

Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Р.А.Еганян✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3
✉eganyan@km.ru

В обзоре описаны патогенетические механизмы взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), что является обоснованием для выбора терапевтических мишеней вмешательства. Обсуждены роли инсулинорезистентности, оксидативного стресса, воспаления, дислипидемии, кишечной микрофлоры, наследственности в патологической связи между НАЖБП и кардиометаболическими нарушениями. Приводятся современные данные отечественных и зарубежных ученых о распространенности, этиологии, патогенезе, клинической картине и лечении данного коморбидного состояния. Даны сведения о развитии субклинического и клинического атеросклероза, а также концепция гепатокардиального континуума. В лечении НАЖБП главная роль отводится устранению или коррекции этиопатогенетических факторов развития заболевания: избыточной массы тела, ожирению, инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперлипидемии. Особое внимание уделено вопросам диетологического комплексного вмешательства и влияния разных компонентов питания на состояние сердечно-сосудистой системы и печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, резистентность к инсулину, кардиоваскулярный риск, кардиометаболические нарушения, атеросклероз.

Для цитирования: Еганян Р.А. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. CardioСоматика. 2018; 9 (1): 47–53. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.47-53

The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases

R.A.Eganyan✉

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation.
101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3
✉eganyan@km.ru

Abstract

The review describes the pathogenetic mechanisms of the relationship between cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is the rationale for selecting therapeutic targets for intervention. The role of insulin resistance, oxidative stress, inflammation, dyslipidemia, intestinal microflora, heredity in the pathological relationship between NAFLD and cardiometabolic disorders are discussed. Present-day data of domestic and foreign scientists on prevalence, etiology, pathogenesis, clinical picture and treatment of this comorbid state are presented. Information is given on the development of subclinical and clinical atherosclerosis, as well as the concept of the hepatocardial continuum. In the treatment of NAFLD, the main role is given to the elimination or correction of etiopathogenetic factors of the development of the disease, excessive body weight, obesity, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia. Particular attention is paid to the issues of dietetic complex intervention and the influence of various nutrition components on the state of the cardiovascular system and the liver.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, insulin resistance, cardiovascular risk, cardiometabolic disorders, atherosclerosis.

For citation: Eganyan R.A. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases. CardioSomatics. 2018; 9 (1): 47–53. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.47-53

Неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП (жировой гепатоз, стеатоз, жировая инфильтрация, жировая дистрофия печени) – это хроническое заболевание, при котором происходят накопление жировых компонентов в нормальных клетках печени, перерождение гепатоцитов в жировую ткань, т.е. ожирение печени. НАЖБП включает широкий спектр заболеваний печени, начиная от стеатоза, как правило, доброкачественного состояния, до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который может, в свою очередь, прогрессировать до фиброза печени и цирроза.

Печень – важный орган, участвующий в регуляции белкового, углеводного и жирового обмена, в процессах пищеварения, обладающий антиоксидантной, обезвреживающей функцией. И так как печень обладает огромным количеством функций, взаимодействие этого органа с другими не ограничивается пределами пищеварительной системы.

НАЖБП – многофакторная патология

Факторами риска (ФР) развития НАЖБП являются ожирение, особенно абдоминальное, сахарный диабет типа 2 (СД 2), гиперлипидемия, голодание (резкое снижение массы тела), избыточный бактериальный рост в кишечнике, прием некоторых лекарственных препаратов (кортикостероиды, антиаритмические препараты, противоопухолевые, нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические эстрогены, некоторые антибиотики и др.). И более чем 90% лиц с этой патологией имеют одно и более из этих состояний [1]. А пациенты с метаболическим синдромом (МС) имеют самый большой риск возникновения и прогрессирования такой патологии.

Так, по данным Л.К.Пальговой (2017 г.), 80,5% лиц с НАЖБП имели избыточную массу тела с индексом массы тела 27 кг/м² и более, 59,2% – ожирение, 67,2% – абдоминальное ожирение, 68,6% – гиперлипидемию,

22,5% – СД 2 и только 7,6% не имели сопутствующих заболеваний [2].

