

# Коморбидный пациент с неалкогольной жировой болезнью печени

Е.Н. Широкова, д.м.н.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Рассмотрены доказательства и механизмы взаимосвязи между НАЖБП и множественными кардиометаболическими нарушениями, в т. ч. ишемическим инсультом, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, дислипидемией, хронической болезнью почек и сердечными аритмиями. Показана роль урсодезоксихолевой кислоты, препарата, обладающего плейотропными свойствами, в терапии НАЖБП.**

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, коморбидность, метаболический синдром, кардиометаболические нарушения, урсодезоксихолевая кислота

## Comorbid patient with non-alcoholic fatty liver disease

Elena N. Shirokova, Dr. of Sci. (Med.)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**The article reviews the evidence for an association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and multiple cardiometabolic disorders, including ischemic stroke, insulin resistance, arterial hypertension, dyslipidemia, chronic kidney disease and cardiac arrhythmias and outlines the mechanisms that underpin this relationship. The role of ursodeoxycholic acid, a drug with pleiotropic properties, in the treatment of NAFLD has been shown.**

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, comorbidity, metabolic syndrome, cardiometabolic disorders, ursodeoxycholic acid

### ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько десятилетий распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) во всем мире достигла уровня эпидемии и прямо коррелирует с распространенностью ожирения. У большинства больных НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом и может рассматриваться как один из его компонентов [1–5]. В США и Южной Америке частота выявления НАЖБП составляет 30%, в Европе – 24%, в Российской Федерации – 37,1% [2, 6].

Существуют доказательства прямой связи между НАЖБП и множественными кардиометаболическими нарушениями, включая ишемический инсульт, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, хроническую болезнь почек и сердечные аритмии [5–7]. Растущий интерес вызывают данные о том, что НАЖБП, по-видимому, независимо связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, которые являются

основной причиной смерти этих пациентов [6].

Диагностическим критерием НАЖБП является накопление липидов в печени  $\geq 5\%$  по данным методов визуализации, в отсутствие других возможных причин жировой дегенерации печени, таких как воздействие алкоголя, вирусов, лекарственных препаратов и др. [2, 3, 8, 9]. Стеатоз печени, начальная стадия заболевания, у 12–40% больных прогрессирует с развитием неалкогольного стеатогепатита [10]. Дальнейшее развитие событий – это появление и прогрессирование фиброза с трансформацией в цирроз печени. Факторами, ускоряющими это движение, выступают артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа.

Гипотеза, предложенная для объяснения взаимодействия между НАЖБП и метаболическими заболеваниями, была смоделирована с учетом влияния высококалорийной диеты и низкой физической активности на жировую ткань. При ожирении

и метаболическом синдроме повышенная калорийность приводит к увеличению объема жировой ткани, дисфункции адипоцитов, увеличению гидролиза триглицеридов, что в свою очередь сопровождается повышенным высвобождением свободных жирных кислот (СЖК). Избыточное поглощение СЖК гепатоцитами приводит к развитию стеатоза печени [11]. Дисфункция адипоцитов у генетически предрасположенных людей ассоциирована с уменьшением чувствительности к инсулину, что сопровождается снижением окисления жирных кислот и накоплением триглицеридов в печени. Вклад инсулинорезистентности объясняется аномальным высвобождением провоспалительных цитокинов и гормонов (фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6), С-реактивный белок, лептин, адипонектин, резистин) жировой тканью, что активирует воспаление и усиливает липотоксичное повреждение печени. Запускается процесс воспаления в печени, ведущий к развитию

фиброза и цирроза. Увеличение СЖК, триглицеридов, увеличенная продукция диацилглицерола и других липотоксинов активируют протеинкиназу С-дельта и ядерный фактор каппа В, что способствует развитию воспаления в печени и инсулинорезистентности [12].

