

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ КОМОРБИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Т. И. Ледовская¹, М. Е. Стаценко², С. В. Туркина², Т. А. Коняхина¹, К. С. Юсупов¹, Е. Е. Горбачева^{1,2} ✉

¹ Волгоградский медицинский клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Волгоград, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает первое место в мире среди болезней печени. Заболевание характеризуется развитием стеатоза и стеатогепатита, в некоторых случаях прогрессирует до цирроза с или без развития печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы у части пациентов. В настоящее время НАЖБП рассматривают как маркер сердечно-сосудистого риска. Кроме того, она может усугублять течение уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что развитие структурно-функциональных изменений сердца, печени и сосудов взаимообусловлены и носят взаимоотношающийся характер. Изучено, что развитие структурно-функциональных изменений сердца, печени и сосудов обусловлены и носят взаимоотношающийся характер. Изучено и отрицательное влияние метаболических факторов (дислипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности) на формирование поражения печени, сердца и сосудов, а сочетание НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний может оказывать влияние на активацию фиброгенеза как в сердце и сосудах, так и в печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, жировой стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, эндотелиальная дисфункция

Вклад авторов: Т. И. Ледовская — идея, анализ и трактовка данных; М. Е. Стаценко, С. В. Туркина — постановка задачи, организация исследования; Т. А. Коняхина — анализ литературы и концептуализация исследования; К. С. Юсупов — поиск литературы, написание статьи; Е. Е. Горбачева — анализ и трактовка данных.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Евгеньевна Горбачева
ул. Ким, д. 24, к. 125, г. Волгоград, 400001, Россия; kasli1@yandex.ru

Статья получена: 07.12.2021 **Статья принята к печати:** 20.12.2021 **Опубликована онлайн:** 22.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.045

CARDIOVASCULAR COMORBIDITY IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Ledovskaya TI¹, Statsenko ME², Turkina SV², Konyakhina TA¹, Yusupov KS¹, Gorbacheva EE^{1,2} ✉

¹ Volgograd Medical Clinical Center of FMBA, Volgograd, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent liver disease worldwide. It is characterized by hepatic steatosis and steatohepatitis and in some cases can progress to cirrhosis with or without hepatic failure and hepatocellular carcinoma. At present, NAFLD is deemed a predictor of cardiovascular risk. Besides, it can aggravate pre-existing cardiovascular conditions. Structural and functional changes in the heart, liver and blood vessels are interdependent and mutually aggravating. Metabolic factors (dyslipidemia, hyperglycemia and insulin resistance) contribute to hepatic, cardiac and vascular damage, and NAFLD and comorbid cardiovascular disorders together can activate fibrogenesis in the heart, blood vessels and liver.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, fatty steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, endothelial dysfunction

Author contribution: Ledovskaya TI — conceived the idea, performed data analysis and interpretation; Statsenko ME, Turkina SV — formulated the problem and organized the study; Konyakhina TA — performed literature analysis and research conceptualization; Yusupov KS — searched the literature and wrote the manuscript; Gorbacheva EE — performed data analysis and interpretation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena E. Gorbacheva
Kim, 24, k. 125, Volgograd, 400001, Russia; kasli1@yandex.ru

Received: 07.12.2021 **Accepted:** 20.12.2021 **Published online:** 22.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.045

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (такого как экзогенный этанол), обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой. Диагноз НАЖБП верифицируют при накоплении липидов в виде триглицеридов (ТГ) в количестве более 5–10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [1].

НАЖБП в настоящее время является самым часто встречающимся хроническим заболеванием печени: у жителей экономически развитых стран мира его выявляют в среднем в 25% случаев [2]. Хотя у большинства пациентов диагностируют умеренный стеатоз, примерно в 20–30% случаев развивается стеатогепатит с прогрессирующим

фиброзом, примерно 20% из них в дальнейшем будут иметь цирроз печени с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [3, 4].

По данным скрининговой программы DIREG-1 по выявлению распространенности НАЖБП, проведенной в 2007 г. и охватывающей 30 750 человек, в Российской Федерации (РФ) диагноз НАЖБП был поставлен 27% обследуемых, из них 80,3% имели стеатоз, 16,8% пациентов — стеатогепатит и 2,9% пациентов — цирроз печени [5]. Заболеваемость НАЖБП в РФ неуклонно растет, и в 2015 г. по результатам исследования DIREG-2 она составила уже 37% [6]. Следует отметить, что у большинства пациентов НАЖБП ассоциируется с сопутствующими метаболическими заболеваниями, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2) и/или с дислипидемией [7].

