with NAFLD and arterial hypertension. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 86–95. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-86-95

✉ *Corresponding author:*

Sabir N. Mekhtiyev
sabirm@mail.ru

Sabir N. Mekhtiyev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the clinic; Chief Physician; ORCID: 0000-0001-7367-9219

Olga A. Mekhtiyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the clinic; Gastroenterologist; ORCID: 0000-0002-0842-855X

Olesya M. Berko, Gastroenterologist, Endoscopist; ORCID: 0000-0001-7379-6896

Summary

The concept of metabolic syndrome (MS) has existed since the 1980s and in its classical version includes obesity, lipid and carbohydrate metabolism disorders, and arterial hypertension (AH). Later (since 2009), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was considered as the fifth component of MS, which is currently proposed to be renamed steatotic liver disease by the International Working Group "Multi-Society and Multi-Stakeholder Consensus Revision of the NAFLD Nomenclature". NAFLD and AH are pathogenetically interconnected through insulin resistance, systemic inflammatory response and oxidative stress, progressive endothelial dysfunction, impaired vasoconstriction and vasodilation mechanisms that develop against the background of liver fibrogenesis, which is described in detail in this article. Patients with hypertension and NAFLD often have unstable hypertension with episodes of hypotension, and insufficient effectiveness of antihypertensive therapy. NAFLD itself is associated not only with an increased risk of cardiovascular events, but also with other cardiac complications, regardless of traditional cardiovascular risk factors. At the same time, hypertension increases the risk of liver cirrhosis and, in addition, hypertension is independently associated with the development of severe liver diseases. In other words, the combination of NAFLD and hypertension in a patient worsens the course of both pathologies and the patient's prognosis, especially with progressive fibrosis in the liver. Pathogenetically substantiated drugs of choice in the treatment of hypertension in a patient with NAFLD are drugs that affect the renin-angiotensin system, which will also be discussed in this article.

Keywords: NAFLD, arterial hypertension, pathogenesis, therapy

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Эпидемиология

НАЖБП является наиболее часто встречаемым хроническим заболеванием печени, которым, по данным на момент 2016 года, страдало около 25% взрослого населения мира [3]. Согласно мета-анализу 2022 года, включившему более 1 миллиона человек из 17 стран, в настоящее время НАЖБП поражает 32,4% мирового населения (95% ДИ 29,9–34,9) [4]. Похожие результаты были получены в мета-анализе 2023 года, сообщаящем об увеличении глобальной распространенности НАЖБП с 25,3% (21,6–29,3%) в 1990–2006 годах до 38,0% (33,7–42,5%) в 2016–2019 годах. При оценке частоты выявления НАЖБП с помощью ультразвукового исследования, отмечается ее увеличение с 25,2% (19,5–31,9%)

в 1990–2006 годах до 34,6% (29,1–40,6%) в 2016–2019 годах [5]. В России встречаемость НАЖБП, согласно исследованию DIREG 2, возросла с 27% в 2007 году до 37,3% в 2015 году [6].

Распространенность АГ превышает таковую при НАЖБП. По рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2018 года АГ определяется как артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или получение пациентом антигипертензивной терапии. Анализ заболеваемости АГ в России с применением данных критериев позволил диагностировать АГ у 50,2% пациентов [7]. Среди лиц с НАЖБП встречаемость АГ выше, чем в общей популяции, и составляет до 70% [8]. Крупный

мета-анализ 2022 года установил, что НАЖБП связана с увеличением риска развития АГ на 66% [9]. Другая работа показала, что этот риск несколько ниже – 48% [10].

В бразильском исследовании, включавшем 5 362 человек, распространенность НАЖБП составила 36,2%. При оценке встречаемости НАЖБП в зависимости от уровня АД были получены следующие показатели: в группе с нормальным АД (<120/80 мм рт.ст.) – 16,5%, среди лиц с прегипертензией (120–139/80–89 мм рт.ст.) – 37,5%, а среди лиц с АГ – 59,3%. При этом по результатам многофакторного анализа было установлено, что прегипертензия увеличивает риск развития НАЖБП на 30% (ОШ 1,3; 95% ДИ: 1,1; 1,6), а АГ – на 80% (ОШ 1,8; 95% ДИ: 1,4; 2,3) [11]. В аналогичном американском исследовании, включавшем 11 489 человек, распространенность НАЖБП

среди лиц с оптимальным АД (<120/80 мм рт.ст.) составила 16,5%, с нормальным АД (120–129/80–84 мм рт.ст.) – 34,5%, высоким нормальным АД (130–139/85–89 мм рт.ст.) – 39,9% и среди лиц с АГ (\geq 140/90 мм рт.ст.) – 50,2%. Данные цифры были получены при применении шкалы US-FLI (модификация fatty liver index (FLI) для американского населения, учитывающая расовую и этническую принадлежность). При применении традиционного FLI распространенность НАЖБП увеличилась с 27,2% в группе лиц с оптимальным АД до 59,6% в группе пациентов с АГ [12].

В недавнем исследовании было обнаружено, что именно НАЖБП опосредует большую часть эффектов высокого индекса массы тела на течение АГ и сердечно-сосудистые параметры (частота сердечных сокращений, уровни систолического и диастолического АД) [13].

Патогенетическая взаимосвязь НАЖБП и АГ

Генетические факторы

Системный биологический анализ выявил 13 общих генов, влияющих на развитие как НАЖБП, так и АГ. Дальнейший анализ пересечений показал, что окончательный список общих генов АГ, НАЖБП,

фиброза и воспаления содержит только четыре гена, включая LER, ADIPOQ, ANR и TGFB1, которые можно рассматривать как важные гены, связанные с АГ и НАЖБП [14].

