

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1991>

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ

К.Ю. Антюх

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

УДК 616.36-003.826-06:616.1-037

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. К.Ю. Антюх. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярные риски. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1991–1999.

Неалкогольная жировая болезнь печени – это многофакторное заболевание со сложным механизмом развития, которое ассоциировано с нарушениями обмена веществ, функции различных органов и систем, а также с возникновением ряда заболеваний, в частности, атеросклероза. По данным научных исследований, проведенных в последние годы, неалкогольная жировая болезнь печени является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и может выступать самостоятельным фактором риска развития болезней

системы кровообращения, независимо от наличия сахарного диабета, дислипидемии или ожирения. Цель настоящей работы – провести анализ опубликованных научно-исследовательских данных по эпидемиологии, этиопатогенезу, диагностике и особенностям клинического течения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с болезнями системы кровообращения; охарактеризовать современное состояние проблемы, определить направление проведения дальнейших исследований.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CARDIOVASCULAR RISKS

K. Antyukh

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, cardiovascular risk.

FOR REFERENCES. K. Antyukh. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1991–1999.

Non-alcoholic fatty liver disease is a multifactorial disease with a complicated mechanism development, which is associated with metabolic disorders, the functions of various organs and systems, as well as the occurrence of a number of diseases, in particular atherosclerosis. According to research conducted in recent years, non-alcoholic fatty liver disease is a predictor of adverse cardiovascular events and can act as an independent risk factor

for the development of diseases of the circulatory system, regardless of the presence of diabetes mellitus, dyslipidemia or obesity. The purpose of this work is to analyze the published research data on the epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis and features of the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diseases of the circulatory system as well as to characterize the current state of the problem and to determine the direction for further research.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой прогрессирующее заболевание, для которого характерна значительная вариабельность гистологических изменений в печени: от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ),

фиброза, цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦР). Для НАЖБП характерна ассоциация с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД), метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их осложнениями, хронической болезнью почек. Данные коморбидные состояния оказывают влияние на естествен-

ное течение друг друга и ведут к синдрому взаимного отягощения. Однако является ли НАЖБП независимым предиктором атеросклероза и ССЗ не до конца ясно.

Цель настоящей работы – провести анализ опубликованных научно-исследовательских данных по эпидемиологии, этиопатогенезу, диагностике и особенностям клинического течения НАЖБП у пациентов с болезнями системы кровообращения (БСК); охарактеризовать современное состояние проблемы, определить направление проведения дальнейших исследований.

Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему

НАЖБП – этиологически неоднородное заболевание, объединенное общим патоморфологическим феноменом: избыточным накоплением нейтрального жира – триглицеридов и свободных жирных кислот как внутри гепатоцитов, так и внеклеточно с прогрессирующим асептическим воспалением и последующим фиброзом [16].

Выделяют две основные морфологические формы НАЖБП:

1) простой (изолированный) стеатоз – доброкачественное состояние, при котором наблюдается накопление липидов в клетках печени, отсутствует воспаление, нет прогрессирования патологического процесса в печени. Согласно последним данным, стеатоз – самостоятельный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений;

2) НАСГ – более агрессивная форма НАЖБП, который, помимо стеатоза, характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом с риском прогрессирования в ЦП и формированием в исходе ГЦР [1].

Хотя номенклатура «неалкогольная жировая болезнь печени» широко используется, всегда считалось, что термин «неалкогольный» не точно отражает этиологию заболевания, а термин «жировая» в названии заболевания считается некоторыми авторами стигматизирующим. В настоящее время установлено, что существуют перекрестные биологические процессы, которые могут способствовать развитию как НАЖБП, так и заболеваний печени, связанных с избыточным употреблением алкоголя (АБП). Eslam et al. в 2020 году [14, 15] было предложено использовать термин «связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени» (МАСБП). А в 2023 году было разработано консенсусное заявление Delphi

по изменению номенклатуры «неалкогольной жировой болезни печени» на термин «связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени», который объединяет пациентов с жировой болезнью печени независимо от количества и характера потребления алкоголя [13]. Критерии постановки диагноза основаны на наличии доказанного стеатоза печени и хотя бы одного из пяти кардиометаболических факторов риска:

1. Индекс массы тела ≥ 25 кг/м² или окружность талии > 94 см (М), > 80 см (Ж) с поправкой на этническую принадлежность;

2. Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л [100 мг/дл] или уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки $\geq 7,8$ ммоль/л [≥ 140 мг/дл] или HbA1c $\geq 5,7\%$ [39 ммоль/л] или установленный СД 2 типа или свидетельство о медикаментозном лечении СД 2 типа;

3. Артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст. или антигипертензивное лечение в анамнезе;