Около 1/4 населения развитых стран страдают НАЖБП. Это объясняется, с одной стороны, несбалансированным питанием населения этих стран с избыточным потреблением жиров, особенно промышленно переработанных трансжиров, с дефицитом потребления безопасной качественной полноценной пищи без консервантов и других пищевых добавок, с другой – ростом распространенности ожирения [3].

Вот почему специалисты уделяют особое внимание скринингу на НАЖБП при ожирении, акцентируя внимание на том, что у пациентов с индексом массы тела 30 кг/м² и более (или 25 кг/м² и более, но с накоплением висцерального жира или дисфункциональной жировой тканью) может проявляться НАЖБП с отклонением от нормы ферментов печени или без такового [4–6].

При висцеральном ожирении адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты (СЖК) непосредственно в воротную вену печени, что в сочетании с повышением глюкозы в крови приводит к увеличению синтеза в печени триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности. Снижается также содержание липопротеидов высокой плотности. СЖК, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующей проведение сигнала инсулина в клетку. Повреждение клеточных мембран усиливает инсулинорезистентность (ИР) гепатоцита, что способствует дальнейшему развитию гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии и гиперлипидемии. Оно вызывает повреждение эндотелиоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что и способствует развитию атеросклероза.

Кроме того, макрофаги жировой ткани при ожирении в большей степени продуцируют провоспалительные цитокины, которые, вызывая снижение уровня адипонектина с антиатерогенными свойствами, могут представлять собой еще один возможный механизм коморбидности НАЖБП и сосудистого заболевания [7]. И, наоборот, неблагоприятный адипоцитокиновый профиль и гормональный дисбаланс влияют на топику развития жировой ткани, нарастающие массы тела и ИР.

Печень является центром производства классических биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Провоспалительные цитокины являются главными стимулами, ответственными за повышенную продукцию печенью С-реактивного белка, фибриногена и других белков острой фазы воспаления. Было показано, что уровни фибриногена и С-реактивного белка, которые являются известными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), увеличиваются у пациентов с НАЖБП, особенно у пациентов с НАСГ. Этот воспалительный путь также характерен и для ССЗ. Пациенты при развитии процесса обычного гепатоза и трансформации его в НАСГ могут быть подвержены еще более высокому риску ССЗ [8].

Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует. Он является сложным многофакторным процессом, включающим комплекс взаимодействий между ИР, оксидативным стрессом, ненормальным адипоцитокиновым профилем, эндотелиальной дисфункцией, липидными нарушениями и активацией воспалительного каскада [9, 10].

Оксидативный стресс с повреждением митохондриальных продуктами β-пероксисомного и ω-микросомального окисления жирных кислот, а также повреждением мембран гепатоцитов, запускающих механизм апоптоза, имеет существенное значение в патогенезе атеросклеротических осложнений и дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, за счет попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в портальный кровоток, активирует через TLR4-рецепторы иннатный (неспецифический) иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса. Нарушение кишечной микрофлоры вызывает повышение липополисахаридов, плазменного эндотоксина в портальной вене. Высокие уровни эндотоксина в крови воротной вены создают условия для активации купферовских клеток. Они выделяют множество различных медиаторов: фактор некроза опухоли α, интерлейкины (ИЛ), простагландины, активные формы кислорода и т.д., которые обладают прямым цитотоксическим действием. Кроме того, при истощении функции купферовских клеток из-за липоматоза страдает и детоксикационная функция печени [11].

В последние годы активно изучается проблема наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также прогрессированию фиброза печени: показано значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3), рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR), а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы-2) [12].

Распространенность НАЖБП

НАЖБП является новой проблемой общественного здравоохранения во всем мире, так как ее распространенность достигает эпидемических масштабов [13–16].

Данные о распространенности НАЖБП весьма противоречивы. По мнению экспертов трех профессиональных ассоциаций Европы [Европейская ассоциация по изучению печени – European Association for the Study of the Liver (EASL), Европейская ассоциация по изучению диабета – European Association for the Study of Diabetes (EASD) и Европейская ассоциация по изучению ожирения – European Association for the Study of Obesity (EASO), 2016 г.], НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени в странах Запада – она встречается у 17–46% взрослого населения европейских стран [13, 14].