Инсулинорезистентность

АГ и НАЖБП имеют общие факторы риска и тесную ассоциацию с МС [10, 15]. Одним из основных механизмов связи данных патологий является инсулинорезистентность (ИР) [16]. Печень выступает главным органом-мишенью для инсулина, а резистентность к инсулину связана как с гипертонической болезнью, так и с сахарным диабетом [17]. Экспериментальные данные выявили причинно-следственную связь между НАЖБП и ИР, независимую от ожирения. Так, снижение действия инсулина в печени (печеночная ИР) приводит к нарушению подавления продукции глюкозы и липидов, что в дальнейшем индуцирует системную ИР [15]. В частности, повышенная секреция ЛПОНП способствует избыточному высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) и церамидов в кровообращение, что играет причинную роль в ИР, главным образом, за счет нарушения сигнальных путей инсулина [18, 19].

Все чаще признается, что измененные профили гепатокинов при НАЖБП способствуют развитию системной ИР, напрямую нарушая передачу сигналов инсулина и косвенно регулируя метаболизм липидов и глюкозы. Фетуин А и SeP (селенопротеин Р), уровень которых повышен у людей с НАЖБП, могут нарушать передачу сигналов инсулина путем подавления инсулиновых рецепторов [19, 20]. Более того, фетуин А активирует провоспалительную реакцию, что также ухудшает передачу сигналов инсулина из-за перекрестных помех между двумя сигнальными путями [21]. При этом, многие публикации сообщают, что переплетенное взаимодействие между воспалением и ИР, возникающее в результате активации врожденного иммунитета, участвует в развитии НАЖБП и АГ [22, 23, 24]. Примечательно, что FGF21 (фактор роста

фибробластов 21) считается индуктором улучшения чувствительности к инсулину, но на самом деле было показано, что его уровень повышается у пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). Это позволяет предположить сложную и разнообразную функцию гепатокинов при НАЖБП и связанной с ней ИР [18, 21].

При ИР избыток СЖК, высвобождаемых жировой тканью, способствует образованию экстрацеллюлярных липидов в периваскулярных зонах и почечных синусах, увеличивая риск АГ. Периваскулярный жир, в частности, может паракринным образом выделять провоспалительные цитокины, непосредственно ускоряя сосудистую ИР и эндотелиальную дисфункцию [25]. Жир почечных синусов тесно связан с повышенным риском АГ, вероятно, из-за его паракринной функции в отношении компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и механического напряжения, вызванного компрессией почек и способствующего реабсорбции натрия в почечных канальцах [26]. Нарушение неметаболического эффекта инсулина в сосудистой сети и почках также может способствовать развитию АГ. Сосудистая ИР способствует вазоконстрикции путем нарушения пути фосфатидилинозитол-3-киназы и последующего снижения продукции эндотелиального оксида азота (NO) [27]. Более того, ИР в почечных сосудах и канальцах способствует задержке воды и реабсорбции натрия, что также приводит к АГ [26].

В совокупности существующие доказательства указывают на то, что НАЖБП может индуцировать системную ИР, которая является общепризнанным фактором развития АГ за счет усиления вазоконстрикции и задержки воды и натрия [15, 18].

Системная воспалительная реакция

Системное воспаление также является предполагаемым механизмом, связывающим НАЖБП и АГ [15]. Сообщалось, что НАЖБП может приводить к системной воспалительной реакции, которая характеризуется повышением воспалительных факторов, таких как IL-6 (интерлейкин-6), TNF- α (фактор некроза опухолей альфа), и CCL2 (CC-хемокиновый лиганд 2) [28]. При НАЖБП накопление триглицеридов и промежуточных липидов в печени вызывает гепатоцеллюлярную липотоксичность и повреждение гепатоцитов. Молекулярные структуры, создаваемые поврежденными гепатоцитами, запускают врожденный иммунный ответ и способствуют выработке провоспалительных факторов, которые в дальнейшем могут высвобождаться в кровь, ускоряя хроническое воспаление [29].

Воспаление тесно связано с активацией симпатической нервной системы (СНС) и участвует в патогенезе АГ [30]. Недавнее клиническое исследование показало, что у пациентов с НАЖБП наблюдаются значительные нарушения сердечной и вегетативной функции. В частности, повышенные циркулирующие уровни TNF- α и цитокератина 18 (маркер поражения печени) у пациентов с НАЖБП были независимо связаны с увеличением симпатической и снижением парасимпатической активности [31]. Помимо СНС, активация РАС, вызванная воспалением, также предлагается в качестве ключевого механизма, лежащего в основе развития АГ. Было

Оксидативный стресс

При развитии НАЖБП избыток СЖК и липотоксичность усугубляют оксидативный стресс в печени [37]. Кроме того, печень является основным органом метаболизма гомоцистеина, который также является важным источником окислительного стресса. Было показано, что НАЖБП вызывает повышенное производство и секрецию гомоцистеина вследствие аномального метаболизма метионина и нарушения реметилирования гомоцистеина

Увеличение вазоконстрикции и уменьшение вазодилатации

Печень является основным местом выведения асимметричного диметиларгинина (ADMA), который является эндогенным ингибитором синтазы оксида азота (NOS). Имеются доказательства того, что ADMA связан с эндотелиальной дисфункцией и изменениями сосудистого кровотока у пациентов с АГ [41]. Важно отметить, что повышенный уровень гомоцистеина, связанный с НАЖБП, способствует накоплению ADMA путем прямого ингибирования активности диметиларгининдиметиламиногидролазы [42]. Большой объем клинических исследований продемонстрировал, что у пациентов с НАЖБП наблюдается значительно повышенный уровень циркулирующего ADMA, даже независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [43]. Более того, в небольшом клиническом исследовании у пациентов с НАЖБП было

Печеночный фиброгенез

Повреждение гепатоцитов при НАЖБП в условиях оксидативного стресса и воспалительных реакций сопровождается активацией процессов фиброгенеза

продемонстрировано, что цитокины, такие как TNF- α и IL-6, регулируют экспрессию компонентов РАС, особенно выработку ангиотензиногена в печени и почках, дополнительно способствуя системному и местному образованию ангиотензина II и ангиотензин II-зависимой гипертензии [32]. Кроме того, доказано, что НАЖБП независимо связана с возникновением хронической болезни почек, которая также может являться причиной повышения АД [33].

