

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-62-70>

Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимоотноотягивающая связь

Лазебник Л.Б.¹, Туркина С.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (ул. Долгоруковская, дом 4, г. Москва, 127006, Россия)

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия)

Для цитирования: Лазебник Л.Б., Туркина С.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимоотноотягивающая связь. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 62–70. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-62-70

✉ Для переписки:

Лазебник

Леонид Борисович

leonid.borisl

@gmail.com

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, кафедра внутренних болезней

Резюме

Данная статья представляет блок клинических рекомендаций по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), раздел по особенностям ведения пациентов с НАЖБП и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ). В обзоре рассмотрены патогенетические связи формирования АГ у пациентов с НАЖБП. Приведены результаты многоцентровых исследований и метаанализов, демонстрирующих связь между данными заболеваниями. Рассмотрены основные направления диагностики и особенности антигипертензивной терапии у этой категории пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: a bidirectional, mutually aggravating relationship

L.B. Lazebnik¹, S.V. Turkina²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry, (4, Dolgorukovskaya st., Moscow, 127006, Russia)

² Volgograd State Medical University, (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia)

For citation: Lazebnik L.B., Turkina S.V. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: a bidirectional, mutually aggravating relationship. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 62–70. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-62-70

✉ Corresponding author:

Leonid B. Lazebnik

leonid.borisl

@gmail.com

Leonid B. Lazebnik, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy;

ORCID: 0000-0001-8736-5851

Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-8844-2465,

Researcher ID: GMX-2135-2022, Scopus Author ID: 6505698721

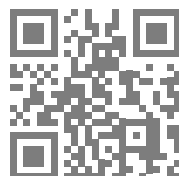
Summary

This article presents a set of clinical guidelines for the management of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a section on the specifics of managing patients with NAFLD and concomitant arterial hypertension (AH). The review examines the pathogenetic relationships of hypertension development in patients with NAFLD. The results of multicenter studies and meta-analyses demonstrating the relationship between these diseases are presented. The main directions of diagnostics and features of antihypertensive therapy in this category of patients are considered.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, arterial hypertension, antihypertensive therapy

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

EDN: RORDGO



Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и артериальная гипертензия (АГ) часто сосуществуют [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что $\approx 49,5\%$ пациентов с АГ имеют НАЖБП, распространенность ее значительно выше у лиц с НАЖБП, чем в общей популяции [2]. Наибольшее количество случаев НАЖБП ($\approx 80\%$) диагностируют в группе non-dippers – лиц с недостаточным ночным снижением АД (суточный индекс (СИ) $< 10\%$) [3]. При этом распространенность НАЖБП в группах non-dippers, reverse-dippers и extreme-dippers превышала таковую в группе dippers (лица с нормальным снижением ночного АД, СИ $10\text{--}22\%$). Степень выраженности неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) была выше в группе reversedippers с АГ (от умеренной до тяжелой) [4].

В настоящее время НАЖБП рассматривается как независимый фактор артериальной гипертензии [5–13]. Следует отметить, что несколько проспективных исследований показали, что НАЖБП независимо связана с повышенным риском возникновения повышенного нормального артериального давления [11, 14]. Отмечена связь между содержанием жира в печени, определяемого с помощью магнитно-резонансной томографии и уровнем артериального давления. Высокие уровни фракции жира в печени, измеренные на уровне воротной вены (90-й перцентиль, $21,8\%$), по сравнению с низкими уровнями фракция печеночного жира (10-й перцентиль, $1,7\%$), были связаны с более высоким систолическим артериальным давлением (САД) (131 против 122 мм рт. ст.; $p = 0,001$), более высоким диастолическим артериальным давлением (ДАД) (82 против 76 мм рт. ст., $P < 0,001$) и с более высокими шансами АГ [коэффициент шансов (OR) = 2,16, $P = 0,025$]. Уровень $5,13\%$ (54-й перцентиль) был определен как оптимальное пороговое значение фракции жира в печени для прогнозирования АГ (OR = 2,00, $P = 0,015$) [2].

Индекс жировой дистрофии печени (FLI) также может быть косвенным маркером риска АГ. Проведенные исследования продемонстрировали увеличение риска развития АГ пропорционально увеличению FLI, в то время как FLI > 60 считался плохим прогностическим фактором развития АГ [12, 13, 15]. Более того, по мере прогрессирования тяжести НАЖБП риск трансформации «предгипертензии» в АГ значительно увеличивается [16].

Появляется все больше доказательств того, что взаимосвязь НАЖБП и АГ имеет двунаправленный характер и АГ является предиктором развития и прогрессирования НАЖБП [17, 18, 19]. Выводы наблюдательного исследования NHANES 2017–2018, включающего 3144 человека и проведенного эпидемиологическим методом менделевского рандомизированного анализа, оценивающего причинно-следственные эффекты, продемонстрировали, что АГ была положительно связана с риском НАЖБП (коэффициент шансов [OR] = 1,677; 95% доверительный интервал [CI], 1,159–2,423) и причинно-следственной связи между АГ и НАЖБП (OR = 7,203 [95% CI, 2,297–22,587]) [21]. Систематический обзор и метаанализ исследования, проведенный Gerui Li et al (2022) [22] и включающий 25 260 участников,

продемонстрировал значимую взаимосвязь между АГ и впервые выявленной НАЖБП (HR 1,63, 95% ДИ: 1,41–1,88; $I^2 = 37,6\%$). Более того, существование этой двунаправленной связи не зависело от традиционных кардиометаболических факторов риска [22]. Важно отметить, что наличие АГ также является фактором риска прогрессирования стеатоза в стеатогепатит и прогрессирующий фиброз печени, как по данным неинвазивной диагностики, так и гистологических исследований [20, 23–26]. Наличие АГ в проспективном исследовании, включающим 271 906 пациентов с НАЖБП увеличивало риск прогрессирования НАЖБП до цирроза печени или развития гепатоцеллюлярной карциномы на 59% [27].