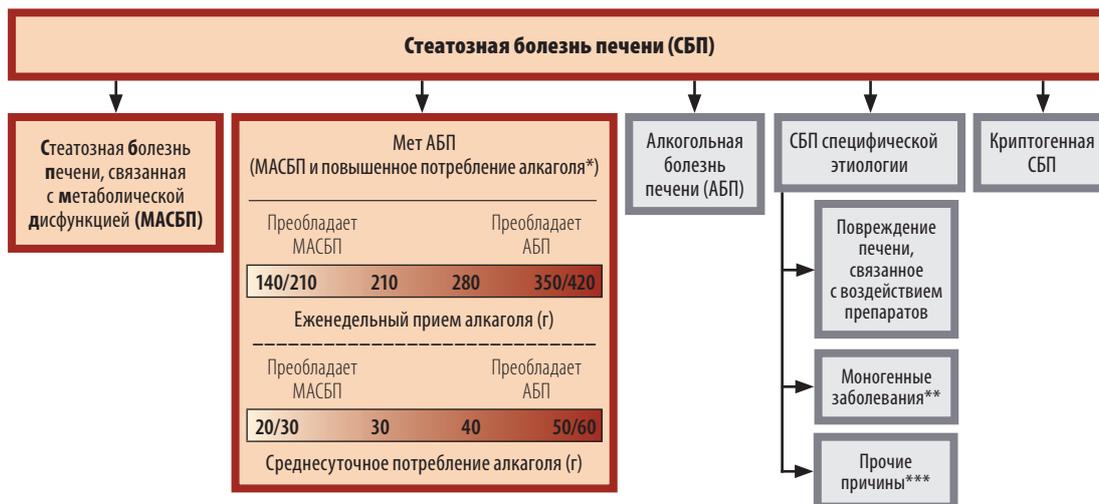
4. Триглицериды в плазме крови $\geq 1,70$ ммоль/л [150 мг/дл] или лечение, снижающее уровень триглицеридов, в анамнезе;

5. Холестерин липопротеинов высокой плотности в плазме крови $\leq 1,0$ ммоль/л [40 мг/дл] (М) и $\leq 1,3$ ммоль/л [50 мг/дл] (Ж) или лечение, снижающее уровень липидов, в анамнезе.

Для стеатоза различной этиологии предложено использовать общий термин «стеатозная болезнь печени» (СБП), вместо «неалкогольный стеатогепатит» – «стеатогепатит, связанный с метаболической дисфункцией» (МАСГ). Лица, у которых отсутствуют явные кардиометаболические критерии и неизвестна причина стеатоза, имеют криптогенную СБП. Отдельно выделяют алкогольную болезнь печени (АБП). Кроме того, эксперты предложили использовать аббревиатуру МетАБП для обозначения пациентов с МАСБП, которые употребляют большое количество алкоголя (140–350 г в неделю для женщин и 210–420 г в неделю для мужчин; 20–50 г в день для женщин, 30–60 г в день для мужчин). Среди пациентов с МетАБП следует выделять людей с преобладающей МАСБП или преобладающей АБП.

Классификация стеатозной болезни печени представлена на рисунке 1.

Наличие эпидемиологической и патогенетической связи между НАЖБП, метаболической дисфункцией и инсулинорезистентностью легло в основу представления о том, что диагноз стеатозной болезни печени должен основываться на утвердительных, а не исключающих критериях, таких как отсутствие злоупотребления алкоголем. Диагностические критерии были выбраны



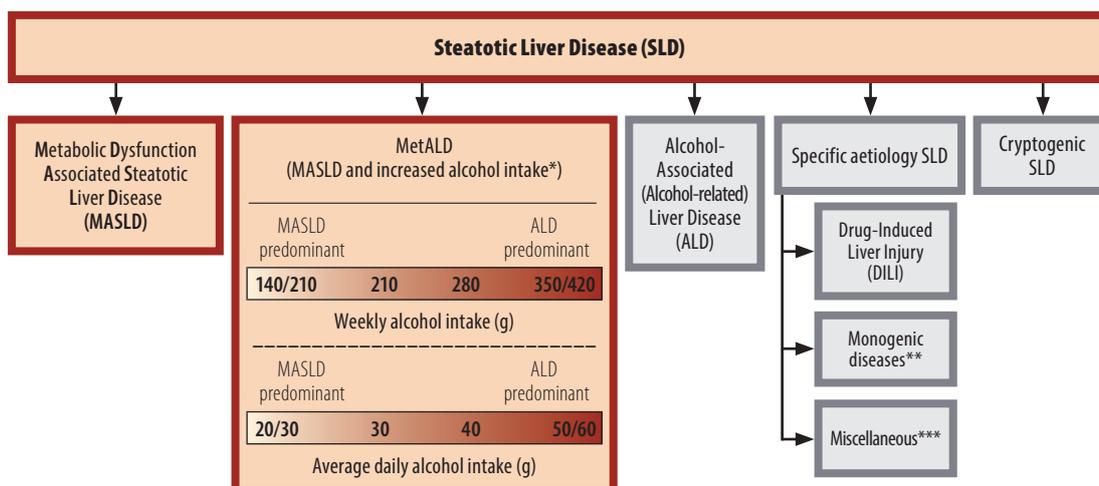
* Еженедельное потребление: 140–350 г для женщин, 210–420 г для мужчин (в среднем в день 20–50 г для женщин, 30–60 г для мужчин)

** например, дефицит лизосомальной кислой липазы, болезнь Вильсона, гипобеталипопротеинемия, врожденные нарушения метаболизма

*** например, вирус гепатита С, недостаточность питания, целиакия

Адаптировано по Rinella Mary E., Lazarus Jeffrey V., Ratzliff Vlad, Francque Sven M., Sanyal Arun J., Kanwal, Fasiha Romero et al. on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. DOI: 0.1097/HEP.0000000000000520 [13].