В условиях системного воспаления, индуцированного НАЖБП, локальная воспалительная инфильтрация в сосудистой сети, почках и жировой ткани непосредственно ускоряет развитие и прогрессирование АГ [18]. Так, НАЖБП тесно ассоциирована с измененными профилями адипокинов воспаленной жировой ткани, характеризующимися увеличением концентрации лептина и снижением уровней адипонектина [34], которые, как сообщается, участвуют в патогенезе АГ [35, 36]. Повышенный уровень лептина приводит к развитию АГ за счет механизмов, специфичных для пола, которые способствуют активации СНС у мужчин и стимулируют выработку альдостерона у женщин [36], тогда как снижение адипонектина может увеличивать активность СНС и вызывать дисфункцию эндотелия, что также приводит к появлению АГ [35].

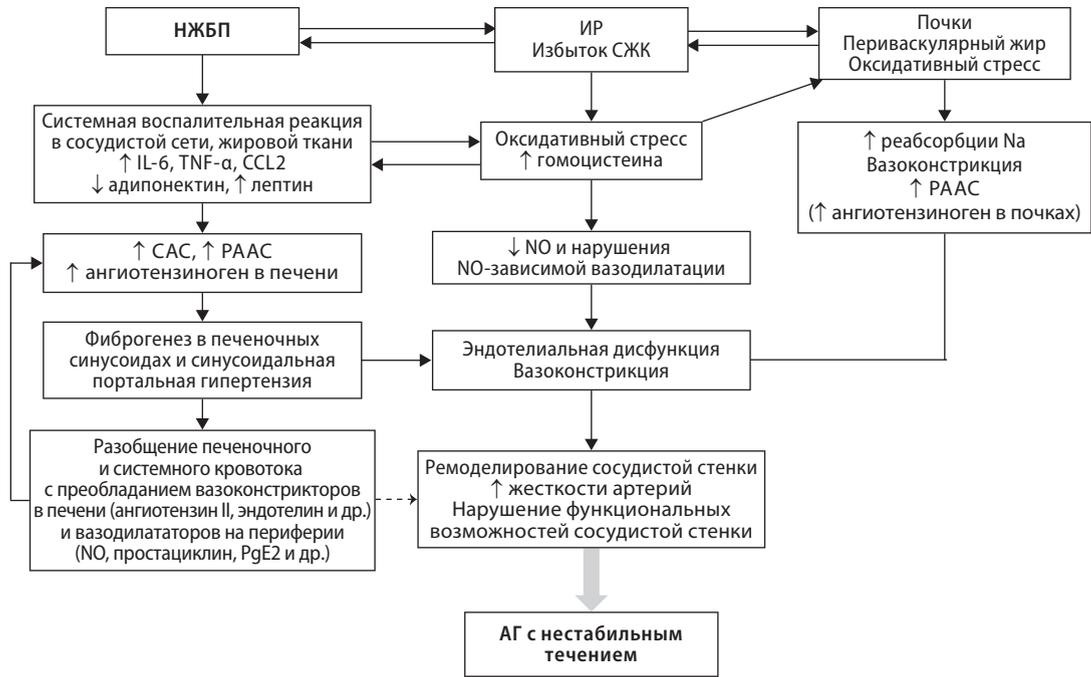
В целом, эти данные позволяют предположить, что НАЖБП может способствовать активации СНС и РАС, а также местному воспалению сосудов и почек, способствуя развитию и прогрессированию АГ [18].

В печени [38]. В соответствии с этой концепцией клинические данные показали, что у пациентов с НАЖБП наблюдается повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови, который может быть основным индуктором системного оксидативного стресса [39]. Важно отметить, что повышенный уровень гомоцистеина в кровотоке продемонстрировал тесную связь с АГ и может представлять собой фактор риска ее возникновения [40].

выявлено нарушение функции eNOS (эндотелиальной NOS) в системных циркулирующих тромбоцитах [44], что может в дальнейшем приводить к снижению продукции NO и нарушению NO-зависимой вазодилатации. Кроме того, как обсуждалось выше, активация РАС посредством системного воспаления и увеличение продукции и секреции разросшейся жировой тканью компонентов РАС, таких как ангиотензин II, также может усилить вазоконстрикцию. Проспективное исследование показало, что НАЖБП является независимым патогенным фактором развития и прогрессирования артериальной ригидности, который, в свою очередь, может модулировать сократительную функцию сосудов [45]. Таким образом, вполне возможно, что НАЖБП может напрямую усилить вазоконстрикцию и способствовать развитию АГ [18].

в печени. Наиболее существенную роль в развитии фиброзного процесса в печени играют клетки Ито, которые трансформируются в миофибробласты.