## **НАЖБП И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ**

### **Ишемический инсульт и НАЖБП**

Ишемический инсульт – одна из ведущих причин смертности и длительной инвалидности. Нижеприведенные данные свидетельствуют о взаимосвязи между ишемическим инсультом и биомаркерами НАЖБП. Кросс-секционное исследование 103 пациентов с острым ишемическим инсультом и 200 здоровых пациентов группы контроля продемонстрировало, что повышение уровня трансаминаз независимо связано с развитием инсульта [13]. В исследовании «случай – контроль», проведенном в трех европейских странах, было показано, что частота возникновения ишемического инсульта напрямую связана с повышением уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) [14]. Известно, что ГГТ ассоциирована с развитием атеросклероза, главным образом путем индукции продукции провоспалительных медиаторов и увеличения высвобождения активных форм кислорода [15]. Метаанализ девяти исследований «случай – контроль» показал, что НАЖБП связана с более высоким риском развития ишемического инсульта даже после поправки с учетом сердечно-сосудистых факторов риска (ожирение, дислипидемия и СД 2-го типа) [16]. В двухлетнем проспективном исследовании, включающем 200 пациентов с острым ишемическим инсультом, НАЖБП была обнаружена у 42,5% исследуемых [17]. В ретроспективном исследовании было показано, что НАЖБП связана с повышенной распространенностью инфарктов ствола мозга. Именно наличие НАЖБП определяло

тяжесть и прогрессирование инфарктов ствола мозга после коррекции других факторов риска (возраста, пола, СД, воспалительных маркеров) [18].

### **Артериальная гипертензия и НАЖБП**

Артериальная гипертензия (АГ) – главный фактор сердечно-сосудистого риска, вносящий ведущий вклад в развитие инсульта и ИБС. В крупном когортном исследовании мужчин в Корее более высокая заболеваемость АГ была независимо ассоциирована с наличием НАЖБП [19]. Другое пятилетнее проспективное исследование продемонстрировало высокий риск развития АГ при НАЖБП после коррекции других потенциальных рисков гипертензии [20]. Наблюдательное исследование случайной выборки из общей популяции продемонстрировало связь НАЖБП и АГ и высокого нормального систолического артериального давления [21]. Большая распространенность АГ зафиксирована и у худых пациентов с НАЖБП [22].

Связь между НАЖБП и АГ считается двунаправленной. Впервые данное положение было сформулировано на основании изучения причинно-следственной связи между НАЖБП и компонентами метаболического синдрома в двух крупных когортных проспективных исследованиях. Было установлено, что АГ является независимым предиктором развития НАЖБП [23, 24].

Крупное исследование в Бразилии показало, что АГ независимо ассоциирована с НАЖБП. Установлено, что оптимальный контроль артериального давления позволяет защитить от риска развития фиброза печени средней и тяжелой степени [25]. В кросс-секционном исследовании больных с гистологически подтвержденной НАЖБП использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сочетании с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецепторов

ангиотензина было ассоциировано с меньшей степенью фиброза печени по сравнению с контрольной группой [26].

Двунаправленная взаимосвязь НАЖБП и АГ наблюдалась также у больных среднего и пожилого возраста во Фремингемском исследовании.

### **Диабет и НАЖБП**

Связь между НАЖБП и СД 2-го типа сложна, поскольку оба заболевания имеют несколько общих патогенетические путей развития воспаления и фиброза [27]. НАЖБП развивается более чем у 70% пациентов с СД 2-го типа [28, 29].

Крупные метаанализы продемонстрировали, что НАЖБП связана с повышенным риском возникновения СД [30, 31]. По данным японских авторов, стеатоз печени представляет собой независимый фактор риска развития СД 2-го типа [32].

Все больше исследований подтверждают, что СД 2-го типа представляет собой независимый предиктор гистологической тяжести НАЖБП и прогрессирования фиброза печени [33]. У пациентов с СД 2-го типа отмечается более тяжелое течение НАЖБП, чем у пациентов без диабета, чаще выявляется НАСГ (80,2% против 64,4% соответственно) и выраженный фиброз (40,3% против 17,0%) [34]. Несмотря на споры о причинно-следственной связи между СД и НАЖБП, все больше эпидемиологических данных свидетельствует о наличии двунаправленной связи между НАЖБП и СД 2-го типа, а также о том, что НАЖБП может предшествовать его развитию [27]. Это диктует необходимость проведения скрининга СД 2-го типа у пациентов с НАЖБП и выраженным фиброзом печени.