Известно, что как НАЖБП [28–33], так и АГ [34–37] являются значимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них. Одновременное наличие НАЖБП и АГ, независимо от других факторов, еще более значительно ухудшает прогноз пациентов и увеличивает вероятность сердечно-сосудистых осложнений [1, 38, 39]. Так, исследование Ng C.H., et al (2022) [1] показало, что при НАЖБП и АГ имел место значительно повышенный риск смертности от всех причин (HR: 1,39, CI: 1,14–1,68, $p < 0,01$) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (HR: 1,85, CI: 1,06–3,21, $p = 0,03$) по сравнению с пациентами с НАЖБП, но без АГ. Кроме того, риск смерти был выше у пациентов с НАЖБП и неконтролируемой АГ (коэффициент риска [HR] 2,36, 95% доверительный интервал [CI] 1,36–4,10, $p < 0,01$). Кроме того, тяжесть НАЖБП опосредует сердечно-сосудистые исходы у пациентов с повышенным нормальным АД и АГ [39]. В этом исследовании, включающим 71926 человек, за медианный период наблюдения, составивший 13,02 (0,65) года, произошло 6045 сердечно-сосудистых события. По сравнению с участниками без НАЖБП коэффициенты риска сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с легкой, умеренной и тяжелой НАЖБП составили 1,143 (95% ДИ 1,071–1,221, $P < 0,001$), 1,218 (95% ДИ 1,071–1,221, $P < 0,001$) и 1,367 (95% ДИ 1,172–1,595, $P < 0,001$) соответственно. Более того, у участников с повышенным нормальным АД и умеренной/тяжелой НАЖБП, а также АГ в сочетании с умеренной/тяжелой НАЖБП риск сердечно-сосудистых заболеваний был в 1,558 раза (95% ДИ 1,293–1,877, $P < 0,001$) и 2,357 раза (95% ДИ 2,063–2,691, $P < 0,001$) выше соответственно по сравнению с участниками с нормальным АД и без НАЖБП [39]. Сочетание НАЖБП и АГ значительно увеличивает риск атеросклероза по сравнению с тем, что наблюдается при наличии только одного из этих заболеваний [40].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе двунаправленной связи между неалкогольной жировой болезнью печени и АГ продолжают обсуждаться (рис.).

Одним из потенциальных механизмов является системное воспаление. При НАЖБП гепатоцеллюлярная липотоксичность и повреждение гепатоцитов запускают врожденный иммунный ответ и способствуют выработке провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и лиганд

Рисунок.

Возможные механизмы
двуединной связи НАЖБП
и АГ [22]

Примечание:

РААС – ренин-ангиотензин-
альдостероновая система,
СНС – симпатическая
нервная система.



СС-хемокина 2 [11], опосредующих хроническое системное воспаление, ассоциированное с активацией симпатической нервной системы (СНС), ренин-ангиотензиновой системы (РААС), играющих важную роль в развитии АГ [11]. Кроме того, ангиотензин II может экспрессироваться активированными звездчатыми клетками печени человека [41]. Имеются доказательства того, что активированная локальная РААС способствует повреждению печени и фиброзу посредством опосредованной ангиотензином II стимуляции пролиферации фибробластов и высвобождения воспалительных цитокинов [42]. Повышенная активность СНС также может усиливать фиброз печени за счет фиброгенного воздействия нейротрансмиттеров симпатической нервной системы на звездчатые клетки печени [43]. В условиях системного воспаления, вызванного НАЖБП, местная воспалительная инфильтрация в сосудистой сети [44] является значимым фактором повышения сосудистого сопротивления [45]. Кроме того, НАЖБП независимо связана с хроническим заболеванием почек [46], которое является неотъемлемым компонентом патогенеза АГ. Другим общим обсуждаемым патогенетическим механизмом является инсулинорезистентность (ИР). Гиперинсулинемия стимулирует выработку факторов роста (тромбоцитарный, инсулиноподобный, фактор роста фибробластов), что ведет к пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов и в итоге – к вазоконстрикции и повышению АД [47, 48]. При ИР избыток свободных жирных кислот, высвобождаемых жировой тканью, способствует отложению периваскулярного эктопического жира. Провоспалительные цитокины, которые высвобождаются периваскулярным жиром, напрямую способствуют формированию сосудистой ИР и эндотелиальной дисфункции [11]. Эндотелиальная дисфункция увеличивает артериальную жесткость за счет повышенного сосудистого тонуса, симпатической гиперактивности, ремоделирования сосудов и задержки натрия [49]. Отложение эктопического жира в почечном синусе может дополнительно влиять на компоненты ренин-ангиотензиновой системы через свою паракринную функцию и механическое напряжение,

связанное с компрессией почек, способствуя реабсорбции почечного натрия, повышению АД. Развитие системной ИР и прямые нарушения передачи сигналов инсулина могут быть опосредованы изменениями профилей гепатокинов при НАЖБП, в частности, фетуина А и SeP (селенопротеин Р), уровень которых повышен у пациентов с НАЖБП, кроме того, гепатокины могут являться связующим звеном между воспалением и ИР [50].