Рисунок 1.
Патогенетические взаимосвязи НАЖБП и АГ
Figure 1.
Pathogenetic relationships between NAFLD and arterial hypertension



Примечания:

АГ – артериальная гипертензия; ИР – инсулинорезистентность; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САС – симпатoadrenalная система; СЖК – свободные жирные кислоты; CCL2 – СС-хемокиновый лиганд 2; IL-6 – интерлейкин 6; Na – натрий; NO – оксид азота; PGE2 – простагландин E2; TNF-α – фактор некроза опухолей альфа

Note:

АГ – arterial hypertension; ИР – insulin resistance; НАЖБП – non-alcoholic fatty liver disease; РААС – renin-angiotensin-aldosterone system; САС – sympathoadrenal system; СЖК – free fatty acids; CCL2 – CC-chemokine ligand 2; IL-6 – interleukin 6; Na – sodium; NO – nitric oxide; PGE2 – prostaglandin E2; TNF-α – tumor necrosis factor alpha

Активация клеток Ито приводит к изменениям внеклеточного матрикса в пространстве Диссе – отложению коллагена типов I, III, IV, из которого состоят фибриллы и фибронектин. Прогрессирование синусоидального фиброгенеза приводит к формированию базальной мембраны у эндотелиоцитов («капилляризация синусоидов») и нарушению обмена веществ между гепатоцитами и кровью [46]. В исследованиях выявлена корреляция жирового поражения печени с эндотелиальной дисфункцией (ЭД). При этом, чем больше стадия фиброза, тем сильнее патологическая реакция сосудистой стенки и риск сердечно-сосудистых событий [47].

Вследствие разобщения печеночного и общего кровотока при печеночной ЭД постепенно развивается системная ЭД. Это связано с появлением базальной мембраны у синусоидальных эндотелиоцитов, что приводит впоследствии к развитию синусоидальной портальной гипертензии,

нарушению тока крови к синусоидальному полюсу гепатоцита, уклонению вазоактивных веществ в системный кровоток. При этом, в печеночной ткани преобладают вазоконстрикторы (эндотелины ET1, ET2, адреналин, ангиотензин II, вазопрессин и пр.), а на периферии – вазодилататоры (NO, оксид углерода, простагландин, глюкагон, простагландин E2, предсердный натрий-уретический гормон), что проявляется дестабилизацией АД у больных АГ и НАЖБП с развитием эпизодов гипотензии [48, 49]. При этом происходящая активация симпатoadrenalной системы (САС), РААС и влияние других провоспалительных, окислительно-стрессовых, гуморально-метаболических факторов, указанных выше, приводят к прогрессирующему повышению жесткости артерий и нарушению функциональных возможностей сосудистой стенки [50]. Общая схема патогенетической взаимосвязи НАЖБП и АГ представлена на рис. 1.

Клинические особенности и прогноз пациентов с НАЖБП и АГ

У пациентов, страдающих АГ и НАЖБП, часто наблюдается нестабильное течение АГ с эпизодами гипотензии, отмечается недостаточная эффективность проводимой гипотензивной терапии [51]. Согласно литературному обзору 2021 года, НАЖБП связана не только с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, но и с другими осложнениями со стороны сердца (гипертрофия левого желудочка, клапанная кальцификация, некоторые

аритмии) независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом величина этого риска пропорциональна тяжести НАЖБП (особенно выраженности фиброза печени) [52].

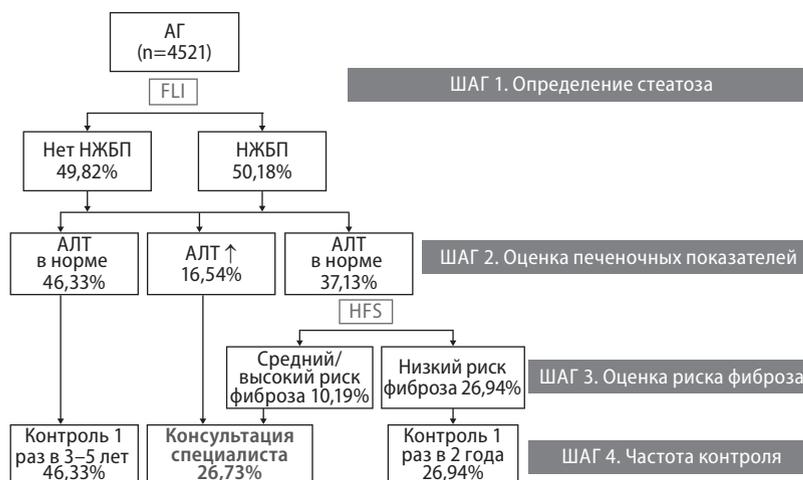
В одной из работ 2023 года оценивалась гетерогенность фенотипов пациентов с НАЖБП, в результате которой сочетание НАЖБП с АГ было выделено в отдельный кластер, обладающий

Рисунок 2.

Результаты применения алгоритма скрининга НАЖБП у пациентов с АГ на основании рекомендаций EASL-EASD-EASO в группе пациентов с АГ [12]

Figure 2.

Results of application of the NAFLD screening algorithm in patients with hypertension based on the EASL-EASD-EASO recommendations in a group of patients with hypertension



Примечания:

АГ – артериальная гипертензия; АЛТ – аланинаминотрансфераза; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; FLI – жировой индекс печени (fatty liver index), HFS – Оценка фиброза Hepamet (Hepamet fibrosis score)

Note:

АГ – arterial hypertension; АЛТ – alanine aminotransferase; НАЖБП – non-alcoholic fatty liver disease; FLI – fatty liver index; HFS – Hepamet fibrosis score

более высоким риском смертности от сердечно-сосудистых (ОР: 1,75, 95% ДИ: 1,03–2,97) и всех (ОР: 1,29, 95% ДИ: 1,01–1,64) причин. Этот кластер также характеризовался атерогенной дислипидемией, повреждением печени и почек и чаще встречался среди мужчин [53].

