

Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями

М.В. Маевская^{✉1}, Ю.В. Котовская², В.Т. Ивашкин¹, О.Н. Ткачева², Е.А. Трошина³, М.В. Шестакова³, В.В. Бредер⁴, Н.И. Гейвандова⁵, В.Л. Дошцин⁶, Е.Н. Дудинская², Е.В. Ершова³, Х.Б. Кодзоева¹, К.А. Комшилова³, Н.В. Корочанская⁷, А.Ю. Майоров³, Е.Е. Мишина³, М.Ю. Надинская¹, И.Г. Никитин^{6,8}, Н.В. Погосова⁹, А.И. Тарзиманова¹, М.Ш. Шамхалова³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁸ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр»» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Президиум экспертов: В.Т. Ивашкин, М.В. Шестакова, О.Н. Ткачева, И.Г. Никитин

Научные координаторы: М.В. Маевская, Ю.В. Котовская

Аннотация

Национальный мультидисциплинарный Консенсус подготовлен при участии Национальной медицинской Ассоциации по изучению сочетанных заболеваний (НАСЗ), Российского общества по изучению печени (РОПИП), Российской Ассоциации эндокринологов (РАЭ), Российской Ассоциации геронтологов и гериатров (РАГГ), Национального общества профилактической кардиологии, Профессионального фонда содействия развитию медицины «ПРОФМЕДФОРУМ».

Цель мультидисциплинарного консенсуса – в подробном анализе течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и основных ассоциированных с ней состояний. Дано определение НАЖБП, описаны ее распространенность, методы диагностики таких составляющих, как стеатоз, воспаление и фиброз. Проанализирована связь НАЖБП с рядом кардиометаболических заболеваний (артериальной гипертензией, атеросклерозом, тромботическими осложнениями, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, дислипидемией и др.), хронической болезнью почек и риском развития гепатоцеллюлярного рака. Представлен обзор немедикаментозных методов лечения НАЖБП и современных возможностей фармакотерапии. Рассмотрены возможности новых молекул в лечении НАЖБП: агонистов ядерных рецепторов, антагонистов провоспалительных молекул и т.п. Описаны положительные свойства и недостатки применяемых в настоящее время препаратов (витамин E, тиазолидиндионы и др.). Особое внимание уделено мультитаргетной молекуле урсодезооксихолевой кислоты в комплексном лечении НАЖБП как мультифакторного заболевания. Рассмотрены ее противовоспалительные, антиоксидантные и цитопротективные свойства, способность через модуляцию аутофагии уменьшать стеатоз – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии, уменьшать воспаление и печеночный фиброз. Продемонстрированы способности урсодезооксихолевой кислоты влиять на гомеостаз глюкозы и липидов, оказывать антиканцерогенное действие. В Консенсусе выработаны положения для практикующих врачей по оптимизации диагностики и лечения НАЖБП и связанных с ней общими патогенетическими звеньями кардиометаболических заболеваний.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, фиброз, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения, хроническая болезнь почек, диагностика, немедикаментозная терапия, фармакотерапия, урсодезооксихолевая кислота

Для цитирования: Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дошцин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова А.И., Шамхалова М.Ш. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022;94(2):216–253. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Маевская Марина Викторовна** – д-р мед. наук, проф., врач-гастроэнтеролог ЛДО №3 УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел. +7(903)779-44-03; e-mail: liver.orc@mail.ru

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Ивашкин Владимир Трофимович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та, дир. клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештатный специалист-гастроэнтеролог

✉ **Marina V. Maevskaya.** E-mail: liver.orc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8913-140X

Yulia V. Kotovskaya. ORCID: 0000-0002-1628-5093

Vladimir T. Ivashkin. ORCID: 0000-0002-6815-6015

The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities

Marina V. Maevskaya^{✉1}, Yulia V. Kotovskaya², Vladimir T. Ivashkin¹, Olga N. Tkacheva², Ekaterina A. Troshina³, Marina V. Shestakova³, Valeriy V. Breder⁴, Natalia I. Geyvandova⁵, Vladimir L. Doshchitsin⁶, Ekaterina N. Dudinskaya², Ekaterina V. Ershova³, Khava B. Kodzoeva¹, Kseniya A. Komshilova³, Natalia V. Korochanskaya⁷, Alexander Yu. Mayorov³, Ekaterina E. Mishina³, Maria Yu. Nadinskaia¹, Igor G. Nikitin^{6,8}, Nana V. Pogossova⁹, Aida I. Tarzimanova¹, Minara Sh. Shamkhalova³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

⁴Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁵Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁷Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁸National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russia;

⁹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Expert board: V.T. Ivashkin, M.V. Shestakova, O.N. Tkacheva, I.G. Nikitin

Scientific coordinators: M.V. Maevskaya, Yu.V. Kotovskaya

Abstract

The National Consensus was prepared with the participation of the National Medical Association for the Study of the Multimorbidity, Russian Scientific Liver Society, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society for Preventive Cardiology, Professional Foundation for the Promotion of Medicine – Fund PROFMEDFORUM.

The aim of the multidisciplinary consensus is a detailed analysis of the course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the main associated conditions. The definition of NAFLD is given, its prevalence is described, methods for diagnosing its components such as steatosis, inflammation and fibrosis are described. The association of NAFLD with a number of cardio-metabolic diseases (arterial hypertension, atherosclerosis, thrombotic complications, type 2 diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, etc.), chronic kidney disease and the risk of developing hepatocellular cancer were analyzed. The review of non-drug methods of treatment of NAFLD and modern opportunities of pharmacotherapy are presented. The possibilities of new molecules in the treatment of NAFLD are considered: agonists of nuclear receptors, antagonists of pro-inflammatory molecules, etc. The positive properties and disadvantages of currently used drugs (vitamin E, thiazolidinediones, etc.) are described. Special attention is paid to the multi-target ursodeoxycholic acid molecule in the complex treatment of NAFLD as a multifactorial disease. Its anti-inflammatory, anti-oxidant and cytoprotective properties, the ability to reduce steatosis – an independent risk factor for the development of cardiovascular pathology, reduce inflammation and hepatic fibrosis through the modulation of autophagy are considered. The ability of ursodeoxycholic acid to influence glucose and lipid homeostasis and to have an anticarcinogenic effect has been demonstrated. The Consensus statement has advanced provisions for practitioners to optimize the diagnosis and treatment of NAFLD and related common pathogenetic links of cardio-metabolic diseases.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, inflammation, fibrosis, cardiovascular diseases, metabolic disorders, chronic kidney disease, diagnosis, pathogenesis, non-drug therapy, pharmacotherapy, ursodeoxycholic acid

For citation: Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, Tkacheva ON, Troshina EA, Shestakova MV, Breder VV, Geyvandova NI, Doshchitsin VL, Dudinskaya EN, Ershova EV, Kodzoeva KhB, Komshilova KA, Korochanskaya NV, Mayorov AYU, Mishina EE, Nadinskaia MYu, Nikitin IG, Pogossova NV, Tarzimanova AI, Shamkhalova MSh. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):216–253. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201363

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештатный специалист-гериатр Минздрава России

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», дир. Института клинической эндокринологии

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», дир. Института диабета

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, вед. научный сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»

Гейвандова Наталья Иогановна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ

Дошин Владимир Леонидович – д-р мед. наук, проф., каф. кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Дудинская Екатерина Наильевна – канд. мед. наук, зав. лаб. возрастных метаболических эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Olga N. Tkacheva. ORCID: 0000-0002-4193-688X

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Valeriy V. Breder. ORCID: 0000-0002-6244-4294

Natalia I. Geyvandova. ORCID: 0000-0001-5920-5703

Vladimir L. Doshchitsin. ORCID: 0000-0001-8874-4108

Ekaterina N. Dudinskaya. ORCID: 0000-0001-7891-6850

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в развитом мире, поражающее от 25 до 30% взрослых жителей развитых стран, например США и России. Спектр тяжести заболевания варьирует от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени (ЦП). Данное заболевание повышает смертность населения как за счет печеночных причин (таких как цирроз и гепатоцеллюлярный рак – ГЦР), так и внепеченочных проявлений и осложнений (таких как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ, сахарный диабет 2-го типа – СД 2 и др.).

НАЖБП в значительной мере ассоциирована с метаболическим синдромом (МетС) и даже рассматривалась как его печеночная манифестация. Имеет место четкая ассоциация НАЖБП с ожирением, СД 2, ССЗ, хронической болезнью почек (ХБП). Убедительные доказательства позволяют предположить, что эти коморбидные или ассоциированные состояния оказывают двунаправленное влияние на свое естественное течение. Отсюда следует вывод, что правильное ведение НАЖБП может положительно повлиять на течение коморбидных состояний и наоборот. Это важно, поскольку первичная причина смертности у пациентов с НАЖБП, в частности в отсутствие выраженного фиброза или цирроза, связана с ССЗ, а не с болезнью печени. Следовательно, НАЖБП – мультисистемное заболевание и требует

соответствующего клинического подхода: скрининг, ранняя диагностика, лечение и профилактика повреждения печени и основных ассоциированных состояний.

РАЗДЕЛ 1. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

1.1. Определение

НАЖБП – состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя.

Выделяют несколько типов НАЖБП:

- 1) простой стеатоз – доброкачественное состояние, при котором отсутствует воспаление, нет прогрессирования патологического процесса в печени, но, согласно последним данным, стеатоз – самостоятельный фактор риска развития ССЗ и их осложнений;
- 2) НАСГ, который, помимо стеатоза, характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом с риском прогрессирования в ЦП и развития ГЦР [1].

1.2. Распространенность

Общая распространенность НАЖБП в мире составляет 25,24% [2]. В России, согласно многоцентровому исследованию DIREG2, у пациентов амбулаторного профиля распространенность НАЖБП составила 37,3% [3]. В 2019 г. получены и опубликованы данные о частоте НАЖБП в

Ершова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Кодзоева Хава Багаудиновна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Комшилова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Корочанская Наталья Всеволодовна – д-р мед. наук, проф. каф. хирургии №3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, гл. гастроэнтеролог Минздрава Краснодарского края

Майоров Александр Юрьевич – д-р мед. наук, зав. отд. прогнозирования и инноваций диабета, проф. каф. диабетологии и диетологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Мишина Екатерина Евгеньевна – науч. сотр. отд. прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Надинская Мария Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н. И. Пирогова», дир. ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр»

Погосова Нана Вачиковна – д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Шамхалова Минара Шамхаловна – д-р мед. наук, зав. отд. нием диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Ekaterina V. Ershova. ORCID: 0000-0002-6220-4397

Khava B. Kodzoeva. ORCID: 0000-0001-7510-6553

Kseniya A. Komshilova. ORCID: 0000-0002-6624-2374

Natalia V. Korochanskaya. ORCID: 0000-0002-5538-9418

Alexander Yu. Mayorov. ORCID: 0000-0001-5825-3287

Ekaterina E. Mishina. ORCID: 0000-0002-5371-8708

Maria Yu. Nadinskaia. ORCID: 0000-0002-1210-2528

Igor G. Nikitin. ORCID: 0000-0003-1699-0881

Nana V. Pogosova. ORCID: 0000-0002-4165-804X

Aida I. Tarzimanova. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Minara Sh. Shamkhalova. ORCID: 0000-0002-3433-0142

амбулаторно-поликлиническом звене одного медицинского центра, что составило 24,9% [4]. Для жителей г. Москвы в целом (популяционное исследование) этот показатель составляет 7,4% [5].

Распространенность НАСГ корректно оценить сложно, поскольку для правильного диагноза требуется биопсия печени – дорогая и инвазивная процедура. Согласно данным литературы [6] НАСГ поражает 3–5% населения мира, большинство из которых страдает несколькими сопутствующими заболеваниями. Развитие фиброза при НАСГ определяет его клинические исходы: примерно у 20% пациентов развивается цирроз и/или ГЦР, что служит основной причиной смерти этих пациентов. Использование математической модели Маркова с учетом распространенности СД 2 и ожирения показало, что распространенность НАСГ к 2030 г. увеличится до 15–56% [7]. Соответственно, повлиять на этот негативный сценарий могут и должны усилия работников здравоохранения во всем мире.

1.3. Патогенез

Ранее патогенез НАЖБП был представлен как теория «двух ударов» [8]. Предполагалось, что «первый удар» характеризуется увеличением содержания жира в печени и развитием стеатоза. Далее возникают митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, стимуляция продукции провоспалительных цитокинов, приводящие к развитию НАСГ и прогрессирующего фиброза. В настоящее время существует понятие мультифакторного патогенеза, включающего различные параллельные процессы, такие как инсулинорезистентность (ИР), липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация иннантного иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [9–11]. Одним из ключевых моментов НАЖБП является нарушение состояния системного энергетического баланса, характеризующееся избытком субстратов, преимущественно углеводов и жирных кислот. Основные источники, откуда доставляются свободные (неэстерифицированные) жирные кислоты (СЖК) в печень: адипоциты (примерно 60%, т.е. имеет место повышенное высвобождение СЖК), липогенез *de novo* (около 26%, т.е. конверсия углеводов в жиры в печени) и избыточное потребление жиров в пищу (около 14%) [12, 13].

Инсулинорезистентность

ИР и НАЖБП тесно связаны [14, 15]. ИР характеризуется снижением чувствительности периферических тканей (мышц, жировой ткани, печени) к инсулину. На уровне адипоцитов метаболическая дисрегуляция из-за нарушения передачи сигналов инсулина приводит к избыточному липолизу триглицеридов (ТГ) и высвобождению СЖК в кровоток. Связанные с альбумином СЖК доставляются в печень. Поглощение гепатоцитами СЖК опосредуется транспортными белками жирных кислот, CD36, кавеолинами и в меньшей степени – пассивной диффузией [16]. Кроме того, в гепатоцитах пациентов с НАЖБП из глюкозы и фруктозы происходит и усиливается липогенез *de novo* [17]. В отличие от глюкозы вовлечение метаболитов фруктозы в липогенез *de novo* не регулируется гликолизом [18]. Это подтверждается эпидемиологическими исследованиями, которые показывают корреляцию между высокоуглеводной диетой и НАЖБП. Высокое содержание сахарозы и фруктозы в пище – фактор риска развития НАЖБП. Излишнее потребление углеводов и, как следствие, повышенный уровень глюкозы в крови оказывают пагубное воздействие на клетки. Этот феномен называют глюкотоксичностью. Дан-

ная концепция неразрывно связана с ИР в печени, что проявляется повышением глюконеогенеза и снижением глюконеогенеза, приводящими к гипергликемии [19–21], более того, гепатоциты могут секретировать дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), которая способствует воспалению жировой ткани и ИР [22].

Стеатоз печени и липотоксичность

Условно эндогенные липиды делят на токсичные и нейтральные. Пример токсичных липидов – СЖК, пример нейтральных – ТГ. СЖК в печени должны либо подвергнуться митохондриальному бета-окислению, либо быть эстерифицированными с образованием ТГ. Образование ТГ, по-видимому, служит адаптивным механизмом защиты печени от токсичных липидов. Избыток ТГ не обладает повреждающим действием на печень в отличие от избытка СЖК [23]. ТГ могут экспортироваться из печени в виде частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) или сохраняться в виде липидных капель. Но липолиз этих капель вновь высвобождает СЖК обратно в печеночный пул. Регуляция этой метаболической стадии имеет важное значение в патогенезе НАСГ [12]. Среди накапливающихся в печени ЖК насыщенные (пальмитиновая, стеариновая) преобладают над мононенасыщенными и полиненасыщенными, что имеет ассоциацию с прогрессированием заболевания печени. Другими липотоксическими видами липидов служат диацилглицерины, церамиды, лизофосфатидилхолин и свободный холестерин [24, 25].

Недавнее исследование показало, что диета, обогащенная насыщенными жирами, более вредна в аспекте повышения внутрипеченочного содержания ТГ, чем диета, обогащенная свободными сахарами, у мужчин с избыточным весом. Этот факт подтверждает преобладающую роль липотоксичности в патогенезе НАЖБП [26]. На молекулярном уровне липотоксичность приводит к стрессу эндоплазматического ретикула, лизосомальной дисфункции, активации воспаления, гибели клеток и активации воспалительных реакций вследствие летального и сублетального повреждения печеночных клеток.

Оксидативный стресс и перекисное окисление липидов

Повышенное поступление СЖК в печень приводит к усилению секреции ЛПОНП, возрастанию роли β -пероксисомного и ω -микросомального окисления, которое протекает с участием цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A), что ведет к снижению роли митохондриального окисления и появлению дефицита аденозинтрифосфата [27]. Митохондриальная дисфункция приводит к оксидативному стрессу, продукции активных форм кислорода и запуску перекисного окисления липидов (ПОЛ) [28]. В результате ПОЛ образуются новые свободные радикалы и липидные гидроперекиси, которые под влиянием каталитической активности железа образуют вторичные (липидные) свободные радикалы. ПОЛ является основным процессом, приводящим к воспалению, активации цитокинов, повреждению гепатоцитов, стимуляции звездчатых клеток и фиброгенезу [29].

Жировая ткань как эндокринный орган

Жировая ткань является не только основным источником СЖК, но и эндокринным органом, секретирующим адипокины с системными регуляторными эффектами. Лептин и адипонектин, продуцируемые висцеральными адипоцитами, влияют на НАЖБП и другие компоненты MetC путем регуляции потребления пищи, состава жира

в организме, чувствительности к инсулину и воспаления. У пациентов с НАЖБП имеется снижение выработки проактивного адипонектина и повышение продукции лептина. Лептин реализует свое влияние в периферических тканях путем взаимодействия со специфическими трансмембранными рецепторами. Растворимая форма рецептора лептина (sLep-R) – основной лептин-связывающий белок. Гиперлептинемия и низкие уровни sLep-R, свидетельствующие о лептинорезистентности периферических тканей, выявляются в большей степени у пациентов с НАЖБП, чем у лиц с ожирением без стеатоза печени [30]. Уровни сывороточного лептина повышены при НАСГ в сравнении со здоровыми лицами [31, 32].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов макрофагами висцеральной жировой ткани имеет решающее значение в реализации медленного воспаления жировой ткани, связанного с ожирением. Активированные макрофаги жировой ткани секретируют цитокины и хемокины, включая TNF- α , IL-1 β , 6 и CCL2, которые не только вызывают локальную ИР, приводящую к нарушению регуляции липидного обмена, но и способствуют системной ИР. Имунная активация в жировой ткани, вероятно, предшествует воспалению в печени [33–36]. Выработка провоспалительных медиаторов активирует ключевые транскрипционные факторы, такие как JNK и NF- κ B, что приводит к развитию стеатогепатита. Параллельное нарушение выработки противовоспалительных адипокинов (например, адипонектина) снижает чувствительность к инсулину [37–39]. Повышение продукции провоспалительных цитокинов и других факторов воспаления влечет за собой повреждение гепатоцитов и стимуляцию фиброгенеза [9, 40, 41].

Механизмы воспаления и фиброгенеза

При избыточном потоке СЖК и/или других патогенов (таких как эндотоксины) из кишечника в печень купферовские клетки их фагоцитируют и представляют иммунной системе через рецепторы опознавания паттерна (PRRs) [42]. PRRs включают толл-подобные рецепторы (TLR), такие как TLR4, TLR9, и нуклеотидные олигомеризационные доменоподобные рецепторы (NLRs) [43]. Инфламмосомы (многобелковые олигомерные комплексы, отвечающие за активацию воспалительного ответа) через NLR активируют каскад событий, в итоге которых продуцируются IL-1 и IL-8, способствуя активации фактора транскрипции NF- κ B [44, 45]. Купферовские клетки в свою очередь дифференцируются в фенотипы M1 или M2, в зависимости от внешнего индуктора; M1 вырабатывает цитокины, такие как TNF- α , IL-1 и 12, а M2 способен стимулировать секрецию IL-4, 10 и TGF- β [46]. IL-6 и TNF- α являются цитокинами, ответственными за прогрессирование НАСГ [10, 47]. Предполагается, что подавление TLR может блокировать иммунный ответ, тем самым уменьшая степень печеночного воспаления.

В реализации воспаления в печени вовлечены также Т-хелперные лимфоциты, помогающие В-клеткам, макрофагам и цитотоксическим Т-клеткам устранять патогены и поврежденные клетки. После иммунной активации Т-клетки дифференцируются в Th1, Th2 и Th17 эффекторных клетки. НАСГ характеризуется избытком Th1-производных цитокинов, таких как IFN- γ , и дефицитом Th2-производных цитокинов – IL-4, 5 и 13 [48]. Th17-клетки, продуцирующие IL-17, накапливаются в печени при НАСГ и усиливают воспаление и фиброз путем влияния на макрофаги и звездчатые клетки (ЗК) печени [12]. Цитотоксические CD8+

Т-клетки, активируемые IFN I типа, тоже аккумулируются в печени при НАЖБП, продуцируют IFN- γ и TNF- α . А их фармакологическая или генетическая абляция приводит к снижению стеатоза, ИР, воспаления и активации ЗК [49].

Гиперпродукция множества медиаторов воспаления, повреждение гепатоцитов приводят к активации ЗК печени, которые являются основным патогенетическим звеном фиброгенеза. Активированные ЗК превращаются в миофибробласты, активно пролиферируют и продуцируют коллаген, фибронектин, ламинин, гиалуроновую кислоту, матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы [27, 29]. Накопление фибриллообразующих коллагенов (I и III типов) в пространстве Диссе приводит к «капилляризации» синусоидов, нарушению архитектоники печени, гипоксии и прогрессированию фиброгенеза.

Ось кишечник–печень

Среди комменсальных организмов, населяющих кишечник человека, доминируют 4 основных типа: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. У пациентов с ожирением и пациентов с НАСГ имеется увеличение *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes* по сравнению со здоровыми людьми [50]. Важную роль в дисфункции кишечно-печеночной оси играют дисбиоз кишечника, избыточный бактериальный рост и изменение проницаемости слизистой. Кишечно-печеночная ось характеризуется двунаправленным потоком. Питательные вещества и различные соединения из просвета кишечника достигают печени через портальную циркуляцию; желчные кислоты, продуцируемые гепатоцитами, попадают в тонкую кишку через билиарный тракт [51]. Кишечный барьер и кишечная микробиота играют важную роль в повреждении печени и прогрессировании НАЖБП [52]. В норме через портальную вену в печень попадает лишь небольшое количество продуктов жизнедеятельности бактерий. Однако бактериальный дисбиоз или изменения проницаемости кишечного барьера увеличивают приток бактерий в печень, тем самым стимулируя воспаление через TLR и активацию других рецепторов распознавания паттернов в купферовских клетках [53].

ЖК воздействуют на кишечную среду как непосредственно, вызывая повреждение мембраны, так и косвенно через активацию своими метаболитами специальных рецепторов, таких как фарнезоидный X рецептор (FXR). ЖК синтезируются и секретируются гепатоцитами и участвуют во всасывании пищевых липидов. Они транспортируются обратно в печень путем энтерогапатической циркуляции и воздействуют на FXR, который экспрессируется также на гепатоцитах, влияя на метаболизм глюкозы и липидов [54, 55]. ЖК, благодаря своим антимикробным эффектам, модулируют взаимосвязь между микробиотой кишечника и хроническими заболеваниями печени [56] и улучшают метаболизм глюкозы путем активации рецептора желчной кислоты, связанного с G-белком (GPR117) в энтероцитах [57]. Поэтому возможное воздействие на эти механизмы, например применение FXR-агониста, является привлекательной стратегией в терапии НАЖБП [57].

Важную роль ЖК играют в процессе аутофагии. Аутофагия – процесс, при котором внутренние компоненты клетки (митохондрии, пероксисомы и эндоплазматический ретикулум) доставляются внутрь ее лизосом или вакуолей и подвергаются в них деградации. Аутофагия способствует основным функциям печени, таким как обмен липидов, гликогена и белка. Снижение функции аутофагии может способствовать снижению чувствительности к инсулину и повреждению печеночных клеток, накоплению

клеточных липидов, первоначальному развитию стеатоза печени и дальнейшему его прогрессированию до стеатогепатита. Средства, усиливающие аутофагию печени, обладают терапевтическим потенциалом при НАСГ [58]. В эксперименте урсодезоксихолевая кислота (УДХК) оказывала благоприятное влияние на стеатоз печени у крыс с НАЖБП путем активации AMP-активированной протеинкиназы. УДХК регулирует апоптоз и индуцирует аутофагию, влияя на взаимодействие комплекса Vcl-2/Veclin-1 и Vcl-2/Vax, что указывает на возможность УДХК быть перспективной терапевтической мишенью для лечения НАЖБП [59].

Микробиота играет жизненно важную роль в поддержании целостности кишечного барьера и проницаемости кишечника. Кишечный барьер представляет собой одно-клеточный слой, включающий энтероциты, бокаловидные клетки, пучковые клетки Tufts (с хемосенсорной функцией) и клетки Панета, продуцирующие антимикробные пептиды [60–62]. Слой непроницаем для большинства растворенных веществ, которым необходим специфический переносчик для преодоления барьера, механизм, включающий трансклеточный путь. Межклеточные пространства закрыты наличием определенного апикального соединительного комплекса, т.е. плотных контактов и спаек, благодаря чему предотвращается неконтролируемая транслокация веществ и допускается активный трансклеточный транспорт через энтероциты [63]. Нарушение состава микрофлоры может повреждать кишечный эпителий и разрушать белки плотных контактов, что важно для предотвращения попадания вредных веществ из кишечника, таких как бактерии, продуцируемый ими этанол и эндотоксины, в портальный кровоток [64, 65]. Показано, что *Escherichia coli*, являющаяся преобладающим микроорганизмом при синдроме избыточного бактериального роста, может быть связана с эффектом транслокации у пациентов с НАЖБП [66].