Рисунок 1.
Классификация
стеатозной
болезни печени



* Weekly intake 140–350g female, 210–420 g male (average daily 20–50 g female, 30–60 g male)

** e.g., Lysosomal Acid Lipase Deficiency, Wilson disease, hypobetalipoproteinemia, inborn errors of metabolism

*** e.g., Hepatitis C virus (HCV), malnutrition, celiac disease

Adapted from Rinella Mary E., Lazarus Jeffrey V., Ratzliff Vlad, Francque Sven M., Sanyal Arun J., Kanwal, Fasiha Romero et al. on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. DOI: 0.1097/HEP.0000000000000520 [13].

Figure 1.
Steatotic Liver Disease
sub-classification

таким образом, чтобы они соответствовали кардиометаболическим факторам риска, которые связаны с резистентностью к инсулину и уже хорошо известны в контексте влияния на сердечно-сосудистые риски [13] (рисунок 2).

Консенсусное заявление вызвало дискуссию среди врачей специалистов, многие из которых считают, что предложенные изменения приведут к путанице, в особенности на уровне первичного звена здравоохранения. Некоторые клиницисты опасаются,

что изменения номенклатуры повлияют на взаимодействие между врачом и пациентом.

Эпидемиология

НАЖБП представляет собой хроническое заболевание печени метаболического генеза. В настоящий момент распространенность НАЖБП носит характер пандемии, коррелируя с частотой встречаемости ожирения среди населения. Данное заболевание реги-