Активация окислительного стресса как на уровне печени, так и системного – один из описанных механизмов взаимосвязи НАЖБП и АГ [53]. Активные формы кислорода, высокий уровень циркулирующих продуктов окислительного повреждения, таких как окисленные липопротеиды низкой плотности, конечные продукты гликирования, отмеченных при НАЖБП, могут принимать участие в ускоренном сосудистом старении при АГ [54].

Показано, что в патогенетическом каскаде АГ у пациентов с НАЖБП, опосредованном хроническим воспалением, участвуют измененные профили адипокинов: лептина и адипонектина [54–57]. Отмечено, что повышенный уровень лептина способствует активации СНС у мужчин и стимулируют выработку альдостерона у женщин [57], в то время как снижение уровня адипонектина может увеличивать активность СНС и вызывать эндотелиальную дисфункцию [56].

Гиперурикемия (ГУ) является независимым фактором риска АГ [58, 59], ГУ является существенным фактором риска НАЖБП, может влиять на гистологическую тяжесть НАЖБП [60]. Метаанализ включающий 50 исследований с участием 2079 710 участников (719 013 пациентов с НАЖБП) показал, что распространенность и частота возникновения (95% ДИ) НАЖБП у пациентов с гиперурикемией составляли 65% (57–73%) и 31% (20–41%) соответственно. По сравнению с участниками с более низким уровнем мочевой кислоты (МК), объединенный OR (95% ДИ) НАЖБП у лиц с более высоким уровнем МК составил 1,88 (95% ДИ: 1,76–2,00) [61]. Общими патогенетическими механизмами формирования АГ и НАЖБП при ГУ является окислительный стресс, воспаление и резистентность к инсулину, активация РААС [11, 62].

Обсуждая вопрос лечения пациентов с НАЖБП и АГ, хочется отметить необходимость лечения НАЖБП как фактора кардиоваскулярного риска [63] с использованием диетотерапии и физической нагрузки, необходимо лечение сопутствующего нарушения толерантности к глюкозе, профилактика развития сахарного диабета, коррекция дислипидемии, гепатопротекторная терапия [64, 65, 66]. Отмечено, что гепатотропная терапия, в частности таурином, может значимо влиять на уровень АД у пациентов с НАЖБП [67–70].

Урсодезоксихолиевая кислота может быть рекомендована не только с целью уменьшения содержания липидов в гепатоцитах, уменьшения воспаления и профилактики прогрессирования фиброза, но и в комбинации со статинами для усиления их гиполипидемического эффекта при недостаточной эффективности стандартной тактики или непереносимости высоких доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [71].

Понимание патогенетических механизмов формирования двуединой связи между НАЖБП и АГ определяет и особенности проводимой антигипертензивной терапии у этой категории пациентов. Поскольку РААС участвует как в патогенезе развития как НАЖБП, так и АГ [72], препаратами первого выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Кроме того, появляется все больше доказательств, показывающих участие РААС в метаболической регуляции, играющей важную роль в метаболизме липидов и глюкозы [73–76]. Отметим важность локального баланса между ACE/Ang-II/AT1R и ACE2/Ang-(1–7)–Mas для предотвращения метаболических заболеваний печени [77]. В настоящее время появляется все больше клинических исследований, свидетельствующих об эффективности этой группы препаратов как средств, позволяющих положительно влиять на процессы прогрессирования печеночного процесса.

В национальном когортном исследовании с использованием базы данных Optum количественно оценивалась связь между использованием ИАПФ или БРА (4124 пациента) и печеночными событиями среди взрослых с компенсированным циррозом (гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени, асцит, печеночная энцефалопатия или варикозное кровотечение) в период с 2009 по 2019 год. В качестве группы сравнения служили пациенты, принимающие бета-блокаторы (ББ) (1059 больных) [78]. Пациенты, принимающие ИАПФ/БРА (по сравнению с ББ) имели более низкую 5-летнюю кумулятивную заболеваемость (30,6% [95% доверительный интервал (ДИ), 27,8%–33,2%] по сравнению с 41,3% [95% ДИ, 34,0%–47,7%]; абсолютная разница рисков, –10,7% [95% ДИ, –18,1%––3,6%]) и более низкий риск печеночных событий (скорректированное отношение рисков [aHR], 0,69; 95% ДИ, 0,60–0,80). Была отмечена зависимость доза-реакция: по сравнению с использованием ББ, назначение ингибиторов АПФ/БРА ≥ 1 определенной суточной дозы (aHR, 0,65; 95% ДИ, 0,56–0,76) было связано с большим снижением риска по сравнению с <1 определенной суточной дозы (aHR, 0,87; 95% ДИ, 0,71–1,07).