Уже упомянутое бразильское исследование установило, что у пациентов с АГ и без ожирения контроль АД (< 140/90 мм рт. ст.) являлся независимым фактором снижения риска развития НАЖБП на 40% [11]. В американском исследовании на базе 11489 человек у пациентов с АГ были значимо выше уровни глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, общего холестерина, активность трансаминаз, уровень гамма-глутамилтранспептидазы по сравнению с пациентами с нормальными уровнями АД. Распространенность выраженного фиброза печени увеличивалась по мере возрастания уровня АД (от <120/80 мм рт.ст. до ≥140/90 мм рт.ст.) – с 0,81% до 5,42% при использовании шкалы FIB-4 (Fibrosis-4), с 0,47% до 9,63% при использовании NFS (NAFLD Fibrosis Score) и с 0,09% до 2,98% при использовании HFS (Hepamet Fibrosis Score) [12].

В другой работе, включавшей 271 906 пациентов с НАЖБП и периодом наблюдения 9 лет, было установлено, что наличие АГ повышает риск развития цирроза печени на 59% (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,51–1,69) [8]. Мета-анализ 2020 года также выявил, что АГ независимо связана с возникновением тяжелых заболеваний печени (цирроза печени, его осложнений и смерти от печеночных причин) [54].

Применение алгоритма скрининга EASL-EASD-EASO (European Association for the Study of the Liver (EASL) – Европейская ассоциация по изучению печени, European Association for the Study of Diabetes (EASD) – Европейская ассоциация по изучению диабета, European Association for the Study of Obesity (EASO) – Европейская ассоциация по изучению ожирения), разработанного для оценки и мониторинга тяжести заболевания при подозрении на НАЖБП [55], в группе больных с АГ (4521 человек) показало, что более 25% всей популяции пациентов с АГ нуждаются в консультации профильного специалиста – гастроэнтеролога или гепатолога вследствие выявления у них синдрома цитолиза и/или повышенного индекса фиброза печени (HFS) (рис. 2) [12].

Терапия пациентов с сочетанием НАЖБП и АГ

Лечение НАЖБП, включая медикаментозную, немедикаментозную терапии и диетотерапию, подробно изложено в соответствующих клинических рекомендациях [56]. Аналогичный документ по лечению АГ представляет рекомендации по выбору гипотензивной терапии в зависимости от клинической ситуации. Обозначена тактика терапии пациентов с АГ и СД, хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца, гипертрофией левого желудочка и сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, цереброваскулярной болезнью, заболеваниями периферических артерий, заболеваниями легких, синдромом обструктивного

апноэ сна и с другими состояниями [57]. Важно заметить, что специальные рекомендации для больных с НАЖБП и АГ отсутствуют. Оптимальными препаратами выбора являются лекарственные средства, которые воздействуют на общие звенья патогенеза НАЖБП и АГ. Одной из основных точек приложения в этом случае служит ИР. В клинических рекомендациях по лечению АГ у взрослых для пациентов с сочетанием АГ и СД в качестве первой линии терапии рассматривается комбинация блокаторов РАС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II – АРА) с антагонистами кальция [57].

Системная воспалительная реакция, объединяющая патогенез АГ и НАЖБП, также включает активацию СНС и РАС, что делает обоснованным назначение блокаторов РАС. Фигурирует РАС и в механизмах, реализующих усиление вазоконстрикции и уменьшение вазодилатации [18].

Таким образом, в качестве препаратов выбора для пациентов с НАЖБП и АГ в первую очередь следует рассматривать блокаторы РАС – иАПФ и АРА, преимущественно не метаболизирующиеся в печени (гидрофильные) препараты.

Представляет интерес исследование, включившее 12 327 пациентов с НАЖБП, в котором оценивалось развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у больных, получающих терапию иАПФ или АРА не менее 6 месяцев с периодом наблюдения не менее 5 лет. Результаты исследования показали, что лечение иАПФ, но не АРА, было связано с более низким риском развития цирроза и ГЦК у пациентов с НАЖБП, особенно при наличии у них хронической болезни почек [58].

В экспериментальной модели НАЖБП на кроликах применение рамиприла (иАПФ) по сравнению с плацебо значительно замедляло развитие стеатоза, лобулярного воспаления, гепатоцеллюлярного баллонирования и фиброза печени. По шкале активности НАЖБП (NAS) рамиприл достоверно снижал развитие неалкогольного стеатогепатита [59].

Мета-анализ 2023 года, включивший 408 пациентов, показал, что применение лозартана (АРА) способно значительно снижать уровни аминотрансфераз у пациентов с НАЖБП, но не влияет на показатели липидного спектра [60]. Исследование, посвященное лечению ГЦК на фоне НАЖБП, выявило, что лозартан уменьшает выраженность фиброза печени и перитуморальный фиброз, что способствует усилению регрессии опухоли на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [61]. Сравнительное рандомизированное исследование выявило значимое снижение уровня СЖК в сыворотке крови и уменьшение выраженности ожирения печени по данным компьютерной томографии у пациентов, принимавших телмисартан (АРА) в течение 12 месяцев, чего не наблюдалось в группе лозартана. Существенных различий в улучшении показателей ферментов печени при лечении телмисартаном и лозартаном у пациентов с НАЖБП, АГ и СД 2 типа выявлено не было [62].

С учетом сочетания АГ с НАЖБП, в выборе лекарственных средств для коррекции АД предпочтение следует отдавать препаратам, не проходящим биотрансформацию в печени. Среди иАПФ лизиноприл отличается очень низкой липофильностью и отсутствием метаболизма в организме. Более того, лизиноприл – единственный из иАПФ, который не метаболизируется в печени [63]. Среди

АРА эпросартан, ирбесартан, телмисартан и валсартан не являются пролекарствами и не требуют метаболической активации в печени [64], однако эпросартан на 90% подвержен элиминации печенью, ирбесартан на 80%, телмисартан на 98% и валсартан на 80%, и в случае с телмисартаном и валсартаном требуется коррекция дозы при заболеваниях печени [65]. Несмотря на то, что лозартан элиминируется печенью на 60%, он подвергается в ней метаболизму через систему цитохрома Р450 с образованием активного метаболита, и поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью необходимо уменьшать вдвое дозу этого препарата [64, 65].