Генетика НАЖБП

В литературе обсуждается влияние на развитие НАЖБП полиморфизма самых разных генов, кодирующих микросомальный триглицеридный трансферный белок, эндотоксинный рецептор CD14, ангиотензин II типа 1, TNF- α , TGF- β , супероксиддисмутазу-2, фосфатидилэтаноламинотрансферазу, аполипопротеинов C3 и E, рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPARs), и многих других [67–71]. Эти мутации могут повышать риск развития стеатогепатита и/или фиброза.

Наиболее сильно ассоциированным с НАСГ генетическим вариантом служит однонуклеотидный полиморфизм в гене пататиноподобного фосфолипазного домена, содержащего протеин 3 (PNPLA3) который кодирует белок липидной капли и участвует в этой липолитической стадии. Вариант P148M PNPLA (PNPLA3/ rs738409 C/G) устойчив к деградации, накапливается на липидных каплях и достаточен для индуцирования стеатоза [72]. Аллель G rs738409 ассоциирован с усиленной аккумуляцией жира в печени и воспалением [73]. Гомозиготный ген в варианте rs738409 GG свойствен пациентам с НАСГ [74, 75]. Генотип GG отмечается чаще и коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и степенью фиброза у лиц с гепатоцеллюлярной карциномой, возникшей на фоне НАЖБП [76].

При НАЖБП, ассоциированной с ожирением, особое значение приобретает генетический полиморфизм генов адипокинов. Олигонуклеотидные полиморфизмы адипонектина 45TT и 276GT чаще встречаются при НАЖБП, чем в

общей популяции, и связаны с тяжестью заболевания печени [77]. Мутации в генах лептина и его рецептора могут приводить к гиперлептинемии и лептинорезистентности. Мутации гена рецептора лептина (Gln223Arg) могут быть фактором риска развития жировой болезни печени, а также патологии коронарных артерий [78]. Аллель 223Gln в гомозиготном состоянии наблюдается в 48,67% случаев при НАЖБП и только в 21,17% случаев у здоровых лиц [79].

1.4. Клиническая картина

Клиническая картина НАЖБП неспецифична. У пациентов со стеатозом печени, как правило, нет никаких симптомов, и диагноз устанавливается случайно при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и/или исследовании биохимических показателей крови, где обнаруживается небольшое повышение аланиновой трансаминазы (АЛТ) и/или γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). Если НАСГ протекает с высокой биохимической активностью, то пациенты могут испытывать слабость и/или неприятные ощущения/боль в области правого подреберья. Клиническая картина ЦП, как правило, определяется его осложнениями, такими как асцит, печеночная энцефалопатия и т.д.

1.5. Диагностика

Диагностика стеатоза печени

Для диагностики стеатоза печени возможно применение биопсии печени, при выполнении которой он будет описан и количественно выражен в процентах в комплексе с другими характеристиками гистологического препарата, такими как воспаление и фиброз. В настоящее время предпочтение отдается методам неинвазивной диагностики повреждения печени при НАЖБП, что актуально для скрининга заболевания, корректного определения всех его составляющих, прогноза и оценки эффективности лечения.

Неинвазивные методы диагностики стеатоза, основанные на сывороточных маркерах/ биометрических показателях

Для диагностики стеатоза печени предлагаются следующие как некоммерческие, так и коммерческие неинвазивные тесты. Некоммерческие тесты:

- FLI (Fatty Liver Index – Индекс жировой дистрофии печени – рассчитывается на основании объема талии, ИМТ, уровня триглицеридов, ГГТП);
- HSI (Hepatic Steatosis Index – Индекс стеатоза печени, формула: $8 \times [\text{АЛТ}/\text{АСТ}] + \text{ИМТ} [+2 \text{ для женщин}; +2, \text{ если есть СД 2}]$);
- LAP (Lipid accumulation product – продукт накопления липидов, при расчете учитываются такие параметры, как объем талии и концентрация триглицеридов);
- NAFLD-LFS (NAFLD – liver fat score – НАЖБП – индекс стеатоза, при его расчете учитывается наличие MetC, СД 2, уровней АЛТ и АСТ).

К коммерческим неинвазивным тестам относится SteatoTest™, который применяется в качестве количественного биомаркера стеатоза. Некоммерческие индексы NAFLD-LFS, HSI и другие имеют ограниченное значение для количественного разграничения умеренно выраженного и тяжелого стеатоза [80].

Визуальные методы диагностики стеатоза

Чаще всего в диагностике стеатоза печени используется обычное УЗИ, поскольку оно широко доступно, безвредно, дешево и хорошо себя зарекомендовало. В большом мета-

анализе с включением 34 исследований и 2815 пациентов с подозрением на заболевание печени совокупная чувствительность и специфичность УЗИ в выявлении стеатоза составили 85% (80–89%) и 94% (87–97%) соответственно; сравнение проводилось с результатами биопсии печени. Основные ограничения УЗИ заключаются в том, что оно может обнаруживать стеатоз только выше 12,5–20%, подвержено влиянию опыта оператора, его точность снижается у пациентов с ожирением [81].

Метод количественной магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет рассчитать количество жира (FF – fat fraction) в печени. Наиболее точный результат получают по значению протонной плотности фракции жира (Proton Density Fat Fraction – PDFF). Именно значение PDFF с высокой точностью соответствует массовому и объемному содержанию жира в печени. В недавнем метаанализе (6 исследований с участием 635 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП) для МРТ-PDFF средние значения AUROC для стеатоза в количестве >5%, >33%, >66% составили 0,98, 0,91 и 0,90 соответственно. Суммарная чувствительность и специфичность составили 93 и 94%, 74 и 90%, 74 и 87% соответственно. Несмотря на высокую точность МРТ-PDFF в количественном определении стеатоза, высокая стоимость и ограниченная доступность метода лимитируют его использование в широкой клинической практике.

Возможность количественной оценки стеатоза путем измерения затухания ультразвуковой эховолны была реализована на устройстве FibroScan (Фиброскан) и называется CAP (Controlled attenuation parameter). Последний метаанализ 16 исследований с индивидуальными данными 2346 пациентов опубликован в марте 2021 г., в нем результаты количественной оценки стеатоза методом CAP сравнивались с гистологическими данными. Зонд M или XL выбирался согласно разработанным правилам. Зонд XL был рекомендован 1050 пациентам, 930 (89%) из которых страдали НАЖБП; результат оказался хорошим для определения стеатоза любой степени в сравнении с отсутствием стеатоза (AUROC 0,819; 95% доверительный интервал – ДИ 0,769–0,869), но неоптимальным для разграничения стеатоза легкой и более высокой степени выраженности (S0–S1 к S2–S3; AUROC 0,754; 95% ДИ 0,720–0,787). Согласно этому метаанализу оптимальное пороговое значение (по индексу Юдена) для выявления стеатоза как такового у пациентов с НАЖБП составляет 294 дБ/м (чувствительность 0,790; специфичность 0,740) [82]. CAP является многообещающим методом для быстрого и стандартизированного выявления стеатоза при использовании зонда XL, однако для его количественной оценки уступает методу МРТ-PDFF.

Таким образом, УЗИ, несмотря на свои ограничения, остается наиболее широко используемым и приемлемым инструментом первой линии для выявления стеатоза именно в клинической практике [83].

Диагностика воспаления (НАСГ)

Диагноз НАСГ имеет принципиальное клиническое значение из-за связи данной формы НАЖБП с формированием и прогрессированием фиброза печени. Основным методом диагностики НАСГ остается биопсия печени, она служит эталонным стандартом. Гистологические критерии НАСГ: стеатоз, баллонная дистрофия, преимущественно лобулярное воспаление. Все другие методы, такие как СК-18 (цитокератин 18), комбинации клинических переменных, комбинация клинических переменных с вариантом PNPLA3 I148M и т.д., а также предложенные для неинва-

зивной диагностики НАСГ методы визуализации не рекомендуются к применению в клинической практике, так как имеют либо противоречивые результаты, либо дефицит валидационных исследований, либо недоступность некоторых переменных для широкого и простого воспроизведения. Таким образом, биопсия печени в настоящее время остается эталонным стандартом для диагностики НАСГ у больных НАЖБП.

Диагностика фиброза печени

Фиброз печени – основной фактор прогноза течения НАЖБП, при этом тяжелый фиброз – независимый фактор риска развития как печеночных, так и внепеченочных осложнений данного заболевания и, соответственно, как общей летальности, так и летальности от заболевания печени. Именно поэтому тяжелый фиброз использовался в качестве основного критерия оценки при разработке и валидации неинвазивных диагностических тестов для его определения.

Неинвазивные диагностические тесты для определения фиброза и степени его выраженности построены по принципу использования сывороточных маркеров, биометрических параметров и специального оборудования. Часть их находится в свободном доступе для применения, часть запатентована и находится в ограниченном доступе.

При НАЖБП применяют:

- NFS (NAFLD fibrosis score – шкала оценки фиброза при НАЖБП, основана на комбинации 6 параметров, таких как возраст, ИМТ, отношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, наличие гипергликемии и альбумин);
- FIB-4 (index for liver fibrosis – индекс для оценки фиброза печени, включает 4 параметра, такие как возраст, АСТ, АЛТ и количество тромбоцитов);
- BARD (шкала для оценки фиброза) включает в себя 3 параметра: АСТ/АЛТ \geq 0,8 – 2 балла; ИМТ \geq 28 – 1 балл; наличие СД – 1 балл;
- APRI (отношение АСТ к тромбоцитам);
- AAR (отношение АСТ к АЛТ);
- eLIFT (easy liver fibrosis test – тест для неинвазивной оценки фиброза) включает в себя такие параметры, как возраст, пол, ГГТП, АСТ, количество тромбоцитов и протромбиновое время;
- FibroMeterTM, FibroTestR и ELFTM – три запатентованные методики.

Наиболее проверенными и надежными среди незапатентованных тестов (находятся в свободном доступе) являются NFS и FIB-4. В клинической практике используют следующие пороговые значения (точки отсечения) для решения вопроса о том, есть у пациента с НАЖБП тяжелый фиброз или его нет: 1,3 для FIB-4 и -1,455 для NFS (высокая чувствительность) и 3,25 для FIB-4 и 0,676 для NFS (высокая специфичность).

NFS и FIB-4 имеют следующие преимущества:

- оба теста основаны на простых переменных, широко доступных в клинической практике;
- их результаты можно легко получить у постели больного с помощью бесплатных онлайн-калькуляторов;
- у них хорошая общая диагностическая точность для тяжелого фиброза, о чем свидетельствует недавний метаанализ (36 исследований с участием 9074 пациентов): AUROC 0,80 для FIB-4 и 0,78 для NFS соответственно, NPV составляет >90%.

К недостаткам NFS и FIB-4 относят:

- риск получения ложноположительных результатов для тяжелого фиброза – PPV<70%;

- в 1/3 случаев – неопределенный результат (между верхним и нижним пороговыми значениями);
- предположительно – влияние пожилого возраста на диагностическую точность. Эта проблема была решена принятием более высокого порогового значения для лиц старше 65 лет: 2,0 для FIB-4 и 0,12 для NFS;
- влияние ожирения и СД на результат NFS, решение проблемы – выполнять таким пациентам FIB-4, а не NFS.

Среди запатентованных сывороточных маркеров фиброза наиболее распространены FibroMeter™, FibroTest® и ELF™. FibroMeter™ используется как FibroMeterV2G (для расчета применяются тромбоциты, протромбиновый индекс, АСТ, α -2-макроглобулин, гиалуриновая кислота, мочевины, возраст и пол) и FibroMeterV3G с использованием ГГТП вместо гиалуриновой кислоты. FibroTest® включает α -2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, возраст и пол пациента, уровень билирубина и аполипопротеина А1 [84]. ELF™ (enhanced liver fibrosis test) состоит из 3 компонентов: пептид проколлагена III типа (PIIINP), гиалуриновой кислоты и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP1).

В целом диагностическая точность запатентованных неинвазивных сывороточных тестов (FibroMeter™, FibroTest® и ELF™) для диагностики фиброза удовлетворительна, но их широкое применение в клинической практике ограничено высокой стоимостью и лимитированной доступностью.

Транзиентная эластография – наиболее широко применяемое устройство для определения плотности печеночной ткани с самым большим объемом данных у пациентов с НАЖБП. В недавнем крупном метаанализе (17 исследований с применением М-датчика и включением 2642 пациентов; 3 исследования с применением XL-датчика и включением 318 пациентов) сообщается о хорошей диагностической точности этого метода для выявления тяжелого фиброза, т.е. фиброза 3 ст. (AUC 0,87 для М-датчика и 0,86 – для XL-датчика) и цирроза (AUC 0,92 для М-датчика и 0,94 – для XL-датчика) [85].

В клинической практике нет полного согласия относительно пороговых значений плотности ткани печени для диагностики тяжелого фиброза при НАЖБП, согласно последним данным предлагается значение >8 кПа, чувствительность – 93% [86]. Результат транзиентной эластографии подвержен влиянию таких факторов, как уровень АЛТ, значение ИМТ, расстояние от кожи до капсулы и степень выраженности стеатоза.

Измерение плотности ткани печени посредством методик сдвиговой волны, которыми оснащены современные ультразвуковые аппараты, сопоставимо по своей точности с транзиентной эластографией, однако данные по пациентам с НАЖБП ограничены.

Самые точные результаты определения плотности ткани получают методом магнитно-резонансной эластографии, но этот метод имеет высокую стоимость, ограниченную доступность и используется преимущественно в клинических исследованиях.

В клинической практике согласно современным международным рекомендациям у пациентов с НАЖБП исключить тяжелый фиброз можно по следующим значениям различных методик неинвазивной диагностики:

- плотность ткани печени методом транзиентной эластографии <8 кПа;
- ELF™ $<9,8$; FibroMeter™ $<0,45$; FibroTest® $<0,48$,
- FIB-4 $<1,3$; NFS $<1,455$.

При выявлении у пациента значения более 1,3 посредством FIB-4 целесообразно подтвердить/исключить тяже-

лый фиброз одной из вышеперечисленных патентованных методик, например транзиентной эластографией либо FibroTest® и т.д.

Гистологическое исследование фиброза печени предполагает биопсию печени – инвазивную и дорогую процедуру. В настоящее время международное медицинское сообщество старается максимально заменить проведение биопсии печени неинвазивной диагностикой.

Таким образом, в диагностике НАЖБП не опираются на клиническую картину, поскольку заболевание протекает бессимптомно либо с неспецифическими симптомами. Для определения стеатоза печени в клинической практике преимущество отдается простому и доступному методу УЗИ печени, несмотря на его ограничения (способность обнаружить стеатоз печени, если его более 12,5–20%). Диагностика НАСГ (воспаление) проводится только посредством биопсии печени и гистологического исследования. Для диагностики фиброза с успехом используются методы неинвазивной диагностики (сывороточные маркеры в/без комбинации с биометрическими параметрами, методы визуальной диагностики). В клиническую практику рекомендуются следующие из них и, соответственно, пороговые значения для исключения тяжелого фиброза – основного фактора негативного сценария течения болезни: FIB-4 $<1,3$; NFS $<1,455$; ELF™ $<9,8$; FibroMeter™ $<0,45$; FibroTest® $<0,48$; плотность ткани печени методом транзиентной эластографии <8 кПа. Если при применении непатентованной методики FIB-4 получено значение $>1,3$ (свидетельство тяжелого фиброза), то его подтвердить/исключить целесообразно с применением одной из патентованных методик (транзиентная эластография, FibroTest® и т.д.).

1.6. Клиническое течение НАЖБП

НАЖБП – это заболевание, которое не только характеризуется прогрессирующим повреждением печени, но и связано с развитием основных внепеченочных осложнений, среди которых ССЗ и СД делают основной вклад в смертность населения. Эта проблема изучалась на большой когорте пациентов в Пенсильвании (30 000 человек) [87], число пациентов с НАЖБП составило 18 754 человека, 2/3 – женщины и 1/3 – мужчины. Все пациенты имели избыточную массу тела, их средний ИМТ составлял $38,2 \pm 10,2$ кг/м²; почти 40% страдали СД 2. Подавляющее большинство пациентов (69,9%) имели неосложненную форму НАЖБП, выраженный фиброз наблюдался в 11,7% случаев, цирроз – в 17,8%. Период наблюдения за пациентами составил в среднем 2,3 года. Прогрессирование заболевания было отмечено у 17,3% пациентов, СД 2 увеличивал его риск в 2 раза. С другой стороны, большое количество исследований четко показывает ассоциацию НАЖБП, в том числе стадию стеатоза, с удвоением риска развития СД 2 независимо от избыточного веса/ожирения и других традиционных факторов риска развития этого заболевания. При этом разрешение стеатоза/стеатогепатита ассоциируется со снижением риска развития СД 2. Получены данные о том, что НАЖБП уже на стадии стеатоза ассоциируется с увеличением индекса коронарного кальция и толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) сонной артерии – основного субклинического предиктора атеросклероза вне зависимости от традиционных факторов риска и ИР [88]. Артериальная гипертензия (АГ) – самостоятельный фактор риска прогрессии НАЖБП. Таким образом, течение НАЖБП ассоциировано с серьезным риском развития кардиометаболических заболеваний и осложнений.

Все это делает необходимым тщательное обследование таких пациентов с целью ранней диагностики и профилактики АГ, СД и атеросклероза. Пациенты с НАСГ – основная группа риска развития и прогрессирования фиброза, ЦП и ГЦР. Точная последовательность молекулярных событий до сих пор еще не изучена, но эпидемиологические данные демонстрируют параллельный рост распространенности ожирения, СД, НАЖБП и ГЦР. По-видимому, существуют особые патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой ассоциации [89].

1.7. Лечение НАЖБП

Лечение НАЖБП должно включать две цели:

1. Профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза.
2. Снижение кардиометаболических факторов риска.

Принципиально лечение НАЖБП делится на немедикаментозные меры (диета и физическая активность) и фармакотерапию.

Немедикаментозные меры

Одна из эффективных стратегий лечения НАЖБП, тесно связанная с такими кардиометаболическими факторами риска, как ожирение и ИР, – снижение массы тела. Оно, каким бы путем ни было достигнуто, ассоциировано с уменьшением АЛТ, АСТ, ГГТП, степени воспаления, стеатоза и фиброза печени [90, 91].

Среди мероприятий по снижению массы тела ключевым для всех пациентов с НАЖБП служит модификация образа жизни – физические упражнения и диета. Эти мероприятия по показаниям могут дополняться фармакотерапией и бариатрической хирургией.

Физические упражнения. Любые аэробные упражнения, выполняемые несколько раз в неделю на протяжении длительного периода времени с интенсивностью 45–85% от максимального потребления кислорода, уменьшают содержание жира в печени [92]. В частности, скандинавская ходьба 2–3 раза в неделю по 30–60 мин на протяжении 6 мес и более приводит к уменьшению содержания жира в печени на 24,4% [93]. Также показана эффективность высокоинтенсивных интервальных тренировок на велоэргометре 3 раза в неделю в течение 12 нед: содержание жира в печени уменьшается на 27% [94].

В систематических обзорах и метаанализах установлено, что физические упражнения уменьшают содержание жира в печени даже в отсутствие значительного снижения веса [92, 95–98]. Механизмы, лежащие в основе такого эффекта, изучены недостаточно. В экспериментальном исследовании на модели грызунов с ожирением снижение стеатоза печени при регулярной физической активности было опосредовано увеличением окисления ЖК в печени и уменьшением ключевых промежуточных белков, связанных с синтезом ЖК в печени *de novo* [99].

Диета. Диетические изменения остаются наиболее эффективным физиологическим средством похудения. В настоящее время для лечения НАЖБП может рекомендоваться средиземноморская диета [100], характеризующаяся высоким содержанием оливкового масла, овощей, фруктов и орехов, бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов и низким содержанием красного мяса, обработанных пищевых продуктов, сахара и рафинированных углеводов. Средиземноморская диета уменьшает стеатоз печени у лиц с ожирением даже без снижения массы тела [101]. Соблюдение такой диеты пациентами с НАЖБП уменьшает тя-

жесть повреждения печени, опосредованное повышением чувствительности тканей к инсулину [102]. Эти результаты подтверждены в систематических обзорах [103, 104].

К гипокалорийным относятся диеты, в которых ежедневная калорийность питания снижена на ≥ 500 ккал от физиологической потребности [100]. Гипокалорийная диета, применяемая на протяжении года, улучшает печеночные функциональные тесты, гистологическую картину НАСГ и уменьшает выраженность фиброза. Влияние снижения массы тела у пациентов с ожирением на улучшение биохимических и гистологических параметров печени зависит от степени похудения. Потеря веса $>5\%$ необходима для уменьшения содержания жира в печени, 7–10% – для снижения воспаления и $>10\%$ – для влияния на фиброз, хотя даже менее значительное похудение ассоциировано с положительным эффектом [90]. Аналогичные результаты получены в пилотном исследовании у лиц с НАЖБП при изучении влияния кетогенной диеты и уменьшения потребления фруктозы. Через 6 мес достигнуто улучшение печеночных функциональных тестов, гистологической картины НАСГ и уменьшение выраженности фиброза [105].

У худых пациентов с НАЖБП умеренная потеря веса (3–5%) приводит к ремиссии заболевания [106].

Снижение калорийности питания может достигаться за счет уменьшения содержания как жиров, так и углеводов, выраженность эффекта зависит только от процента снижения веса. При этом в любой диете рекомендуется уменьшить содержание алкоголя, фруктозы, насыщенных жиров, сладостей, сладких напитков, ультраобработанных продуктов [107].

Высокое потребление нерастворимых пищевых волокон в популяции коррелирует с более низкой распространенностью НАЖБП [108], а высокое содержание клетчатки в пищевом рационе способствует тому, что кишечная микробиота продуцирует короткоцепочечные ЖК, благоприятно влияющие на течение СД 2 [109].

В совокупности клинические исследования, оценивающие эффект диетических мероприятий, показывают позитивное влияние на течение НАЖБП средиземноморской диеты и ограничения калорийности питания. Комбинация гипокалорийной диеты (дефицит 500 ккал в день от физиологического) и физических упражнений (30–60 мин 3–5 раз в неделю) обеспечивает наибольший эффект [110]. Для достижения положительного эффекта у пациентов без ожирения необходимо снизить массу тела на 3–5%, с ожирением – на 7–10% [111]. Необходимо учитывать, что снижение массы тела на 5% ассоциировано с регрессией стеатоза, $\geq 7\%$ – стеатогепатита и $\geq 10\%$ – фиброза печени. Одновременно со снижением прогрессирования/регрессией НАЖБП потеря массы тела ассоциирована со значительным снижением кардиометаболических факторов риска, что делает немедикаментозные мероприятия ключевым фактором лечения. Соблюдение здорового образа жизни после достижения целевых значений снижения массы тела необходимо для обеспечения профилактики рецидива НАЖБП и протективного кардиометаболического эффекта.

Несмотря на доказанный положительный эффект похудения, около 40% пациентов не придерживаются мероприятий, направленных на снижение массы тела [112], а целевые показатели ее уменьшения для большинства пациентов служат серьезной проблемой. Значимые факторы, увеличивающие приверженность: быстрое начало потери массы тела, персонализированная обратная связь, положительное подкрепление в условиях медицинского учреждения в сочетании с постоянной поддержкой друзей и членов семьи [112, 113].

Фармакотерапия

В настоящее время, несмотря на прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза НАЖБП, не существует лекарств, способных вылечить НАЖБП. Поэтому фармакологические исследования НАЖБП чрезвычайно активны и разнообразны. Они нацелены на разные метаболические пути: резистентность к инсулину и глюконеогенез, транспорт липидов и липогенез, апоптоз, окислительный стресс и воспаление, экстрацеллюлярный матрикс и фиброз. Важнейшей гистологической мишенью лечения НАСГ служит фиброз, поскольку было продемонстрировано, что именно этот фактор ассоциирован с повышенным риском ССЗ, злокачественных новообразований и смертности при НАСГ [114]. Существенным фактором в лечении НАЖБП служит коморбидность, поэтому оптимальный препарат должен оказывать одновременное воздействие на обе цели лечения, обеспечивая оптимизацию экономических затрат и обладая высоким профилем безопасности.

Препараты, применяемые в настоящее время

Некоторые известные молекулы исследовались или продолжают исследоваться в лечении НАЖБП/НАСГ. Большинство из них активно применяется для снижения кардиометаболических факторов риска у пациентов с НАЖБП, таких как ожирение, дислипидемия или СД 2. Например, орлистат – ингибитор желудочно-кишечных липаз – применяется в лечении ожирения; статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы – применяются в лечении гиперхолестеринемии и дислипидемии; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглутид, семаглутид и ингибиторы ДПП-4 (глиптины) – способны повышать уровень инкретинов и одобрены для лечения ожирения и СД 2. На фоне применения этих препаратов отмечено улучшение печеночных функциональных тестов и уменьшение стеатоза печени; влияние на фиброз не отмечено [115].