В перекрестном исследовании, включающим 290 пациентов с АГ и НАЖБП (диагностика заболевания проводилась с использованием гистологического исследования) показано, что у пациентов, лечение которых проводилось ИАПФ или БРА II, диагностирован менее выраженный фиброз печени по сравнению с группой контроля [79]. Препаратом выбора может стать лизиноприл, что связано с его гидрофильными свойствами, что позволяет использовать его не только эффективно, но и безопасно у пациентов с цирротическими формами НАЖБП [80]. Л.Б. Лазебником с соавт. отмечено, что лизиноприл имеет преимущества при его назначении пациентам с циррозом печени в сравнении с эналаприлом, что связано с изменяющимися фармакокинетическими параметрами эналаприла при развитии цирроза печени, что может потребовать увеличение его разовой и суточной дозы [81]. Отмечено положительное влияние БРА на стеатоз и процессы воспаления при НАЖБП [77, 82, 83]. Применение лозартана в дозе 50 мг/день в течение 48 недель благоприятно отразилось на гистологических проявлениях фиброза печени у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа [84], отмечено значительное снижение маркеров фиброза печени в сыворотке крови, концентрации TGF- β 1 в плазме и ферритина в сыворотке [85]. Метаанализ 6 исследований, включающий 408 пациентов продемонстрировал значимое снижение АЛТ и АСТ при приеме 50 мг лозартана пациентами с НАЖБП и АГ [86]. В исследовании FANTASY отмечен положительный эффект в большей степени телмисартана или лозартана не только для коррекции АД, но и лечения НАЖБП [87]. В рандомизированном контролируемом исследовании продолжительностью 1 год телмисартан (40 мг/день или 80 мг/день) значительно улучшал общую гистологию пациентов с НАСГ, уменьшая воспаление и маркеры фиброза независимо от снижения веса [8]. Изучались антиоксидантные эффекты телмисартана, возможность влияния на инсулинорезистентность у пациентов с НАЖБП [89].

Растет интерес к эффективности антагонистов кальция (БКК) при их использовании при НАЖБП. Интересные экспериментальные данные получены Park HW, Lee JH. (2014) [90], которые отметили, что БКК могут быть полезны для коррекции дефектов аутофагии, вызванных ожирением, и их патологических последствий. Введение верапамила восстанавливало слияние аутофагосом и лизосом, снижало накопление как белковых включений, так и липидных капель, что сопровождалось уменьшением выраженности стеатоза и стеатогепатита. Кроме того, отмечен положительный эффект на выраженность ИР. Амлодипина бесилат и амлодипина аспартат оказывают многофакторное улучшение при НАЖБП и АГ в эксперименте, модулируя микробиоту кишечника [91]. Амлодипина бесилат и амлодипина аспартат значительно уменьшили повреждение печени и гепатостеатоз, а также улучшили липидный метаболизм с сопутствующим снижением экспрессии липогенных генов у мышей с НАЖБП и АГ, микробиота кишечника у мышей, получавших амлодипина бесилат и амлодипина аспартат, имела более высокое содержание функциональных генов, участвующих

в метаболизме таурина и гипотаурина [91]. В исследовании О.М. Драпкиной и О.Н. Корнеевой (2013) продемонстрирована возможность использования амлодипина в сочетании с лизиноприлом у пациентов с НАЖБП и метаболическим синдромом (МС) [92]. В результате установлено, что комбинация лизиноприла/гидрохлортиазида и лизиноприла/амлодипина при лечении больных с МС и НАЖБП в сочетании с АГ приводит к более выраженному антигипертензивному эффекту по сравнению с таковым при терапии препаратами на основе периндоприла, уменьшению гипертрофии ЛЖ и размеров предсердий, улучшению показателей диастолической функции ЛЖ и инсулинового обмена, что сказывается на течении НАЖБП. Антагонисты кальция интенсивно метаболизируются в печени, поэтому при наличии хронического заболевания печени их биодоступность может существенно изменяться из-за эффекта первого прохождения. Отмечено существенное увеличение их концентрации в крови при нарушении функционального состояния печени, что требует постоянного мониторинга и, при необходимости, коррекции дозы [93].

В экспериментальных работах обсуждается возможность использования б-блокаторов в лечении НАЖБП. Показано, что использование пропранолола у крыс с НАЖБП, индуцированной высокожировой диетой, положительно влияет на ИР, уровень триглицеридов, АСТ и АЛТ, ФНО-альфа в крови, а также содержание уровня малонового диальдегида и экспрессию GLUT4 в печени крыс [94]. ББ могут быть использованы у пациентов с НАЖБП и АГ на стадии цирроза печени. ББ хорошо зарекомендовали себя в профилактике кровотечения из варикознорасширенных вен пищевода у пациентов с компенсированным циррозом печени, могут быть полезны для профилактики других осложнений цирроза печени (портальной гипертензии) [95].

Текущие показания к применению неселективных ББ при циррозе включают профилактику (первой) декомпенсации у компенсированных пациентов и профилактику первого или рецидивирующего варикозного кровотечения у компенсированных и декомпенсированных (класс В/С по Чайлд-Пью) пациентов [96, 97].