### **Дислипидемия и НАЖБП**

Нарушение метаболизма липидов можно рассматривать и как причину, и как следствие НАЖБП. Дислипидемия может также служить объяснением высокого кардиоваскулярного риска у этих больных [35].

Избыточное отложение жира в печени, характеризующее стеатоз печени, возникает в результате повышения уровня циркулирующих СЖК (в результате усиленного липолиза в жировой ткани), что в конечном итоге приводит к гиперпродукции липопротеинов очень низкой плотности. Ключевой момент увеличения синтеза триглицеридов – это захват циркулирующих ЖК гепатоцитом, что определяется эффективностью мембранных транспортных систем. У пациентов с НАЖБП увеличивается захват СЖК, возрастает липогенез *de novo*, снижается окисление СЖК в митохондриях и уменьшается выведение некоторых форм липопротеинов.

Накопление липидов в гепатоцитах, липотоксичность, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и индукция воспалительного каскада с экспрессией цитокинов способствуют дальнейшему прогрессированию заболевания печени [36]. Выраженность изменений липидного профиля сыворотки крови, по-видимому, коррелирует со степенью поражения печени, с изменениями при НАСГ.

Липидный профиль у пациентов с НАЖБП характеризуется снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, а также высоким отношением аполипопротеина В к аполипопротеину А-1 [37]. При НАЖБП гипертриглицеридемия активирует белок-переносчик эфиров холестерина и усиливает синтез богатых триацилглицеролом частиц ЛПНП. НАЖБП ассоциирована с более низкими уровнями ЛПВП, обладающими высоким антиатерогенным потенциалом [38].

#### **Хроническая болезнь почек и НАЖБП**

Хроническая болезнь почек (ХБП) рассматривается как серьезная проблема здравоохранения во всем мире и считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводящим к снижению

качества жизни и преждевременной смертности. Диагноз «ХБП» устанавливается на основании определения скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной с использованием уровня сывороточного креатинина, а также при появлении альбуминурии и выраженной протеинурии. Данные, накопленные за последние несколько лет, свидетельствуют о прямой взаимосвязи между НАЖБП и ХБП [39]. Распространенность ХБП у пациентов с НАЖБП колеблется от 20 до 55% по сравнению с 5–30% у пациентов без НАЖБП [40]. Метаанализ, включающий 20 исследований, продемонстрировал, что при НАЖБП увеличивается риск развития ХБП и ее тяжесть даже после поправки на имеющиеся факторы риска. У пациентов с НАСГ и выраженным фиброзом выше уровень протеинурии и ниже скорость клубочковой фильтрации по сравнению с пациентами со стеатозом и минимальным фиброзом печени [41]. Тяжесть НАЖБП прямо коррелирует с тяжестью ХБП независимо от других компонентов метаболического синдрома [42].

#### **Аритмии и НАЖБП**

Недавние клинические исследования показали, что у пациентов с НАЖБП часто регистрируются различные нарушения ритма, что позволило предположить, что НАЖБП является фактором риска для различных типов аритмий, в т.ч. фибрилляции предсердий (ФП), нарушений проводимости и желудочковых аритмий.

В двух крупных популяционных когортных исследованиях описана связь между умеренно повышенными трансаминазами (маркерами НАЖБП) и ФП [43, 44]. Отмечено также, что отдаленный риск развития ФП независимо связан с повышением уровня АСТ. НАЖБП ассоциирована с повышенной распространенностью ФП у пациентов с СД 2-го типа, независимо от других клинических факторов риска ФП, таких как возраст, пол, АГ и электрокардиографические изменения

[45]. Эти результаты были подтверждены данными другого проспективного исследования, показавшего, что НАЖБП независимо ассоциирована с повышенным риском развития ФП в течение 16-летнего периода наблюдения [46]. В метаанализе пяти наблюдательных когортных исследований, охватившем более 200 тыс. участников, показано, что НАЖБП связана с почти двукратным увеличением распространенности и частоты ФП [47].

НАЖБП также независимо ассоциирована с удлинением интервала QT, значимого прогностического фактора развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Недавнее кросс-секционное исследование с участием 31 тыс. больных показало, что наличие и тяжесть НАЖБП связаны с удлинением интервала QT у пациентов как с СД 2-го типа, так и без него [48].