Тиазолидиндионы – класс антидиабетических препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину. Один из представителей этого класса – пиоглитазон в дозе 30–45 мг в день по сравнению с плацебо в нескольких исследованиях и метаанализе продемонстрировал эффективность при лечении НАСГ в отношении улучшения печеночных функциональных тестов и гистологической картины у пациентов вне зависимости от наличия СД 2 [116–118]. Препарат не рекомендуется при наличии признаков сердечной недостаточности, у пациентов, получающих высокие дозы инсулина или амлодипина, или у пациентов с анамнезом остеопороза или рака мочевого пузыря [119].

Витамин Е – антиоксидант – предложен для лечения НАЖБП в американских рекомендациях для пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, без СД 2 и ЦП [120, 121]. Они основаны на результатах исследования PIVENS, в котором витамин Е в дозе 800 международных единиц (МЕ) в день применялся на протяжении 22 мес и превышал по эффективности плацебо у пациентов с НАСГ по влиянию на стеатоз, воспаление и баллонную дистрофию, но не оказывал значимого влияния на фиброз [116]. Европейские эксперты осторожны в отношении рекомендации применения витамина Е [100, 107]. Недавно проведенное исследование показало, что у пациентов с НАСГ и СД 2 только комбинированная терапия витамином Е (800 МЕ в день) и пиоглитазоном (45 мг в день), применяемая на протяжении 18 мес, оказывает эффект на гистоло-

гическую активность заболевания; влияние на фиброз не отмечено [122].

Потенциальная проблема безопасности применения высоких доз витамина Е – повышение смертности от всех причин – была обозначена в метаанализе, опубликованном в 2005 г. [123]. Однако эти данные не подтвердились в более позднем метаанализе 2011 г. [124].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) оказывает на гепатоциты антиоксидантное, цитопротективное и антифибротическое действие. УДХК благоприятно влияет на стеатоз печени. В экспериментальной модели было показано, что УДХК выводит избыток СЖК из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на AMP-активируемую протеинкиназу; ингибирует апоптоз, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Bcl-1 и Bcl-2/Bax. Все это делает ее многообещающей молекулой в лечении НАЖБП [59].

При монотерапии УДХК в дозе 12–15 мг/кг в день на протяжении 2 лет достигается снижение активности АЛТ по сравнению с плацебо; комбинированная схема лечения с витамином Е приводит к снижению гистологической активности [125].

Применение на протяжении года более высоких доз УДХК 28–35 мг/кг в день при сравнении с плацебо ассоциировано со снижением и нормализацией АЛТ, сывороточных маркеров фиброза, улучшением гликемии и снижением ИР [126].

УДХК также обладает собственным гиполипидемическим эффектом, снижая уровень общего холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [127]. Потенциальные механизмы, участвующие в снижении холестерина при назначении УДХК, не выяснены. Высказывалось предположение, что УДХК может снижать содержание холестерина, уменьшая его биосинтез за счет снижения активности гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы [128, 129] и снижения всасывания холестерина с пищей [130].

В исследовании РАКУРС показано преимущество комбинированной схемы УДХК (Урсосан®) и статинов на протяжении 6 мес в отношении уменьшения числа гепатотоксических эффектов статинов и усиления их гиполипидемического эффекта [131].

Одновременное влияние на обе цели лечения НАЖБП оценены в международном несравнительном многоцентровом исследовании «Успех», проведенном в условиях реальной клинической практики [132]. Пациенты получали рекомендации по модификации образа жизни и диеты, в качестве медикаментозной терапии назначалась УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг в день. Через 24 нед в общей группе пациентов достигнуто значимое снижение АЛТ, АСТ, ГГТП, индекса FLI, общего ХС, ТГ, ТКИМ, а также 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk calculator – калькулятор для расчета риска ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом) в подгруппе женщин. Прогрессирования фиброза по NAFLD Fibrosis Score (индекс фиброза НАЖБП) не отмечено. В исследовании установлено, что степень снижения печеночных функциональных тестов была наиболее заметной в течение первых 12 нед лечения, при этом выраженность потери веса была одинаковой на протяжении первой и второй половин исследования. Целевого снижения массы тела >5% к концу исследования достигли только 31% пациентов. При сравнении подгрупп, достигших и не достигших снижения веса >5%, не получено значимых отличий по влиянию на степень снижения пече-

ночных функциональных тестов и параметров липидограммы, что позволяет рассматривать полученные результаты как эффект УДХК. Следует отметить, что у пациентов со снижением массы тела >5% отмечалось более выраженное снижение FLI при исходно более высоких показателях FLI в этой подгруппе [132].

Влияние УДХК на еще один кардиометаболический фактор риска и в то же время один из факторов патогенеза НАЖБП – параметры гликемии – показано в систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2018 г. [133]. На фоне лечения УДХК в различных дозах продолжительностью от 6 нед до 2 лет продемонстрировано значимое снижение уровня глюкозы в крови натощак и концентрации гликозилированного гемоглобина; в некоторых исследованиях также отмечено снижение уровня инсулина в плазме крови без существенного влияния на НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель для оценки ИР).

Общезвестным является факт, что у лиц с ожирением частота желчнокаменной болезни выше, чем в популяции, при этом быстрая потеря веса еще больше увеличивает риск образования камней. Показано, что применение УДХК во время диеты для похудения предотвращает риск образования камней в желчном пузыре [134], а лечение УДХК после бариатрической хирургии уменьшает риск симптоматической желчнокаменной болезни [135].

Во всех исследованиях УДХК показала хороший профиль безопасности.

Препараты с потенциальным действием в отношении НАЖБП

Сеникривирок (антагонист рецепторов хемокинов CCR2/CCR5) влияет на воспаление и фиброз при НАСГ. Препарат изучался в исследовании Ib фазы под названием CENTAUR у пациентов с НАСГ и фиброзом 2–3-й стадии. Сеникривирок, применяемый на протяжении 2 лет, способствовал уменьшению степени тяжести фиброза в отсутствие усиления активности НАСГ в сравнении с плацебо [136].

Селонсертиб (GS-4997) – селективный низкомолекулярный ингибитор киназы-1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1), участвующий в клеточной смерти вследствие оксидативного стресса. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы, проведенном с участием пациентов с гистологически верифицированным НАСГ и стадией фиброза 3, показано, что монотерапия селонсертибом (6 или 18 мг/сут) на протяжении 48 нед не приводила к уменьшению фиброза [137].

Метаболические пути в печени и их нарушения при НАЖБП регулируются преимущественно транскрипционными факторами, к которым относятся ядерные рецепторы – регуляторы оси «кишка–печень–жировая ткань». Они же контролируют гены, отвечающие за воспаление, метаболизм липидов и глюкозы, гомеостаз желчных кислот. Ядерные рецепторы представляют собой терапевтические мишени в лечении НАЖБП, особенно суперсемейство рецепторов, активируемых PPARs, FXR, конститутивный андростановый рецептор, прегнановый X рецептор и др. [138].

Обетихоловая кислота – полусинтетическое производное хенодесоксихолевой кислоты, функционирует как агонист FXR, улучшает гистологические характеристики пациентов с НАСГ без ЦП, изучается в исследовании фазы III. Анализ 18-месячного периода лечения показал, что обетихоловая кислота уменьшает фиброз в сравнении с плацебо [139]. Препарат имеет 2 основных побочных дей-

ствия: кожный зуд и повышение ЛПНП/снижение ЛПВП. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

Элафибранор (GFT-505) – сильный агонист PPAR β/δ , обладает умеренной активностью относительно PPAR β/δ , находится в фазе III клинических исследований для лечения НАСГ. Препарат продемонстрировал в клинических исследованиях хороший профиль безопасности. Элафибранор эффективен у пациентов с NAS \geq 4 (NAFLD Activity Score – шкала для оценки активности НАЖБП); в случаях разрешения НАСГ также достигается уменьшение фиброза [140].

Сароглитазар – агонист PPAR α с высокой активностью и умеренной активностью для PPAR γ . В 2013 г. был одобрен в Индии для лечения дислипидемии [141]. В процессе анализа 18 исследований по применению сароглитазара у пациентов с диабетической дислипидемией оказалось, что он снижает уровень АЛТ и проявления стеатоза печени [142]. Препарат имеет хороший профиль безопасности, в настоящее время проводится несколько клинических исследований у пациентов с НАЖБП.

Пемафибрат (K-877) – селективный и высокопотентный модулятор PPAR α , основное действие оказывает на дислипидемию, изучается в клинических исследованиях фазы III у пациентов с СД 2 в аспекте влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Представляет интерес в лечении НАЖБП [143].

Ланифибранор (IVA337) – пан-PPAR агонист, обладает умеренной и сбалансированной активностью на PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ . Изучается в клинических исследованиях фазы II у пациентов с НАЖБП/НАСГ, в том числе – при СД 2 [144].

В клинических исследованиях также изучаются и другие препараты, влияющие на течение НАЖБП в ее тяжелых формах, такие как эмрикасан – ингибитор каспазы, белапектин – ингибитор галектина-3, который считается профибротической молекулой.

Проводятся исследования по изучению эффективности препаратов, влияющих на кишечную проницаемость, поскольку повышенная проницаемость кишечной стенки – одно из основных патогенетических звеньев НАЖБП.

Заключение

Лечение НАЖБП преследует две основные цели: профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза, снижение кардиометаболических факторов риска. Оно включает немедикаментозные меры (диета и физическая активность, направленные на снижение веса) и фармакотерапию. Клинические исследования эффекта модификации образа жизни показывают, что диета (оптимально – средиземноморская, а также низкокалорийная и кетодиета), ограничение дневной калорийности пищи и физические упражнения позитивно влияют на течение НАЖБП и приводят к уменьшению всех ее составляющих: стеатоза, воспаления и фиброза. Однако приверженность мероприятиям по снижению массы тела недостаточно высокая. Для регрессии стеатоза у пациентов с ожирением необходимо снизить массу тела на \geq 5%, стеатогепатита – на \geq 7%, фиброза печени – на \geq 10%, у пациентов без ожирения желательнее снизить массу тела на 3–5%.

Лекарственных средств, приводящих к излечению от НАЖБП, пока не существует.

Среди препаратов, применяемых в клинической практике: тиазолидинионы, витамин Е и УДХК. Одновременное действие на обе цели лечения НАЖБП показано только для УДХК. Препарат также характеризуется хорошим профилем безопасности, гепатопротективным и синергичным ги-

полипидемическим эффектом при комбинированном применении со статинами, что делает его одним из препаратов выбора при лечении всех стадий НАЖБП. Эффективность применения УДХК не зависит от достижения целевых значений снижения массы тела в отношении печеночных функциональных тестов и липидограммы. По-видимому, одновременное достижение снижения массы тела >5% за счет модификации образа жизни при терапии УДХК обеспечивает дополнительный эффект на FLI. УДХК также обеспечивает профилактику образования камней в желчном пузыре на фоне похудения.

В текущих клинических исследованиях изучаются препараты, как влияющие на воспаление и фиброз в печени, так и направленные на лечение ожирения, дислипидемии, СД 2.

1.8. НАЖБП и ГЦР

Первичный рак печени занимает 6-е место в структуре онкологических заболеваний, в большинстве случаев опухоль выявляется на поздней распространенной стадии, что перемещает ее на 4-е место среди причин онкологической смертности в мире [145]. ГЦР составляет >80% случаев первичного рака печени в мире и чаще всего развивается на фоне ЦП [146].

Увеличение заболеваемости раком печени за период с 1990 по 2015 г. на 75% объясняют во многом увеличением населения и его старением, распространенностью MetC с наиболее выраженным приростом заболеваемости, смертности и показателя потери лет жизни в Восточной Азии [120].

Эффективное лечение хронического гепатита В и С в сочетании с современной эпидемией заболеваний малоподвижного образа жизни привело к лидирующей роли НАЖБП в развитии как ЦП, так и ГЦР во многих западных странах. При этом частота выявления ГЦР в когорте больных НАЖБП составляет 0,44 на 1 тыс. человеко-лет (0,29–0,66) [147].

Патогенез ГЦР при НАЖБП/стеатогепатите сложен и мало изучен. ИР и ожирение активируют системное воспаление и проканцерогенные каскады, липотоксичность как результат накопления жира, эндоплазматический стресс и повреждение ДНК вызывают и стимулируют онкогенез [148].

Описан ряд генетических полиморфизмов для PNPLA3, TM6SF2 и MBOAT7, ассоциированных с увеличением накопления жира, выраженностью НАЖБП, развитием фиброза печени и ГЦР [149]. Все большее значение отводится нарушениям эпигенетической регуляции в некодирующих РНК и структуры метилирования ДНК как проканцерогенным драйверам; возможно, их можно будет использовать не только как диагностический инструмент в «жидкостной биопсии», но и в качестве терапевтических подходов [150].

В этих условиях большое значение приобретают недорогие, доступные и чувствительные потенциальные маркеры НАЖБП, фиброза печени и раннего ГЦР, например индекс GALAD, получивший ускоренное одобрение FDA. В расчет индекса GALAD включен пол, возраст, альфа-фетопротейн (АФП), АФП-L3 и дес-гамма-карбоксил-протромбин (DCP) [151]. В небольшом проспективном исследовании чувствительность (AUROC) индекса GALAD при выявлении раннего ГЦР у больных НАЖБП составила 0,96; значение индекса было выше у больных НАЖБП и ГЦР в сравнении с пациентами без ГЦР за 1,5 года до выявления опухоли [152].

ГЦР на фоне НАЖБП в 25–50% случаев развивается в отсутствие цирроза, чаще в распространенной стадии, что и определяет неблагоприятный прогноз [153, 154]. Скри-

нинг ГЦР у больных НАЖБП в отсутствие выраженного фиброза/цирроза не рекомендуется в связи с низкой частотой данной опухоли на таком фоне (0,01% в популяции) и экономической неэффективностью [150].

Профилактика ГЦР на фоне НАЖБП не отличается от общих принципов ведения этих пациентов, включая здоровый образ жизни, общефизическую активность и ограничение калорийности съедаемой пищи. В качестве медикаментозной профилактики может применяться метформин. Крупный метаанализ 19 исследований, объединивший 550 882 пациента, показал, что метформин уменьшает риск развития ГЦР на 48% [155].

Профилактическое действие липофильных статинов (аторвастатин и симвастатин) также объясняется некоторым противоопухолевым и ангиогенным эффектом [156].

Больные НАЖБП, принимающие аспирин, как правило, с целью профилактики осложнений ССЗ, могут выигрывать и за счет снижения риска прогрессии фиброза печени и предупреждения ГЦР. В крупном исследовании у 50 275 пациентов с хроническим гепатитом В или С, получавших аспирин, отмечено достоверное снижение риска заболеваемости и смертности от рака печени [157].

В ряде исследований показан антиканцерогенный эффект УДХК, которая используется в лечении НАЖБП. В экспериментальной модели ГЦР было показано, что введение УДХК в течение 21 дня подавляет ее рост через феномен апоптоза, что делает ее кандидатом для применения в профилактике этой опухоли [158]. Ожирение как фон для развития НАЖБП также сопровождается риском развития опухолей других локализаций, в том числе колоректального рака. В настоящее время показано, что желчные кислоты могут активировать YAP (Yes Associated Protein), что способствует онкогенезу. УДХК обладает способностью подавлять передачу сигналов YAP, активируя мембранный рецептор желчных кислот, связанный с G-белком (TGR5). В модели колоректального рака УДХК ингибирует рост опухоли дозозависимым образом и снижает экспрессию YAP и Ki67 [159]. Это служит объяснением результатов более раннего рандомизированного клинического исследования с включением 1285 пациентов, оперированных по поводу колоректальной аденомы. Они были разделены на 2 группы: 661 человек получал УДХК в дозе 8–10 мг на 1 кг массы; 624 человека получали плацебо. Лечение проводилось около 3 лет с последующей оценкой частоты рецидивов в 2 группах. Было показано, что применение УДХК приводило к статистически значимому (39%) уменьшению частоты рецидивов аденомы с дисплазией высокой степени, которая имеет значительный риск прогрессирования в инвазивный колоректальный рак [160].

Выбор метода лечения ГЦР определяется распространенностью опухолевого процесса, уровнем компенсации функции печени, объективным состоянием пациента и не зависит от вероятного этиологического фактора развития рака печени. При выборе стратегии лечения пациентов с ГЦР приоритет должен отдаваться противоопухолевому специализированному лечению с использованием методов, позволяющих увеличить выживаемость.

Радикальное лечение раннего локализованного ГЦР включает резекцию печени, ортотопическую трансплантацию печени и применение местно-деструктивных аблятивных методов (радиочастотную, микроволновую абляцию и др.).

Паллиативное лечение ГЦР направлено на достижение контроля над проявлениями болезни, включает интервенционно-радиологическое лечение (различные виды эмбо-

лизации сосудов, питающих внутривисцеральные опухоли (узлы) и системную химиотерапию.

Доступная системная терапия ГЦР представлена мультикиназами ингибиторами (сорафениб, ленватиниб, регорафениб и кабозантиниб), иммунотерапией, использующей моноклональные антитела – ингибиторы контрольных точек иммунного надзора PD-1/PD-L1 и CTLA4 (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, ипилимумаб), и антиангиогенной терапией, направленной на блокаду сосудистого эндотелиального фактора роста (бевализумаб) или его клеточный рецептор (рамуцирумаб).

Наилучшие результаты были получены при использовании комбинации атезолизумаба и бевализумаба в рандомизированном клиническом исследовании Imbrave150, где медиана выживаемости в группе комбинированной терапии составила 19,2 мес, достоверно выше результата в группе сорафениба (13,4 мес, относительный риск (ОР) 0,69) [161]. В подгрупповом анализе не было достоверного преимущества иммунотерапии над сорафенибом для больных с невирусной этиологией ГЦР [162].

РАЗДЕЛ 2. НАЖБП И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

2.1. Нарушения углеводного обмена

В настоящее время НАЖБП остается одним из наиболее частых заболеваний печени, которым страдают 25% взрослого населения в целом [163]. СД болеет каждый 10-й из взрослого населения, в мире таких пациентов насчитывается более 537 млн [164].

Распространенность НАЖБП при СД

Распространенность НАЖБП при СД 2 изучалась в небольшом количестве исследований и составила 69% по данным УЗИ [165] и 65% по данным протонной МР-спектроскопии [166]. В связи с тем, что в последние годы отмечен рост заболеваемости НАЖБП при различных нарушениях углеводного обмена, особую актуальность приобрел поиск причинно-следственных связей этих коморбидных состояний, новых направлений их диагностики и методов лечения.

Патогенетические связи НАЖБП и СД 2

Появились убедительные доказательства того, что часто НАЖБП предшествует развитию СД 2. Мнение о том, что НАЖБП просто является «печеночной манифестацией» МетС, устарело. НАЖБП можно рассматривать как ранний предиктор и решающий фактор в развитии СД и других клинических проявлений МетС. Недавно было предложено переименовать НАЖБП в метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЖБП) на основании таких признаков, как избыточная масса тела/ожирение, СД 2 и свидетельств так называемой «метаболической дисрегуляции» [167]. Будущее покажет, поможет ли это лучше понять многообразные связи НАЖБП с СД 2.

В 2016 г. опубликован систематический обзор, посвященный взаимосвязи НАЖБП с риском развития СД 2. По данным включенных в этот обзор исследований в настоящее время есть убедительные доказательства того, что наличие НАЖБП связано с повышенным риском развития СД 2, а также того, что этот риск варьирует в зависимости от тяжести заболевания печени [168]. Опубликован анализ, посвященный многонациональному изучению атеросклероза, включающий более 3000 американцев, не страдающих СД 2, который подтверждает, что НАЖБП,

диагностированная методом компьютерной томографии, была независимо ассоциирована с двукратно повышенным риском развития СД 2 [169]. Однако для верификации этого факта требуются дальнейшие исследования с включением в анализ большего количества независимых факторов риска развития СД, таких как повышенный уровень ферритина в крови, сниженный уровень адипонектина; последние, в свою очередь, ассоциированы с наличием и тяжестью НАЖБП [168].

За прошедшие годы были предприняты значительные усилия для того, чтобы выяснить иммунопатогенетические механизмы развития НАЖБП и их взаимосвязь с СД 2. Весьма вероятно, что ключевым событием служит ИР, которая имеет место при обоих расстройствах [170]. Трудно установить, является ли ИР причиной или следствием НАЖБП, однако очень важно понимать их несомненную взаимозависимость. В течение долгих лет ученые ищут взаимосвязь между НАЖБП, СД 2, ИР, ожирением и другими метаболическими проявлениями ввиду того, что врач в своей практике наиболее часто встречается именно с коморбидным пациентом. Все эти знания направлены на поиск медикаментозных методов лечения данных патологических процессов. Учитывая то, что печеночный стеатоз более часто прогрессирует до стадии НАСГ при наличии СД 2, диагностике и лечению данных пациентов необходимо уделять особое внимание на ранней стадии.

Лечение НАЖБП в сочетании с СД 2

Последнее десятилетие характеризуется активным поиском эффективных методов лечения НАЖБП. Нормализация массы тела за счет соблюдения диеты и расширения физической активности лежит в основе немедикаментозной терапии НАЖБП. Изменение образа жизни, приводящее к снижению массы тела, не только улучшает чувствительность тканей к инсулину, но также ведет к уменьшению содержания жира в печени. Степень снижения массы тела ассоциирована со степенью улучшения гистологических параметров НАЖБП. В 12-месячном проспективном исследовании E. Vilar-Gomez и соавт. [90] показано, что все пациенты, снизившие массу тела более чем на 10%, имели улучшение показателей шкалы активности НАЖБП (NAS), у 90% пациентов отмечалось разрешение НАСГ, у 45% была регрессия фиброза. Большой процент снижения массы тела ассоциирован с большей степенью улучшения гистологических параметров НАСГ.

Применение лекарственных средств также ориентировано на контроль над основными факторами риска этого заболевания, такими как ожирение, ИР, гипергликемия, дислипидемия, воспаление. Учитывая тот факт, что СД 2 и НАЖБП имеют общие патогенетические черты, неудивительно, что некоторые методы, используемые для лечения СД 2, активно применяются и для лечения НАЖБП.

В настоящее время проведены многочисленные исследования, нацеленные на поиск сахароснижающего препарата, который мог бы повлиять на патологические изменения при НАСГ. Такой препарат должен снижать массу тела, сокращать кардиоваскулярные события, предотвращать развитие поздних стадий НАЖБП, а также иметь низкую стоимость, долгосрочную безопасность и улучшать качество жизни.

Метформин

Лечение метформином не уменьшает содержание жира или экспрессию воспалительных маркеров при НАЖБП. В связи с этим метформин не рекомендован для лечения

НАЖБП, хотя его применение ассоциировано со снижением числа выявлений ГЦР и внепеченочных злокачественных опухолей [120].

Агонисты рецепторов ГПП-1

Инкретиномиметики, включая агонисты рецепторов ГПП-1, используются для лечения СД 2 и ожирения. Они стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, уменьшают липогенез *de novo*, приводят к снижению массы тела, ИР и уровня печеночных трансаминаз. Агонисты РРV ГПП-1 – очень привлекательный и многообещающий метод лечения НАЖБП, однако пока еще неизвестно, оказывает ли данная группа препаратов прямой эффект на гепатоциты, уменьшая печеночный стеатоз и воспаление, или же этот эффект достигается за счет снижения массы тела.

В 2016 г. закончена II фаза рандомизированного контролируемого исследования LEAN [171], посвященного безопасности и эффективности лираглутида при НАСГ. В данное исследование были включены 52 пациента с НАСГ: с СД 2 – 17 пациентов и без – 35; 26 из них получали лираглутид в дозе 1,8 мг в течение 48 нед, остальные – плацебо. Всего 39% пациентов из группы, получавшей лираглутид, достигли первичной конечной точки (регресс НАСГ без ухудшения фиброза), в группе плацебо данный параметр был равен 9% ($p=0,019$). Также инициированы исследования другого препарата из группы агонистов рецепторов ГПП-1 – семаглутида. В настоящее время завершена II фаза клинического исследования препарата семаглутид у пациентов с НАСГ и фиброзом [172]. Семаглутид обеспечил статистически значимую регрессию НАСГ (балл индекса активности заболевания NAS равен 0 или 1 для лобулярного воспаления и 0 для баллонной дистрофии гепатоцитов) без ухудшения фиброза печени (отсутствие его прогрессирования). Однако нет статистически значимой разницы между семаглутидом и плацебо относительно уменьшения фиброза. Запланированы клинические исследования III фазы. В исследованиях как лираглутида, так и семаглутида отмечено снижение сердечно-сосудистых событий.

УДХК

Большой интерес представляют полипотентные молекулы, одна из которых используется в лечении НАЖБП, а именно УДХК. В систематическом обзоре и метаанализе клинических исследований, опубликованном в 2018 г. [133], был показан эффект УДХК на гликемические параметры. Метаанализ 7 исследований с применением 8 групп лечения УДХК продемонстрировал значительное снижение уровня глюкозы натощак после такой терапии ($-3,30$ ммоль/л, 95% ДИ: $-6,36, -0,24, p=0,034; I^2=28,95\%$). Метаанализ 2 групп лечения показал значительное снижение концентрации гликозилированного гемоглобина ($-0,41\%$, 95% ДИ: $-0,81, -0,01, p=0,042; I^2=0\%$). В дополнение к этому метаанализ 4 групп лечения также выявил значительное снижение уровня инсулина в плазме (WMD: $-1,50$ мг/дл, 95% ДИ: $-2,81, -0,19, p=0,025; I^2=67,90\%$), но не показал существенного влияния на НОМА-IR (WMD: $-0,20$ мг/дл, 95% ДИ: $-0,42, 0,01, p=0,057; I^2=85,34\%$). Результаты данного метаанализа показали, что УДХК значительно снижает концентрацию глюкозы в плазме натощак, гликозилированного гемоглобина и инсулина, что свидетельствует о ее положительном влиянии на гомеостаз глюкозы.