Для большинства пациентов с НАЖБП и АГ характерно наличие высокого и очень высокого

сердечно-сосудистого риска, что подчас требует проведение комбинированной антигипертензивной терапии, в составе которой всегда должны использоваться ИАПФ или БРА, ИАПФ+амлодипин, при необходимости могут назначаться диуретики. В работе Стаценко М.Е. и Стрельцовой А.М. в ходе 24 недельной комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом отмечено положительное влияние этой комбинации на углеводный и липидный обмен, ИР, висцеральное ожирение у пациентов с АГ и НАЖБП [98]. Также у пациентов с АГ и НАЖБП после терапии достоверно повысились показатели, говорящие о повышении суммарного эффекта вегетативной регуляции и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы за счет снижения активности симпатического звена вегетативной нервной системы. Также отмечен положительный эффект этой комбинации на показатель артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений [99].

Пациенты с НАЖБП и АГ, как лица с высоким кардиоваскулярным риском требуют комплексного подхода к их коррекции. Применение комбинации антигипертензивного препарат в сочетании со статинами и гепатопротекторами (телмисартана, аторвастатина и УДХК в течение 12 недель) позволяет не только достоверно снизить артериальное давление до целевых значений, улучшить показатели гемодинамики, но и уменьшить содержание атерогенных компонентов липидного спектра крови, снизить уровень ИЛ-6 и лептина, увеличить содержания адипонектина [100].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о значимой независимой двунаправленной связи между АГ и НАЖБП, которая опосредуется существованием общих патофизиологических механизмов. Учитывая наличие неблагоприятного сердечно-сосудистого и печеночного прогноза при коморбидности АГ и НАЖБП, необходимо активное выявление АГ у пациентов с НАЖБП, а также скрининг пациентов с АГ на НАЖБП. Своевременное выявление и лечение АГ может служить потенциально важным аспектом профилактики развития и прогрессирования НАЖБП и снижения риска сердечно-сосудистой смертности.

Литература | References

1. 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;9:942753. doi: 10.3389/fcvm.2022.942753.
2. Lorbeer R., Bayerl C., Auweter S. et al. Association between MRI-derived hepatic fat fraction and blood pressure in participants without history of cardiovascular disease. *J Hypertens.* 2017;35(4):737–744. doi: 10.1097/HJH.0000000000001245.
3. Fallo F., Dalla Pozza A., Sonino N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *J Hypertens.* 2008;26(11):2191–7. doi: 10.1097/HJH.0b013e32830dfe4b.
4. Latea L., Negrea S., Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Australas Med J.* 2013;6(6):325–30. doi: 10.4066/AMJ.2013.1648.
5. Vasunta R.L., Kesäniemi Y.A., Ylitalo A.S., Ukkola O.H. High ambulatory blood pressure values associated with non-alcoholic fatty liver in middle-aged adults. *J Hypertens.* 2012;30(10):2015–9. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283576faf.
6. Ryoo J.H., Suh Y.J., Shin H.C. et al. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(11):1926–31. doi: 10.1111/jgh.12643.
7. Sung K.C., Wild S.H., Byrne C.D. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hy-