Во всем мире прослеживается общая тенденция к росту числа пациентов с данной патологией, что характерно и для нашей страны, и в значительной степени это связано с ростом распространенности избыточной массы тела и ожирения в нашей стране [15].

Самое масштабное в Российской Федерации эпидемиологическое многоцентровое исследование DIREG2 в 2015 г. среди 50 145 амбулаторных пациентов в 16 регионах страны выявило заболеваемость НАЖБП, у 37,3% из них – вне зависимости от причин обращения. Это были лица с подозрением на НАЖБП с избыточной массой тела, ожирением, СД 2, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, артериальной гипертензией (АГ) и МС. При этом отмечаются за последние 10 лет статистически достоверное увеличение выявляемости этой патологии почти на 39% (с 27 до 37,3%) и в то же время увеличение доли НАСГ

в структуре НАЖБП с 16,8 до 24,4% [2]. Установлено, что распространенность этой патологии и ее переход в стеатоз и цирроз прогрессивно увеличиваются с возрастом [15, 16].

НАЖБП и «пусковой механизм» развития сердечно-сосудистой патологии

Для развития сердечно-сосудистой патологии особое значение приобретает основное участие печени в жировом обмене. Во-первых, она синтезирует из СЖК триглицериды, а также такие важные компоненты для клеточных мембран, как фосфолипиды и холестерин. Во-вторых, регуляция холестерина и особенно уровня ЛПНП невозможна без активации и экспрессии ЛПНП-рецепторов, расположенных на мембранах гепатоцитов. Они распознают специфические белки на поверхности ЛПНП – апопротеины В и Е, что приводит к поглощению ЛПНП внутрь печеночной клетки. За счет рецепторного эндоцитоза около 70% ЛПНП поглощаются клетками печени. Кроме того, с мембранами связано функционирование многих клеточных ферментов. В-третьих, печень играет центральную роль в транспорте как экзогенного холестерина, регулируя синтез желчных кислот, так и эндогенного, участвуя в процессе его энтерогепатической циркуляции.

По мнению большинства как отечественных, так и зарубежных ученых, патология печени может явиться первопричиной и «пусковым механизмом» развития сердечно-сосудистой патологии [10, 17–20].

Современный взгляд на профилактику ССЗ включает наряду с такими традиционными ФР, как возраст, АГ, гиперлипидемия, СД 2, курение, МС, нерациональное питание, низкая физическая активность, все новые и новые ФР ССЗ. Это липопротеин (а), маркеры воспаления, фибринолитической и гемостатической функции: фибриноген, активатор тканевого плазминогена, ингибитор активатора плазминогена I и другие, а за последние годы – НАЖБП [20]. Более того, выясняется, что многие из этих ФР связаны с НАЖБП [3].

Нарушения липидного обмена, в возникновении которого печень принимает самое главное участие, позволяют рассматривать НАЖБП как самостоятельный и независимый ФР субклинических и клинических форм ССЗ [21].

В данной статье мы представляем обзор последних достижений в сфере изучения коморбидности между НАЖБП и ССЗ, сфокусированных на разных проявлениях ССЗ: увеличенной толщине комплекса интима–медиа (ТКИМ), повышенной жесткости сосудов, эндотелиальной дисфункции, нарушении функции левого желудочка, коронарной кальцификации, утолщении эпикардального жира и других, а также на основополагающих патогенетических механизмах: ИР, дислипидемии, воспалении, окислительном стрессе, дисбалансе адипокинов, повышении свертывания крови.

Субклинический и клинический атеросклероз

Многими клиническими исследованиями доказано, что биохимические маркеры атеросклероза и преатерогенные поражения (увеличение ТКИМ, обызвествление коронарных артерий брюшной аорты и аортальных клапанов, эндотелиальная дисфункция) у пациентов с НАЖБП встречаются чаще, чем у лиц без стеатоза [22, 23], в том числе у подростков [24, 25], и связаны с повышенным риском смерти от ССЗ в долгосрочной перспективе [26].