Тиазолидиндионы

PPARs играют ключевую роль в регуляции метаболизма липидов и чувствительности к инсулину. Пиоглитазон

используется как для лечения СД 2, так и для лечения НАСГ. По данным метаанализа, он уменьшает печеночный стеатоз, воспаление и фиброз у пациентов с НАСГ с и без СД 2 [174]. Однако негативными сторонами такого лечения остаются: прибавка массы тела, ассоциация с раком мочевого пузыря в долгосрочном периоде, риск развития остеопороза. Таким образом, как европейская, так и американская ассоциации по изучению печени рекомендуют использовать пиоглитазон для лечения НАСГ у отдельных групп пациентов, учитывая риски развития указанных состояний.

Прочие препараты

Препарат из группы ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптин) не оказал влияния на течение НАЖБП. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) подавляют реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах по инсулиннезависимому механизму, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. При их применении также отмечается снижение массы тела. В настоящее время на рынке наиболее известны 5 препаратов из этой группы: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин. Назначение канаглифлозина (100 или 300 мг ежедневно) в течение 52 нед ассоциировано с уменьшением сывороточных трансаминаз, этот эффект дозозависим, но влияние этого лечения на гистологическую картину печени не известно [174]. Принимая во внимание, что препараты данной группы снижают уровень глюкозы, способствуют снижению массы тела и могут улучшать чувствительность тканей к инсулину, они введены во все алгоритмы лечения СД 2 и стали объектом исследования для лечения НАЖБП у пациентов с СД 2.

Учитывая взаимосвязь патогенетических механизмов нарушений углеводного обмена и НАЖБП, пациентов с СД 2 необходимо обследовать на наличие этого заболевания печени вне зависимости от уровня печеночных ферментов. Обусловлено это в первую очередь тем, что у пациентов с СД 2 намного чаще встречается НАСГ, чем в общей популяции [100]. Аналогично рекомендуется скринировать пациентов с НАЖБП на наличие СД 2 и других нарушений углеводного обмена путем определения глюкозы плазмы натощак или гликозилированного гемоглобина. Пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы также может быть использован для скрининга. Клиницистам необходимо знать современные методики неинвазивной диагностики и терапевтических подходов для того, чтобы предотвратить или отсрочить НАЖБП, а также поддерживать открытое сотрудничество со специалистами других специальностей, учитывая коморбидность пациентов.

2.2. НАЖБП, ожирение и дислипидемия

НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, и MetC, что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных.

У больных с ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5–26%, фиброз — у 20–37%, цирроз печени — у 9–10% больных. При морбидном ожирении частота НАЖБП возрастает до 95–100%. Среди больных СД 2 НАЖБП выявляется у 50–75% пациентов [175–178]. Таким образом, можно

выделить группы высокого риска развития НАЖБП: пациенты с ожирением, СД 2, дислипидемией, MetC, синдромом поликистозных яичников. Ожирение служит фактором риска развития фиброза печени у больных НАЖБП [179–181].

Особенности патогенеза НАЖБП при ожирении и дислипидемии

У абсолютного большинства больных с ожирением и НАЖБП выявляются различные метаболические нарушения, такие как: дислипидемия, гипертриглицеридемия, снижение ХС ЛПВП в крови, нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, СД 2. Данные нарушения, как правило, носят сочетанный характер и нарастают по частоте и выраженности по мере прогрессирования НАЖБП [100, 120, 182–185].

Диагностика

Помимо инструментов для диагностики таких составляющих НАЖБП, как стеатоз, воспаление и фиброз (см. раздел 1, подраздел 1.3), всем пациентам с ожирением и подозрением на НАЖБП рекомендовано обязательное исследование параметров липидного и углеводного обмена как составляющих метаболического синдрома.

Лечение НАЖБП в сочетании с ожирением и дислипидемией

Немедикаментозная терапия. Всем пациентам с ожирением и НАЖБП рекомендуется сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийное (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–1000 ккал) на этапе снижения веса и эукалорийное на этапе его поддержания [100, 120, 189–190].

Диетические рекомендации должны включать уменьшение энергетической ценности рациона за счет ограничения легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, исключения консервированных пищевых продуктов, а также продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы. Состав макроэлементов следует скорректировать в соответствии со средиземноморской диетой [100].

Всем пациентам с ожирением и НАЖБП рекомендуется обязательное увеличение физической активности – это ежедневные умеренные аэробные физические нагрузки, например ходьба 30–40 мин в день, или 150–200 мин в неделю [191–194]. Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно снижают содержание жира в печени. Упражнения подбирают индивидуально с учетом предпочтений пациента, чтобы повысить его приверженность [100].

Критерием эффективности немедикаментозной терапии служит постепенное уменьшение массы тела на 7–10% от исходной, что сопровождается положительной динамикой метаболических показателей и морфологической картины печени, а также приводит к снижению трансаминаз и улучшению гистологической картины НАЖБП (уменьшение стеатоза, стабилизация и регрессия фиброза печени). К каждому пациенту необходимо применять индивидуальный подход. Все рекомендации по диетотерапии должны быть выполнимыми на долгосрочной основе. В сравнительных исследованиях и низкожировая, и низкоуглеводная диеты показали положительные результаты, на основании чего можно сделать вывод, что снижение калорийности рациона важнее конкретных диетических ограничений. Вместе с этим резкое ограничение калорийности и быстрое снижение массы тела могут привести к прогрессированию

фиброза и повышению уровня сывороточных трансаминаз. Рекомендовано медленное снижение массы тела на 0,5–1 кг в месяц. Особым фактором нерационального питания, который приводит к развитию стеатоза печени, служит избыточное потребление фруктозы. Считается, что ее неблагоприятное воздействие реализуется путем *de novo* липогенеза, увеличения количества висцерального жира и отрицательного влияния на чувствительность к инсулину. В связи с этим пациентам рекомендуется ограничение потребления сладких газированных напитков, меда, сиропов и избыточного потребления фруктов с большим количеством фруктозы [96]. Много фруктозы содержится в яблоках, грушах, дыне, арбузе и сухофруктах; мало фруктозы в ягодах и цитрусовых.

Медикаментозная терапия. В отсутствие клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов для повышения эффективности лечения ожирения рекомендовано использование фармакотерапии (лираглутид 3,0 мг/сут, орлистат, сибутрамин), которая позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела [100, 120, 195–196]. Статины можно уверенно рекомендовать для снижения уровня ЛПНП и предотвращения сердечно-сосудистого риска. Их положительные свойства значительно превосходят редкие случаи гепатотоксичности.

Бариатрическая хирургия

У больных с НАСГ без достижения положительного результата на фоне изменения образа жизни и фармакотерапии рекомендуется хирургическое лечение ожирения для снижения массы тела и уменьшения метаболических осложнений с получением стабильных долгосрочных результатов. Бариатрическая хирургия не противопоказана больным с ожирением и НАЖБП или НАСГ (без верифицированного цирроза). Проспективные данные свидетельствуют об уменьшении всех неблагоприятных гистологических изменений при НАСГ, включая фиброз у пациентов, перенесших бариатрические операции [100, 120, 197–198].

2.3. НАЖБП, гиперурикемия и подагра

В качестве предикторов развития НАЖБП определенную роль играет мочевая кислота. Ее уровень имеет самостоятельную связь с НАЖБП. Также повышение уровня мочевой кислоты ассоциировано с ожирением, ИР и тяжестью поражения печени [199–200], более того – с риском более тяжелого течения НАЖБП [205].

Патогенетическое действие мочевой кислоты и болезни печени

С одной стороны, гиперурикемия и НАЖБП могут быть следствием MetC, с другой – образование кислородных радикалов в ходе ксантиноксидазной реакции синтеза мочевой кислоты может способствовать прогрессированию НАЖБП независимо от ожирения и ИР [201–204].

В исследованиях было подтверждено, что негативный эффект мочевой кислоты связан с ее способностью вызывать эндотелиальную дисфункцию, ИР, оксидативный стресс и системное воспаление, которые служат известными факторами риска развития и прогрессирования заболеваний печени любой этиологии [204–206]. Соответственно, рекомендуется определение уровня мочевой кислоты в качестве предиктора стеатоза у пациентов с НАЖБП.

Диагностика гиперурикемии

Для диагностики гиперурикемии всем пациентам с ожирением рекомендуется исследование уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

В качестве маркера гиперурикемии рекомендуется рассматривать уровень мочевой кислоты выше 360 мкмоль/л.

Обследование пациентов с гиперурикемией и наличием в анамнезе острых приступов артрита любого периферического сустава или бурсита должно проводиться в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [207] с целью исключения диагноза подагры и включать методы лучевой (сонография, рентгенография) и, при возможности, инструментальной диагностики (поляризационная микроскопия) для поиска доказательств осаждения кристаллов моноурата натрия.

Лечение пациентов с ожирением и гиперурикемией

Немедикаментозная терапия. Пациентам с ожирением и наличием гиперурикемии и подагры рекомендуется достигать снижения массы тела на 5–10% от исходной.

Снижение массы тела рекомендуется всем пациентам с ожирением или избыточной массой тела при гиперурикемии. Рекомендуется ограничение потребления любых алкогольных напитков, фруктосодержащих напитков и соков, пуринсодержащих продуктов животного происхождения, особенно мяса красных сортов и субпродуктов. Пациентам с ожирением и гиперурикемией рекомендуется дозированная физическая нагрузка.

Особенности медикаментозной терапии. Медикаментозное лечение ожирения у пациентов с гиперурикемией и подагрой способствует снижению сывороточного уровня мочевой кислоты, но не имеет преимуществ перед немедикаментозными методами. У пациентов с ожирением в сочетании с гиперурикемией или подагрой рекомендуется применение метформина. Для купирования или профилактики приступов артрита предпочтение должно отдаваться колхицину или НПВП, а не глюкокортикоидам.

Баритрические методы лечения ожирения у пациентов с гиперурикемией и подагрой. Хирургические методы лечения ожирения при гиперурикемии и подагре способствуют снижению сывороточного уровня мочевой кислоты в отдаленной перспективе, но должны назначаться с осторожностью, так как в первые месяцы после оперативного лечения увеличивается риск развития приступа подагрического артрита.

2.4. НАЖБП и остеопороз

Эпидемиология

Остеопороз представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире и характеризуется низкой минеральной плотностью кости (МПК) и нарушением ее микроархитектоники, что приводит к повышенной хрупкости костей и увеличению частоты низкотравматичных переломов. Международный фонд остеопороза подсчитал, что в России заболевание диагностировано у 14 млн человек, что составляет 10% населения. Еще 20 млн человек страдают остеопенией – начальной стадией остеопороза. Таким образом, в группе риска по остеопоротическим переломам уже 34 млн человек. Это число, как прогнозируют эксперты фонда, к 2050 г. вырастет на треть и составит 45 млн человек [208].

Считается, что остеопороз поражает в основном женщин в постменопаузе и пожилых людей, однако он может возникнуть и в более раннем возрасте вследствие различ-

ных заболеваний ЖКТ и печени: мальабсорбции, НАЖБП и т.д. Было установлено, что у лиц с различными заболеваниями ЖКТ повышена распространенность низкой МПК, остеопороза и остеопении. Например, ряд исследований подтвердил связь между низкой МПК и НАЖБП [209].

Патогенез

В последние годы все больше данных свидетельствует о сложном взаимодействии между процессами костного ремоделирования и НАЖБП как с точки зрения снижения МПК, так и повышенного риска остеопороза.

Большинство исследований, описывающих взаимоотношения между НАЖБП и костной тканью, проводилось в Азии. В китайской популяции была обнаружена отрицательная связь между НАЖБП и МПК как у женщин в постменопаузе, так и у мужчин. Подобные результаты были обнаружены в популяции корейских мужчин [210]. Также было продемонстрировано, что НАЖБП может оказывать негативное влияние на МПК у подростков с ожирением, вероятно, за счет ИР. Ассоциация между МПК и НАЖБП была доказана у 381 женщины: средняя МПК в поясничных позвонках была ниже у пациенток с НАЖБП, чем без НАЖБП. В совокупности эти результаты указывают на то, что НАЖБП связана со снижением МПК как у детей с ожирением, так и у женщин в постменопаузе [211]. Однако неясно, можно ли экстраполировать эти результаты на другие группы населения, поскольку есть исследования с противоположными результатами.

Патогенез снижения МПК при НАЖБП в настоящее время до конца неясен. Вероятнее всего, он является многофакторным и связан с высвобождением провоспалительных, влияющих на кость, цитокинов печенью, дефицитом витамина D и снижением физической активности [212].

Один из изученных провоспалительных факторов, играющих важную роль в процессах потери МПК, – TNF- α , поскольку он ингибирует остеобластогенез параллельно с индукцией остеокластогенеза. Свой вклад в потерю МПК также вносят другие провоспалительные молекулы: IL-6 и факторы, стимулирующие колонии макрофагов. У пациентов с ожирением и/или НАЖБП сверхэкспрессируется остеопонтин, что отражает прямую связь между воспалением и остеопорозом, этот факт был подтвержден как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [213]. Остеопонтин – белок внеклеточного матрикса, называемый также секреторным фосфопротенином-1 (SPP-1) или костным сиалопротеином-1, принадлежит к семейству N-интегринсвязывающих лигандов. Считается, что физиологически он регулирует биоминерализацию в костной ткани и снижает рост и агрегацию кристаллов кальция в эпителиальных тканях. Однако в течение последних 10 лет было показано, что остеопонтин играет роль в воспалительном и иммунном ответе, росте злокачественных новообразований, СД 2 и ангиогенезе. Некоторые авторы предполагают, что остеопонтин может напрямую связывать вызванное ожирением хроническое воспаление с метаболическими нарушениями. Действительно, показано, что в печени повышенная экспрессия остеопонтина присутствует не только в гепатоцитах, но также и в воспалительных клетках. Более того, эксперименты на животных моделях продемонстрировали, что в печени мышей с ожирением экспрессия остеопонтина значительно повышается, а его уровни в печени коррелируют с уровнями триацилглицерина, играющего важную роль в развитии НАЖБП [214].

Экспериментальное исследование показало, что остеопонтин-дефицитные мышцы устойчивы к остеопорозу, вызванному овариэктомией. Таким образом, можно предположить, что сверхэкспрессия остеопонтина при НАЖБП может приводить к потере костной массы и остеопорозу.

Другая молекула внеклеточного матрикса – остеопротегерин – играет центральную роль в обмене костной ткани, подавляя дифференцировку и активацию остеокластов и способствуя их апоптозу. Концентрация остеопротегерина снижается при абдоминальном ожирении, ИР и НАЖБП [215].

Биологическая активность остеопротегерина не ограничивается только костной тканью, он оказывает свое действие в других клетках и типах тканей, например Т-лимфоцитах и эндотелии крупных артерий. Доказана связь остеопротегерина, метаболических нарушений и изменения костного метаболизма: в клиническом исследовании показано, что концентрации остеопротегерина были снижены у пациентов с тяжелыми формами НАЖБП. Более того, уровень остеопротегерина в сыворотке крови был значительно ниже у пациентов с НАСГ, чем без НАСГ, и это сильно коррелировало с жировой дегенерацией гепатоцитов, баллонной дегенерацией, внутрилобулярным воспалением и степенью фиброза.

Сывороточный остеокальцин, продуцируемый и высвобождаемый остеобластами в костной ткани, в последние годы был признан потенциальной молекулой регулирования энергетического метаболизма. Имеющиеся экспериментальные данные показывают роль остеокальцина при нарушенной толерантности к глюкозе, что связывают с его способностью уменьшать ИР за счет стимуляции выработки адипонектина жировой тканью и увеличения секреции инсулина, а также его опосредованного действия через ослабление стресса эндоплазматического ретикула посредством ингибирования пути NF-κB [216]. Однако результаты клинических данных на людях противоречивы. Тем не менее было обнаружено, что у пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП наблюдается значительное снижение концентрации остеокальцина в сыворотке крови в сравнении с группой контроля независимо от ИР и наличия МетС. Предполагается, что остеокальцин играет важную протективную роль в процессе возникновения и прогрессирования НАЖБП. Более того, большинство эпидемиологических исследований показывает, что сниженный уровень остеокальцина сам по себе служит фактором риска развития НАЖБП [217]. Поскольку общепринято считать, что снижение уровня остеокальцина связано с усилением костной резорбции и потерей костной массы, разумно предположить, что у пациентов с НАЖБП более низкие концентрации остеокальцина могут быть одним из факторов, связывающих НАСГ, НАЖБП и остеопороз.

Роль витамина D в процессах костного ремоделирования хорошо изучена. Недостаточность витамина D вызывает снижение абсорбции кальция и транзитную гипокальцемию, что запускает компенсаторные процессы в виде активации паратиреоцитов и увеличения синтеза паратормона. Это приводит к усилению резорбции костной ткани, остеопорозу и патологическим переломам.

Основным источником витамина D служит эндогенное образование холекальциферола (витамина D₃) из 7-дегидрохолестерола в кератиноцитах кожи под воздействием солнечного ультрафиолетового излучения средней длины волны. Некоторое количество витамина D также поступает с пищей и добавками витамина D. Витамин D либо депонируется в жировой ткани, либо превращается в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D] или кальцитриол в печени. Сниженный уровень витамина D обычно встречается у лиц с темной кожей, вегетарианцев и веганов, пожилых людей, при заболеваниях почек и т.д.

Ряд клинических исследований показал, что дефицит витамина D может играть роль в патофизиологии печени, в том числе при НАЖБП. Так, в некоторых клинических работах было показано, что сывороточные уровни 25(OH)D были ниже у лиц с НАЖБП или НАСГ в сравнении со здоровыми людьми. Отмечается, что это снижение было тесно связано с гистопатологическими особенностями НАЖБП, независимо от наличия или отсутствия МетС, СД и ИР. Два недавних метаанализа, включающих 23 и 9 исследований соответственно, продемонстрировали, что уровни 25(OH)D были ниже у лиц с НАЖБП/НАСГ, чем без данного заболевания [218].

Результаты исследований на животных моделях показали, что прием добавок витамина D препятствует активации звездчатых клеток печени, которые ответственны за отложение коллагена и ремоделирование внеклеточного матрикса, что приводит к фиброзу. Кроме того, исследование модели НАЖБП и НАСГ на крысах продемонстрировало, что искусственный солнечный свет, который вызывал повышение уровня активной формы витамина D, снижал прогрессирование НАЖБП и НАСГ, уменьшал апоптоз гепатоцитов и выраженность процессов воспаления [219]. Исследования эффективности добавок витамина D у пациентов с НАЖБП ограничены.

В настоящее время физическая активность считается краеугольным камнем профилактики как НАЖБП, так и остеопороза. Считается, что физические упражнения укрепляют кости скелета за счет гравитационных сил и растяжения мышц, вызывающих растяжение внутри скелета. Имеются убедительные доказательства того, что аэробные упражнения и умеренные силовые упражнения позволяют свести к минимуму потерю костной массы и играют важнейшую роль в профилактике остеопороза. Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшому, но значимым изменениям МПК. Метаанализ 16 исследований и 699 испытуемых продемонстрировал улучшение на 2% МПК в поясничном отделе позвоночника в группе, где осуществлялись силовые упражнения, в сравнении с группой без значимой физической активности [220].

Заключение

НАЖБП может выступать в качестве фактора риска снижения МПК. Патофизиологические механизмы, которые играют потенциальную роль между НАЖБП и костной системой, включают хроническое воспаление, дефицит витамина D, ИР, ожирение, сниженную физическую нагрузку. Тем не менее вопрос подтверждения физиологической значимости НАЖБП в отношении риска остеопоротических переломов костей остается открытым.

Несмотря на новые данные, точная патогенетическая связь между НАЖБП и остеопорозом еще не до конца установлена. Так как большинство исследований сосредоточено на МПК, а не на частоте переломов костей, необходимы дополнительные исследования для понимания – следует ли обследовать пациентов с НАЖБП на наличие остеопороза. Возможно, скрининг остеопороза и наблюдение за состоянием костей у пациентов с НАЖБП в будущем войдут в руководства по ведению этого

заболевания. Более того, многообещающие результаты некоторых клинических исследований эффективности витамина D у пациентов с НАЖБП оправдывают его добавление к медикаментозному лечению основного заболевания.

РАЗДЕЛ 3. НАЖБП И ССЗ

3.1. НАЖБП, атеросклероз и ССЗ

Накапливается все больше данных о том, что НАЖБП является сильным самостоятельным фактором риска развития ССЗ, независимым от СД, дислипидемии или ожирения.

НАЖБП как фактор риска атеросклероза

Атеросклероз и НАЖБП имеют общие факторы риска и механизмы развития. Взаимосвязь между атеросклерозом и НАЖБП подтверждена рядом исследований, их систематических обзоров и метаанализов.

Установлена корреляция НАЖБП с субклиническим атеросклерозом сонных артерий, при этом диагноз НАЖБП основывался как на результатах биопсии печени, так и на результатах УЗИ. В исследованиях, в которых тяжесть НАЖБП определялась на основании биопсии печени, удалось установить, что выраженность атеросклероза сонных артерий нарастает по мере утяжеления НАЖБП [221, 222].

В рандомизированном контролируемом исследовании на фоне терапии полиненасыщенными жирными кислотами наблюдалось уменьшение ТКИМ, при этом предиктором регресса ТКИМ наряду с антигипертензивной терапией и более низким уровнем цитоцератина (маркера НАЖБП, тесно коррелирующего с данными гистологического исследования печени) оказалось уменьшение выраженности стеатоза печени по данным магнитно-резонансной спектроскопии [223]. Ассоциация между НАЖБП и атеросклерозом была подтверждена и для других артериальных бассейнов [224].

НАЖБП – самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

Роль НАЖБП как фактора риска развития ССЗ постулировалась долгое время, однако надежные доказательства независимого характера этой взаимосвязи появились относительно недавно. Установлено, что НАЖБП ассоциирована с повышением распространенности традиционных факторов риска ССЗ, особенно СД 2 и ожирения, однако в настоящее время накоплены данные в пользу независимой взаимосвязи НАЖБП с сердечно-сосудистым прогнозом [181].

Метаанализ 13 проспективных исследований с включением более 241 000 пациентов показал, что НАЖБП ассоциирована с сердечно-сосудистой и общей смертностью [225].

Метаанализ наблюдательных и ретроспективных исследований с включением 34 043 взрослых показал, что прогноз жизни пациентов с НАЖБП определяется сердечно-сосудистыми событиями в большей степени, чем печеночными осложнениями. По сравнению с лицами без НАЖБП пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск смертельных и не смертельных ССЗ (ОР 1,64, 95% ДИ 1,26–2,13), при этом он значимо выше у пациентов с более тяжелым поражением печени (ОР 2,58; 95% ДИ 1,78–3,75) [226]. Такая же закономерность (чем тяжелее поражение печени, тем выше риск) была подтверждена в исследованиях, в которых НАЖБП диагностировалась на основании биопсии: у пациентов с фиброзом печени 3–4-й стадии ОР смерти составлял 3,3 (95% ДИ

2,27–4,76) и не зависел от индекса активности печеночного процесса [227].

Пациенты с НАЖБП имеют более чем двукратное повышение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с пациентами без НАЖБП (ОР 2,26; 95% ДИ 1,04–4,92) и, как следствие, повышенный риск смерти от ССЗ (ОР 1,46, 95% ДИ 1,31–1,64) [228], при этом повышение рисков не зависит от наличия АГ и дислипидемии.

По данным Фрамингемского исследования, у 3529 пациентов, подвергшихся КТ, оказалось, что НАЖБП ассоциирована с наличием субклинических маркеров атеросклероза (депозитов кальция в коронарных артериях), и эта ассоциация сохранялась после коррекции по другим метаболическим факторам риска [229].

Пациенты с «яркой» печенью по данным УЗИ, которым была выполнена коронароангиография, характеризовались значительным повышением риска стеноза коронарных артерий (ОР 2,31, 95% ДИ 1,46–3,64), и вновь эта ассоциация сохранялась после коррекции по демографическим и метаболическим факторам [230]. В когорте пациентов, которым была показана ангиография, отмечалась высокая распространенность НАЖБП (58,2%) и значительно более высокая вероятность значимого стеноза коронарных артерий у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП (84,6% vs 64,1%; $p < 0,001$), результатом чего, в свою очередь, стала более высокая частота чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с НАЖБП (68,3% vs 43,4%; $p < 0,001$) [231]. Поскольку стеатоз печени может быть попутно оценен при проведении компьютерной коронароангиографии, исследовался вопрос, может ли подобная оценка улучшить стратификацию пациентов со стабильной ИБС по риску крупных сердечно-сосудистых событий. Оказалось, что выявление стеатоза печени при компьютерной коронароангиографии было ассоциировано с 4-кратным повышением риска, а включение этого фактора во Фрамингемскую шкалу позволило значительно повысить прогностическую значимость. Повышение точности стратификации по риску отмечалось в том числе и для пациентов с МетС и СД. Таким образом, оценка наличия стеатоза печени при проведении компьютерной коронароангиографии у пациентов со стабильной ИБС может способствовать выделению группы пациентов высокого риска развития неблагоприятных исходов [232].