- pertension. *J Hepatol.* 2014;60(5):1040–5. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.009.
8. Huh J.H., Ahn S.V., Koh S.B. et al. Prospective Study of Fatty Liver Index and Incident Hypertension: The KoGES-ARIRANG Study. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143560. doi: 10.1371/journal.pone.0143560.
9. Liu P., Tang Y., Guo X. et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and hypertension from the Dongfeng-Tongji cohort study. *J Am Soc Hypertens.* 2018;12(9):660–670. doi: 10.1016/j.jash.2018.06.013.
10. Roh J.H., Park J.H., Lee H. et al. A Close Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Marker and New-Onset Hypertension in Healthy Korean Adults. *Korean Circ J.* 2020;50(8):695–705. doi: 10.4070/kcj.2019.0379.
11. Zhao Y.C., Zhao G.J., Chen Z. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension.* 2020 Feb;75(2):275–284. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419.
12. Higashiura Y., Furuhashi M., Tanaka M. et al. Elevated Fatty Liver Index Is Independently Associated With New Onset of Hypertension During a 10-Year Period in Both Male and Female Subjects. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(14):e021430. doi: 10.1161/JAHA.121.021430.
13. 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;34(4):365–371. doi: 10.1097/MEG.0000000000002299.
14. Chongyang Ma, Kai Yan, Zisong Wang et al. The association between hypertension and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): literature evidence and systems biology analysis. *Bioengineered.* 2021;12:1:2187–2202. doi: 10.1080/21655979.2021.1933302.
15. Bonnet F., Gastaldelli A., Pihan-Le Bars F. et al.; D.E.S.I.R., RISC Study Groups. Gamma-glutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies. *J Hypertens.* 2017;35(3):493–500. doi: 10.1097/HJH.0000000000001204.
16. Song Q., Ling Q., Fan L. et al. Severity of non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for developing hypertension from prehypertension. *Chin Med J (Engl).* 2023;136(13):1591–1597. doi: 10.1097/CM9.0000000000002111.
17. Tsuneto A., Hida A., Sera N. et al. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertens Res.* 2010;33(6):638–43. doi: 10.1038/hr.2010.45.
18. 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;33(6):1207–14. doi: 10.1097/HJH.0000000000000532.
19. Wang Y., Zeng Y., Lin C., Chen Z. Hypertension and non-alcoholic fatty liver disease proven by transient elastography. *Hepatol Res.* 2016;46(13):1304–1310. doi: 10.1111/hepr.12688.
20. Huang Q., Yu H., Zhong X. et al. Association between hypertension and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional and meta-analysis study. *J Hum Hypertens.* 2023;37(4):313–320. doi: 10.1038/s41371-022-00686-w.
21. Yuan M., He J., Hu X. et al. Hypertension and NAFLD risk: Insights from the NHANES 2017–2018 and Mendelian randomization analyses. *Chin Med J (Engl).* 2024;137(4):457–464. doi: 10.1097/CM9.0000000000002753.
22. Gerui Li, Yuanyuan Peng, Ze Chen et al. Bidirectional Association between Hypertension and NAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Endocrinology.* 2022; vol. 2022, Article ID 8463640, 10 pages. doi: 10.1155/2022/8463640.
23. Sorrentino P., Terracciano L., D'Angelo S. et al. Predicting fibrosis worsening in obese patients with NASH through parenchymal fibronectin, HOMA-IR, and hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(2):336–44. doi: 10.1038/ajg.2009.587.
24. Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643–54. e1–9; quiz e39–40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
25. Labenz C., Huber Y., Kalliga E. et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1109–1116. doi: 10.1111/apt.14976.
26. Gawrieh S., Wilson L.A., Cummings O.W. et al. NASH Clinical Research Network. Histologic Findings of Advanced Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Who Have Normal Aminotransferase Levels. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(10):1626–1635. doi: 10.14309/ajg.0000000000000388.
27. Kanwal F., Kramer J.R., Li L., Dai J. et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2020;71(3):808–819. doi: 10.1002/hep.31014.
28. Jaruvongvanich V., Wirunsawanya K., Sanguankeo A., Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2016;48(12):1410–1417. doi: 10.1016/j.dld.2016.09.002.
29. Mahfood Haddad T., Hamdeh S., Kanmanthareddy A., Alla V.M. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 1: S209–S216. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.033.
30. Zhou Y.Y., Zhou X.D., Wu S.J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun.* 2018;2(4):376–392. doi: 10.1002/hep4.1155.
31. Wong M.Y.Z., Yap J.J.L., Sultana R. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in Western and Asian cohorts: an updated meta-analysis. *Open Heart.* 2021;8(2): e001850. doi: 10.1136/openhrt-2021-001850.
32. Duell P.B., Welty F.K., Miller M., et al; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(6): e168–e185. doi: 10.1161/ATV.0000000000000153.
33. Hassen G., Singh A., Belete G. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Modern-Day Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Cureus.* 2022;14(5): e25495. doi: 10.7759/cureus.25495.
34. Kjeldsen S.E. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res.* 2018;129:95–99. doi: 10.1016/j.phrs.2017.11.003.