НАЖБП рассматривают как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, риск ССЗ при НАЖБП выше в 4,12 раза по сравнению с пациентами

без НАЖБП, причем у женщин, страдающих НАЖБП, он выше, чем у мужчин [8]. Инсулинорезистентность, дислипидемия и ожирение способствуют формированию неблагоприятного прогноза прогрессирования НАЖБП и развития его внепеченочных осложнений. Известно, что НАЖБП является печеночным проявлением метаболического синдрома. Метаболические факторы риска, такие как избыточное питание, малоподвижный образ жизни и генетическая предрасположенность, ведут к дисфункции висцеральной жировой ткани: повышению синтеза свободных жирных кислот (СЖК), увеличению количества воспалительных цитокинов и снижению адипонектина. Эти изменения способствуют развитию инсулинорезистентности, дислипидемии, тромбозов и прогрессированию фиброза печени. НАЖБП приводит к системному отложению триглицеридов, в том числе в ткани миокарда, а также к оксидативному стрессу, что вызывает дисметаболические и дисфункциональные расстройства кардиомиоцитов, способствующие развитию предсердных и желудочковых аритмий, коронарных заболеваний и склерозирования аортальных клапанов. Воспалительные реакции и метаболические нарушения ведут к развитию стеатоза, стеатогепатита и фиброза в печени, а также к развитию атеросклеротических и дисметаболических процессов в миокарде, проявляющихся субклиническим атеросклерозом, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС), аритмиями, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью и смертью пациента [9].

Необходимо отметить, что пациенты с прогрессирующим фиброзом и стеатозом печени ($F > 3$) имеют самый высокий риск смерти от заболевания печени, а ССЗ проявляются и наиболее распространены у пациентов с НАЖБП уже на ранней стадии заболевания ($F < 3$) [10–12].

Возможные механизмы, лежащие в основе формирования кардиальных осложнений у пациентов НАЖБП [13], представлены на рисунке.

У пациентов с НАЖБП можно наблюдать выраженное ремоделирование сердца: значительное увеличение размеров камер сердца и толщины их стенок, большую толщину эпикардального жира и массу миокарда [14]. Фибротические изменения мышцы сердца при ремоделировании миокарда приводят к электрофизиологическим нарушениям и вторичной ишемии. Количество функционирующих кардиомиоцитов снижается, вместе с тем увеличивается содержание адипоцитов. Жировая ткань представляет собой активный эндокринный орган, синтезирующий и секретирующий большое количество биологически активных веществ, таких как интерлейкин-6, ренин, ангиотензин I и II, фактор некроза опухоли α , резистин, адипонектин, лептин [15–17]. Липолиз в висцеральной жировой ткани приводит к увеличению секреции СЖК, которые, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, с другой стороны, потенцируют ИР на уровне печени, снижая проницаемость плазматических мембран для глюкозы [16]. Установлено, что уровень висцерального ожирения и дисфункции жировой ткани у пациентов с НАЖБП достоверно коррелируют с выраженностью синдромов цитолиза и холестаза [18]. Таким образом, увеличение выраженности висцерального ожирения у пациентов с НАЖБП сопровождается нарастанием структурно-функциональных нарушений со стороны печени [18]. Следует отметить, что секреция провоспалительных цитокинов из эпикардальной жировой ткани в общий кровоток усиливает системную провоспалительную реакцию, что в свою очередь еще больше увеличивает степень кардиометаболических