Установлена взаимосвязь между НАЖБП и признаками раннего атеросклероза в рамках синдрома ИР [27]. Так, частота ИР в группе практически здоровых лиц 30–55 лет с нормальной массой тела, но с НАЖБП, была в 2 раза выше (45,5%), чем без НАЖБП (26,8%, $p=0,042$), а гипертриглицеридемия и атерогенная дислипидемия наблюдались также часто – в 36,4 и 40,9% случаев (у здоровых – в 1,8% и 2% соответственно) [28, 29]. Включаясь в патологический процесс, печень не только становится органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения при ИР. В печени при НАЖБП нарушаются распад инсулина и утилизация глюкозы, создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина и триглицеридов, что способствует развитию нарушений углеводного и липидного обмена, раннему появлению атеросклероза и связанных с ним ССЗ [2].

Были выявлены у 35 пациентов с НАЖБП также повышенные уровни сердечного белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), до $16,3\pm 4,0$ нг/мл по сравнению с $13,8\pm 2,0$ нг/мл у здоровых, свидетельствующие о субклиническом поражении сердца [30].

НАЖБП является независимым предиктором раннего каротидного атеросклероза: каждый квартиль повышения доли жировой ткани в печени сопровождался достоверным повышением ТКИМ [31]. Результаты ультразвукового исследования сонных артерий и органов брюшной полости у 1 тыс. пациентов в возрасте 30–80 лет с НАЖБП выявили статистически достоверное по сравнению с контролем увеличение ТКИМ на $0,034$ мм [32]. Получена также высокая корреляционная зависимость между ТКИМ и косым вертикальным размером правой доли [29].

И если в рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени [33] основное внимание уделено вопросам назначения статинов, то EASL [13] считает, что все пациенты с НАЖБП должны обследоваться 1–2 раза в год с целью оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

Изучены также возрастные и гендерные особенности развития атеросклеротических процессов. Сравнительное изучение в старших возрастных группах показало в связи с уже имеющимся атеросклерозом, что влияние заболеваний печени не столь демонстративно и с возрастом нивелируется [34]. Установлено также более тесное взаимовлияние у мужчин [35].

Гепатокардиальный континуум

В ранней профилактике и диагностике ССЗ особенно важен учет концепции гепатокардиального континуума. Она предполагает развитие гепатокардиальных событий вплоть до нарастания воспалительных реакций, фиброза и реакций апоптоза, что влияет на усугубление как печеночной патологии в виде НАСГ с вероятным прогрессированием в цирроз и др., так и атеросклеротических и дисметаболических процессов. С-реактивный белок, который отражает воспалительные процессы в организме, иллюстрируя общность и взаимосвязь процессов в сердечно-сосудистой системе и печени, увеличивается с нарастанием как атеросклеротического процесса в артериях с формированием бляшек, так и фиброза в печеночных клетках с переходом НАЖБП в НАСГ [36]. Эти явления более выражены и значимы для мужчин [35]. Возможно, это связано с более ранним по возрасту вовлечением печени в патологический процесс и/или большей нерациональностью питания и потреблением алкоголя мужчинами.

Более того, имеется множество исследований, которые подтверждают значимость НАЖБП в развитии уже клинического атеросклероза. Так, при исследовании 10 153 жителей Южной Кореи диагноз «жировая болезнь печени» сочетался с кальцификацией коронарных артерий на компьютерной томографии [37].

Итальянские ученые также сообщили об увеличении частоты поражения коронарных (23% против 15,5%), церебральных (17,2% против 10,2%) и периферических артерий (12,85% против 7%) у людей с СД 2 и НАЖБП по сравнению с теми же больными при отсутствии патологии печени. Они предлагают назвать НАЖБП независимым ФР ССЗ [20].

Имеются сведения и о большей частоте выявления атеросклеротических бляшек. Считается, что НАЖБП увеличивает риск каротидного атеросклероза в 1,85 раза [39]. Более того, подтверждена роль НАЖБП в формировании нестабильной бляшки независимо от развития атеросклеротического процесса и наличия тех или иных традиционных ФР [39, 40].