35. Dolgalev I.V., Ivanova A. Yu., Shipkhineeva A. Yu. Hypertension as a death risk factor in men and women aged 20–59 years: a 34-year cohort prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3602. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2023–3602.
Долгалеv И.В., Иванова А.Ю., Шипхинеева А.Ю. Артериальная гипертензия как фактор риска смерти у мужчин и женщин в возрасте 20–59 лет: 34-летнее когортное проспективное исследование. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3602. doi: 10.15829/1728–8800–2023–3602.
36. Martín-Fernández J., Alonso-Safont T., Polentinos-Castro E. et al. Impact of hypertension diagnosis on morbidity and mortality: a retrospective cohort study in primary care. *BMC Prim Care*. 2023 Mar 23;24(1):79. doi: 10.1186/s12875–023–02036–2.
37. Kuneinen S.M., Kautiainen H., Ekblad M.O., Korhonen P.E. Multifactorial prevention program for cardiovascular disease in primary care: hypertension status and effect on mortality. *J Hum Hypertens*. 2024;38(4):322–328. doi: 10.1038/s41371–024–00900-x.
38. 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.
39. Song Q.R., Liu S.L., Ling Q.H. et al. Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated With Cardiovascular Outcomes in Patients With Prehypertension or Hypertension: A Community-Based Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:942647. doi: 10.3389/fendo.2022.942647.
40. Cattazzo F., Lombardi R., Mantovani A. et al. Subclinical and clinical atherosclerosis in non-alcoholic fatty liver disease is associated with the presence of hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(12):2839–2847. doi: 10.1016/j.numecd.2022.08.005.
41. Bataller R., Sancho-Bru P., Ginès P. et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. 2003;125:117–125. doi: 10.1016/s0016–5085(03)00695–4.
42. Warner F.J., Lubel J.S., McCaughan G.W., Angus P.W. Liver fibrosis: a balance of ACEs? *Clin Sci (Lond)*. 2007; 113:109–118. doi: 10.1042/CS20070026.
43. Sigala B., McKee C., Soeda J. et al. Sympathetic nervous system catecholamines and neuropeptide Y neurotransmitters are upregulated in human NAFLD and modulate the fibrogenic function of hepatic stellate cells. *PLoS One*. 2013;8: e72928. doi: 10.1371/journal.pone.0072928.
44. Lee H.J., Lee C.H., Kim S. et al. Association between vascular inflammation and non-alcoholic fatty liver disease: analysis by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Metabolism*. 2017;67:72–79. doi: 10.1016/j.metabol.2016.11.004.
45. Mattson D.L. Immune mechanisms of salt-sensitive hypertension and renal end-organ damage. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:290–300. doi: 10.1038/s41581–019–0121-z.
46. [Chronic kidney disease (CKD)]. Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation 2024. ID: 469. (in Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_3 (Accessed: 05.09.2024.)
Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. ID: 469, 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_3
47. Goalstone M.L., Natarajan R., Standley P.R. et al. Insulin potentiates platelet-derived growth factor action in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*. 1998 Oct;139(10):4067–72. doi: 10.1210/endo.139.10.6270
48. Macvanin M., Gluvic Z., Radovanovic J. et al. New insights on the cardiovascular effects of IGF-1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 9;14:1142644. doi: 10.3389/fendo.2023.1142644.
49. Zhang Y., Zhang X.J., Wang P.X. et al. Reprogramming innate immune signaling in cardiometabolic disease. *Hypertension*. 2017;69:747–760. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.0819.
50. Brandes R.P. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension*. 2014;64:924–928. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03575.
51. 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.
52. 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.
53. Swiderska M., Maciejczyk M., Zalewska A. et al. 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.
54. Guzik T.J., Touyz R.M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension*. 2017;70:660–667. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.0780.
55. Adolph T.E., Grande 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.
56. Roja E., Rodríguez-Molina D., Bolli P. et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16:463. doi: 10.1007/s11906–014–0463–7.
57. 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.
58. Cao Z., Cheng Y., Li S. et al. Mediation of the effect of serum uric acid on the risk of developing hypertension: a population-based cohort study. *J Transl Med*. 2019;17(1):202. doi: 10.1186/s12967–019–1953–9.
59. Feig D.I. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(6):346–52. doi: 10.1111/j.1751–7176.2012.00662.x.
60. Jaruvongvanich V., Ahuja W., Wirunsawanya K., Wijarnpreecha K., Ungprasert P. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9):1031–1035. doi: 10.1097/MEG.0000000000000931.
61. Sun Q., Zhang T., Manji L. et al. Association Between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2023;15:683–693. doi: 10.2147/CLEP.S403314.
62. Abbasi S., Haleem N., Jadoon S., Farooq A. Association Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Serum Uric Acid. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019;31(1):64–66. PMID: 30868786.
63. Cardiovascular prevention: correction of arterial hypertension, elevated lipid levels, NAFLD as cardiovas-

- cular risk factors. Diagnostic and treatment algorithms. *Therapy*. 2023; 9(4S): 52–86. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2023.4suppl.52–86.
- Сердечно-сосудистая профилактика: коррекция артериальной гипертензии, повышенного уровня липидов, НАЖБП как факторов кардиоваскулярного риска. Алгоритмы диагностики и лечения. *Терапия*. 2023; 9(4S): 52–86. doi: 10.18565/therapy.2023.4suppl.52–86.
64. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
65. Clinical guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease in adults. All-Russian public organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”, Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2022. ID: 748. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1 (accessed: 05.09.2024.)
- Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов», Научное общество гастроэнтерологов России. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2022. ID: 748. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1
66. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–4–104–140.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. с соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32(4): 104–140. doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–4–104–140.
67. Guan L., Miao P. The effects of taurine supplementation on obesity, blood pressure and lipid profile: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2020.885. P. 173533. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.17353.
68. Sun Q., Wang B., Li Y. et al. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension*. 2016;67(3):541–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06624.
69. Tzang C.C., Lin W.C., Lin L.H. et al. Insights into the cardiovascular benefits of taurine: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2024 Aug 15;23(1):93. doi: 10.1186/s12937–024–00995–5.
70. Tzang C.C., Chi L.Y., Lin L.H., Lin T.Y., Chang K.V., Wu W.T., Özçakar L. Taurine reduces the risk for metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Diabetes*. 2024 May 16;14(1):29. doi: 10.1038/s41387–024–00289–z.
71. Clinical guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2024. ID: 748. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1 (Accessed: 05.09.2024.)
- Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2024. ID: 748. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1
72. Li Y., Xu H., Wu W. et al. Clinical application of angiotensin receptor blockers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(35):24155–24167. doi: 10.18632/oncotarget.23816.
73. Santos R.A., Ferreira A.J., Simoes E.S.A.C. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1–7)-Mas axis. *Exp Physiol*. 2008; 93:519–27. doi: 10.1113/expphysiol.2008.042002.
74. Santos S.H., Fernandes L.R., Pereira C.S. et al. Increased circulating angiotensin-(1–7) protects white adipose tissue against development of a proinflammatory state stimulated by a high-fat diet. *Regul Pept*. 2012;178:64–70. doi: 10.1016/j.regpep.2012.06.009.
75. Bilman V., Mares-Guia L., Nadu A.P. et al. Decreased hepatic gluconeogenesis in transgenic rats with increased circulating angiotensin-(1–7) *Peptides*. 2012;37:247–51. doi: 10.1016/j.peptides.2012.08.002.
76. Silva A.R., Aguilar E.C., Alvarez-Leite J.I. et al. Mas receptor deficiency is associated with worsening of lipid profile and severe hepatic steatosis in ApoE-knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305: R1323–1330. doi: 10.1152/ajpregu.00249.2013.
77. Moreira de Macedo S., Guimaraes T.A., Feltenberger J.D., Sousa Santos S.H. The role of renin-angiotensin system modulation on treatment and prevention of liver diseases. *Peptides*. 2014; 62:189–96. doi: 10.1016/j.peptides.2014.10.005.
78. Elhence H., Dodge J.L., Lee B.P. Association of Renin-Angiotensin System Inhibition With Liver-Related Events and Mortality in Compensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Feb;22(2):315–323.e17. doi: 10.1016/j.cgh.2023.07.009.
79. Goh G.B., Pagadala M.R., Dasarathy J. et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2015 Mar;35(3):979–85. doi: 10.1111/liv.12611.
80. Mamedov M.N., Drapkina O.M. Choice of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and chronic liver diseases. *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2008;4(4):65–68. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2008–4–4–65–68.
- Мамедов М.Н., Драпкина О.М. Выбор антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями печени. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4(4):65–68. doi: 10.20996/1819–6446–2008–4–4–65–68.
81. Lazebnik L.B., Komissarenko I.A., Levchenko S.V. et al. SV Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on renal and hepatic function in patients with arterial hypertension of older age groups. *Liki Ukrainy*. 2012;(1): 36–42. (In Russ.)
- Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Левченко С.В. и др. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек и печени у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп. *Ліки України*. 2012;(1): 36–42.