В отношении терапии НАЖБП Российским обществом по изучению печени (РОПИП) рассматривается всего два гепатопротектора – урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и адеметионин [56]. Из них преимуществом в отношении коморбидного пациента с НАЖБП и АГ, безусловно, обладает именно УДХК, поскольку помимо непосредственно гепатопротективного действия она оказывает ряд дополнительных благоприятных эффектов. Так, было показано, что применение УДХК в течение года приводит к существенному снижению уровней сывороточных маркеров фиброза (FibroTest) и значительному улучшению маркеров гликемического контроля резистентности к инсулину, улучшению липидного обмена и снижению липотоксичности [66]. Кроме этого, существуют данные о позитивном влиянии УДХК на эндотелийзависимую вазодилатацию [67, 68].

Еще одним важным химическим соединением в этом отношении следует рассматривать глицирризиновую кислоту (ГК), обладающую антиоксидантной активностью, противовоспалительным эффектом и антифибротическим действием [69]. В России ГК представлена только в составе комбинированных препаратов в сочетании с эссенциальными фосфолипидами (Фосоглив и Фосфоглив Форте) и с УДХК (Фосфоглив Урсо). В контексте терапии пациента с НАЖБП и АГ оптимальным гепатопротектором представляется именно Фосфоглив Урсо, оба компонента которого способны воздействовать на общие звенья патогенеза указанных нозологий. Следует отметить, что для данного препарата в качестве возможных побочных действий рассматриваются транзиторное повышение АД и периферические отеки вследствие минералкортикоидного эффекта ГК, в связи с чем мы рекомендуем назначать Фосфоглив Урсо совместно с профилактической дозировкой спиронолактона 25 мг. Оптимальный курс терапии ГК у таких пациентов предполагает комбинации парентерального (2 раза в неделю) и перорального путей введения длительностью до 12 месяцев.

Заключение

Таким образом, НАЖБП и АГ – это широко распространенные заболевания, входящие в общее понятие МС и имеющие тесную патогенетическую взаимосвязь. Основными объединяющими механизмами выступают ИР, системная воспалительная

реакция и оксидативный стресс, прогрессирующая ЭД, усиление вазоконстрикции и ослабление вазодилатации, развивающиеся на фоне печеночного фиброгенеза. Также изучается влияние генетических факторов. Сочетание у пациента НАЖБП

и АГ ухудшает течение обеих патологий и прогноз больного, в особенности при прогрессирующем фиброзировании в печени. Патогенетически обоснованными препаратами выбора в лечении АГ у пациента с НАЖБП являются блокаторы РАС-иАПФ и АРА, предпочтение при этом следует отдавать препаратам, не метаболизирующимся в печени. Имеется ряд работ, подтверждающих

эффективность данных лекарственных средств у больных НАЖБП, однако требуется проведение дополнительных проспективных крупных исследований. В качестве гепатопротективной терапии у пациентов с НАЖБП и АГ наиболее предпочтительными средствами являются препараты УДХК и ее сочетание с ГК в комбинации со спиронолактоном.

Литература | References

- Uchil D, Pipalia D, Chawla M, Patel R, Maniar S, Narayani, Juneja A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)—the hepatic component of metabolic syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2009 Mar;57:201–4.
- Lazebnik L.B. Steatotic liver disease – an international interpretation of the concept an “umbrella” for all diseases of the hepatic parenchyma. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(8):24–26. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-216–8–24–26.
Лазебник Л.Б. Steatotic liver disease – стеатозная болезнь печени – международная трактовка понятия «зонтика» для всех заболеваний печеночной паренхимы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;216(8): 24–26. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-216–8–24–26.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Riazi K., Azhari H., Charette J.H. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep;7(9):851–861. doi: 10.1016/S2468–1253(22)00165–0.
- Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2015;25(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;25(6):31–41.
- Erina A.M., Rotar O.P., Solntsev V.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Baranova E.I., Konradi O.A., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation – Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiia*. 2019;59(6):5–11. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595.
Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баранова Е.И., Конради А.О., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5–11. doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595.
- Kanwal F, Kramer JR, Li L, Dai J, Natarajan Y, Yu X, Asch SM, El-Serag HB. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2020 Mar;71(3):808–819. doi: 10.1002/hep.31014.
- Ciardullo S, Grassi G, Mancina G, Perseghin G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr 1;34(4):365–371. doi: 10.1097/MEG.0000000000002299.
- Ng C.H., Wong Z.Y., Chew N.W.S. et al. Hypertension is prevalent in non-alcoholic fatty liver disease and increases all-cause and cardiovascular mortality. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Aug 8;9:942753. doi: 10.3389/fcvm.2022.942753.
- Aneni E.C., Oni E.T., Martin S.S. et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens*. 2015 Jun;33(6):1207–14. doi: 10.1097/HJH.0000000000000532.
- Ciardullo S., Monti T., Sala I., Grassi G., Mancina G., Perseghin G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in US Adults Across Blood Pressure Categories. *Hypertension*. 2020 Aug;76(2):562–568. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15220.
- Pirola C.J., Sookoian S. Non-alcoholic fatty liver disease mediates the effect of obesity on arterial hypertension. *Liver Int*. 2023 Oct;43(10):2167–2176. doi: 10.1111/liv.15643.
- Ma C., Yan K., Wang Z., Zhang Q., Gao L., Xu T., Sai J., Cheng F., Du Y. The association between hypertension and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): literature evidence and systems biology analysis. *Bioengineered*. 2021 Dec;12(1):2187–2202. doi: 10.1080/21655979.2021.1933302.
- Nakagami H. Mechanisms underlying the bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and hypertension. *Hypertens Res*. 2023 Feb;46(2):539–541. doi: 10.1038/s41440–022–01117–6.
- Oikonomou D., Georgiopoulos G., Katsi V., Kourek C., Tsioufis C., Alexopoulou A., Koutli E., Tousoulis D. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep;30(9):979–985. doi: 10.1097/MEG.0000000000001191.
- Saad M.F., Rewers M., Selby J. et al. Insulin resistance and hypertension: the Insulin Resistance Atherosclerosis study. *Hypertension*. 2004 Jun;43(6):1324–31. doi: 10.1161/01.HYP.0000128019.19363.f9.
- Zhao Y.C., Zhao G.J., Chen Z., She Z.G., Cai J., Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):275–284. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419.
- Watt M.J., Miotto P.M., De Nardo W., Montgomery M.K. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr Rev*. 2019; 40:1367–1393. doi: 10.1210/er.2019–00034.