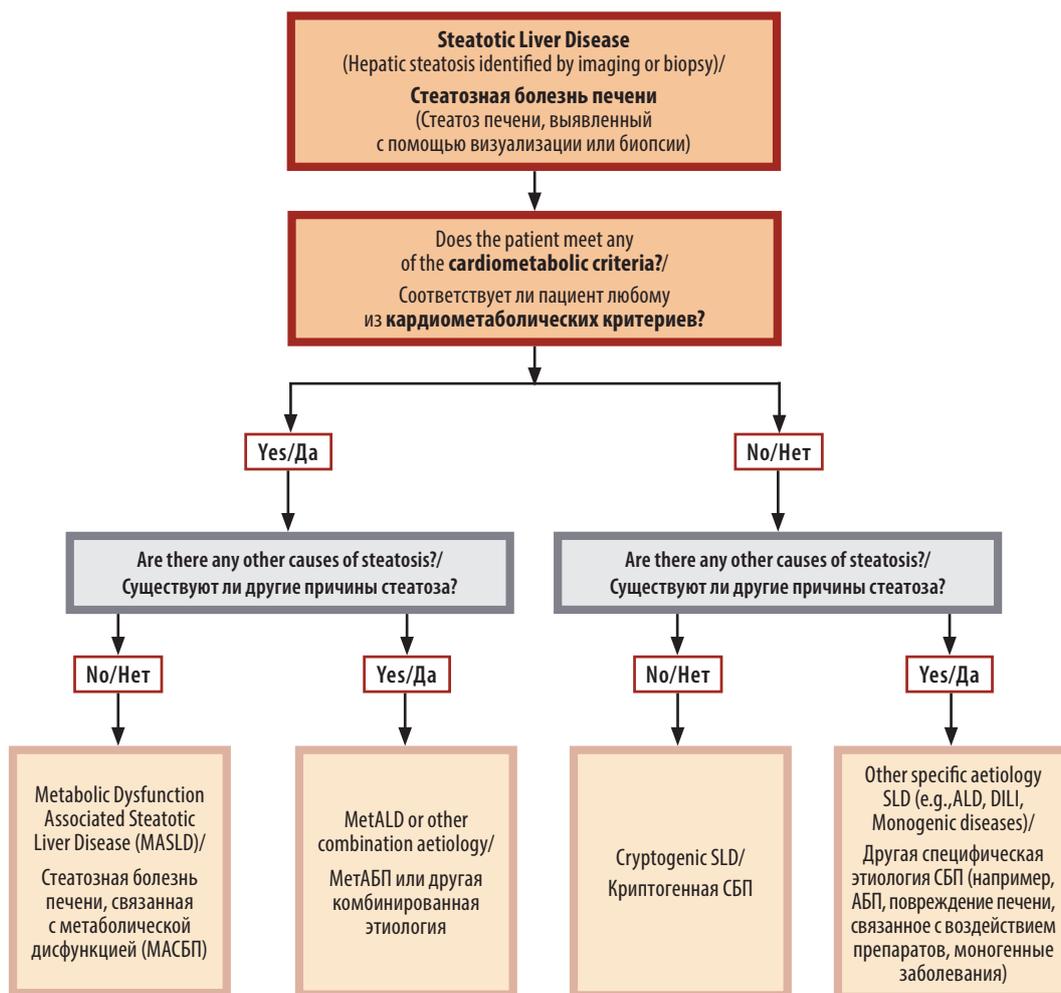


Рисунок 2.
Диагностические
критерии МАСБП

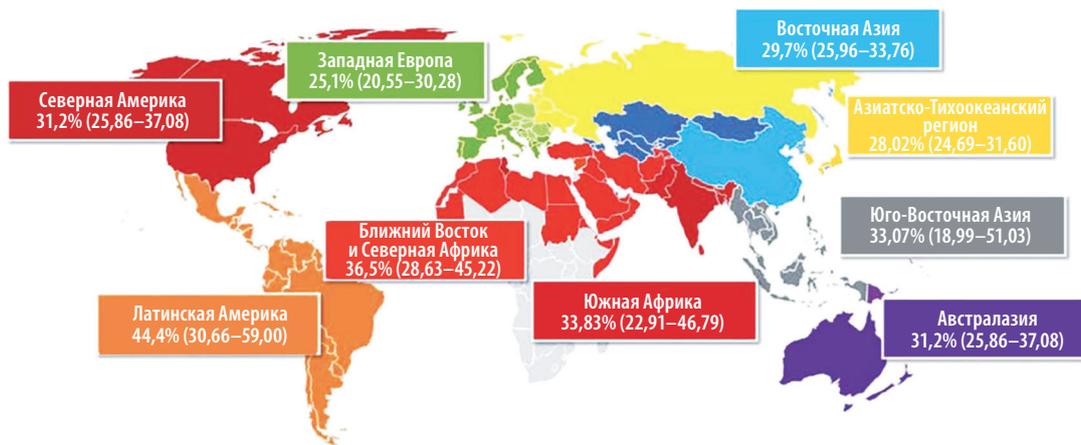
Figure 2.
MASLD diagnostic criteria

Адаптировано по Rinella Mary E., Lazarus Jeffrey V., Ratziu Vlad; Francque Sven M., Sanyal Arun J., Kanwal, Fasiha Romero et al. on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. DOI: 0.1097/HEP.0000000000000520 [13].

Adapted from Rinella Mary E., Lazarus Jeffrey V., Ratziu Vlad; Francque Sven M., Sanyal Arun J., Kanwal, Fasiha Romero et al. on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. DOI: 0.1097/HEP.0000000000000520 [13].

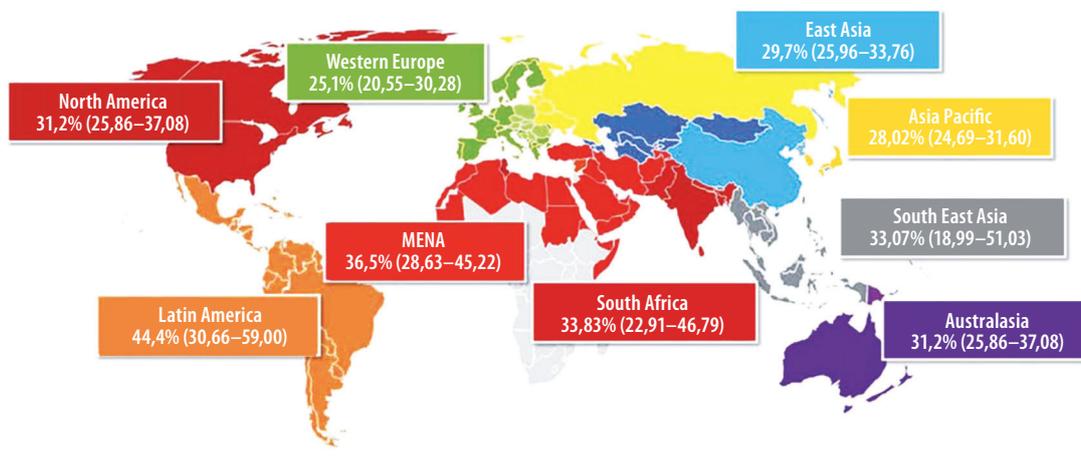
стрируется как у взрослых, так и у детей и не имеет существенных гендерных различий [9]. Согласно данным метаанализа Z. Younossi et al. (2016) [2], включающим более 8 млн человек из 22 стран, глобальная распространенность НАЖБП в мире составила 25,24 % (95 % доверительный интервал – ДИ 22,10– 28,65), при чем самые высокие показатели распространенности наблюдались на Ближнем Востоке и в Южной Америке. Более поздний метаанализ M. Le et al. (2021 г.), обобщивший результаты 245 исследований (более 5 млн человек), продемонстрировал, что общая мировая распространенность НАЖБП составляет 29,8 % (95 % ДИ 28,6 – 31,1) [10]. Последняя метааналитическая работа Z. Younossi et al. (2023 г.) показала, что глобальная распространенность НАЖБП преодолела 30 % рубеж и составляет 32,16 % (95 % ДИ 18,40–50,14) (Рис. 3) [11]. Метаанализ Wu Y et al. (2020) показал, что