82. Paschos P., Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: Implications for treatment. *World J Hepatol.* 2012;4:327–31. doi: 10.4254/wjh.v4.i12.327.
83. Baran B., Akyuz F. Non-alcoholic fatty liver disease: what has changed in the treatment since the beginning? *World J Gastroenterol.* 2014;20:14219–29. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14219.
84. Yokohama S., Tokusashi Y., Nakamura K. et al. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12:322–6. doi: 10.3748/wjg.v12.i2.322.
85. Yokohama S., Yoneda M., Haneda M. et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004;40:1222–5. doi: 10.1002/hep.20420.
86. Meng C., Song Z., Zhang L. et al. Effects of losartan in patients with NAFLD: A meta-analysis of randomized controlled trial. *Open Life Sci.* 2023;18(1):20220583. doi: 10.1515/biol-2022-0583.
87. 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; 587140. doi: 10.1155/2013/587140.
88. 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; 587140. doi: 10.1155/2013/587140.
89. Borém L.M.A., Neto J.F.R., Brandi I.V. et al. The role of the angiotensin II type I receptor blocker telmisartan in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a brief review. *Hypertens Res.* 2018 Jun;41(6):394–405. doi: 10.1038/s41440-018-0040-6.
90. Park H.W., Lee J.H. Calcium channel blockers as potential therapeutics for obesity-associated autophagy defects and fatty liver pathologies. *Autophagy.* 2014;10(12):2385–6. doi: 10.4161/15548627.2014.984268.
91. Li Y., Zhao D., Qian M. et al. Amlodipine, an anti-hypertensive drug, alleviates non-alcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota. *Br J Pharmacol.* 2022 May;179(9):2054–2077. doi: 10.1111/bph.15768.
92. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Dironin in the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease (the CONDUCTOR study). *Russian Medical News.* 2013;18(3):41–9. (In Russ.)
Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Диронин в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (исследование «ДИРИЖЕР»). *Российские Медицинские Вести.* 2013;18(3):41–9.
93. Liu Y., Boettcher M.F., Schmidt A. et al. Pharmacokinetics and safety of nifedipine GITS/candesartan fixed-dose combination in subjects with hepatic impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017 Mar;55(3):246–255. doi: 10.5414/CP202700. PMID: 28025965.
94. Hassankhan B., Yaghmaei P., Parivar K., Ebrahim-Habibi A. Effect of Beta-adrenergic blockade in High-fat-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Arch Pharma Pract.* 2020;11(2):87–95.
95. Albillos A., Krag A. Beta-blockers in the era of precision medicine in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2023;78(4):866–872. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.005.
96. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406–460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Erratum in: *J Hepatol.* 2018;69(5):1207. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.00.
97. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.
Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.
98. Statsenko M.E., Streltsova A.M. Metabolic effects of combination therapy with ramipril and indapamide in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *Arterial hypertension.* 2021;27(4):472–481. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-4-472-481.
Стаценко М.Е., Стрельцова А.М. Метаболические эффекты комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(4):472–481. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-4-472-481.
99. Statsenko M.E., Streltsova A.M., Turovets M.I. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on arterial stiffness indices and the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. *Archives of Internal Medicine.* 2020;10(4):296–304. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304.
Стаценко М.Е., Стрельцова А.М., Туровец М.И. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(4):296–304. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304.
100. Efremova O.A., Chernobay P.E., Pogurelskaya E.P. Experience of using telmisartan, atorvastatin and ursodeoxycholic acid in patients with arterial hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(5):75–82. (In Russ.) doi: 10.18699/SSMJ20210510.
Ефремова О.А., Чернобай П.Е., Погурельская Е.П. Опыт применения телмисартана, аторвастатина и урсодезоксихолевой кислоты у больных артериальной гипертензией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41(5):75–82. doi: 10.18699/SSMJ20210510.