20. Yoo H.J., Choi K.M. Hepatokines as a Link between Obesity and Cardiovascular Diseases. *Diabetes Metab J*. 2015 Feb;39(1):10–5. doi: 10.4093/dmj.2015.39.1.10.
21. Meex R.C.R., Watt M.J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13:509–520. doi: 10.1038/nrendo.2017.56.
22. Cai J., Xu M., Zhang X., Li H. Innate immune signaling in nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. *Annu Rev Pathol*. 2019; 14:153–184. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-013003.
23. Cai J., Zhang X.J., Li H. Role of innate immune signaling in non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29:712–722. doi: 10.1016/j.tem.2018.08.003.
24. Wang W., Zhang Y., Yang L., Li H. The innate immune signaling in cancer and cardiometabolic diseases: friends or foes? *Cancer Lett*. 2017; 387:46–60. doi: 10.1016/j.canlet.2016.06.004.
25. Ferrara D., Montecucco F., Dallegri F., Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J Cell Physiol*. 2019; 234:21630–21641. doi: 10.1002/jcp.28821.
26. Artunc F., Schleicher E., Weigert C., Fritsche A., Stefan N., Häring H.U. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12:721–737. doi: 10.1038/nrneph.2016.145.
27. Lonardo A., Nascimbeni F., Mantovani A., Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence? *J Hepatol*. 2018; 68:335–352. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.021.
28. Haukeland J.W., Damås J.K., Konopski Z. et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol*. 2006; 44:1167–1174. doi: 10.1016/j.jhep.2006.02.011.
29. Bai L., Li H. Innate immune regulatory networks in hepatic lipid metabolism. *J Mol Med (Berl)*. 2019; 97:593–604. doi: 10.1007/s00109-019-01765-1.
30. Carnagarin R., Matthews V., Zaldivia M.T.K., Peter K., Schlaich M.P. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Br J Pharmacol*. 2019; 176:1839–1852. doi: 10.1111/bph.14481.
31. Houghton D., Zalewski P., Hallsworth K. et al. The degree of hepatic steatosis associates with impaired cardiac and autonomic function. *J Hepatol*. 2019; 70:1203–1213. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.035.
32. Satou R., Penrose H., Navar L.G. Inflammation as a regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20:100. doi: 10.1007/s11906-018-0900-0.
33. Sinn D.H., Kang D., Jang H.R. et al. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a cohort study. *J Hepatol*. 2017; 67:1274–1280. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.024.
34. Adolph T.E., Grander C., Grabherr F., Tilg H. Adipokines and non-alcoholic fatty liver disease: multiple interactions. *Int J Mol Sci*. 2017; 18: e1649. doi: 10.3390/ijms18081649.
35. Rojas E., Rodríguez-Molina D., Bolli P., Israili Z.H., Faría J., Fidilio E., Bermúdez V., Velasco M. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16:463. doi: 10.1007/s11906-014-0463-7.
36. Faulkner J.L., Belin de Chantemèle E.J. Sex differences in mechanisms of hypertension associated with obesity. *Hypertension*. 2018; 71:15–21. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09980.
37. Swiderska M., Maciejczyk M., Zalewska A., Pogorzelska J., Flisiak R., Chabowski A. Oxidative stress biomarkers in the serum and plasma of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Can plasma AGE be a marker of NAFLD? Oxidative stress biomarkers in NAFLD patients. *Free Radic Res*. 2019:1–10. doi: 10.1080/10715762.2019.1635691.
38. Francque S.M., van der Graaff D., Kwanten W.J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016; 65:425–443. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.005.
39. Polyzos S.A., Kountouras J., Patsiaoura K. et al. Serum homocysteine levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2012; 11:68–76.
40. Wang Y., Chen S., Yao T., Li D., Wang Y., Li Y., Wu S., Cai J. Homocysteine as a risk factor for hypertension: a 2-year follow-up study. *PLoS One*. 2014; 9: e108223. doi: 10.1371/journal.pone.0108223.
41. Serg M., Kampus P., Kals J., Zagura M., Muda P., Tuomainen T.P., Zilmer K., Salum E., Zilmer M., Eha J. Association between asymmetric dimethylarginine and indices of vascular function in patients with essential hypertension. *Blood Press*. 2011; 20:111–116. doi: 10.3109/08037051.2010.533821.
42. Richir M.C., Bouwman R.H., Teerlink T., Siroen M.P., de Vries T.P., van Leeuwen P.A. The prominent role of the liver in the elimination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the consequences of impaired hepatic function. *JPENJ Parenter Enteral Nutr*. 2008; 32:613–621. doi: 10.1177/0148607108321702.
43. Dogru T., Genc H., Tapan S. et al. Elevated asymmetric dimethylarginine in plasma: an early marker for endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease? *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 96:47–52. doi: 10.1016/j.diabres.2011.11.022.
44. Persico M., Masarone M., Damato A., Ambrosio M., Federico A., Rosato V., Bucci T., Carrizzo A., Vecchione C. Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17:35. doi: 10.1186/s12876-017-0592-y.
45. Li N., Zhang G.W., Zhang J.R., Jin D., Li Y., Liu T., Wang R.T. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25:218–223. doi: 10.1016/j.numecd.2014.10.002.
46. Sherlock Sh., Dooley J. Diseases of the liver and biliary tract. GEOTAR Medicine. 1999. 864 p. (in Russ.)
Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. ГЭОТАР Медицина. – 1999 г. – 864 стр.
47. Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev S.M., Akimova V.I., Gumerov R.R., Karelina N.V., Ventsak E.V. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):45–53. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-45-53.
Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Акимова В.И., Гумеров Р.Р., Карелина Н.В., Венцак Е.В. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(7):45–53. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-45-53.
48. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med*. 2004;32(5 Suppl):271–279.