общая распространенность НАЖБП в Китае составляет 29,88 %; при наличии у участников исследования СД 2 типа (51,83% против 30,76%) и ожирения (66,21% у людей с нарушением жирового обмена против 11,72% с нормальной массой тела) частота выявления НАЖБП увеличивалась [8]. В России, согласно многоцентровому эпидемиологическому исследованию DIREG2 (регистр заболевания НАЖБП), у пациентов первично или повторно обратившихся в амбулаторные лечебно-профилактические учреждения вне зависимости от причины обращения, распространенность НАЖБП составила 37,3 % [1]. В 2014 году в сравнении с данными 2007 года был продемонстрирован рост распространённости НАЖБП с 27,0 % до 37,3 % [3]. Younossi ZM, et al. (2011), изучая распространенность НАЖБП в период с 1988 по 2008 гг., продемонстрировали ее двукратное увеличение – с 5,5 % в 1988–1994 гг. до 11,0 % в 2005–2008 гг. [4, 5].



Адаптировано по 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 [11].

Рисунок 3.
Распространенность
НАЖБП в мире



Adapted from 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 [11].

Figure 3.
Prevalence of NAFLD
in the world

Аналогичные данные были представлены в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), где стеатоз печени определялся с помощью расчетного индекса Fatty Liver Index (FLI ≥ 30 (US), а его распространенность составила 18 % в 1988–1991 гг. и 31 % в 2011–2012 гг. [3].

Растущая распространенность, отсутствие эпидемиологических данных о НАЖБП в Республике Беларусь, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения эпидемиологии и патогенетических механизмов развития НАЖБП у пациентов с БСК.

Патогенетические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени: «теория двух ударов»

О НАЖБП говорят, когда количество гепатоцитов, содержащих липиды, обнаруженное с помощью методов визуализации

или гистологии, превышает 5 % от их общей массы при отсутствии других известных этиологических причин, таких как алкоголь, вирусный гепатит, наследственные заболевания печени или длительное использование цитостатических препаратов [1, 7].

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах, что служит следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул. В 1998 году для описания патогенеза НАЖБП была предложена теория «двух ударов или толчков» [6]. Было высказано предположение, что «первый удар» характеризуется накоплением свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов в гепатоцитах, увеличением количества липидов в печени и развитием стеатоза.

СЖК образуются в печени тремя различными путями:

1) высвобождение СЖК в кровотоки из жировой ткани путем липолиза триглицери-

дов с последующим метаболизмом в печени (примерно 60%, адипоциты являются местом повышенного высвобождения СЖК);

2) пищевые источники: образование СЖК в гепатоцитах из жиров и углеводов пищевых продуктов (около 14%);

3) липогенез de novo в печени (около 26%, конверсия углеводов в жиры в печени) [1].

Впоследствии для прогрессирования НАСГ и развития фиброза требуется «второй удар», в результате чего возникает оксидативный стресс, стимуляция продукции провоспалительных цитокинов, митохондриальная дисфункция из-за повреждения митохондрий продуктами β -пероксисомного окисления жирных кислот.

В настоящее время все чаще обсуждается гипотеза «множественного или мультифакторного патогенеза», включающая различные процессы, такие как инсулинорезистентность (ИР), липотоксичность, оксидативный стресс, активация воспалительного каскада, дисбаланс цитокинов и адипокинов, липидные нарушения, активация врождённого иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [7].

Инсулинорезистентность и липотоксичность

Перегруженные жиром ткани (печень, мышцы, белая жировая ткань) снижают или теряют чувствительность к регулирующему воздействию инсулина, в результате чего формируется периферическая ИР, сопровождающаяся гипергликемией и/или гиперинсулинемией [17]. ИР приводит к усилению липолиза резистентной к инсулину жировой (висцеральной) ткани с высвобождением повышенного количества СЖК в кровотоке, в то время как в печени снижается скорость их окисления. СЖК связываются с альбумином и доставляются в печень. Поглощение гепатоцитами СЖК опосредуется белком СЖК (FABP-1, fatty acid binding protein-1) и транслоказами СЖК (FAT/CD36, fatty acid translocase/CD36), уровень которых у пациентов с нарушением жирового обмена и НАЖБП повышен, в меньшей степени – пассивной диффузией [19]. Увеличение поступления СЖК и снижение скорости их окисления повышает синтез триглицеридов и их дальнейшую аккумуляцию в печени, что приводит к стеатозу. В результате развития ИР и гипергликемии, а также инфильтрации гепатоцитов триглицеридами при НАЖБП происходит снижение поглощения глюкозы гепатоцитами, адипоцитами и мышечной тканью, замедление синтеза гликогена

в печени, ингибирование сигналов инсулина на уровне инсулинового рецептора, активация гликолиза, липолиза и глюконеогенеза. Увеличение циркуляции и окисления СЖК вызывает повреждение тканей, в том числе гепатоцитов (липотоксичность) [18]. Кроме того, в гепатоцитах пациентов с НАЖБП усиливается липогенез de novo из глюкозы и фруктозы [20]. «Первый удар», характеризующийся накоплением липидов в печени, вызванным резистентностью к инсулину, многие ученые по-прежнему считают первым и основным звеном в патогенезе НАЖБП.

Оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, перекисное окисление липидов и воспаление

СЖК при НАЖБП являются основным источником для синтеза триглицеридов. Повышенное поступление СЖК в печень приводит к усилению секреции холестерина липопротеинов очень низкой плотности, возрастанию роли β -пероксисомного и ω -микросомального окисления, которое протекает с участием цитохрома P-450 (CYP2E1, CYP4A), что ведет к снижению роли митохондриального окисления и появлению дефицита аденозинтрифосфата [17]. Как известно, β -окисление в здоровой печени происходит в митохондриях, но в условиях НАЖБП концентрация СЖК становится стабильно высокой, что приводит к митохондриальной дисфункции из-за повреждения митохондрий и развитию феномена липотоксичности, которому принадлежит важнейшая роль в трансформации жировой инфильтрации печени в НАСГ. Поврежденные митохондрии обладают способностью усиленно окислять СЖК, что ведет к оксидативному стрессу из-за преобладания активных форм кислорода над антиоксидантами, увеличению продукции активных форм кислорода и запуску перекисного окисления липидов, активации цитокинов, формированию воспаления. Цитокины являются ключевым звеном в прогрессировании стеатозной болезни печени. Повышение продукции провоспалительных цитокинов и других факторов воспаления влечет за собой повреждение гепатоцитов и стимуляцию фиброгенеза. Модуляторами клеточного ответа гепатоцитов на липотоксичность могут служить микрофлора кишечника, различные хемокины, цитокины, адипоцитокины, свободный холестерин и мочевая кислота [19]. Все чаще выносятся на обсуждение вопрос влияния на развитие НАЖБП генетических факторов и дисбиоза кишечника.

Неалкогольная жировая болезнь печени как самостоятельный фактор кардиоваскулярного риска

Большинство пациентов с НАЖБП имеют кардиометаболические факторы риска [5]. Дисфункциональная висцеральная жировая ткань, повышенное накопление эктопического жира в печени и других органах (перикард, поджелудочная железа, скелетные мышцы) тесно связаны с неблагоприятными кардиометаболическими исходами [12]. НАЖБП связана с широким спектром сердечно-сосудистых осложнений, включая раннее развитие атеросклероза [22], фибрилляции предсердий [23, 24], диастолической дисфункции левого желудочка [25], нарушений проводимости [26] и аортального стеноза [27].

Наличие у пациента НАЖБП ассоциировано с повышенной распространенностью традиционных факторов кардиоваскулярного риска (ожирение, СД, инсулинорезистентность), однако в последнее время все чаще появляются доказательства независимого влияния НАЖБП на суммарный кардиоваскулярный риск [21].

НАЖБП может предшествовать и способствовать развитию некоторых ССЗ. По данным Donati G. et al. (2004) [30] установлено, что НАЖБП гораздо чаще встречается у лиц с ожирением и артериальной гипертензией (АГ) (30,9 % по сравнению с лицами с нормальным артериальным давлением (12,7%). Кроме того, НАЖБП сама по себе может быть фактором риска при АГ [29]. Так в исследовании Ma J et al. (2017) пациенты с исходной АГ имели более высокие шансы возникновения жировой дистрофии печени по сравнению с пациентами без синдрома повышения артериального давления (отношение шансов 3,34 [95 % ДИ, 2,04–5,49]; $p < 0,03$). Увеличение содержания липидов в печени на одно стандартное отклонение было связано с увеличением шансов возникновения АГ (отношение шансов 1,42 [95% ДИ, 1,15–1,76]; $P = 0,001$) [32]. Связь между НАЖБП и АГ была установлена в отсутствие полного спектра метаболического синдрома и ожирения, подразумевая независимые отношения. Однако, несмотря на приведенные выше данные, АГ менее тесно связана с развитием НАЖБП по сравнению с дислипидемией и ожирением [28]. Будущие исследования должны будут выяснить, является ли НАЖБП патогенным фактором АГ и могут ли изменения статуса НАЖБП с течением времени изменить риск возникновения АГ. Среди механизмов, которые могут лежать в основе взаимосвязи НАЖБП и АГ, согласно дан-

ными Zhao YC, et al. (2019), упоминаются системное воспаление, оксидативный стресс, инсулинорезистентность, влияние НАЖБП на тонус сосудов, нарушение состава и разнообразия кишечной микробиоты, генетические и эпигенетические факторы [31].