Эндотелиальная дисфункция

Патофизиологические механизмы, определяющие эту связь, многочисленны. И дело не только в липидном обмене. Так, установлено, что у пациентов с НАЖБП при накоплении жира более 5% уже наблюдается эндотелиальная дисфункция в виде снижения эндотелиальной вазодилатации сосудов [41]. У 34 пациентов с НАЖБП из 312 пациентов с ишемической болезнью сердца (10,9%), подвергшихся коронарной ангиографии, обнаружены значительное снижение уровня эндотелиальных клеток-предшественников [CD34+/KDR+(клетки/105 событий)], участвующих в ангиогенезе, а также эндотелиальная дисфункция и повышение системного воспаления [42].

Нарушение метаболизма левого желудочка

В настоящее время проводится ряд исследований, подтверждающих связь НАЖБП с аномальным энергетическим метаболизмом левого желудочка [43], морфологическими его особенностями [44], нарушениями систолической и диастолической функций [45] и, наконец, с повышенным риском фибрилляции предсердий [46]. Хотя в настоящее время нет обширных данных о сердечно-сосудистом риске (ССР) при НАЖБП без манифестации МС, все же у молодых пациентов, у которых не было обнаружено ни АГ, ни СД, ни нарушения жирового обмена, уже выявлялись эхокардиографические признаки ранней желудочковой дисфункции, нарушение метаболизма левого желудочка и наличие медиастинального жира [43]. А утолщение при НАЖБП эпикардального жира, который является висцеральным жиром, увеличивает выброс провоспалительных и проатерогенных цитокинов, повышая, в свою очередь, риск ССЗ [47].

Проспективные эпидемиологические исследования

При ретроспективной оценке состояния сердечно-сосудистой системы 3529 человек с НАЖБП во Фремингемском исследовании уже была установлена более высокая частота как клинически выраженных форм ССЗ: инфаркта миокарда, инсульта, транзиторной ишемической атаки и т.п., так и субклинических поражений в виде склеротических процессов в коронарных артериях [22].

Таким образом, НАЖБП наряду с известными традиционными ФР является еще одним предиктором ССЗ. По данным M.Namaguchi и соавт. (2007 г.), ССР у

лиц с НАЖБП в 4,12 раза выше, чем у лиц без этой патологии [48], а по данным V.Wong и соавт. (2011 г.), НАЖБП является независимым ФР сердечно-сосудистых событий с отношением шансов 2,31 [49].

Проспективные многолетние исследования, проведенные в разных странах, показали, что пациенты с НАЖБП имеют более высокие заболеваемость и смертность, а ССЗ являются основной причиной их смерти [50, 51].

Но эта связь двусторонняя: как НАЖБП влияет на развитие ССЗ, так и ССЗ влияют на течение НАЖБП. Нарушения периферического кровообращения, связанные с повышением активности симпатoadrenalной системы и общего периферического сопротивления при АГ, и/или атеросклеротическим поражением сосудов, и/или венозным застоем в случае возникновения и нарастания признаков хронической правожелудочковой сердечной недостаточности, приводят к еще большему повреждению гепатоцитов, что не может, в свою очередь, не отразиться на функциональном состоянии гепатобилиарной системы. «Порочный круг» замыкается.

Вот почему эксперты сходятся во мнении, что при НАЖБП необходимо выявлять ССЗ и, наоборот, у лиц, подверженных высокому риску ССЗ, должен проводиться скрининг на НАЖБП [2] с ответствующими вытекающими профилактическими и лечебными мероприятиями.

Лечение

Патогенетические механизмы взаимосвязи между НАЖБП и ССЗ являются обоснованием для выбора терапевтических мишеней вмешательства.

В лечении НАЖБП главная роль отводится устранению или коррекции этиопатогенетических факторов развития заболевания: избыточной массы тела, ожирению, ИР, гипергликемии, гиперлипидемии.