Риск развития желудочковых аритмий по данным холтеровского мониторирования у больных НАЖБП в 3 раза выше, чем у больных без НАЖБП. Причем эта зависимость сохранялась и после поправки на различные факторы сердечно-сосудистого риска, наличие коморбидности и лекарственной терапии [49]. Аналогичная связь была установлена и для персистирующих нарушений проводимости и наличия и тяжести НАЖБП, даже после поправки на возраст, пол, гипертензию и предшествующую ИБС и другие потенциально перекрестные факторы риска [50].

#### **МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ С НАЖБП**

Очевидно, что и для НАЖБП, и для висцерального ожирения характерно воспаление низкой степени активности. Увеличенная продукция провоспалительных цитокинов способствует развитию инсулинорезистентности и других внепеченочных осложнений, связанных с НАЖБП [51]. Было высказано предположение, что инсулинорезистентность, характерная особенность НАЖБП, способствует

прогрессированию ХБП за счет ухудшения почечной гемодинамики, увеличения задержки натрия и активации симпатической нервной системы [52].

Воспалительный процесс в белой жировой ткани способствует активации провоспалительного пути NF- $\kappa$ B в печени и увеличению транскрипции различных провоспалительных генов, которые могут усиливать системное хроническое воспаление и приводить к повреждению клеток вне печени [53].

Другой особенностью НАЖБП является атерогенная дислипидемия: повышение содержания триглицеридов и липопротеинов низкой плотности и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности. Это – потенциальный фактор риска эндотелиальной дисфункции и реноваскулярного повреждения [54]. НАЖБП рассматривается как фактор гиперкоагуляции и тромбофилии при метаболическом синдроме. НАЖБП, особенно при НАСГ,

связана с системным провоспалительным/протромботическим состоянием, независимо от общих метаболических факторов риска. Это говорит о том, что НАЖБП/НАСГ является не просто маркером провоспалительного/протромботического состояния при метаболическом синдроме, а активно участвует в его патогенезе, возможно, через системное высвобождение провоспалительных и прокоагулянтных факторов при стеатозе печени (С-реактивный белок, ингибитор активатора плазминогена-1, IL-6, фибриноген и другие провоспалительные цитокины) [55]. Было высказано предположение, что провоспалительные цитокины и различные тромбофилические факторы связаны с развитием аритмий вследствие структурного и электрического ремоделирования сердца [56].

НАЖБП связана с увеличением компонентов ренин-ангиотензиновой системы, таких как ангиотензин II, что может способствовать

повреждению сосудов путем усиления оксидативного стресса и последующей блокировки путей передачи сигнала инсулина и ускорения процессов атеросклероза [57]. Кроме того, нарушение передачи сигнала инсулина эндотелию приводит к вазоконстрикции, что способствует развитию артериальной гипертензии. Ангиотензин II также ускоряет прогрессирование НАЖБП до стеатогепатита и фиброза, стимулируя фибробласты и индуцируя высвобождение провоспалительных цитокинов [58]. Последние данные подтверждают роль адипонектина в развитии кардиометаболических осложнений у пациентов с НАЖБП. Адипонектин – это противовоспалительный и антиатерогенный медиатор адипоцитов. У пациентов с НАЖБП концентрация циркулирующего адипонектина снижена вне зависимости от других метаболических факторов [59]. Показано, что регуляция уровня адипонектина опосредована фетуином-а, белком, секретлируемым

**Помогает:**

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ\*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА

# УРСОСАН® ФОРТЕ

**В форме таблеток в дозе 500 мг БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР**

УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

**УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ**

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан®.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.\*\*

\* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ, Мультицентровое исследование УСПЕХ  
\*\* Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2019




## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



печенью, и ассоциирована с наличием стеатоза, нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью [60]. Снижение уровня адипонектина в плазме приводит к подавлению активации 5' - аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, что стимулирует провоспалительные и профиброгенные каскады в гепатоцитах и подоцитах, возможно вызывая повреждение печени и почек [61].