Самостоятельное значение НАЖБП в развитии сердечно-сосудистых осложнений подтверждено Giovanni Targher et al. (2007). В исследовании приняло участие 2103 пациентов с СД 2 типа, у которых при наличии НАЖБП отмечалась большая частота несмертельной ишемической болезни сердца (ИБС) (инфаркта миокарда или реваскуляризации) и сердечно-сосудистых смертей, увеличение риска отмечалось после коррекции по многочисленным метаболическим факторам (ОР 1,96, 95% ДИ 1,4–2,7; $p < 0,001$) [33].

Исследование Toufik Mahfood Haddad et al. (2017), в котором приняли участие 25 837 пациентов с НАЖБП, продемонстрировало значительно более высокий риск клинического развития ССЗ в группе пациентов с НАЖБП (ОР: 1,77; 95% ДИ: 1,26–2,48, $p < 0,001$) и более чем двукратное повышение риска ИБС (ОР 2,26; 95% ДИ 1,04–4,92) и, как следствие, сердечно-сосудистой смертности в группе лиц с НАЖБП (ОР 1,46, 95% ДИ 1,31–1,64) [228], при этом повышение кардиоваскулярных рисков не зависело от наличия АГ и дислипидемии [34].

Метаанализ 16 наблюдательных и ретроспективных исследований с участием 34 043 взрослых (36,3 % с НАЖБП) показал, что прогноз жизни пациентов с НАЖБП определяется сердечно-сосудистыми событиями в большей степени, чем печеночными осложнениями. Пациенты с НАЖБП имели более высокий риск фатальных и/или нефатальных сердечно-сосудистых событий, чем пациенты без НАЖБП (ОР 1,64, 95% ДИ 1,26–2,13), при этом у пациентов с более «тяжелой» НАЖБП развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий регистрировалось чаще (ОР 2,58; 95% ДИ 1,78–3,75).

Заключение

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой самое частое хроническое поражение печени, ассоциированное с увеличением кардиоваскулярного риска. Наличие неалкогольной жировой болезни печени у пациента с болезнями системы кровообращения требует мультидисциплинарного подхода к профилактике, диагностике и лечению с целью снижения печеночных и сердечно-сосудистых рисков.

Учитывая высокую распространенность неалкогольной жировой болезни печени, ее связь со многими коморбидными состояниями, взгляды на терминологию заболевания, а также отсутствие эпидемиологических данных о стеатозной болезни печени в Республике Беларусь, изучение неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных с ней состояний нуждается в продолжении.

REFERENCES

- Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Breder V.V., Geyvandova N.I., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva Kh.B., Komshilova K.A., Korochanskaya N.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Nadinskaia M.Yu., Nikitin I.G., Pogosova N.V., Tarzimanova A.I., Shamkhalova M.Sh. Nacionalnyj konsensus dlya vrachej po vedeniyu vzroslykh pacientov s nealkogolnoj zhirovoy bolezn'yu pecheni i ee osnovnymi komorbidnymi sostoyaniyami [The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities]. *Ter Arkhiv*, 2022, vol. 94, no. 2, pp. 216–253. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363. (in Russian).
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*. 2016, vol. 64, no. 1, pp. 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogolnoj zhirovoy boleznii pecheni v rossii (rezultaty otkrytogo mnogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya-nablyudeniya DIREG L 01903) [Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903)]. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 32–38. (in Russian).
- Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Maksimov S.A., Karamnova N.S., Sopenko A.G., Filichkina E.M., Viktorova I.A., Prishchepa N.N., Redko A.N., Yakushin S.S., Drapkina O.M. Rasprostranennost nealkogolnoj zhirovoy boleznii pecheni sredi naseleniya trudospobnogo vozrasta: assotsiatsii s socialno-demograficheskimi pokazatelyami i povedencheskimi faktorami riska (DANNYE ESSE-RF-2) [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022, vol. 21, no 9, pp. 40–49. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3356 (in Russian).
- Younossi Z.M., Stepanova M., Afendy M., et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, vol. 9, no. 6, pp. 524–530. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.020.
- Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*, 1998, vol. 114, pp. 842–845. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2.
- Xian Y.X., Weng J.P., Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J*. 2020, vol. 134, pp. 8 doi: 10.1097/CM9.0000000000001263.
- Wu Y., Zheng Q., Zou B., Yeo Y.H., Li X., Li J., et al. The epidemiology of NAFLD in Mainland China with analysis by adjusted gross regional domestic product: a meta-analysis. *Hepatology*, 2020, vol. 12, pp. 259–269. doi: 10.1007/s12072-020-10023-3.
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*, 2023, vol. 25, no. 5, pp. 313–319. doi: 10.26442/20751753.2023.5.202155.
- Le M.H., Yeo Y.H., Li X., et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, vol. 20, no. 12, pp. 2809–2817. doi: 10.1097/HCG.000000000000244.
- Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*, 2023, vol. 77, no. 4, pp. 1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- Kotovskaya Yu.V. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks: A review. *Consilium Medicum*, 2023, vol. 25, no. 4, pp. 253–258. doi: 10.26442/20751753.2023.4.202275.
- Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., Romero D., et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
- Eslam M., Sanyal A.J., George J., Sanyal A., Neuschwander-Tetri B., Tiribelli C., et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020, vol. 158, pp. 1999–2014. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- Eslam M., Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020, vol. 7, pp. 202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Pakhomova I.G., Knorring G.Yu. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn' pecheni i serdechno-sosudistaya patologiya: osobennosti vedeniya pacienta na klinicheskom primere [Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: features of patient management on a clinical example]. *Experimental Clin Gastroenterology*, 2022, no. 9(205), pp. 290–297. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297. (in Russian).
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Maev I.V., Breder V.V., Geyvandova N.I., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva Kh.B., Komshilova K.A., Korochanskaya N.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Nadinskaia M.Yu., Nikitin I.G., Pogosova N.V., Tarzimanova A.I., Shamkhalova M.Sh. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni, Rossijskoj gastroenterologicheskoy assotsiatsii, Rossijskoj assotsiatsii endokrinologov, Rossijskoj assotsiatsii gerontologov i geriatrov i Nacionalnogo obshchestva profilakticheskoy kardiologii po diagnostike i lecheniyu nealkogolnoj zhirovoy boleznii pecheni [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]. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*, 2022, vol. 32, no 4, pp. 104–140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140. (in Russian).
- Pavlov Ch.S., Kuznetsova E.A., Arslanyan M.G., Semestaya M.Ch., Glushenkov D.V., Nikolenko V.N. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni: sovremennye koncepcii etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya [Non-alcoholic fatty liver disease: modern concepts of etiology, pathogenesis]. *Med Vestn Severnogo Kavkaza*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. 230–234. doi: 10.14300/mnnc.2017.1206.
- Drapkina O.M., Yafarova A.A. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni i serdechno-sosudistyj risk: sostoyanie problemy [Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: Scientific Problem State]. *Rat Pharmacother Cardiology*, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 645–650. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650. (in Russian).
- Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2014, vol. 146, pp. 726–35. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.049.
- Younossi Z. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016, vol. 64, pp. 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.