Основные направления лечения заболевания – медленное снижение массы тела и нормализация метаболических расстройств. Снижение массы тела достигается изменением образа жизни, включающим диетические мероприятия и физическую активность. Больным назначается гипокалорийная диета – 15–20 ккал/кг в сутки с ограничением жиров животного происхождения (до 30 г/сут) и уменьшением углеводов, особенно быстро усвояемых (до 5% от калорийности), что составляет при калорийности 1200–1500 ккал около 15–20 г/сут. Жиры должны быть преимущественно полиненасыщенными – содержатся в растительных маслах, рыбе, орехах. Снижение массы тела должно быть обязательно постепенным (на 500 г в неделю), быстрое снижение массы тела недопустимо, так как может спровоцировать прогрессирование стеатогепатита.

Одновременно с диетой необходимы ежедневные аэробные физические нагрузки (плавание, ходьба, бег, аэробика, танцы и др.). Физическая активность также важна для коррекции ИР. Необходимо полностью исключить употребление алкоголя, гепатотоксических лекарственных средств и препаратов, вызывающих повреждение печени.

При неэффективности этих методов могут быть использованы фармакологические препараты, снижающие массу тела.

Огромное значение приобретает соблюдение диеты при НАЖБП. Изучение влияния диеты на развитие жирового гепатоза показало особое значение повышенной калорийности пищи с чрезмерным потреблением тугоплавких жиров и простых углеводов [52]. СЖК,

в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Особенно опасны трансжирные кислоты, содержащиеся в гидрогенизированных жирах, маргарине, жире фритюр, кондитерских изделиях, чипсах, крекерах [53].

Известно положительное влияние потребления овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов для коррекции метаболических нарушений при НАЖБП. Это можно объяснить и снижением калорийности за счет потребления менее калорийных продуктов, и обогащением рациона витаминами, микроэлементами, феноксиклотами и бетаином [54]. Очень важны желчегонный эффект клетчатки и благоприятное действие на микрофлору кишечника [55].

Так как фосфолипиды являются составной частью клеточных и митохондриальных мембран, а также нейротрансмиттеров, необходимо достаточное содержание фосфолипидов в виде лецитина и холина в суточном рационе – до 5 г [56]. Ими богаты такие продукты, как нерафинированное оливковое масло, рыбий жир, куриное мясо. Что же касается яичного желтка и субпродуктов, также богатых фосфолипидами, то в случае выявления у пациентов гиперхолестеринемии их потребление должно быть ограничено [57].

Повышение физической активности (не менее 40 мин в день умеренной двигательной активности) и снижение массы тела на 5% и более характеризуются снижением маркеров как ИР: уровня глюкозы, инсулина в сыворотке крови, индекса НОМА, так и ССР: фактора некроза опухоли α – провоспалительного цитокина, влияющего на липидный метаболизм, коагуляцию, функционирование эндотелия, стимулирующего продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферона γ [58]. Сравнительный анализ концентрации адипонектина метаболитов оксида азота показал повышение содержания адипонектина ($p < 0,05$), стабильных метаболитов оксида азота ($p < 0,05$) и других биохимических маркеров высокого ССР [59].

Выбор тактики лекарственной терапии также исходит из клинической картины заболевания и наличия тех или иных симптомов. Главное внимание уделяется такому доминирующему фактору, как дислипидемия. За последние годы множество исследований доказало, что статины безопасны для пациентов с НАЖБП, более того, их противовоспалительный эффект положительно отражается на состоянии печени [13, 33]. В случае АГ, и/или нарушенной толерантности к углеводам, и/или СД 2, и/или ожирения назначаются соответствующие препараты. Но во всех этих комбинациях именно функциональное состояние печени требует особого внимания к диетотерапии с учетом метаболических нарушений и структурных и, главным образом, мембранных поражений в ней.