Существует все больше доказательств того, что дисбаланс кишечной микробиоты выступает одним из факторов патогенеза стеатоза печени и определяет его тяжесть [62]. Это связано с увеличенной кишечной проницаемостью за счет нарушения внутриклеточных плотных контактов и ведет к проникновению липополисахаридов, цитокинов и ДНК кишечной микрофлоры в систему воротной вены и в печень, вызывая системное воспаление и воспаление в печени. Дисбиоз также способствует увеличению продукции вторичных желчных кислот, что, в свою очередь, обуславливает токсическое воздействие на митохондриальные и клеточные мембраны [63].

Описаны различные молекулы, синтезированные кишечной микробиотой, способные после метаболизма в печени индуцировать развитие атеросклероза. Исследования показывают, что повышение уровня триметиламиноксида в сыворотке крови связано с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, а также с развитием канальцево-интерстициального фиброза в почках [64].

### ЛЕЧЕНИЕ НАЖБП

Лечение пациентов с НАЖБП начинается с модификации образа жизни: здоровое гипокалорийное питание плюс регулярные физические нагрузки [2, 3]. Однако большинству пациентов с НАЖБП трудно придерживаться этих рекомендаций. Они нуждаются в медикаментозной поддержке. Исходя из расшифрованных

патогенетических звеньев НАЖБП (процессов инсулинорезистентности, липотоксичности, оксидативного стресса, воспаления и иммунного ответа, явлений некроза, апоптоза и фиброгенеза), привлекательным представляется использование препаратов с плеiotропными свойствами, в частности урсодезокси-холевой кислоты (УДХК). Известно, что УДХК обладает не только гепато- и цитопротективными эффектами, но и гипохолестеринемическим, антиапоптотическим, антиоксидантным, антифибротическим, влияет на инсулинорезистентность. Поскольку подавляющее большинство больных НАЖБ имеют коморбидную патологию и применяют много лекарственных препаратов, в частности статины, обладающие потенциальной гепатотоксичностью, важно назначить такой лекарственный препарат, который мог бы действовать на многие компоненты метаболического синдрома и обладал хорошим профилем безопасности [4]. Таким критерием отвечают препараты УДХК (УРСОСАН), практически не дающий побочных эффектов и позволяющий назначить пациентам с НАЖБП и дислипидемией столь необходимые им статины. Если исходно зафиксировано более чем трехкратное повышение уровня трансаминаз, то следует назначить трехмесячный курс УДХК и при снижении уровня печеночных проб добавить к терапии статины. Если же уровень повышения трансаминаз находится в диапазоне 1–3 норм, можно сразу назначать статины в комбинации с УДХК [4].

Метаболические заболевания, связанные с ожирением, в т. ч. сахарный диабет 2-го типа и НАЖБП, связаны с дисрегуляцией гомеостаза желчных кислот (ЖК). ЖК играют важную роль в поглощении входящих в рацион жиров и витаминов, выступают в роли лигандов для ядерного фарнезоидного X-рецептора (FXR) и конъюгированного с G-белком рецептора TGR5, действуют как сигнальные молекулы и играют важную роль в регуляции собственного

синтеза, поглощения и секреции, а также в контроле синтеза холестерина и регуляции обмена глюкозы и липидов. Активация FXR способствует уменьшению синтеза триглицеридов и ЛПНП, уменьшает процессы фиброгенеза и подавляет активность воспаления, а также увеличивает чувствительность к инсулину и снижает глюконеогенез в печени. УДХК, выступая агонистом FXR, способна оказывать положительные эффекты в терапии НАЖБП. УДХК способствует разрыву цепи реакций перекисного окисления липидов и оказывает цитопротективное действие за счет стабилизации клеточных органелл и мембран фосфолипидов.

В российском мультицентровом исследовании «РАКУРС: Изучение влияния УДХК на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан» было показано, что применение УДХК в дозе 10–15 мг/кг/день длительностью 6 мес. и более вместе со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, чем монотерапия статинами. При проведении вторичного анализа результатов исследования установлено, что достоверное снижение этих показателей происходит у больных и со стеатозом, и со стеатогепатитом. Положительный эффект приема препарата также заключался в снижении активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, ГГТ, уменьшении выраженности стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени. Гипохолестеринемический эффект УДХК обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением его синтеза в печени и уменьшением экскреции в желчь [4].