Подтверждением самостоятельного значения НАЖБП стало исследование 2103 пациентов с СД 2, у которых при НАЖБП отмечалась большая частота несмертельной ИБС (инфаркта миокарда или реваскуляризации) и сердечно-сосудистой смерти, и это повышение риска сохранилось после коррекции по многочисленным метаболическим факторам риска (ОР 1,96, 95% ДИ 1,4–2,7; $p < 0,001$) [233].

Метаанализ также указывает на то, что пациенты с НАЖБП характеризуются более высоким риском развития ишемического (ОР 2,51, 95% ДИ 1,92–3,28, $p < 0,001$) и геморрагического инсульта (ОР 1,85, 95% ДИ 1,05–3,27, $p = 0,034$), и повышение этих рисков также ассоциировано с более выраженным поражением печени по данным транзитной эластографии, а у пациентов с НАЖБП наблюдался более тяжелый неврологический дефицит [131].

Механизмы взаимосвязи

В основе повышения риска атеросклероза у пациентов с НАЖБП лежит субклиническое воспаление, ИР и дислипидемия. При НАЖБП наблюдается повышение маркеров воспаления – фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), IL-6, TNF- α (для которых хорошо документирована вза-

имосвязь с атеросклерозом), а также ферритина-А. Ферритин-А, синтезируемый в печени, связан с дисфункцией эндотелия, повышением риска ишемического инсульта и атеросклероза сонных артерий. Кроме того, дисфункция эндотелия приводит к снижению высвобождения NO. Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия или обе) выявляется у 20–80% пациентов с НАЖБП вследствие окисления СЖК и секреции печенью ЛПОНП. Выявляется повышение концентрации проатерогенного аполипопротеина В (апо-В), который образуется в процессе повышения продукции печеночного ХС не-ЛВП для снижения токсичности диетического холестерина. Прямой вклад в формирование атеросклеротических бляшек вносит извлечение из хиломикрон и накопление ТГ и СЖК, а также высвобождение продуктов липолиза, активирующих провоспалительные эндотелиальные факторы.

Кроме того, в повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при НАЖБП вносят вклад структурные изменения сердца, повышение риска развития нарушений сердечного ритма и тромботических рисков, описанные в других разделах.

Эффекты терапии

В контексте влияния на события, ассоциированные с атеросклерозом, наибольший интерес представляют статины, которые ингибируют синтез холестерина в печени, широко используются для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических событий и доказали свою безопасность при НАЖБП. На фоне применения статинов может наблюдаться снижение ферментов печени, уменьшение стеатоза и воспаления, но не фиброза при НАЖБП. Имеются данные о снижении риска ГЦР [235].

Данные исследования наблюдательной программы по изучению влияния на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с нарушенной функцией печени УДХК (РАКУРС), в котором оценивались возможности УДХК в предупреждении нарушения функции печени у больных с ССЗ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, имеющих показания для назначения статинов, продемонстрировали, что назначение УДХК дополнительно к статину по сравнению с монотерапией статином приводит к существенному снижению уровня общего ХС и ХС ЛПНП. Потенциально такой эффект может повышать приверженность пациентов терапии статинами и потенцировать их эффект в отношении сердечно-сосудистых рисков [131].

Эзетимиб снижает захват клетками кишечника ХС, поступающего с пищей, и может приводить к некоторой положительной динамике гистологических признаков НАЖБП. У пациентов с НАЖБП сохраняются благоприятные сердечно-сосудистые эффекты статинов в монотерапии и в комбинации с эзетимибом [236]. Эти данные поддерживают предположение, что умеренное повышение трансаминаз и высокий индекс неалкогольного стеатоза могут быть дополнительными маркерами для идентификации пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, которым, возможно, показана более агрессивная профилактика атеросклеротических событий.

Фибраты не улучшают гистологическую картину НАЖБП, но обладают потенциалом в лечении атерогенных дислипидемий у пациентов с MetC и СД 2. Омега-3-полиненасыщенные ЖК убедительно показали способность улучшать гистологическую картину НАЖБП и НАСГ, однако их ценность для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий сомнительна [237].

УДХК является полипотентной молекулой с широким спектром плейотропных эффектов. УДХК оказывает цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие, модулирует процесс апоптоза, обладает антиканцерогенным эффектом, который дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органов желудочно-кишечного тракта. Исследование УСПЕХ («Урсодезоксихолевая кислота как средство профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях НАЖБП») показало, что назначение УДХК пациентам с НАЖБП приводит не только к снижению печеночных ферментов и маркеров поражения печени, но и снижению уровня общего ХС, ТГ и ЛПНП, а также уменьшению ТКИМ сонных артерий [132].

Заключение

НАЖБП и атеросклероз имеют общие факторы риска и механизмы прогрессирования.

НАЖБП может рассматриваться как независимый фактор риска развития ССЗ и их неблагоприятного прогноза. Лекарственные препараты, доказанно улучшающие сердечно-сосудистый прогноз (статины в монотерапии и в комбинации с эзетимибом), не оказывают неблагоприятного влияния на НАЖБП и сохраняют свою эффективность у пациентов с НАЖБП. УДХК, будучи полипотентной молекулой с многочисленными плейотропными эффектами, обладая высокой эффективностью в лечении НАЖБП, может вносить дополнительный эффект в снижение сердечно-сосудистого риска, повышая эффективность липидснижающей терапии.

3.2. НАЖБП и АГ

АГ – многофакторное заболевание, развивающееся вследствие взаимодействия генетических, эндогенных и экзогенных факторов. АГ часто ассоциируется с метаболическими нарушениями (ожирением, нарушениями углеводного обмена, дислипидемией и другими) и рассматривается как компонент MetC. Накапливается все больше данных об ассоциации НАЖБП с риском предгипертонии и АГ.

Эпидемиология

Взаимосвязь между НАЖБП и риском пред-АГ и АГ установлена в ряде поперечных и продольных исследований [238–242], она характерна для разных популяций и не зависит от привычных кардиометаболических факторов риска. Поперечные исследования указывают, что АГ встречается в 1,7–2,3 раза чаще у пациентов с НАЖБП, чем в общей популяции, и ее более высокая частота сохраняется после коррекции по уровню АЛТ и компонентам MetC [238]. При этом у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела ассоциация с АГ сильнее, чем у лиц с ожирением [239], а у пациентов без диагностированной АГ наличие НАЖБП ассоциировано с высоким нормальным уровнем САД (пред-АГ) [240].

Непосредственный вклад НАЖБП в развитие АГ остается предметом обсуждения. В нескольких продольных исследованиях продолжительностью от 6 до 9 лет показано, что непосредственно НАЖБП и такие параметры, как окружность талии, ИМТ, ГГТП, ТГ, независимо ассоциированы с новыми случаями АГ [243–245]. Ограничением этих исследований служит отсутствие прямого измерения содержания жира в печени, а отдельные компоненты, входящие в диагностические индексы НАЖБП, сами по себе одновременно служат факторами риска АГ.

Другие проспективные исследования в общих европейских и азиатских популяциях продолжительностью не менее 5 лет с использованием методов визуальной диагностики НАЖБП (УЗИ) также подтверждают, что она служит независимым фактором риска развития АГ, повышая его приблизительно в 3 раза. При этом отмечается связь между степенью выраженности печеночного процесса и риском АГ [246–248]. Интересно отметить, что у той части участников исследования, среди которых имевшая место на момент включения НАЖБП разрешилась к его концу, риск развития АГ отсутствовал. Этот факт дает основания считать, что НАЖБП – модифицируемый фактор риска развития АГ. При этом нужно помнить об ограничениях исследования, поскольку диагноз НАЖБП был установлен методом УЗИ, что не дает возможности дифференцировать ее фенотипы.

Существуют основания предполагать двустороннюю взаимосвязь и реципрокную зависимость между НАЖБП и АГ («порочный круг»): при наблюдении в течение 5–6 лет у пациентов с исходной или развившейся НАЖБП риск появления АГ в 1,5 раза выше, чем у пациентов без НАЖБП, и наоборот, исходная или появившаяся АГ повышает риск развития НАЖБП в 1,5–1,6 раза соответственно [249].

Патогенетические механизмы развития АГ при НАЖБП

Системное воспаление и ассоциированная с ним нейрорегуляторная активация. НАЖБП ассоциирована с системным воспалительным ответом, который характеризуется повышением уровней IL-6, TNF- α , СС-хемокинового лиганда-2 [250]. Воспаление связано с активацией симпатической нервной системы (СНС). Баланс симпатического тонуса определяется взаимодействием между иммунной системой и СНС через лимфатические узлы, богато иннервируемые симпатическими нервами, и иммунными клетками, экспрессирующими адренорецепторы. Помимо СНС вклад в развитие АГ также вносит индуцированная воспалением активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). НАЖБП ассоциирована с риском развития ХБП, также являющейся фактором, способствующим АГ, с воспалением жировой ткани и нарушением адипокинового профиля с повышением уровня лептина и снижением уровня адипокинов, что также вовлечено в патогенез АГ [250].

Таким образом, НАЖБП через активацию воспалительных каскадов способствует активации СНС и РААС, локальному сосудистому и почечному воспалению, что вносит вклад в формирование АГ.

Серьезную роль в этом процессе играет ИР. Роль в патогенезе АГ метаболических и неметаболических эффектов ИР на различные органы и ткани хорошо документирована. Сосудистая ИР способствует вазоконстрикции вследствие нарушения пути, регулируемого фосфатидилинозитол-3-киназой, что приводит к снижению продукции оксида азота. ИР в почечных клубочках и трубчатках вносит вклад в задержку воды и реабсорбцию натрия [250].

Таким образом, НАЖБП приводит к системной ИР, которая является хорошо доказанным фактором патогенеза АГ.

Печень служит основным органом метаболизма гомоцистеина – важного источника окислительного стресса. НАЖБП приводит к повышению продукции и секреции гомоцистеина через aberrantный метаболизм метионина и нарушение реметилирования гомоцистеина в печени [250]. В свою очередь повышение уровня гомоцистеина служит фактором риска АГ. Кроме того, при НАЖБП повышается содержание окисленных ЛПНП и продуктов конечного

гликирования, что приводит к увеличению свободных радикалов кислорода. Принимая во внимание ключевую роль окислительного стресса в ускорении сосудистого старения при АГ, все факторы окислительного стресса при НАЖБП могут способствовать развитию АГ.

Выведение асимметричного диметиларгинина (ADMA), который является эндогенным ингибитором NO-синтазы, осуществляется в печени. Повышение уровня ADMA ассоциировано с дисфункцией эндотелия и изменениями сосудистого кровотока у пациентов с АГ. Повышение содержания гомоцистеина, наблюдаемое при НАЖБП, также играет роль в накоплении ADMA вследствие прямого ингибирования активности диметиларгинин-диметиламиногидролазы [250]. Повышение уровня ADMA у пациентов с НАЖБП не зависит от других сердечно-сосудистых факторов риска. При НАЖБП возникает дисфункция эндотелиальной NO-синтазы, что также ассоциировано с усилением вазоконстрикции и подавлением вазодилатации. Кроме того, как отмечалось ранее, при НАЖБП отмечается активация РААС и повышается уровень ангиотензина II – мощного вазоконстриктора.

НАЖБП и нарушения микробиоты кишечника тесно ассоциированы, дисбиоз способствует развитию и прогрессированию НАЖБП [251]. В то же время микробиота кишечника играет важнейшую роль в развитии АГ, в том числе ввиду ассоциации дисбиоза с повышением уровня системного воспаления. Короткоцепочечные ЖК, пропионат и ацетат, продуцируемые микробиотой из пищевой клетчатки, могут приводить к вазодилатации и обладают защитными функциями против АГ. У пациентов с НАЖБП микробное разнообразие снижается, повышается количество бактерий рода *Bacteroides* и снижается *Prevotella* [250–252]. Таким образом, происходит запуск воспалительных системных реакций, которые вносят вклад в патогенез АГ.

Терапевтическое значение

НАЖБП не является фактором, диктующим особые условия для выбора антигипертензивной терапии или целевые значения артериального давления. Лечение АГ должно проводиться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и сочетать немедикаментозные меры (сбалансированная диета, физическая активность, снижение избыточной массы тела и др.) и медикаментозную терапию. Исходя из описанных механизмов патогенеза АГ, при НАЖБП представляется оправданным применение антигипертензивной терапии, основанной на блокаторах РААС.

Некоторые исследуемые для лечения НАЖБП молекулы (агонисты FXR, аналоги FGF21, антагонисты CCR2 и CCR5, антагонисты TLR4) влияют на описанные патогенетические пути АГ при НАЖБП и в случае их одобрения для лечения НАЖБП потенциально могут быть полезны для профилактики и лечения АГ [250].

Таким образом, НАЖБП служит независимым фактором риска развития АГ, который можно отнести к модифицируемому. Ключевыми звеньями патогенеза АГ при НАЖБП являются системное воспаление, активация СНС и РААС, ИР, окислительный стресс, нарушения микробиоты кишечника и повышенная эпителиальная проницаемость.

3.3. НАЖБП и тромботические осложнения

При НАЖБП наблюдаются нарушения всех стадий гемостаза, что объясняет повышение частоты клинически значимых тромботических осложнений, включая тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен

(ТГВ), тромбоз портальной вены (ТПВ), риск которых при НАЖБП не зависит от ожирения или других традиционных факторов риска тромбоемболизма.

Эпидемиология

Нарушения системы гемостаза у пациентов с НАЖБП приводят к повышению риска клинически значимых тромботических осложнений, включая артериальный тромбоз, ТПВ и системные венозные тромбозы.

Реципиенты печени с НАЖБП имеют на 55% более высокий риск ТПВ независимо от метаболических параметров [253]; он экспоненциально в 2,1 раза возрастает у кандидатов на трансплантацию печени с высоким риском наличия НАЖБП (возраст старше 60 лет с СД, АГ и ожирением). Тромботические осложнения при НАЖБП не ограничиваются системой портальной вены и включают 2–3-кратное повышение риска ТЭЛА и ТГВ [253].

Повышение уровня PAI-1 повышает риск венозного тромбоемболизма ввиду снижения фибринолитической активности плазмы и служит независимым предиктором венозных тромботических осложнений после коррекции по другим протромботическим факторам. Повышение уровня PAI-1 представляет собой сильнейший фактор риска ТГВ, увеличивая его в 6,4 раза [254].

Особенности патогенеза тромботических осложнений при НАЖБП

Выделяют 3 стадии гемостаза. Первичный гемостаз характеризуется быстрым формированием «белого тромба», образование которого опосредовано фактором Виллебранда. Вторичный гемостаз связан с образованием фибрина при сложном взаимодействии факторов коагуляции, которые циркулируют в кровотоке в неактивной форме до активации тканевым фактором гемостаза. Третья стадия, или стадия фибринолиза, характеризуется растворением фибрина и зависит от активации плазминогена под воздействием его активаторов тканевого (tPA) или урокиназного типа (uPA) на поверхности фибринового тромба или при взаимодействии с рецептором к uPA. Дисрегуляция фибринолиза может приводить к повышению риска тромбоза или кровотечения.

НАЖБП – протромботическое состояние, пусковым фактором которого служит хроническое субклиническое воспаление [253]. Нарушения системы гемостаза прогрессируют по мере развития печеночного процесса и затрагивают все три стадии гемостаза.

Нарушения первичного гемостаза при НАЖБП связывают с абберациями образования и функциями тромбоцитов в условиях хронического воспаления. У пациентов с НАЖБП увеличивается средний объем тромбоцита, активность и агрегация тромбоцитов. Кроме того, у пациентов с НАЖБП увеличивается уровень фактора Виллебранда [255]. Однако клиническое значение повышения фактора Виллебранда остается неясным, поскольку он теснее коррелирует с характеристиками MetC, включая ИМТ и висцеральный жир, чем с гистологическими признаками НАЖБП [255]. У пациентов с НАЖБП обнаруживаются низкие уровни ADAMTS13, что также может иметь значение для нарушений первичного гемостаза [256].

НАЖБП приводит к многочисленным аномалиям вторичного гемостаза, которые включают повышение активности факторов свертывания крови VII, VIII, IX, XI и XII [257, 258] вне связи с возрастом, полом и ИМТ. Исследования с измерением эндогенного тромбинового потенциала подтверждают, что НАЖБП относится к протромботическим состояниям, что ассоциировано с ее стадией [258].

Нарушения фибринолиза (третьей стадии гемостаза) также присутствуют при НАЖБП независимо от ее фенотипа (в частности, цирроза). Важную роль в этом процессе играет PAI-1 [259]. Уровни PAI-1 повышаются у пациентов с НАЖБП по мере нарастания тяжести стеатоза, активности и фиброза [254], что было подтверждено гистологически. Повышение PAI-1 снижает активность tPA, приводя к хроническому гипофибринолитическому и протромботическому статусу [253, 259]. Повышение PAI-1 удлиняет время разрушения фибриновых тромбов путем физиологического ингибирования активаторов плазминогена [260].

Жировая ткань служит источником PAI-1, который функционирует как адипоцитокин и модулирует воспаление [261]. Повышение PAI-1 приводит к нарушению нормальной регуляции системы фибринолиза, что ассоциировано с повышением риска ССЗ [262]. Снижение массы тела способствует уменьшению уровня PAI-1, этот эффект аналогичен действию некоторых антидиабетических препаратов. Кроме того, PAI-1 может ускорять прогрессирование поражения печени вследствие местной ишемии ткани из-за формирования внутривенных тромбов (исчезновение паренхимы) [253].

Профилактика тромботических осложнений при НАЖБП

Изменения образа жизни, включая физические упражнения умеренной/высокой интенсивности не менее 30 мин 3–5 раз в неделю служат ключевой мерой лечения НАЖБП и профилактики тромботических осложнений [263–265].

Физические упражнения оказывают положительное влияние на систему коагуляции на всех стадиях гемостаза. Улучшение параметров первичного гемостаза реализуется через эндотелий-зависимую вазодилатацию и продукцию NO, что приводит к снижению избыточной активации и агрегации тромбоцитов [245]. Регулярные физические упражнения умеренной интенсивности восстанавливают эффективность фибринолиза, а программы аэробных нагрузок в течение 3–8 мес приводят к снижению PAI-1 на 23–37% [235, 245–249]. Имеются данные и о благоприятном эффекте силовых упражнений [266].

Заключение

НАЖБП относится к протромботическим состояниям, повышающим риск артериальных и венозных тромботических осложнений. Риск тромботических осложнений растет по мере утяжеления печеночного процесса.

Хроническое низкоинтенсивное воспаление служит пусковым механизмом нарушений системы гемостаза на всех ее стадиях при НАЖБП.

Регулярные физические упражнения, рекомендуемые в качестве ключевой немедикаментозной меры лечения НАЖБП, оказывают благоприятные эффекты на состояние системы гемостаза и являются неотъемлемой мерой по снижению риска тромботических осложнений при НАЖБП.

3.4. НАЖБП и артериальная жесткость

Высокая артериальная жесткость служит надежным маркером повышенного сердечно-сосудистого риска в некоторых популяциях и рассматривается как отражение кумулятивной нагрузки известных и неизвестных факторов риска на сосудистую стенку [267, 268].

В ряде исследований продемонстрирована сильная ассоциация между повышением артериальной жесткости и НАЖБП, особенно на ее продвинутых стадиях [269]. Именно этот фактор может вносить вклад в повышение риска сердечно-сосудистых событий у таких пациентов.

Артериальная жесткость – следствие сложного взаимодействия между стабильными и динамическими характеристиками структурных и клеточных компонентов сосудистой стенки. Повышение ее артериальной жесткости – результат действия гемодинамических и внешних факторов. Артериальная жесткость зависит от структурных и геометрических характеристик артериальной стенки, а также давления растяжения. Артериальная жесткость – это основной фактор, отражающий старение сосудистой стенки, который влияет на повышение систолического артериального давления и снижение диастолического [270].

Эластичность (понятие, обратное жесткости) стенки артерий зависит преимущественно от соотношения содержания в ней коллагена и эластина, которое поддерживается медленными процессами их продукции и деградации. Нарушение регуляции этого баланса, вызванное, например, воспалением, может приводить к гиперпродукции коллагена и снижению качества эластина, в результате чего повышается артериальная жесткость [269]. АГ и СД в сочетании со старением ускоряют изменения сосудистой стенки, приводящие к повышению артериальной жесткости, и взаимно усугубляют друг друга.

Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) между сонной и бедренной артериями считается «золотым стандартом» оценки жесткости аорты и достаточно проста в исполнении [269]. Повышенная жесткость аорты служит сильным и независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в разных популяциях пациентов, например с терминальной хронической почечной недостаточностью [271], АГ [272], СД [273], а также в общей популяции [269, 274].

Распространенность артериальной жесткости при НАЖБП

Взаимосвязь между НАЖБП и артериальной жесткостью продемонстрирована в ряде исследований и их метаанализе [275]. Большинство из них по дизайну имело поперечный характер, их результаты указывали на ассоциацию между повышением артериальной жесткости и НАЖБП, диагностированной, как правило, методом УЗИ. При этом данная ассоциация не зависела от традиционных кардио-метаболических факторов риска, а в одном из исследований обнаруживалась уже в когорте 17-летних молодых людей [276]. В австралийском исследовании [276] обследованных разделяли в зависимости от профиля метаболических факторов риска на группы «высокого» и «низкого» риска. Как юноши, так и девушки с НАЖБП с «высоким» метаболическим риском характеризовались более высокой СРПВ, что позволило предположить ассоциацию НАЖБП с повышением артериальной жесткости только при наличии высокого метаболического риска.

В исследовании M. Sunbul и соавт. [277] у 100 пациентов (33% имели СД, 55% – MetC) с гистологически подтвержденной НАЖБП оценивалась взаимосвязь между артериальной жесткостью, тяжестью НАЖБП и толщиной эпикардального жира по данным эхокардиографии. Пациенты с НАЖБП имели более высокую СРПВ и индекс прироста систолического давления в аорте в сравнении с контрольной группой, в том числе после коррекции по всем влияющим на этот параметр факторам, а артериальная жесткость была независимо связана с тяжестью фиброза печени и увеличением толщины эпикардального жира. В исследовании K. Ozturk и соавт. [278] с участием 61 пациента с гистологически подтвержденной НАЖБП также была обнаружена ассоциация НАЖБП с повышен-

ной жесткостью аорты независимо от MetC, но не было корреляции с фиброзом печени или активностью воспаления. Y. Chen и соавт. [279] также описали ассоциацию выраженности фиброза печени с артериальной жесткостью у 255 пациентов с НАЖБП, диагностированной методом УЗИ.

Патогенез взаимосвязи между НАЖБП и артериальной жесткостью

Механизмы взаимосвязи НАЖБП и артериальной жесткости окончательно не ясны. Вероятно, играют роль окислительный стресс, дисфункция эндотелия, системное субклиническое воспаление, дисбаланс адипонектинов, ИР [274, 280].

Окислительный стресс служит важным фактором патогенеза артериальной жесткости, сосудистого воспаления, пролиферации гладкомышечных клеток. Воспаление также играет важную роль в прогрессировании НАЖБП. Печень – это метаболически активный орган, продуцирующий провоспалительные цитокины, в том числе TNF- α , IL-6, 8, а также СРБ.

Повышение артериальной жесткости при НАЖБП может быть опосредовано воспалением, источником которого служит висцеральная жировая ткань. В таком случае печень играет роль как органа-мишени системного воспаления, так и источника проатерогенных факторов. НАЖБП потенциально участвует в патогенезе ССЗ посредством двух путей: через системное высвобождение провоспалительных, протромботических и проокислительных субстанций и через вклад в ИР и атерогенную дислипидемию.

ИР – наиболее значимый фактор, который как запускает развитие НАЖБП, так и способствует повышению артериальной жесткости. Хроническая гиперликемия и гиперинсулинемия повышают активность локальной РААС и экспрессию AT-1-рецепторов к ангиотензину II, что приводит к гипертрофии сосудистой стенки и фиброзу [279]. Вследствие ИР пролиферативные эффекты гиперинсулинемии преобладают и способствуют нарушению фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3)-зависимого сигнального пути, ответственного за острые метаболические эффекты инсулина, при этом сохраняется активность митоген-активированных киназных путей роста [279]. Будучи маркером дисметаболического состояния, триглицериды печени считаются эпифеноменом, не вносящим напрямую вклад в генез внепеченочных проявлений.

НАЖБП ассоциирована с низким уровнем адипонектина, что в свою очередь имеет связь с повышением артериальной жесткости [275, 279].

Важно отметить, что существует прямая ассоциация между повышенной артериальной жесткостью и НАЖБП без признаков АГ, СД и MetC [280, 281].

Заключение

Взаимосвязь между НАЖБП и артериальной жесткостью можно считать хорошо доказанной. Ее механизмы до конца не ясны, но с высокой долей вероятности ведущая роль принадлежит хроническому системному воспалению низкой интенсивности.

Существует прямая ассоциация между повышенной артериальной жесткостью и НАЖБП без признаков АГ, СД и MetC. Оценка артериальной жесткости, предпочтительно путем измерения СРПВ между сонной и бедренной артериями, позволяет идентифицировать пациентов как с высоким риском ССЗ, так и с НАЖБП.