Литература/References

- Xin X, Linlin L, Quanyong D et al. Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 158. DOI: 10.1186/s12944-015-0141-z
- Пальгова Л.К. Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг. Эффективная фармакотерапия. 2017; 16: 26–30. /Palgova L.K. Gruppy riska po razvitiuu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni: komu i kak provodit' skrininig. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2017; 16: 26–30. [in Russian]
- World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. 2016.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart diseases. *Nutrients* 2013; 5 (5): 1544–60.
- Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C – natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl): 74–8.
- Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatobepatitis. *Cell Metab* 2015; 21 (5): 739–46.
- Hector J, Schwarczlob B, Goebing J et al. TNF- α Alters Visfatin and Adiponectin Levels in Human Fat. *Horm Metab Res* 2007; 39: 250–5.
- Alkhoury N, Tamimi TA, Yerian L et al. The inflamed liver and atherosclerosis: a link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2644–50.
- Luo J, Xu L, Li J, Zhao S. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27 (3): 193–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000254
- Lim S, Ob TJ, Koh KK. Mechanistic link between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic disorders. *J Cardiol* 2015; 201: 408–14. DOI: 10.1016/j.jcard.2015.08.107
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (4): 424–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429> [in Russian]
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: РОПИП, 2015. / *Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni*. Pod red. V.T.Ivashkina. M.: ROPIP, 2015. [in Russian]
- 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; 64 (6): 1388–402.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64 (1): 73–84.
- 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. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 6: 31–41. / *Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia DIREG 2*. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015; 6: 31–41. [in Russian]
- Ivashkin VT, Drapkina OM. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *GUT* 2009; 58: 1207.
- Fraser IS, Critchley HO, Munro MG et al. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009; 4 (2): 179–89.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 2: 24–42. / *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii*. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 2: 24–42.

- beskoi assotsiatsii. Ros. zburn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 2: 24–42. [in Russian]
19. Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017; 8 (2): 51–8. DOI: 10.4291/wjg.v8.i2.51
 20. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 235–40.
 21. Fargion S, Porzio M, Fracanzani A. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (37): 13306–324. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13306
 22. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol* 2015; 63 (2): 470–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.045
 23. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2012; 33 (10): 1190–200.
 24. Pacifico L, Chiesa C, Anania C et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (27): 9055–907.
 25. Малявская С.И., Лебедев А.В. Метаболический портрет детей с ожирением. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2011; 60 (6): 73–8. / Maliavskaia S.I., Lebedev A.V. Metabolicheskie portret detei s ozhireniem. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 2011; 60 (6): 73–8. [in Russian]
 26. Calori G, Lattuada G, Ragona F et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011; 54 (1): 145–52.
 27. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2 (6): 335–48.
 28. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. *Вестн. РГМУ*. 2008; 6: 5–10. / Roitberg G.E., Sharkhun O.O., Platonova O.E., Usbakova T.I. Nealkogol'naiia zhirovaia bolezni' pecheni kak faktor riska ateroskleroza. *Vestn. RGMU*. 2008; 6: 5–10. [in Russian]
 29. Платонова О.Е. Риск развития атеросклероза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени при инсулинорезистентности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. / Platonova O.E. Risk razvitiia ateroskleroza u patientsov s nealkogol'noi zhirovoi bolezni'iu pecheni pri insulinorezistentnosti. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.*, 2009. [in Russian]
 30. Basar O, Akbal E, Köklü S et al. Increased H-FABP concentrations in nonalcoholic fatty liver disease. Possible marker for subclinical myocardial damage and subclinical atherosclerosis. *Herz* 2013; 38 (4): 417–22. DOI: 10.1007/s00059-012-3714-x
 31. Pais R, Giral P, Kban JF et al. LIDO Study group, Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *J Hepatol* 2016; 65 (1): 95–102. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.023
 32. Kim HC, Kim DJ, Hub KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 204 (2): 521–5.
 33. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55 (6): 2005–23. DOI: 10.1002/hep.25762
 34. Дауреханов А.М., Шонбаева А.К., Сагиндыков Н.Н. Влияние рака, цирроза печени и хронического вирусного гепатита на развитие атеросклероза. *Medicine (Almaty)*. 2017; 2: 24–9. / Dau-rekhanov A.M., Shonbaeva A.K., Sagindykov N.N. Vlianie raka, tsirroza pecheni i khronicheskogo virusnogo gepatita na razvitie ateroskleroza. *Medicine (Almaty)*. 2017; 2: 24–9. [in Russian]
 35. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Попов К.В. и др. Гендерные особенности неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с метаболическим синдромом. *Атеросклероз*. 2016; 2: 25–30. / Krivosheev A.B., Kuimov A.D., Popov K.V. i dr. Gendernye osobennosti nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni v sochetanii s metabolicheskim sindromom. *Ateroskleroz*. 2016; 2: 25–30. [in Russian]
 36. Драпкина О.М. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12: 424–9. / Drapkina O.M. Kontinuum nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni: ot steatoza do serdechno-sosudistogo riska. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2016; 12: 424–9. [in Russian]
 37. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012; 35: 2359–64.
 38. Ramilli S, Pretolani S, Muscari A et al. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (38): 4770–4.
 39. Luo J, Xu L, Li J, Zhao S. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27 (3): 193–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000254
 40. Li N, Zhang GW, Zhang JR et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25 (2): 218–23. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.10.002
 41. Pugh TJ, Kelly MA, Gowinsankar S et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med* 2014; 16 (8): 601–8. DOI: 10.1038/gim.2013.204
 42. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473–80.
 43. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008; 47: 51–8.
 44. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 757–62.
 45. Bonapace S, Perseghin G, Molon G et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 389–95.
 46. Targher G, Valbusa F, Bonapace S et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2013; 8: e57183.
 47. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 332–6.
 48. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (10): 1579–84.
 49. Wong VW, Wong GL, Yip GW et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011; 60: 1721–7.
 50. Dunn W, Xu R, Wingard DL et al. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2263–71.
 51. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49: 608–12.
 52. Li J, Ma W, Wang S. Slower gastric emptying in high-fat diet induced obese rats is associated with attenuated plasma ghrelin and elevated plasma leptin and cholecystokinin concentrations. *Regul Pept* 2011; 171: 53–7.
 53. Bendtsen NT, Chabanova E, Thomsen HS et al. Effect of trans fatty acid intake on abdominal and liver fat deposition and blood lipids: a randomized trial in overweight postmenopausal women. *Nutr Diabetes* 2011; 1 (1): e4. DOI: 10.1038/ntd.2010.4