Другое крупное международное исследование «УСПЕХ» («УРСОСАН как средство профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза

у пациентов на разных стадиях НАЖБП») продемонстрировал, что 6-месячный курс терапии УДХК не только достоверно снижает гепатологические риски, но и улучшает показатели, определяющие риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, на фоне приема УДХК уменьшилась выраженность воспаления (статистически значимо снизилась активность АЛТ, АСТ, ГГТ), стеатоза (уменьшился индекс FLI), отсутствовало прогрессирование фиброза (согласно индексу NFS). Уменьшение толщины комплекса интима-медиа, снижение уровня триглицеридов и ЛПНП и повышение уровня ЛПВП позволило сделать вывод о том, что УДХК способна обеспечить профилактику развития/прогрессирования атеросклероза и уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений у больных НАЖБП [65].

Эффективность УДХК при НАЖБП подтверждает также метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных на Западе и в Китае (1160 пациентов). В семи исследованиях была проанализирована монотерапия УДХК, в пяти – комбинированная терапия. Все исследования продемонстрировали снижение активности печеночных проб, а в четырех из них было отмечено уменьшение выраженности стеатоза и фиброза [66]. На фоне приема УДХК в высокой дозе 28–35 мг/кг/день было зафиксировано значительное снижение уровня аминотрансфераз, сывороточных маркеров фиброза, а также параметров гликемического контроля и инсулинорезистентности [67].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеются убедительные доказательства того,

что НАЖБП является системным заболеванием, которое способствует развитию и прогрессированию СД 2-го типа, ХБП, атеросклероза, артериальной гипертензии, ССЗ и нарушений ритма сердца. Следовательно, у пациентов с НАЖБП надо как можно раньше проводить скрининг на ассоциированные кардиометаболические расстройства, а в ведении и лечении этих больных должен применяться мультидисциплинарный командный подход. Терапия НАЖБП направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных с ней метаболических нарушений. Применение УДХК у пациентов с НАЖБП патогенетически обосновано, а накопленная доказательная база позволяет назначать препарат коморбидным пациентам.



### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:11–20.
  2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2016;26(2):24–42.
  3. 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):1388–1402.
  4. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66.
  5. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatology.* 2015;62:47–64.
  6. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65:589–600.
  7. Vernon G., Baranova A., Younossi, Z.M. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274–285.
  8. Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск (обзор литературы). *Фарматека.* 2017;2:24–29.
  9. Petäjä E.M., Yki-Järvinen H. Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2016;17:633.
  10. Pais, R., Charlotte, F., Fedchuk, L., Bedossa, P., Lebray, P., Poynard, T., Ratziu, V. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol.* 2013;59:550–556.
  11. Ha Y., Seo, N., Shim J.H., Kim S.Y., Park J.A., Han S. et al. Intimate association of visceral obesity with non-alcoholic fatty liver disease in healthy Asians: A case-control study. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2015;30:1666–1672.
  12. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65:1038–1048.
  13. Ying I., Saposnik G., Vermeulen M.J., Leung A., Ray J.G. Nonalcoholic fatty liver disease and acute ischemic stroke. *Epidemiology.* 2011;22:129–130.
  14. Bots M.L., Salonen J.T., Elwood P.C., Nikitin Y., Freire de Concalves A., Inzitari D. et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of stroke: The EUROSTROKE project. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56(Suppl. 1):i25–i29.
  15. Ndrepepa G., Colleran R., Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. *Clin Chim Acta.* 2018;476:130–138.
  16. Hu J., Xu Y., He Z., Zhang H., Lian X., Zhu T. et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;9:2752–2760.
  17. Abdeldyem S.M., Goda, T., Khodeir, S.A., AbouSaif, S., Abd-Elsalam, S. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with acute ischemic stroke is associated with more severe stroke and worse outcome. *J Clin Lipidol.* 2017;11:915–919.
  18. Li H., Hu B., Wei L., Zhou L., Zhang L., Lin Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with stroke severity and progression of brainstem infarctions. *Eur J Neurol.* 2018;25:577–e34.
  19. Ryoo J.H., Suh, Y.J., Shin H.C., Cho Y.K., Choi J.M., Park S.K. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1926–1931.
- ... Полный список литературы вы можете запросить в редакции.