3.5. НАЖБП и хроническая сердечная недостаточность

НАЖБП характеризуется субклиническим системным воспалением, о чем свидетельствуют повышенные уровни СРБ, фактора TNF- α , IL-1, 6 и т.п. В это системное воспаление вовлечены не только печень и жировая ткань, но и другие органы, такие как поджелудочная железа, почки, сердце, скелетная мускулатура. В них происходит эктопическое накопление жира [282]. Нередко у пациентов с НАЖБП имеется ассоциированное с субклиническим воспалением повреждение миокарда предсердий и желудочков. При ЭхоКГ в таких случаях выявляются нормальная фракция выброса (ФВ) левого желудочка и нарушение диастолического наполнения. Многие пациенты с НАЖБП могут иметь сердечную недостаточность с сохраненной ФВ (СНсФВ).

Патогенез поражения миокарда при НАЖБП

Независимо от причины любое длительно существующее системное воспаление может отрицательно влиять на миокард и вызывать его повреждение, что нередко проявляется СНсФВ. Установлено, что имеется связь между уровнями циркулирующих цитокинов, длительностью и тяжестью воспалительного процесса с нарушением диастолического наполнения левого желудочка и снижением переносимости физической нагрузки [282].

У пациентов с НАЖБП повышен уровень лептина и других провоспалительных адипокинов, они вовлечены как в развитие и прогрессирование печеночного процесса, так и повреждение сердечно-сосудистой системы [283]. Исследования с применением МРТ сердца позволили обнаружить микрососудистую дисфункцию и миокардиальный фиброз у пациентов с НАЖБП [282, 283]. Эти механизмы воспаления вызывают повреждение в том числе и левого предсердия, приводя к нарушениям его геометрии и проводящей системы, что в свою очередь может объяснять взаимосвязь НАЖБП с фибрилляцией предсердий (ФП), риск которой в 2–5 раз выше у этой категории пациентов по сравнению с пациентами без НАЖБП [284].

Кроме того, пациенты с НАЖБП часто имеют нарушения напряжения и наполнения левого желудочка, особенно при увеличении отложения эпикардиального жира и фиброзе печени, что наблюдается в отсутствие АГ, ожирения и СД [285, 286]. Приблизительно у 1/3 пациентов с НАЖБП выявляется диастолическая дисфункция левого желудочка при ЭхоКГ, а другие провоспалительные состояния, в основе которых лежит ИР, потенцируют этот риск. Так, диастолическая дисфункция левого желудочка наблюдается у 2/3 пациентов с НАЖБП и СД 2 [287]. Таким образом, у пациентов с НАЖБП существует повышенный риск развития СНсФВ. С другой стороны, пациенты с ХСН и фиброзом печени вследствие прогрессирования НАЖБП часто имеют более тяжелое клиническое течение заболевания и увеличение риска госпитализации и смерти, особенно при развитии ФП [282].

Возможности лечения

В настоящее время в основе лечения НАЖБП лежит изменение образа жизни, что предполагает снижение массы тела и физическую активность. Это приводит к уменьшению воспаления как в печеночной, так и эпикардиальной жировой ткани, способствует снижению давления наполнения в желудочках сердца и улучшению диастолической функции, а также уменьшает признаки сердечной недостаточности [282].

Статины играют принципиальную роль в лечении пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистой патологией. Помимо снижения уровня ХС сыворотки статины уменьшают системное воспаление, провоспалительную активность жировой ткани, включая секрецию лептина и других провоспалительных адипокинов [282]. В наблюдательных исследованиях прием статинов у пациентов с НАЖБП сопровождался уменьшением выраженности нарушений функции печени, а также гистологических признаков стеатоза и фиброза печени [288]. Кроме того, статины могут уменьшать массу эпикардиальных адипоцитов и воспаление, а также предотвращать фиброз миокарда, развитие структурных и функциональных изменений миокарда предсердий и желудочков [282]. В РКИ статины снижали риск развития ФП, СНсФВ, улучшали показатели диастолического наполнения желудочков, а также более значительно снижали риск сердечно-сосудистых событий (включая сердечную недостаточность) у пациентов с НАЖБП, чем без нее, оказывали положительный эффект на уровень печеночных ферментов [289].

Некоторые антидиабетические препараты (агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы НГЛТ-2) могут снижать массу жировой ткани и ее провоспалительную активность и, следовательно, имеют потенциал влияния как на печеночные, так и кардиальные последствия стеатоза печени. Агонисты рецепторов ГПП-1 в РКИ у пациентов с НАЖБП уменьшали уровень печеночных ферментов, признаки стеатоза и фиброза печени при биопсии, снижали массу эпикардиального жира и приводили к благоприятным электрофизиологическим изменениям миокарда предсердий, но их эффекты на риск СНсФВ не изучены [282, 291]. Ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают признаки печеночного стеатоза, снижают уровень печеночных ферментов и уменьшают гистологические признаки НАЖБП, а также снижают массу и провоспалительную активность эпикардиальной жировой ткани, риск ФП и СНсФВ в РКИ [282, 292–294]. Исследования этого класса препаратов изучаются при НАЖБП.

Заключение

НАЖБП относится к провоспалительным состояниям, ассоциированным с субклиническим воспалением и накоплением эпикардиального жира, что повышает риск развития СНсФВ.

Изменение образа жизни, лекарственные препараты, уменьшающие массу жировой ткани и воспаление, обладают потенциалом уменьшения процессов фиброза в печени и сердце.

3.6. НАЖБП и ФП

ФП – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Ее частота в общей популяции достигает 2–4% и продолжает увеличиваться [295]. ФП отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века». Возникновение ФП значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего ишемического инсульта. Наиболее часто ФП возникает при различных нозологиях: АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточности. В последние годы появилось большое количество доказательств, подтверждающих значение НАЖБП в развитии ФП [296].

Впервые связь между заболеваниями печени и ФП была отмечена в 2013 г. в Фрамингемском исследовании, когда при обследовании 3744 пациентов с ФП на протяжении более 10-летнего наблюдения было показано, что повышение

уровня сывороточных трансаминаз было независимым фактором риска развития ФП [297].

В ряде других эпидемиологических исследований доказано, что риск развития ФП у пациентов с НАЖБП в 2 раза выше, чем в общей популяции [298]. Увеличение индекса жировой инфильтрации печени напрямую взаимосвязано с развитием ФП. К неблагоприятным факторам, повышающим риск возникновения ФП при НАЖБП, относят пожилой возраст и СД 2.

Патогенез ФП при НАЖБП

Среди наиболее значимых звеньев патогенеза в развитии ФП при НАЖБП рассматривается ожирение. Доказано, что увеличение ИМТ на 5 кг/м² повышает риск развития нарушений сердечного ритма на 30%. Ожирение диагностируют у 20% пациентов с ФП. В современной литературе описано несколько механизмов влияния избыточной массы тела на развитие ФП: активация симпатoadrenalовой нервной системы, повышение активности РААС, появление АГ, ИР, нарушение липидного обмена [299].

Одним из ключевых механизмов развития ФП при НАЖБП считают воспаление. Ожирение способствует развитию системной воспалительной реакции в организме, нарушению метаболических процессов в миокарде и баланса автономной регуляции сердца. Наиболее значимая воспалительная активность наблюдается в эпикардимальной жировой ткани. Большой вклад в появление ФП вносят гуморальные факторы, которые активно синтезируются висцеральной жировой тканью. Увеличение высвобождения медиаторов воспаления, таких как СРБ, интерлейкины, TNF- α , TGF- β , приводит к развитию окислительного стресса. Воспалительная инфильтрация и появление окислительных радикалов способствуют гибели клеток и последующему фиброзу, что приводит к возникновению и прогрессированию как ФП, так и НАЖБП [296].

У пациентов с висцеральным ожирением происходит накопление жировой ткани в миокарде, что способствует нарушению межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов предсердий и изменению электрофизиологических свойств предсердной ткани. Развитию ФП при НАЖБП способствует также ремоделирование белка щелевых контактов кардиомиоцитов коннексина и снижение парасимпатических влияний на сердце. Изменение вегетативной регуляции возникает из-за нарушения трофики вегетативных нервных волокон при повышении уровня глюкозы в плазме крови у больных с ожирением. При этом наблюдается накопление конечных продуктов гликирования и значительное повышение числа их рецепторов, что приводит к повышению экспрессии факторов роста фибробластов [300].

Один из важных факторов возникновения ФП – метаболические нарушения. Развитие ИР и СД 2 у больных НАЖБП вносит существенный вклад в формирование аритмогенного субстрата. Появление ИР приводит к повышению сосудистого сопротивления, а накопление конечных продуктов гликирования способствует повышению экспрессии факторов роста фибробластов, что инициирует развитие миокардимального фиброза и увеличивает возбудимость предсердной ткани [300].

К менее изученным факторам, предрасполагающим к развитию ФП при НАЖБП, относится нарушение липидного обмена. Повышение уровня атерогенных липидов приводит к активации их перекисного окисления, перестройке ионных каналов, перегрузке кардиомиоцитов ионами Ca²⁺ и Na⁺ и возникновению ФП [296].

В ряде клинических исследований было доказано значение активации РААС в развитии ФП при НАЖБП. Компоненты РААС напрямую влияют на изменение транспорта ионов кальция и натрия через мембрану кардиомиоцита, что приводит к укорочению потенциала действия и уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было доказано, что увеличение ангиотензина II способствует фосфорилированию белка мембраны CX43 и изменению межклеточных связей кардиомиоцитов [301]. Нарушение межклеточного взаимодействия снижает скорость распространения волны возбуждения по предсердиям и инициирует появление ФП.

Клинические особенности

Клиническое течение ФП при НАЖБП во многом определяется наличием дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых событий, таких как избыточная масса тела, АГ, СД, дислипидемия. Пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений имеют тенденцию к достаточно быстрому прогрессированию аритмии от пароксизмальной формы ФП к персистирующей или постоянной форме ФП.

Возможности лечения

Лечение ФП у пациентов с НАЖБП должно включать рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела [302]. Большое число клинических исследований доказывает важнейшую роль снижения массы тела в снижении прогрессирования ФП и уменьшении частоты рецидивов аритмии.

Тактика ведения пациентов с НАЖБП и ФП включает три основных направления: назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбоземболических осложнений; контроль симптомов аритмии; лечение сопутствующих заболеваний и коррекция факторов риска [295]. Назначение антикоагулянтной терапии у больных с ФП проводится исходя из оценки риска тромбоземболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure – хроническая сердечная недостаточность, Hypertension – гипертония, Age – возраст старше 75 лет, Diabetes mellitus – сахарный диабет, Stroke – инсульт, Vascular disease – сосудистые заболевания, Age – возраст 65–74 года, Sex category – категория пола) и оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED (Hypertension – гипертония, Abnormal liver, renal function – нарушенная функция печени/почек, Stroke – инсульт, Bleeding – кровотечения, Labile INRs – лабильные значения международного нормализованного отношения, Elderly – пожилой возраст, Drugs – прием лекарств, способствующих кровотечению). Препаратами выбора для пациентов с НАЖБП являются прямые оральные антикоагулянты.

К наиболее сложным задачам в лечении ФП можно отнести контроль симптомов аритмии. В последних рекомендациях 2020 г. выделяют 2 стратегии в лечении больных с ФП: контроль ритма и контроль частоты желудочковых сокращений. Для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП рекомендован прием пульсурежающей терапии: β -адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема или дигоксина, возможна комбинация препаратов [295]. Препаратами выбора для большинства пациентов с НАЖБП и ФП служат β -адреноблокаторы.

Купирующая терапия пароксизмов ФП при НАЖБП осуществляется дифференцированно в зависимости от стабильности гемодинамических показателей. У больных со

стабильной гемодинамикой для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП рекомендованы к использованию препараты IC и III класса. Препаратом выбора для купирования ФП у пациентов с НАЖБП без тяжелой органической патологии сердца и сохраненной систолической функцией левого желудочка служит пропafenон [295]. Внутривенное введение нагрузочной дозы пропafenона позволяет быстро и безопасно восстановить синусовый ритм. Препарат вводят внутривенно из расчета 2 мг/кг в течение 10 мин. Фармакодинамика пропafenона позволяет назначать препарат в таблетированной форме в виде нагрузочной дозы 450–600 мг и использовать его в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом. Высокая эффективность и безопасность пропafenона (Пропанорма) в купирующей терапии ФП была продемонстрирована в многоцентровом клиническом исследовании «Прометей» [303].

Для удержания синусового ритма при пароксизмальной форме ФП у пациентов с НАЖБП без тяжелой патологии сердца рекомендованы антиаритмические препараты IC класса, в первую очередь пропafenон. Одним из несомненных достоинств пропafenона является его высокий профиль безопасности – при длительном приеме препарат не вызывает тяжелых побочных эффектов, продолжительность его применения не имеет ограничений. У больных с признаками хронической сердечной недостаточности препаратом выбора для купирования и профилактики пароксизмов ФП является амиодарон [295].

При неэффективности антиаритмической терапии проведение радиочастотной катетерной абляции с изоляцией легочных вен рассматривается как альтернатива препаратам I и III классов у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП, при отсутствии основных факторов рецидива аритмии после вмешательства (пожилой возраст, дилатация левого предсердия, нарушение функции почек и др.). Для решения вопроса о возможности выполнения данного вмешательства рекомендуется индивидуально оценить эффективность и безопасность процедуры.

Коррекция факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных НАЖБП и ФП включает терапию, направленную на снижение активности РААС, лечение нарушений углеводного и липидного обмена, уменьшение воспаления. Проведенные клинические исследования доказали позитивный эффект ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов в первичной и вторичной профилактике ФП. В ряде работ было показано, что назначение метформина в лечении пациентов с НАЖБП снижает риск развития ФП [304].

К наиболее перспективным методам профилактики ФП у больных НАЖБП можно отнести использование препаратов УДХК. Доказано, что терапия УДХК у больных НАЖБП не только снижает уровень АЛТ и уменьшает выраженность стеатоза, но и способствует снижению маркеров воспаления [305]. В исследования *in vitro* применение препаратов УДХК показало уменьшение риска развития ФП [306].

Заключение

НАЖБП является независимым фактором риска развития ФП.

К механизмам возникновения ФП при НАЖБП относят: системную воспалительную реакцию, метаболические нарушения, высокую активность РААС.

Тактика ведения пациентов с НАЖБП и ФП включает три основных направления: назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбоэмболических осложнений; контроль симптомов аритмии; коррекцию фак-

торов риска сердечно-сосудистых осложнений. Назначение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов и препаратов УДХК можно использовать для первичной профилактики ФП при НАЖБП.

РАЗДЕЛ 4. НАЖБП и ХБП

ХБП – надпочечное понятие, определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более 3 мес и имеющее последствия для здоровья.

Накапливается все больше данных, указывающих на ассоциацию НАЖБП и ХБП ввиду общности факторов риска их развития, при этом имеются данные о независимой ассоциации между этими состояниями.

Эпидемиология

Распространенность ХБП оценивается в 20–55% у пациентов с НАЖБП по сравнению с 5–30% у пациентов без НАЖБП [307, 308].

Два метаанализа и данные ретроспективных когортных исследований указывают на более высокую распространенность ХБП у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП независимо от наличия СД [309–311]. Следует отметить, что в большинстве исследований диагноз основывался на данных УЗИ или повышения уровня печеночных ферментов.

У пациентов с НАЖБП и продвинутой стадией фиброза печени ХБП выявляется чаще, чем у пациентов без фиброза. Фиброз, но не стеатоз печени, значимо ассоциирован с наличием альбуминурии (ОР 1,52; 95% ДИ 1,02–2,28; $p=0,039$) [312] и в 3,6 раза повышает риск ХБП [313]. В 12-летнем проспективном когортном исследовании пациенты с НАЖБП без ожирения имели более высокий риск развития ХБП, чем пациенты с НАЖБП и ожирением [314].

Патогенез

Факторы риска ХБП у лиц с НАЖБП, не связанные с функцией печени, включают пожилой возраст, СД, АГ, исходно сниженную расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), курение, нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз в связи с накоплением жира, гипертиреоз в связи с образованием активных форм кислорода). В развитии ХБП у пациентов с НАЖБП вовлечен ряд факторов, ключевым из которых является системное низкоинтенсивное воспаление, которое запускается по нескольким воспалительным каскадам.

Инсулинорезистентность

Очень трудно разделить различные эффекты ИР, висцерального ожирения и других характеристик МетС на почки от последствий заболевания печени как такового, учитывая их тесную взаимосвязь с НАЖБП. ИР формируется при НАЖБП вследствие высвобождения большого количества СЖК и провоспалительных цитокинов. Кроме того, формированию ИР способствуют фетuin-A и адипонектины. По мере прогрессирования НАЖБП до НАСГ воспалительный компонент и ИР ответственны за системную эндотелиальную дисфункцию и стресс эндотелиального ретикулума, вызывающие повреждение подоцитов в клубочках с последующей протеинурией и прогрессированием ХБП [315].

Эктопическое накопление жира

В эксперименте на животных показано, что высокожировая/фруктозная диета приводит к повышению экскреции

альбумина с мочой, повышению уровня трансаминаз и увеличению риска опухолей печени по сравнению со стандартной диетой.

Микроскопические депозиты липидов приводили к ускорению повреждения и почек, и печени, что позволяет предполагать связующую роль внутриклеточного накопления жира между НАЖБП и ХБП [316]. При этом назначение фенофибрата замедляло внутриклеточное накопление жира и замедляло прогрессирование печеночного и почечного процессов [315].

Сигнальный путь Wnt

Нарушение ключевых для поддержания гомеостаза клеточных сигнальных путей играет важную роль в развитии ХБП у пациентов с НАЖБП. Аномалии в сигнальном пути Wnt – одном из внутриклеточных сигнальных путей животных, регулирующих эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей, – ассоциированы с накоплением жира, хроническим воспалением и фиброзом, что вносит вклад в развитие как ХБП, так и НАЖБП [317].

Белки, связывающие регуляторные элементы стерола

Белки, связывающие регуляторные элементы стерола, активируются в анаболическом состоянии, что запускает инсулинзависимые сигнальные пути и повышает эндоплазматический ретикулярный стресс. Эти процессы, в свою очередь, приводят к повышению липогенеза и гепатостеатозу, а следовательно, – к прогрессированию ХБП и MetC [318].

Метаболизм фруктозы и мочевой кислоты

Повышенное потребление фруктозы связано с повреждением печени и почек, увеличивая липогенез *de novo* в печени и образование мочевой кислоты, что приводит к окислительному стрессу митохондрий и нарушению выработки аденозинтрифосфата. У пациентов с НАЖБП гиперурикемия является фактором прогрессирования ХБП, что позволяет предполагать роль мочевой кислоты как связующего звена между MetC, НАЖБП и ХБП [315].

Повышенный уровень мочевой кислоты в моделях на животных способствует гломерулярной гипертензии и тубулоинтерстициальному фиброзу – двум процессам, способствующим развитию ХБП. В свою очередь мочевая кислота дозозависимо стимулирует экспрессию альдозоредуктазы в клетках синусоидальной выстилки, клетках Купфера, что увеличивает выработку эндогенной фруктозы и накопление ТГ в печени [315].

Микробиота кишечника

Изменения микробиома кишечника вовлечены в патогенез НАЖБП и ХБП. Повышенное потребление фруктозы и дефицит 25(ОН) витамина D вызывают дисбиоз, который может напрямую приводить к низкоинтенсивному воспалению, ответственному за развитие НАЖБП и ХБП. Дисбиоз и последующая микробная ферментация повышают продукцию уремических токсинов – индоксил-сульфата и р-крезил сульфата, регулирующих ферменты цитохрома P450 в печени (ось кишечник–печень–почки). В эксперименте показана способность микробиоты кишечника метаболизировать холин в триметиламин-N-оксид (ТМАО), обладающий как нефро-, так и гепатотоксичностью [315]. Наконец, определенные виды микробиоты продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, ацетат,

пропионат), способные нарушать целостность кишечного барьера. Попадая в кровоток, короткоцепочечные жирные кислоты способствуют системному воспалению – основному механизму взаимосвязи между НАЖБП и ХБП. Дисбиоз посредством индоксилсульфата также может способствовать усилению активации тромбоцитов (медиатора связи между НАЖБП и ХБП) с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, вызывающих прогрессирование заболевания печени за счет активации ЗК и увеличения продукции внеклеточного матрикса. Процесс активации тромбоцитов модулируется белком Klotho, снижение которого определено как один из самых ранних биомаркеров прогрессирования ХБП, ангиогенеза и старения [319]. При ХБП также наблюдается повышенная активация тромбоцитов и ослабленный ответ на двойную антиагрегантную терапию.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РААС вовлечена в патогенез НАЖБП и ХБП. Адипоциты экспрессируют все компоненты РААС и являются источником 30% циркулирующего ренина, ангиотензин-превращающего фермента и ангиотензина II [320]. Почки и печень также экспрессируют компоненты РААС и участвуют в активации циркулирующей и тканевой РААС. В печени ангиотензин II способствует ИР, липогенезу *de novo* и продукции провоспалительных цитокинов. Эти процессы запускают фиброгенез, который в свою очередь приводит к гистологическим изменениям печени, наблюдаемым при НАЖБП. В почках активация РААС приводит к эктопическому ренальному отложению липидов, окислительному стрессу и воспалению, а гемодинамический эффект активации РААС – вазоконстрикция эфферентной артериолы – к гломерулосклерозу. Таким образом, РААС печени и почек становится привлекательной терапевтической целью для блокады процессов фиброза при НАЖБП и ХБП.

Окислительный стресс

Окислительный стресс играет важнейшую роль в патогенезе НАЖБП и ХБП. Нуклеарный эритроид-связанный фактор-2 (Nrf2), наибольшая экспрессия которого наблюдается в печени и почках, прямо регулирует транскрипцию ряда антиоксидантных и детоксификационных ферментов путем связывания с их элементами, ответственными за противоокислительный ответ [320]. Таким образом, Nrf2 является протективным фактором против НАЖБП и ХБП. Эффективность естественных и искусственных активаторов Nrf2 для лечения диабетической ХБП оценивалась в исследованиях Bardoxolone ethyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes (BEAM) и Bardoxolone methyl evaluation in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: the occurrence of renal events (BEACON) [321]. Несмотря на то, что в исследовании II фазы BEAM бардоксолон приводил к повышению рСКФ, в исследовании III фазы BEACON он не подтвердил способность снижать риск развития терминальной почечной недостаточности и был ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых событий, что привело к досрочному прекращению исследования [321].

Генетические факторы

Тесную связь между НАЖБП и ХБП во многом определяют генетические факторы: аллель G гена *PNPLA3* и аллель T гена трансмембранного 6-го члена суперсемейства 2 (*TM6SF2*). Полиморфизм *rs738409* гена *PNPLA3* играет важную роль в прогрессировании НАСГ, риска раннего

повреждения клубочков и канальцев, определяет более низкую рСКФ, повышенную частоту микроальбуминурии и повышенную распространенность ХБП независимо от статуса НАЖБП/НАСГ. С другой стороны, полиморфизм rs58542926 гена *TM6SF2*, связанный с развитием НАЖБП, может быть нефропротекторным [322].

Терапевтические вмешательства при НАЖБП и ХБП

Патогенетические связи и общие факторы риска между НАЖБП и ХБП подчеркивают важность более раннего наблюдения и строгого контроля общих метаболических факторов риска. Профилактические стратегии ХБП при НАЖБП ограничены. Основу лечения НАЖБП составляют изменения образа жизни, направленные на снижение ИР, – диета и физические упражнения со снижением массы тела не менее чем на 5–10% [320].

Эффективность блокады РААС с использованием ингибиторов АПФ и БРА оценивалась в небольших рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с НАЖБП. В частности, в исследовании Fatty Liver Protection by Telmisartan (FANTASY Trial) применение телмисартана – БРА с активностью в отношении PPAR-γ-рецепторов – оказалось более эффективным, чем применение валсартана в отношении снижения воспаления, индекса активности, стадии фиброза НАЖБП и микроальбуминурии [320]. В другом исследовании длительное (более 1 года) применение ИАПФ или БРА у пациентов с ХБП С3 стадии, терминальной ХБП и после трансплантации почки было ассоциировано с меньшей частотой НАЖБП и меньшей жесткостью печени по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты [320].

Ингибиторы НГЛТ-2 у пациентов с СД 2 играют важную роль в улучшении гликемического контроля, потере веса, сердечно-сосудистых и ренальных исходах, снижении уровня мочевой кислоты. Кроме того, эти препараты могут замедлять прогрессирование НАЖБП, что определяется эластографией и другими маркерами данной патологии, благодаря уменьшению воспаления и образования активных форм кислорода, играющих ключевую роль в патогенезе НАЖБП и НАСГ [323]. Обладая возможным противовоспалительным действием наряду с кардио- и нефропротективными эффектами, агонисты рецепторов ГПП-1 становятся привлекательными агентами при НАЖБП и НАСГ. Это особенно значимо при прогрессирующей почечной патологии.

Представитель тиазолидиндионов – пиоглитазон в нескольких рандомизированных клинических исследованиях показал положительный эффект на гистопатологию и метаболические функции у пациентов с НАЖБП [116, 117], а в последующем был одобрен Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени в качестве фармакологического агента при гистологически подтвержденном НАСГ. Ранее было показано, что пиоглитазон улучшает сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП и СД.

Дефицит 25(ОН) витамина D, связанный с увеличением тяжести НАЖБП и ХБП, объяснимый физиологией его активации (гидроксилирование как печенью, так и почками), необходимо восполнять с учетом терапевтических последствий. В настоящее время проводятся исследования для оценки использования 25(ОН) витамина D при ХБП и НАЖБП/НАСГ (NCT00893451, NCT01623024 и NCT02098317, www.clinicaltrials.gov).