54. Ross AB, Taylor CL, Yaktine A et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
55. Лазебник ЛБ, Звенигородская ЛА, Егорова ЕГ. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности: сходство и различия; дифференцированный подход к терапии. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2009; 4: 4–11. / Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA, Egorova EG. i dr. Nealkogol'naiia zhirovaia bolezni' pecheni pri dislipidemii i insulinorezistentnosti: skhodstvo i razlichii; differentsirovannyi podkhd k terapii. *Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2009; 4: 4–11. [in Russian]
56. Тутельян ВА, Вялков АИ, Разумов АН. и др. *Научные основы здорового питания*. М.: Панорама, 2010. / Tutel'ian VA, Vialkov AI, Razumov AN. i dr. *Nauchnye osnovy zdorovogo pitaniia*. М.: Panorama, 2010. [in Russian]
57. *Кардиоваскулярная профилактика. Национальные клинические рекомендации*. М., 2009. / *Kardiovaskuliarnaia profilaktika. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii*. М., 2009. [in Russian]
58. Чеснокова ЛВ, Петров ИМ, Трошина ИА. и др. Влияние снижения массы тела на течение неалкогольной жировой болезни печени: результаты 6-месячного проспективного наблюдения. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25 (1): 66–73. / Chesnokova LV, Petrov IM, Troshina IA. i dr. Vliianie snizheniia massy tela na techenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni: rezul'taty 6-mesiachnogo prospektivnogo nabliudeniia. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015; 25 (1): 66–73. [in Russian]
59. Чеснокова ЛВ, Петров ИМ, Трошина ИА, Медведева ИВ. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Клин. медицина*. 2013; 12 (91): 34–8. / Chesnokova LV, Petrov IM, Troshina IA, Medvedeva IV. Soderzhanie provospalitel'nykh tsi-tokinov v zavisimosti ot stadii fibroza u bol'nykh s metabolicheskim sindromom i nealkogol'noi zhirovoi bolezni'iu pecheni. *Klin. meditsina*. 2013; 12 (91): 34–8. [in Russian]

Сведения об авторе

Еганян Рузанна Азатовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины». E-mail: eganyan@km.ru

— * —