49. Heil S.G., De Vriese A.S., Kluijtmans L.A., Mortier S., Den Heijer M., Blom H.J. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2004 Dec;50(8):911–6.
50. Statsenko M.E., Streltsova A.M. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of vascular rigidity and cardiovascular risk in patients with arterial hypertension. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(10):14–21. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-194–10–14–21.
 Стаценко М.Е., Стрельцова А.М. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сосудистой ригидности и сердечно-сосудистого риска у больных с артериальной гипертензией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(10):14–21. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-194–10–14–21.
51. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2007 Mar 14;13(10):1579–84. doi: 10.3748/wjg.v13.i10.1579.
52. Targher G., Corey K.E., Byrne C.D. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: Factors influencing risk, prediction and treatment. *Diabetes Metab*. 2021 Mar;47(2):101215. doi: 10.1016/j.diabet.2020.101215.
53. Yi J., Wang L., Guo J., Ren X. Novel metabolic phenotypes for extrahepatic complication of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun*. 2023 Jan 10;7(1): e0016. doi: 10.1097/HC9.0000000000000016.
54. Jarvis H., Craig D., Barker R., Spiers G., Stow D., Anstee Q.M., Hanratty B. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med*. 2020 Apr 30;17(4): e1003100. doi: 10.1371/journal.pmed.1003100.
55. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
56. Clinical guidelines «Non-alcoholic fatty liver disease in adults». 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1
 Клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых». 2022. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1
57. Clinical guidelines «Arterial hypertension in adults». 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2
 Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». 2020. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2
58. Zhang X., Wong G.L., Yip T.C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2022 Aug;76(2):469–482. doi: 10.1002/hep.32294.
59. Sturzeneker M.C.S., de Noronha L., Olandoski M., Wendling L.U., Precoma D.B. Ramipril significantly attenuates the development of non-alcoholic steatohepatitis in hyperlipidaemic rabbits. *Am J Cardiovasc Dis*. 2019 Apr 15;9(2):8–17.
60. Meng C., Song Z., Zhang L., Geng Y., Sun J., Miao G., Liu P. Effects of losartan in patients with NAFLD: A meta-analysis of randomized controlled trial. *Open Life Sci*. 2023 Mar 21;18(1):20220583. doi: 10.1515/biol-2022–0583.
61. Gu L., Zhu Y., Lee M. et al. Angiotensin II receptor inhibition ameliorates liver fibrosis and enhances hepatocellular carcinoma infiltration by effector T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 May 9;120(19): e2300706120. doi: 10.1073/pnas.2300706120.
62. Hirata T., Tomita K., Kawai T. et al. Effect of Telmisartan or Losartan for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY). *Int J Endocrinol*. 2013;2013:587140. doi: 10.1155/2013/587140.
63. Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Bondarets O.V. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in physician practice: similarities and differences. *Medical Council*. 2011; 5–6: 50–57. (in Russ.)
 Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Бондарец О.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в практике врача: сходства и различия. *Медицинский совет*. 2011; 5–6: 50–57.
64. Kareva E.N. Evolution of sartans or are all sartans the same? *CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY*. 2016; 25(3):11–21. (in Russ.)
 Карева Е.Н. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы? *КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ*. 2016; 25(3):11–21.
65. Leonova M.V. Clinical pharmacology of AT II receptor antagonists: features of valsartan. *Medical Council*. 2014;17:66–71. (in Russ.)
 Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ат II: особенности валсартана. *Медицинский совет*. 2014;17:66–71.
66. Ratzu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J.P., Rivière M., Spénard J.; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011 May;54(5):1011–9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
67. Minushkin O.N., Frolova A.A., Shindina T.S., Kropova O.E., Mikhailova E.V. Ursodeoxycholic acid in gastroenterological practice. *RMJ*. 2018;1(1):18–22. (in Russ.)
 Минушкин О.Н., Фролова А.А., Шиндина Т.С., Кропова О.Е., Михайлова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологической практике. *РМЖ*. 2018;1(1):18–22.
68. Zinovieva E.N., Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Modern aspects of pathogenetic treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Effective pharmacotherapy*. 2012;26(4):24–29. (in Russ.)
 Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;26(4):24–29.
69. Okovity S.V., Raikhelson K.L., Volnukhin A.V., Kudlai D.A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(12):96–108. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-184–12–96–108.
 Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Волнухин А.В., Кудлай Д.А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;184(12): 96–108. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-184–12–96–108.