В экспериментальных животных моделях трансплантация фекальной микробиоты, антибиотики, потребляющие фруктозу, снижали тяжесть НАЖБП, тогда как определенные про-

биотики (*Lactobacillaceae* или *Bifidobacteriales*) уменьшали протеинурию и системное воспаление у особей с ХБП [324]. Необходимо испытания на людях для дальнейшей оценки терапевтического значения оси кишечник–печень–почки.

В ближайшие годы НАСГ станет наиболее частым показанием для трансплантации печени. И даже при отсутствии выраженной почечной дисфункции в дотрансплантационном периоде высока вероятность ее развития после трансплантации печени под влиянием иммунодепрессантов, особенно ингибиторов кальциневрина.

Таким образом, очевидно наличие тесной связи между НАЖБП и увеличением распространенности и заболеваемости ХБП, независимо от ожирения, гипертонии, СД 2 и других общих сердечно-почечных факторов риска. *PNPLA3* генотипирование может быть полезно для выявления подгруппы пациентов с НАЖБП, которые подвержены более высокому риску развития ХБП. Данные исследований призывают к активному и систематическому поиску ХБП у пациентов с НАЖБП для проведения более раннего и агрессивного лечения по показаниям, а также указывают на необходимость включения почечных исходов (изменения рСКФ и альбуминурии, развитие ХБП) в будущие РКИ эффективности и безопасности новых методов лечения НАЖБП или НАСГ.

Заключение

НАЖБП ассоциирована с повышением риска ХБП. Пациентов с НАЖБП следует рассматривать как группу высокого риска ХБП.

Низкоинтенсивное воспаление, характерное для НАЖБП, является ключевым механизмом патогенеза ХБП, прогрессирования печеночного и почечного поражения.

Терапевтические стратегии, направленные на уменьшение ИР, подавление воспаления и блокаду РААС, могут обладать преимуществом для замедления печеночного и почечного поражения.

РАЗДЕЛ 5. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КОНСЕНСУСА

НАЖБП – многосистемное заболевание, требующее соответствующего клинического подхода: скрининга, ранней диагностики, лечения и профилактики повреждения печени и основных ассоциированных состояний.

В диагностике НАЖБП не опираются на клиническую картину, поскольку заболевание протекает бессимптомно либо с неспецифическими симптомами. Для определения стеатоза печени в клинической практике преимущество отдается простому и доступному методу УЗИ печени, несмотря на его ограничения (способность обнаружить стеатоз печени, если его более 12,5–20%). Диагностика НАСГ (воспаления) проводится только посредством биопсии печени и гистологического исследования. Для диагностики фиброза с успехом используются неинвазивные тесты (сывороточные маркеры в/без комбинации с биометрическими параметрами, методы визуальной диагностики). В клиническую практику рекомендуются следующие из них и, соответственно, пороговые значения для исключения тяжелого фиброза – основного фактора негативного сценария течения болезни: FIB-4 < 1,3; NFS < 1,455; ELFTM < 9,8; FibroMeterTM < 0,45; FibroTest[®] < 0,48; плотность ткани печени методом транзиентной эластографии < 8 кПа. Если при применении непатентованной методики FIB-4 получено значение > 1,3 (свидетельство тяжелого фиброза), то его подтвердить/исключить целесообразно с применением

одной из патентованных методик (транзиентная эластография, FibroTest® и т.д.).

НАЖБП – это заболевание, которое не только характеризуется прогрессирующим повреждением печени, но связано с развитием основных внепеченочных осложнений, среди которых ССЗ и СД делают основной вклад в смертность населения.

Лечение НАЖБП преследует две основные цели: профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза, снижение кардиометаболических факторов риска. Оно включает немедикаментозные меры (диета и физическая активность), направленные на снижение веса и фармакотерапию. Клинические исследования эффекта модификации образа жизни показывают, что диета (оптимально – средиземноморская, а также низкокалорийная и кетодиета), ограничение дневной калорийности пищи и физические упражнения позитивно влияют на течение НАЖБП и приводят к уменьшению всех ее составляющих: стеатоза, воспаления и фиброза. Для регрессии стеатоза у пациентов с ожирением необходимо снизить вес на $\geq 5\%$, стеатогепатита – на $\geq 7\%$, фиброза печени – на $\geq 10\%$; у пациентов без ожирения желательнее снизить вес на 3–5%.

Препараты, применяемые в клинической практике: тиазолидинионы, витамин E и УДХК. Одновременное действие на снижение кардиометаболических рисков и регресс/профилактику прогрессирования повреждения печени показано только для УДХК. Препарат также характеризуется хорошим профилем безопасности, гепатопротективным и синергичным гиполипидемическим эффектом при комбинированном применении со статинами, что делает его одним из препаратов выбора при лечении всех стадий НАЖБП. Эффективность применения УДХК не зависит от достижения целевых значений снижения массы тела в отношении печеночных функциональных тестов и липидограммы. По-видимому, одновременное достижение снижения массы тела $>5\%$ за счет модификации образа жизни при терапии УДХК обеспечивает дополнительный эффект на FLI. УДХК также обеспечивает профилактику образования камней в желчном пузыре на фоне похудения. В текущих клинических исследованиях изучаются препараты, как влияющие на воспаление и фиброз в печени, так и направленные на лечение ожирения, дислипидемии, СД 2.

ГЦР на фоне НАЖБП в 25–50% случаев развивается в отсутствие цирроза, чаще в распространенной стадии, что и определяет неблагоприятный прогноз. Скрининг ГЦР у больных НАЖБП в отсутствие выраженного фиброза/цирроза не рекомендуется в связи с низкой частотой данной опухоли на таком фоне (0,01% в популяции) и экономической неэффективностью. Профилактика ГЦР на фоне НАЖБП не отличается от общих принципов ведения пациентов с жировой болезнью печени, включая здоровый образ жизни, общефизическую активность и ограничение калорийности съедаемой пищи. В ряде исследований показан антиканцерогенный эффект УДХК.

Учитывая взаимосвязь патогенетических механизмов нарушений углеводного обмена и НАЖБП, пациентов с СД 2 необходимо обследовать на наличие этого заболевания печени вне зависимости от уровня печеночных ферментов. Аналогично рекомендуется скринировать пациентов с НАЖБП на наличие СД 2 и других нарушений углеводного обмена путем определения глюкозы плазмы натощак или гликозилированного гемоглобина. Пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы также может быть использован для скрининга.

НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, и MetC, что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. Таким образом, можно выделить группы высокого риска развития НАЖБП: пациенты с ожирением, СД 2, дислипидемией, MetC, синдромом поликистозных яичников. Ожирение служит фактором риска развития фиброза печени у больных НАЖБП.

В качестве предикторов развития НАЖБП определенную роль играет мочевого кислота. Ее уровень имеет самостоятельную связь с НАЖБП. В качестве маркера гиперурикемии рекомендуется рассматривать уровень мочевого кислоты выше 360 мкмоль/л.

НАЖБП может выступать в качестве фактора риска снижения МПК. Однако точная патогенетическая связь между НАЖБП и остеопорозом еще не установлена. Соответственно скрининг остеопороза и наблюдение за состоянием костей у пациентов с НАЖБП в настоящее время не проводятся.

НАЖБП служит сильным самостоятельным фактором риска развития ССЗ. Лекарственные препараты, доказанно улучшающие сердечно-сосудистый прогноз (статины в монотерапии и в комбинации с эзетимибом), не оказывают неблагоприятного течения на НАЖБП и сохраняют свою эффективность у этих пациентов. УДХК, будучи полипотентной молекулой с многочисленными плейотропными эффектами, обладая высокой эффективностью в лечении НАЖБП, может вносить дополнительный эффект в снижение сердечно-сосудистого риска, повышая эффективность липидоснижающей терапии.

НАЖБП служит независимым модифицируемым фактором риска развития АГ. Лечение АГ должно проводиться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

НАЖБП относится к протромботическим состояниям. Регулярные физические упражнения, рекомендуемые в качестве ключевой немедикаментозной меры лечения НАЖБП, оказывают благоприятные эффекты на состояние системы гемостаза и являются неотъемлемой мерой по снижению риска тромботических осложнений при НАЖБП.

Существует прямая ассоциация между повышенной артериальной жесткостью и НАЖБП без признаков АГ, СД и MetC.

Оценка артериальной жесткости, предпочтительно путем измерения СРПВ между сонной и бедренной артериями, позволяет идентифицировать пациентов как с высоким риском ССЗ, так и с НАЖБП.

НАЖБП относится к провоспалительным состояниям, ассоциированным с субклиническим воспалением и накоплением эпикардального жира, что повышает риск развития СНсФВ.

Изменение образа жизни, лекарственные препараты, уменьшающие массу жировой ткани и воспаление, обладают потенциалом уменьшения процессов фиброза в печени и сердце.

НАЖБП является независимым фактором риска развития ФП. К механизмам возникновения ФП при НАЖБП относят: системную воспалительную реакцию, метаболические нарушения, высокую активность РААС.

Тактика ведения пациентов с НАЖБП и ФП включает три основных направления: назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбозомболических осложнений, контроль симптомов аритмии, коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Назначение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензи-

на II, статинов и препаратов УДХК может использоваться для первичной профилактики ФП при НАЖБП.

Очевидна тесная связь между НАЖБП и увеличением распространенности и заболеваемости ХБП независимо от ожирения, гипертензии, СД 2 и других общих сердечно-почечных факторов риска. Пациентов с НАЖБП следует рассматривать как группу высокого риска ХБП. Данные исследований призывают к активному и систематическому поиску ХБП у пациентов с НАЖБП для проведения более раннего и агрессивного лечения по показаниям, а также указывают на необходимость включения почечных исходов (изменения рСКФ и альбуминурии, развитие ХБП) в будущие РКИ эффективности и безопасности новых методов лечения НАЖБП или НАСГ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

25(OH)D – 25 гидроксивитамин D
 АГ – артериальная гипертензия
 АЛТ – аланиновая трансаминаза
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
 АСТ – аспарагиновая трансаминаза
 АТ – ангиотензин
 АФП – альфа-фетопротин
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
 ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза
 ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
 ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4
 ЖК – жирные кислоты
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ЗК – звездчатые клетки
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМТ – индекс массы тела
 ИР – инсулинорезистентность
 ИФН – интерферон
 КТ – компьютерная томография
 ЛПВП – липопротеины высокой плотности
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
 МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
 МетС – метаболический синдром
 МПК – минеральная плотность костей
 МР – магнитный резонанс
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
 НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ОР – относительный риск
 ПОЛ – перекисное окисление липидов
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 САД – среднее артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СЖК – свободные жирные кислоты
 СНС – симпатическая нервная система
 СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
 СРБ – С-реактивный белок
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
 ТПВ – тромбоз портальной вены
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УДХК – урсодезоксихолевая кислота
 ФВ – фракция выброса
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХС – холестерин
 ЦП – цирроз печени
 ЭхоКГ – эхокардиография
 AAR – ALT and AST Ratio (отношение АЛТ/АСТ)
 ADMA – asymmetric dimethylarginine (асимметричный диметиларгинин)
 ADAMTS13 – a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1 типа, член 13)
 AMP – adenosine monophosphate (аденозина монофосфат)
 APRI – AST to Platelet Ratio Index (отношение АСТ к тромбоцитам)
 ASK – Apoptosis signal Regulating Kinase (киназа, регулирующая сигнал апоптоза)
 BARD – шкала для оценки фиброза
 Bcl-2/Bax – белки и гены, регуляторы апоптоза и аутофагии
 Bcl-2/Bcl-1 – белки, регулирующие апоптоз и аутофагию
 CAP – controlled attenuation parameter (контролируемый параметр затухания – неинвазивный метод оценки стеатоза на основе эластографии)
 CCL2 – C-C motif ligand 2 (цитокин из группы C-C хемокинов)
 CCR – C-C chemokine receptor (рецептор хемокинов)
 CD – cluster of differentiation (кластер дифференциации)
 CK – cytokeratin 18 (цитокератин 18)
 CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (протеин 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами)
 DCP – des-gamma-carboxy prothrombin (дез-гамма-карбоксипротромбин)
 eLIFT – easy liver fibrosis test (тест для неинвазивной оценки фиброза)
 FIB-4 – index for liver fibrosis-4 (тест для неинвазивной оценки фиброза)
 FLI – Fatty Liver Index (индекс жировой дистрофии печени)
 FXR – farnesoid X receptor (фарнезоидный X рецептор)
 GPBAR1 – G protein-coupled bile acid receptor (рецептор желчной кислоты, связанный с G-белком)
 HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (гомеостатическая модель для оценки инсулинорезистентности)
 HSI – Hepatic Steatosis Index (индекс стеатоза печени)
 IL – Interleukin (интерлейкин)
 I² – вид статистики, который описывает процент отклонений в исследованиях, вызванных неоднородностью, а не случайностью
 JNK – c-Jun-NH (2)-terminal kinase [c-Jun-NH (2) концевая киназа]
 Ki67 – ядерный белок

Список сокращений (Окончание)

- LAP – Lipid accumulation product (продукт накопления липидов)
 MBOAT7 – Membrane Bound O-Acyltransferase Domain Containing 7 (связанный с мембраной домен O-ацилтрансферазы 7 – фермент, который у человека кодируется геном MBOAT7)
 NAFLD fibrosis Score – Non Alcoholic Fatty Liver Fibrosis Score (шкала для неинвазивной оценки фиброза)
 NAFLD-LFS – NAFLD – liver fat score (НАЖБП – индекс стеатоза)
 NAS – NAFLD Activity Score (шкала для оценки активности НАЖБП)
 NF-κB – Nuclear Factor κB (ядерный фактор κB)
 NFS – NAFLD fibrosis score (шкала оценки фиброза при НАЖБП)
 NLRs – олигомеризационные доменоподобные рецепторы
 NO – Nitric oxide (оксид азота)
 NPV – Negative Predictive Value (отрицательное предсказательное значение)
 Nr2f2 – Nuclear Factor Erythroid 2 (нуклеарный эритроид-связанный фактор-2)
 PAI-1 – Plasminogen Activator Inhibitor-1 (ингибитор активатора плазминогена-1)
 PD-1 – Programmed Cell Death Protein-1 (белок программированной клеточной смерти-1)
 PD-L1 – Protein Ligand for Programmed Cell Death-1 (лиганд белка программированной клеточной смерти-1)
 PDFF – Proton Density Fat Fraction (протонная плотность жировой фракции)
 PI3 – Phosphatidylinositol-3-kinase (фосфатидилинозитол-3-киназа)
 PNPLA3 – Patatin Like Phospholipase Lomain containing 3 (пататиноподобный фосфолипазный домен, содержащий протеин 3)
 PPARs – Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором)
 PPV – positive predictive value (положительное предсказательное значение)
 PRRs – Pattern Recognition Receptors (рецепторы опознавания паттерна)
 PXR – Pregnane X Receptor (пегнанный X рецептор)
 rs – restriction fragment (рестрикционный фрагмент)
 SPP-1 – Secretory Phosphoprotein-1 (секреторный фосфопротеин-1)
 TGF-β – Transforming Growth Factor-β (трансформирующий фактор роста β)
 TGR – Takeda G-protein Receptor (рецептор G-белка Takeda)
 Th – T-lymphocytes Helpers (Т-лимфоциты хелперы)
 TIMP – Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (тканевые ингибиторы металлопротеиназ)
 TLR – Toll Like Receptors (толл-подобные рецепторы)
 TM6SF2 – Transmembrane 6 Superfamily Member 2 (трансмембранный член 6 суперсемейства 2)
 TMAO – Trimethylamine N-oxide (триметиламин-N-оксид)
 TNF-α – Tumor Necrosing Factor-α (фактор некроза опухоли α)
 uPA – urokinase Plasminogen Activator (активатор плазминогена урокиназного типа)
 WMD – Waited Mean Difference (средневзвешенная разница)
 Wnt – Wg (wingless) + Int (комбинация генов Wg и Int – сигнальный путь)
 YAP – Yes Associated Protein (Yes ассоциированный белок)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):293-312.
2. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):689. DOI:10.3390/diagnostics11040689
3. 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. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(2):24-42 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):24-42 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
4. Шархун О.О. Формирование кардиометаболических нарушений при НАЖБП, ассоциированной с инсулинорезистентностью. Автореф. дис. ... д-ра мед наук. М., 2019 [Sharkhun OO. Formation of cardiometabolic disorders in NAFLD associated with insulin resistance. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2019 (in Russian)].
5. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(5):36-41 [Komova AG, Mayevskaya MV, Ivashkin VT. Principles of effective diagnosis of diffuse liver diseases at the outpatient stage. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;24(5):36-41 (in Russian)].
6. Povsic M, Wong OY, Perry R, Bottomley J. A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Ther.* 2019;36(7):1574-94. DOI:10.1007/s12325-019-00960-3
7. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):896-904. DOI:10.1016/j.jhep.2018.05.036
8. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two ‘hits’? *Gastroenterology.* 1998;114:842-5.
9. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1S):S47-S64.
10. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J Gastroenterol.* 2018;24:2974-83.
11. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J.* 2021;134:8-19.
12. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatology Communications.* 2020;4(4):478-92.
13. Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:181-205.
14. Friedman J. Leptin at 20: an overview. *J Endocrinol.* 2014;223:1-T8.
15. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126:12-22.
16. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75:3313-27.
17. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014;146:726-35.
18. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2017;9:E981.
19. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015;4:109-16. DOI:10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
20. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018; 68:1063-75.
21. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014;59:713-23.

22. Ghorpade DS, Ozcan L, Zheng Z, et al. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. *Nature*. 2018;555:673-77.
23. Ferramosca A, Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1746-55.
24. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008;28:360-9.
25. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018;155:282-302.e288.
26. Parry SA, Rosqvist F, Mozes FE, et al. Intrahepatic fat and postprandial glycemia increase after consumption of a diet enriched in saturated fat compared with free sugars. *Diabetes Care*. 2020;43:1134-41.
27. Драпкина О.М., Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь как мультидисциплинарная патология. М.: Видокс, 2019 [Drapkina OM, Bueverov AO. Nonalcoholic fatty disease as a multidisciplinary pathology. Moscow: Vidox, 2019 (in Russian)].
28. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65:1038-48.
29. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания; пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Schiff YR, Sorrell MF, Maddray WS. Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].
30. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol*. 2014;5:164.
31. Shen J, Sakaida I, Uchida K, et al. Leptin enhances TNF- α production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci*. 2005;77:1502-15.
32. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:137-41.
33. Stanton MC, Chen S-C, Jackson JV, et al. Inflammatory signals shift from adipose to liver during high fat feeding and influence the development of steatohepatitis in mice. *J Inflamm (Lond)*. 2011;8:8.
34. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome – an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801:338-49.
35. Stojisavljevic S, Gomercic Palcic M, Virovic Jukic L, et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:18070-91.
36. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18:363-74.
37. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018;68:280-95.
38. DiMaira G, Pastore M, Marra F. Liver fibrosis in the context of nonalcoholic steatohepatitis: the role of adipokines. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64:39-50. DOI:10.23736/S1121-421X.17.02427-8
39. Remmerie A, Martens L, Scott CL. Macrophage subsets in obesity, aligning the liver and adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:259.
40. Machado MV, Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2012;11(4): 440-9.
41. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:330-44.
42. Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:753-66.
43. Lotze MT, Zeh HJ, Rubartelli A, et al. The grateful dead: damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity. *Immunol Rev*. 2007;220:60-81.
44. Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol*. 2012;57:642-54.
45. Luedde T, Schwabe RF. NF- κ B in the liver – linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:108-18.
46. Klein I, Cornejo JC, Polakos NK, et al. Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood*. 2007;110:4077-85.
47. Tomita K, Tamiya G, Ando S, et al. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut*. 2006;55:415-24.
48. Kremer M, Hines IN, Milton RJ, Wheeler MD. Favored T helper 1 response in a mouse model of hepatosteatosis is associated with enhanced T cell-mediated hepatitis. *Hepatology*. 2006;44:216-27.
49. Ghazarian M, Revelo XS, Nohr MK, et al. Type I interferon responses drive intrahepatic T cells to promote metabolic syndrome. *Sci Immunol*. 2017;2:7616.
50. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю., Ержанова Е.А. Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Лечащий врач*. 2017;2:32-8 [Plotnikova EYu, Gracheva TYu, Yerzhanova EA. The role of intestinal microflora in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *The Attending Physician*. 2017;2:32-8 (in Russian)].
51. Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 2017;4:66.
52. Paolella G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15518-31.
53. Zorn AM, Wells JM. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:221-51.
54. Zhang Y, Lee FY, Barrera G, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:10066-11.
55. Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*. 2004;113:1408-18.
56. Parseus A, Sommer N, Sommer F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut*. 2017;66:429-37.
57. Van Nierop FS, Scheltema MJ, Eggink HM, et al. Clinical relevance of the bile acid receptor TGR5 in metabolism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:224-33.
58. Amir M, Czaja MJ. Autophagy in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5(2):159-66.
59. Wu P, Zhao J, Guo Y, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;27;529(3):834-8.
60. Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:119-47.
61. Nevo S, Kadouri N, Abramson J. Tuft cells: From the mucosa to the thymus. *Immunol Lett*. 2019;210:1-9.
62. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:799-809.
63. Van Itallie CM, Holmes J, Bridges A, et al. The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2. *J Cell Sci*. 2008;121:298-305.
64. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22:8078-93.
65. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011;141:769-76.
66. Kapil S, Duseja A, Sharma BK, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:213-21.
67. Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени. *Лечащий врач*. 2019;8:28-31 [Akhmedov VA, Melikov TI. Genetic aspects

- of the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *The Attending Physician*. 2019;8:28-31 (in Russian)].
68. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, et al. The sod2 c47t polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studie. *J Hepatol*. 2011;56(2):448-54.
 69. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *BioMed Research International*. 2015;460190:10.
 70. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1082-89.
 71. Sazci A, Akpınar G, Aygun C, et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2008;53:3218-24.
 72. BasuRay S, Wang Y, Smagris E, et al. Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:9521-26.
 73. Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia*. 2009;52:1056-60.
 74. Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, et al. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver, Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One*. 2012;7:e38322.
 75. Zain SM, Mohamed R, Mahadeva S, et al. A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hum Genet*. 2012;131(7):1145-52.
 76. Takeuchi Y, Ikeda F, Moritou Y, et al. The impact of patatin-like phospholipase domaincontaining protein 3 polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis. *J Gastroenterol*. 2012;48(3):405-12.
 77. Musso G, Gambino R, De Michiel F, et al. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology*. 2008;47:1167-77.
 78. Li X-L, Sui J-Q, Lu L-L, et al. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review. *Lipids Health Dis*. 2016;15:53.
 79. Zhang C, Guo L, Guo X. Interaction of polymorphisms of Leptin receptor gene Gln223Arg, MnSOD9Ala/Val genes and smoking in nonalcoholic fatty liver disease. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2014;43(5):724-31.
 80. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1209-22.
 81. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Internat*. 2015;35:2139-46.
 82. Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(3):185-98. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30357-5
 83. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-89. DOI:10.1016/j.jhep.2021.05.025
 84. Stauffer K, Halilbasic E, Spindelboeck W, et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8):1113-23. DOI:10.1177/2050640619865133
 85. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:1486-501.
 86. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021;74(5):1109-16. DOI:10.1016/j.jhep.2020.11.050
 87. Simeone JC, Bae JP, Hoogwerf BJ, et al. Clinical course of nonalcoholic fatty liver disease: an assessment of severity, progression, and outcomes. *Clin Epidemiol*. 2017;9:679-88. DOI:10.2147/CLEP.S144368
 88. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22-9 [Mayevskaya MV, Nadinskaya MYu, Lunokov VD, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and fibrosis of the liver and factors of atherogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: the results of the study SUCCESS. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22-9 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29
 89. Strebha LA, Vere CC, Rogoveanu I, Strebha CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4103-10. DOI:10.3748/wjg.v21.i14.4103
 90. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78. DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.005
 91. Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, et al. Association of Weight Loss Interventions With Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(9):1262-71. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.2248. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2019;179(9):1303-04.
 92. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57(1):157-66. DOI:10.1016/j.jhep.2012.02.023
 93. Cheng S, Ge J, Zhao C, et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):15952. DOI:10.1038/s41598-017-16159-x
 94. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(12):1097-105. DOI:10.1042/CS20150308
 95. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66(1):142-52. DOI:10.1016/j.jhep.2016.08.023
 96. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, et al. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017;68:119-32. DOI:10.1016/j.metabol.2016.12.006
 97. Golabi P, Locklear CT, Austin P, et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6318-27. DOI:10.3748/wjg.v22.i27.6318
 98. Smart NA, King N, McFarlane JR, et al. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(13):834-43. DOI:10.1136/bjsports-2016-096197
 99. Rector RS, Thyfault JP, Morris RT, et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(3):G619-26. DOI:10.1152/ajpgi.00428.2007
 100. 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. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004
 101. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59(1):138-43. DOI:10.1016/j.jhep.2013.02.012
 102. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014;33(4):678-83. DOI:10.1016/j.clnu.2013.08.014
 103. Saeed N, Nadeau B, Shannon C, Tincopa M. Evaluation of Dietary Approaches for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(12):3064. DOI:10.3390/nu11123064
 104. Moosavian SP, Arab A, Paknahad Z. The effect of a Mediterranean diet on metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver

- disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;35:40-6. DOI:10.1016/j.clnesp.2019.10.008
105. Tendler D, Lin S, Yancy WS Jr, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2):589-93. DOI:10.1007/s10620-006-9433-5
 106. Wong VW, Wong GL, Chan RS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(6):1349-56. DOI:10.1016/j.jhep.2018.08.011
 107. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*. 2021;3(5):100322. DOI:10.1016/j.jhepr.2021.100322
 108. Xia Y, Zhang S, Zhang Q, et al. Insoluble dietary fibre intake is associated with lower prevalence of newly-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in Chinese men: a large population-based cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)*. 2020;17:4. DOI:10.1186/s12986-019-0420-1
 109. Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359(6380):1151-56. DOI:10.1126/science.aao5774
 110. Kenneally S, Sier JH, Moore JB. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000139. DOI:10.1136/bmjgast-2017-000139
 111. Parry SA, Hodson L. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(4):1381-406. DOI:10.1007/s12325-020-01281-6
 112. Lemstra M, Bird Y, Nwankwo C, et al. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1547-59. DOI:10.2147/PPA.S103649
 113. Scragg J, Hallsworth K, Taylor G, et al. Factors associated with engagement and adherence to a low-energy diet to promote 10% weight loss in patients with clinically significant non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8:e000678. DOI:10.1136/bmjgast-2021-000678
 114. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but Not Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.e10. DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.043
 115. Polyzos SA, Kang ES, Boutari C, et al. Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*. 2020;111S:154203. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154203
 116. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85. DOI:10.1056/NEJMoa0907929
 117. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-15. DOI:10.7326/M15-1774
 118. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633-40. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.9607
 119. Budd J, Cusi K. Role of Agents for the Treatment of Diabetes in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Diab Rep*. 2020;20(11):59. DOI:10.1007/s11892-020-01349-1
 120. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. DOI:10.1002/hep.29367
 121. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(1):23-8. DOI:10.1002/clid.1045. PMID: 33552482; PMCID: PMC7849298.
 122. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1481-88. DOI:10.2337/dc19-0167
 123. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):37-46. DOI:10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
 124. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci*. 2011;4(2):158-70. DOI:10.2174/1874609811104020158
 125. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537-43. DOI:10.1016/j.cgh.2006.09.025
 126. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030
 127. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. DOI:10.1186/s12944-019-1041-4
 128. Maton PN, Ellis HJ, Higgins MJ, Dowling RH. Hepatic HMGCoA reductase in human cholelithiasis: effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids. *Eur J Clin Invest*. 1980;10(4):325-32. DOI:10.1111/j.1365-2362.1980.tb00040.x
 129. Salen G, Colalillo A, Verga D, et al. Effect of high and low doses of ursodeoxycholic acid on gallstone dissolution in humans. *Gastroenterology*. 1980;78(6):1412-8.
 130. Ponz de Leon M, Carulli N, Loria P, et al. Cholesterol absorption during bile acid feeding. Effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) administration. *Gastroenterology*. 1980;78(2):214-9.
 131. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дроздова Л.Ю., и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):48-52 [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LYu, et al. Research PERSPECTIVE: improving the effectiveness and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gallbladder and/or biliary tract using ursodeoxycholic acid. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(12):48-52 (in Russian)].
 132. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959-75. DOI:10.3748/wjg.v27.i10.959
 133. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-9. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
 134. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(7):1090-100.e2; quiz e61. DOI:10.1016/j.cgh.2013.11.031
 135. Boerlage TCC, Haal S, Maurits de Brauw L, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery: study protocol for a randomized controlled trial (UPGRADE trial). *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):164. DOI:10.1186/s12876-017-0674-x
 136. Ratziu V, Sanyal A, Harrison SA, et al. Cenicriviroc Treatment for Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis: Final Analysis of the Phase 2b CENTAUR Study. *Hepatology*. 2020;72(3):892-905. DOI:10.1002/hep.31108
 137. Harrison SA, Wong VW, Okanoue T, et al. STELLAR-3 and STELLAR-4 Investigators. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NAFLD: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol*. 2020;73(1):26-39. DOI:10.1016/j.jhep.2020.02.027
 138. Fougerat A, Montagner A, Loiseau N, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Novel Ligands as Candidates for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cells*. 2020;9(7):1638. DOI:10.3390/cells9071638
 139. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184-96. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33041-7

140. Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, et al. GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147-59.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2016.01.038
141. Agrawal R. The first approved agent in the Glitazar's Class: Saroglitazar. *Curr Drug Targets*. 2014;15(2):151-5. DOI:10.2174/13894501113149990199
142. Kaul U, Parmar D, Manjunath K, et al. New dual peroxisome proliferator activated receptor agonist-Saroglitazar in diabetic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease: integrated analysis of the real world evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):80. DOI:10.1186/s12933-019-0884-3
143. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a New Selective PPAR α Modulator: Drug Concept and Its Clinical Applications for Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(1):5. DOI:10.1007/s11883-020-0823-5
144. Sven MF, Pierre B, Manal FA, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-range, proof-of-concept, 24-week treatment study of lanifibranor in adult subjects with non-alcoholic steatohepatitis: Design of the NATIVE study. *Contemp Clin Trials*. 2020;98:106170. DOI:10.1016/j.cct.2020.106170
145. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2017;3:524-48.
146. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:589-604.
147. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748-55.e743.
148. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(7):411-28.30.
149. Anstee QM, Darlay R, Cockell S, et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol*. 2020;73(3):505-15.
150. Geh D, Anstee QM, Reeves HL. NAFLD-Associated HCC: Progress and Opportunities. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:223-39S272213.
151. Yang JD, Addissie BD, Mara KC, et al. GALAD score for hepatocellular carcinoma detection in comparison with liver ultrasound and proposal of GALADUS score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(3):531-8.
152. Best J, Bechmann LP, Sowa JP, et al. GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an International cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):728-35.e724.
153. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63(3):827-38.
154. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):696-703.
155. Ma S, Zheng Y, Xiao Y, et al. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6888.
156. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: results from a Nationwide Swedish Population. *Ann Intern Med*. 2019;171(5):318-27.
157. Simon TG, Duberg A-S, Aleman S, et al. Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. *N Engl J Med*. 2020;382(11):1018-28.
158. Liu H, Xu HW, Zhang YZ, et al. Ursodeoxycholic acid induces apoptosis in hepatocellular carcinoma xenografts in mice. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10367-74. DOI:10.3748/wjg.v21.i36.10367
159. Zhang H, Xu H, Zhang C, et al. Ursodeoxycholic acid suppresses the malignant progression of colorectal cancer through TGR5-YAP axis. *Cell Death Discov*. 2021;7:207. DOI:10.1038/s41420-021-00589-8
160. Alberts DS, Martínez ME, Hess LM, et al. Phoenix and Tucson Gastroenterologist Networks. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):846-53. DOI:10.1093/jnci/dji144
161. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized, open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021;39:267.
162. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.
163. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2017;37:S1,81-84. DOI:10.1111/liv.13299
164. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas. 10TH Edition, 2021. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed: 10.12.2021.
165. Portillo Sanchez P. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;100:20142739. DOI:10.1210/jc.2014-2739
166. Doycheva I. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):83-95. DOI:10.1111/apt.13405
167. Eslam M, Sanyal AJ, George J. On behalf of an international consensus panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.312
168. Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab*. 2016;42(3):142-56. DOI:10.1016/j.diabet.2016.04.002
169. Shah RV. Liver fat, statin use, and incident diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):211-7. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.018
170. Brar G, Tsukamoto H. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: global perspective and emerging science. *J Gastroenterol*. 2019;54(3):218-25. DOI:10.1007/s00535-018-01542-w
171. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebocontrolled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-90. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
172. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24. DOI:10.1056/NEJMoa2028395
173. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):66-75. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x
174. Gautam A, Agrawal PK, Doneria J, Nigam A. Effects of Canagliflozin on Abnormal Liver Function Tests in Patients of Type 2 Diabetes with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(8):62-6.
175. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):339-50.
176. Misra V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:50-5.
177. Stefan N. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endoc Rev*. 2008;29(7):939-60.
178. Musso G. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010;11(6):430-45.
179. Ong J, Younossi Z. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis*. 2007;11:1-16.
180. Leite N, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29:113-9.

181. Younossi Z. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84.
182. Utschneider K, Kahn S. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4753-61.
183. Targher G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med*. 2005;22(10):1354-8.
184. Tilg H. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005;54:303-6.
185. Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917-23.
186. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-30.
187. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):156-63 e2.
188. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-30.
189. Haufe S. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53:1504-14.
190. Asrih M. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr*. 2014;33:186-190.
191. Houmard J. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 2004;96:101-6.
192. Kopp C. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003;11(8):950-6.
193. American Association for the Study of Liver Diseases; United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015;61:1392-405.
194. Musso G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:79-104.
195. Vilsbøll T. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.
196. Armstrong M. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90.
197. Lassailly G. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379-88.
198. Bower G. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg*. 2015;25:2280-9.
199. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Febuxostat, an inhibitor of xanthine oxidase, suppresses lipopolysaccharide-induced MCP-1 production via MAPK phosphatase-1-mediated inactivation of JNK. *PLoS One*. 2013;25(8):e75527. DOI:10.1371/journal.pone.0075527
200. Sertoglu E, Erinc CN, Celebi G, et al. The relationship of serum uric acid with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2014;47(6):383-8. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2014.01.029
201. Lonardo A, Loria P, Leonardi F, et al. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study. *Dig Liver Dis*. 2002;34(3):204-11.
202. Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *J Hepatol*. 2009;50(5):1029-34. DOI:10.1016/j.jhep.2008.11.021
203. Ryu S, Chang Y, Kim SG, et al. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*. 2011;60(6):860-6. DOI:10.1016/j.metabol.2010.08.005
204. Gong S, Song J, Wang L, et al. Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(2):132-8. DOI:10.1097/MEG.0000000000000507
205. Sirota JC, McFann K, Targher G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*. 2013;62(3):392-9. DOI:10.1016/j.metabol.2012.08.013
206. Oral A, Sahin T, Turker F, et al. Relationship between Serum Uric Acid Levels and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients. *Medicina*. 2019;55(9):600. DOI:10.3390/medicina55090600
207. Утвержденные АРР в 2013 г. Федеральные клинические рекомендации по «ревматологии» с дополнениями от 2016 г. Режим доступа: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/> Ссылка активна на 10.12.2021 [Federal Clinical Guidelines on "Rheumatology" approved by the ARR in 2013 with additions from 2016. Available at: 10.12.2021. Accessed: 10.12.2021 (in Russian)].
208. Filip R, Radzki RP, Bieńko M. Novel insights into the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1879-91. DOI:10.2147/CIA.S170533
209. Zhu X, Yan H, Chang X, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatic fibrosis and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes or impaired glucose regulation. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000999. DOI:10.1136/bmjdr-2019-000999
210. Mikami K, Endo T, Sawada N, et al. Association of Bone Metabolism with Fatty Liver Disease in the Elderly in Japan: A Community-based Study. *Intern Med*. 2020;59(10):1247-56. DOI:10.2169/internalmedicine.3906-19
211. Chen HJ, Yang HY, Hsueh KC, et al. Increased risk of osteoporosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12835. DOI:10.1097/MD.00000000000012835
212. Rosato V, Masarone M, Dallio M, et al. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18):3415. DOI:10.3390/ijerph16183415
213. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66(6):1138-53. DOI:10.1136/gutjnl-2017-313884
214. Yilmaz Y. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis – clinical and molecular crosstalk. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(4):345-52. DOI:10.1111/j.1365-2036.2012.05196.x
215. Poggiogalle E, Donini LM, Lenzi A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease connections with fat-free tissues: A focus on bone and skeletal muscle. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1747-57. DOI:10.3748/wjg.v23.i10.1747
216. Sung J, Ryu S, Song YM, Cheong HK. Relationship Between Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Decreased Bone Mineral Density: A Retrospective Cohort Study in Korea. *J Prev Med Public Health*. 2020;53(5):342-52. DOI:10.3961/jpmph.20.089
217. Chen DZ, Xu QM, Wu XX, et al. The Combined Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome on Osteoporosis in Postmenopausal Females in Eastern China. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:2314769. DOI:10.1155/2018/2314769
218. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):4-21 [Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Grebennikova TA, et al. Summary of the draft federal clinical guidelines on osteoporosis. *Osteoporosis and Osteopathies*. 2020;23(2):4-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteo12710
219. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:517-24.

220. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med.* 2011;9:85.
221. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2008;49(4):600-7.
222. Madan SA, John F, Pysopoulou N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(11):1237-48.
223. Bhatia L, Scorletti E, Curzen N, et al. Improvement in non-alcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. *Atherosclerosis.* 2016;246:13-20.
224. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis.* 2013;230(2):258-67.
225. Luo J, Xu L, Li J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(3):193-9.
226. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65:589-600.
227. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61:1547-54.
228. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(Suppl.1):209-16.
229. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol.* 2015;63:470-6.
230. Wong VS, Wong GL-H, Yip GW-K, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2011;60:1721-27.
231. Wong VW, Wong GL, Yeung JC, et al. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: A prospective cohort study. *Hepatology.* 2016;63:754-63.
232. Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, et al. Incremental prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease over coronary computed tomography angiography findings in patients with suspected coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;19:zwab120. DOI:10.1093/eurjpc/zwab12
233. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated With an Increased Incidence of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2007;30:2119-21.
234. Hu J, Xu Y, He Z, et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;9:2752-60.
235. Athyros VG, Boutari C, Stavropoulos K, et al. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16:246-53.
236. Ishii N, Ohashi T, Nakade Y, et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res.* 2017;47:1417-28.
237. Lee CH, Fu Y, Yang SJ, Chi CC. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(9):2769. DOI:10.3390/nu12092769
238. Lopez-Suarez A, Guerrero JM, Elvira-Gonzalez J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1011-17. DOI:10.1097/MEG.0b013e32834b8d52
239. Feng RN, Du SS, Wang C, et al. Leannon-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol.* 2014;20:17932-40. DOI:10.3748/wjg.v20.i47.17932
240. 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;35:737-44. DOI:10.1097/HJH.0000000000001245
241. Wang J, Chiu WH, Chen RC, et al. The clinical investigation of disparity of nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese occupational population in Taipei, Taiwan: experience at a teaching hospital. *Asia Pac J Public Health.* 2015;27:NP1793-804. DOI:10.1177/1010539513483830
242. Qian LY, Tu JF, Ding YH, et al. Association of blood pressure level with nonalcoholic fatty liver disease in nonhypertensive population: normal is not the new normal. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4293. DOI:10.1097/MD.0000000000004293
243. 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;35:493-500. DOI:10.1097/HJH.0000000000001204
244. Zhou K, Cen J. The fatty liver index (FLI) and incident hypertension: a longitudinal study among Chinese population. *Lipids Health Dis.* 2018;17:214. DOI:10.1186/s12944-018-0858-6
245. Huh JH, Ahn SV, Koh SB, et al. A Prospective Study of fatty liver index and incident hypertension: the KoGES-ARIRANG Study. *PLoS One.* 2015;10:e0143560. DOI:10.1371/journal.pone.0143560
246. Lau K, Lorbeer R, Haring R, et al. The association between fatty liver disease and blood pressure in a population-based prospective longitudinal study. *J Hypertens.* 2010;28:1829-35. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283c211b
247. Ryoo JH, Ham WT, Choi JM, et al. Clinical significance of non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for prehypertension. *J Korean Med Sci.* 2014;29:973-9. DOI:10.3346/jkms.2014.29.7.973
248. Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, et al. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1926-31. DOI:10.1111/jgh.12643
249. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol.* 2014;60:1040-45. DOI:10.1016/j.jhep.2014.01.009
250. Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension.* 2020;75:275-84. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419
251. Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, et al. Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2019;157:1109-22. DOI:10.1053/j.gastro.2019.06.028
252. Marques FZ, Jama HA, Tsyganov K, et al. Guidelines for Transparency on Gut Microbiome Studies in Essential and Experimental Hypertension. *Hypertension.* 2019;74(6):1279-93. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13079
253. Spinosa M, Stine JG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Evidence for a Thrombophilic State? *Curr Pharm Des.* 2020;26(10):1036-44. DOI:10.2174/1381612826666200131101553
254. Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol.* 2002;71(2):89-93. DOI:10.1002/ajh.10192
255. Verrijken A, Francque S, Mertens I, et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2014;59(1):121-9. DOI:10.1002/hep.26510
256. Lombardi AM, Fabris R, Berti de Marinis G, et al. Defective ADAMTS13 synthesis as a possible consequence of NASH in an obese patient with recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2014;92(6):497-501. DOI:10.1111/ejh.12273
257. Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Sevastianova K, et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2011;31(2):176-83. DOI:10.1111/j.1478-3231.2010.02375.x
258. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2014;61(1):148-54. DOI:10.1016/j.jhep.2014.03.013
259. Northup PG, Argo CK, Shah N, Caldwell SH. Hypercoagulation and thrombophilia in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms, human

- evidence, therapeutic implications, and preventive implications. *Semin Liver Dis.* 2012;32(1):39-48. DOI:10.1055/s-0032-1306425
260. Stine JG, Northup PG. Coagulopathy Before and After Liver Transplantation: From the Hepatic to the Systemic Circulatory Systems. *Clin Liver Dis.* 2017;21(2):253-74. DOI:10.1016/j.cld.2016.12.003
261. Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, et al. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood.* 2010;116(1):113-21. DOI:10.1182/blood-2010-02-267740
262. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1357-64. DOI:10.1038/sj.ijo.0802778
263. El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med.* 2004;34(3):181-200. DOI:10.2165/00007256-200434030-00004
264. Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. *Sports Med.* 2003;33(11):795-807. DOI:10.2165/00007256-200333110-00002
265. Van Stralen KJ, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Regular sports activities decrease the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2186-92. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02732.x
266. Kupchak BR, Creighton BC, Aristizabal JC, et al. Beneficial effects of habitual resistance exercise training on coagulation and fibrinolytic responses. *Thromb Res.* 2013;131(6):e227-34. DOI:10.1016/j.thromres.2013.02.014
267. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:636-46. DOI:10.1016/j.jacc.2013.09.063
268. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: Current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1511-22. DOI:10.1016/j.jacc.2010.12.017
269. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World J Gastroenterol.* 2015;21:6820-34. DOI:10.3748/wjg.v21.i22.682
270. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
271. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99:2434-39. DOI:10.1161/01.cir.99.18.2434
272. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37:1236-41. DOI:10.1161/01.hyp.37.5.1236
273. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of aortic stiffness in high-risk type 2 diabetic patients: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Diabetes Care.* 2013;36:3772-78. DOI:10.2337/dc13-0506
274. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006;113:664-670. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342
275. Jaruvongvanich V, Chenbhanich J, Sanguankeo A, et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(9):e28-e35. DOI:10.1097/MEG.0000000000000909
276. Huang RC, Beilin LJ, Ayonrinde O, et al. Importance of cardiometabolic risk factors in the association between nonalcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in adolescents. *Hepatology.* 2013;58:1306-14. DOI:10.1002/hep.26495
277. Sunbul M, Agirbasli M, Durmus E, et al. Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. *Atherosclerosis.* 2014;237:490-3. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.004
278. Ozturk K, Uygun A, Guler AK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men. *Atherosclerosis.* 2015;240:380-386. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.009
279. Chen Y, Xu M, Wang T, et al. Advanced fibrosis associates with atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2015;241:145-50. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.002
280. Villela-Nogueira CA, Leite NC, Cardoso CR, Salles GF. NAFLD and Increased Aortic Stiffness: Parallel or Common Physiopathological Mechanisms? *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):460. DOI:10.3390/ijms17040460
281. Chou CY, Yang YC, Wu JS, et al. Non-alcoholic fatty liver disease associated with increased arterial stiffness in subjects with normal glucose tolerance, but not pre-diabetes and diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2015;12:359-65. DOI:10.1177/1479164115585009
282. Packer M. Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Med.* 2020;133(2):170-7. DOI:10.1016/j.amjmed.2019.09.002
283. Packer M. Leptin-aldosterone-nephrilysin axis: identification of its distinctive role in the pathogenesis of the three phenotypes of heart failure in people with obesity. *Circulation.* 2018;137:1614-31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032474
284. Whitsett M, Wilcox J, Yang A, et al. Atrial fibrillation is highly prevalent yet undertreated in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2019;39:933-40. DOI:10.1111/liv.14018
285. Wijarnpreecha K, Lou S, Panjawan P, et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2018;50(11):1166-75. DOI:10.1016/j.dld.2018.09.004
286. Chung GE, Lee JH, Lee H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis are associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Atherosclerosis.* 2018;272:137-44. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.027
287. Zhang Z, Wang P, Guo F, et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance. *J Int Med Res.* 2018;46:3959-69. DOI:10.1177/0300060518782780
288. Hyogo H, Yamagishi S, Maeda S, et al. Atorvastatin improves disease activity of nonalcoholic steatohepatitis partly through its tumour necrosis factor- α -lowering property. *Dig Liver Dis.* 2012;44:492-6. DOI:10.1016/j.dld.2011.12.013
289. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Greace Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010;376:1916-22. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61272-X
290. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387:679-90. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
291. Shibuya T, Fushimi N, Kawai M, et al. Luseoglitazone improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective randomized controlled pilot study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:438-42. DOI:10.1111/dom.13061
292. Seko Y, Nishikawa T, Umemura A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1-3 fibrosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:835-43. DOI:10.2147/DMSO.S184767
293. Diaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res.* 2018;114:336-346. DOI:10.1093/cvr/cvx186
294. Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:495-502. DOI:10.1177/2047487318755531
295. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration

- with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
296. Haghbin H, Gangwani MK, Ravi SJK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: possible pathophysiological links and therapeutic interventions. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(6):603-14. DOI:10.20524/aog.2020.0550
 297. Sinner MF, Wang N, Fox CS, et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:219-224.
 298. Käräjämäki AJ, Pätsi OP, Savolainen M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middle-aged population (OPERA Study). *PLoS One*. 2015;10:e0142937.
 299. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2015;1:139-52. DOI:10.1016/j.jacep.2015.04.004
 300. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015;66(5):361-9. DOI:10.1016/j.jcc.2015.04.002
 301. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electroanatomical and structural remodeling of the atria as a consequence of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):1-11. DOI:10.1016/j.jacc.2015.04.058
 302. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Clinical recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
 303. Фомина И.Г., Тарзимова А.И., Ветлужский А.В., и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4:65-69 [Fomina IG, Tarzimanova AI, Vetluzhsky AV, et al. Propafenone in restoring sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. PROMETHEUS is an open, multicenter, pilot study in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4:65-69 (in Russian)].
 304. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123.
 305. Von Haehling S, Schefold JC, Jankowska EA, et al. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:585-92.
 306. Rainer PP, Primessnig U, Harenkamp S, et al. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium – implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2013;99:1685-92.
 307. Corey KE, Kartoun U, Zheng H, Shaw SY. Development and Validation of an Algorithm to Identify Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Electronic Medical Record. *Dig Dis Sci*. 2016;61:913-9. DOI:10.1007/s10620-015-3952-x
 308. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:297-310. DOI:10.1038/nrneph.2017.16
 309. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001680. DOI:10.1371/journal.pmed.1001680
 310. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and metaanalysis. *Metabolism*. 2018;79:64-76. DOI:10.1016/j.metabol.2017.11.003
 311. Park H, Dawwas GK, Liu X, Nguyen MH. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident advanced chronic kidney disease: a propensity-matched cohort study. *J Intern Med*. 2019;286:711-22. DOI:10.1111/joim.12964
 312. Yeung MW, Wong GL, Choi KC, et al. Advanced liver fibrosis but not steatosis is independently associated with albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2017. DOI:10.1016/j.jhep.2017.09.020
 313. Lombardi R, Airaghi L, Targher G, et al. Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Liver Int*. 2020;40:347-54. DOI:10.1111/liv.14274
 314. Chon YE, Kim HJ, Choi YB, et al. Decrease in waist-to-hip ratio reduced the development of chronic kidney disease in non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2020;10:8996. DOI:10.1038/s41598-020-65940-y
 315. Heda R, Yazawa M, Shi M, et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect. *World J Gastroenterol*. 2021;27(17):1864-82. DOI:10.3748/wjg.v27.i17.1864
 316. Monteillet L, Gjorgjieva M, Silva M, et al. Intracellular lipids are an independent cause of liver injury and chronic kidney disease in non alcoholic fatty liver disease-like context. *Mol Metab*. 2018;16:100-15. DOI:10.1016/j.molmet.2018.07.006
 317. Ackers I, Malgor R. Interrelationship of canonical and non-canonical Wnt signalling pathways in chronic metabolic diseases. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15:3-13. DOI:10.1177/1479164117738442
 318. Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology – divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:710-30. DOI:10.1038/nrendo.2017.91
 319. Mencke R, Hillebrands JL. The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology. *Ageing Res Rev*. 2017;35:124-46.
 320. Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):562. DOI:10.3390/ijms17040562
 321. De Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2492-503. DOI:10.1056/NEJMoa130603
 322. Musso G, Cassader M, Gambino R. PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 gene variants affect renal disease and function in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015;62:658-9.
 323. Shimizu M, Suzuki K, Kato K., et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:285-92.
 324. García-Lezana T, Raurell I, Bravo M, et al. Restoration of a healthy intestinal microbiota normalizes portal hypertension in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2018;67:1485-98.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2021