Источник финансирования: Исследование проводится в рамках задания НИОК(Т)Р «Распространенность и факторы, ассоциированные с нарушениями костно-мышечного статуса, у пациентов молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени в российской и белорусской популяциях» совместно с ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. № гос. регистрации 20221914 от 27.12.2022.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

22. Zhou Y.Y., Zhou X.D., Wu S.J., Fan D.H., Van Poucke S., Chen Y.P., Fu S.W., Zheng M.H. Non-alcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*, 2018, vol. 2, pp. 376–392. doi: 10.1002/hep4.115.
23. Mantovani A., Dauriz M., Sandri D., Bonapace S., Zoppini G., Tilg H., Byrne C.D., Targher G. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis. *Liver Int*, 2019, vol. 39, pp. 758–769. doi: 10.1111/liv.14044.
24. Cai X., Zheng S., Liu Y., Zhang Y., Lu J., Huang Y. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation. *Liver Int*, 2020, vol. 40, pp. 1594–1600. doi: 10.1111/liv.14461.
25. Wijarnpreecha K., Lou S., Panjawatanan P., Cheungpasitporn W., Pungpapong S., Lukens F.J., Ungprasert P. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*, 2018, vol. 50, pp. 1166–1175. doi: 10.1016/j.dld.2018.09.004.
26. Cheungpasitporn W., Ungprasert P. Association between cardiac conduction defect and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*, 2020, vol. 33, pp. 661–666. doi: 10.20524/aog.2020.0535.
27. Di Minno M.N., Di Minno A., Ambrosino P., Songia P., Tremoli E., Poggio P. Aortic valve sclerosis as a marker of atherosclerosis: novel insights from hepatic steatosis. *Int J Cardiol*, 2016, vol. 217, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.162.
28. Muzurović E., Peng C.C., Belanger M.J., Sanoudou D., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: a Review of Shared Cardiometabolic Risk Factors. *Hypertension*, 2022, vol. 79, no 7, pp. 1319–1326. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17982.
29. 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, vol. 30, pp. 979–985. doi: 10.1097/MEG.0000000000001919.
30. Donati G., Stagni B., Piscaglia F., Venturoli N., Morselli-Labate A.M., Rasciti L., Bolondi L. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut*, 2004, vol. 53, no 7, pp. 1020–3. doi: 10.1136/gut.2003.027086.
31. 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, vol. 75, no 2, pp. 275–284. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419.
32. Ma J., Hwang S.J., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Chung R.T., Benjamin E.J., Levy D., Fox C.S., Long M.T. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*, 2017, vol. 66, pp. 390–397. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.022.
33. Targher G., Bertolini L., Rodella S., Tessari R., Zenari L., Lippi G., Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2007, vol. 30, no 8, pp. 2119–2121. doi: 10.2337/dc07-0349.
34. Mahfood H.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, vol. 11, no 1, pp. 209–S216. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.033.
35. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*, 2016, vol. 65, no 3, pp. 589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.

Посмунна: 26.08.2023