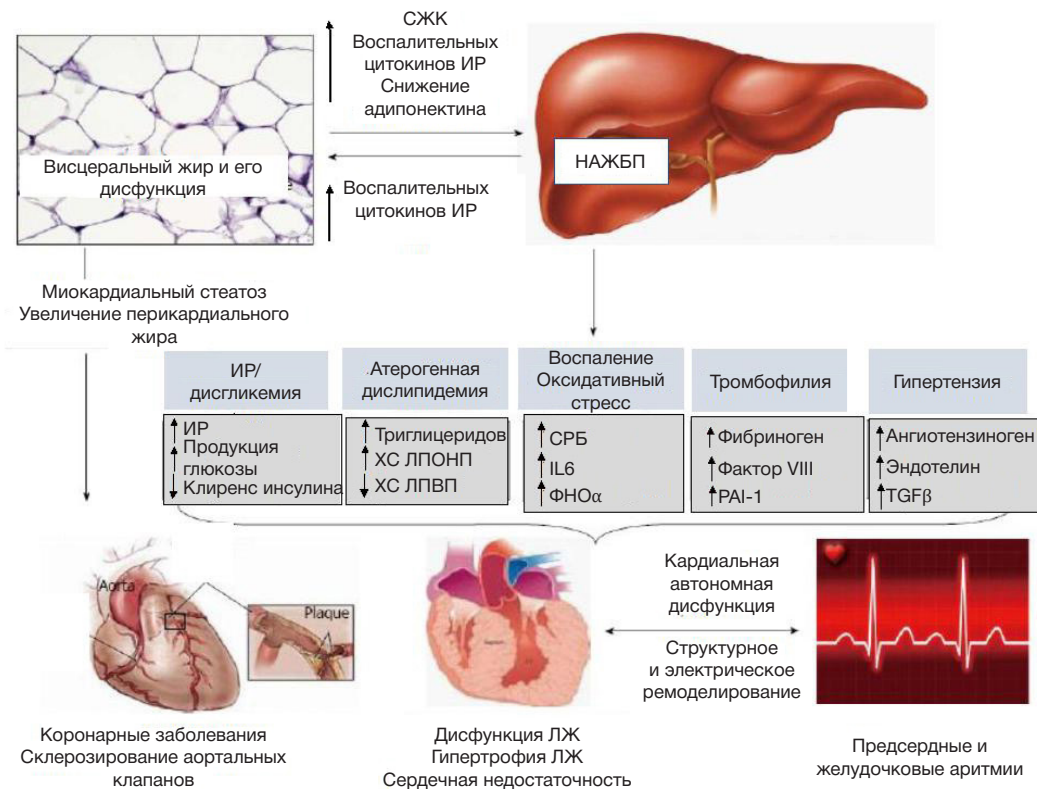


Рис. Возможные механизмы, приводящие к формированию кардиоваскулярных осложнений при НАЖБП. PAI-1 — ингибитор активаторов плазминогена-1; TGF β — трансформирующий фактор роста β ; Plaque — бляшка; IL6 — интерлейкин 6; ИР — инсулинорезистентность; СЖК — свободные жирные кислоты; ЛЖ — левый желудочек; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеиды очень низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, СРБ — С-реактивный белок

нарушений, способствующих отложению эпикардиального жира [19]. Эпикардиальный жир служит источником СЖК, особенно при повышении миокардиальных энергетических потребностей, например, при ишемии [20, 21]. СЖК проникают в миокард из эпикардиального жира и усиливают его стеатоз, что приводит к структурным и функциональным изменениям сердца (увеличению размеров сердца, развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка) [22].

Смертность от ССЗ зависит от стадии НАЖБП и других кардиометаболических факторов риска [23]. Как правило, тяжесть фиброза является определяющим фактором развития ССЗ и смертности от них у пациента с НАЖБП. При развитии неалкогольного стеатогепатита смертность увеличивается на 70% и, прежде всего, из-за увеличения смертности от ССЗ [24]. Пациенты со стеатогепатитом, а также пациенты с НАЖБП и сопутствующим СД2 могут быть отнесены к особой группе риска развития ССЗ и сердечно-сосудистых событий.

Показано, что пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии, рассчитанной по шкале SCORE, чем в контрольной группе пациентов, не страдающих НАЖБП [25]. Более того, в этом исследовании продемонстрирована взаимосвязь между тяжестью НАЖБП и высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Эти данные согласуются с результатами другой работы, где НАЖБП, диагностированная ультрасонографически, была тесно связана с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями [26].

Артериальная гипертензия — самый частый фактор риска возникновения ССЗ. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, 54% всех инсультов и 47% случаев ИБС являются прямым следствием высокого артериального давления [27, 28]. Пациенты с НАЖБП и артериальной гипертензией в популяции составляют 40–70%. Показано, что НАЖБП тесно связана с повышенным риском развития предгипертензии [29].

Среди участников исследования OPERA (проведенного в Финляндии) у страдающих артериальной гипертензией (АГ) средние значения суточного артериального давления (АД) были выше у пациентов с диагностированным стеатозом печени (30,9% против 24,6%; $p = 0,057$) [30]. А в группе пациентов с АГ и НАЖБП варибельность АД была выше по сравнению с пациентами с изолированной АГ [31]. Пациенты с АГ и НАЖБП имеют большую частоту встречаемости высокого 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами с изолированной АГ [32].

Системное воспаление, связанное с НАЖБП, может способствовать активации симпатической нервной системы, таким образом вызывая развитие гипертензии. Еще одним механизмом, повышающим артериальное давление, является ИР, приводящая к увеличению свободных жирных кислот и усилению оксидативного стресса [33].

НАЖБП связана с высоким риском коронарного атеросклероза [34, 35], нарушением перфузии миокарда и неблагоприятным исходом после стентирования коронарных артерий из-за высокого риска рестеноза [36, 37]. Эти изменения, прежде всего, ассоциированы с нарушением вазодилатационного ответа, увеличением толщины комплекса интима-медиа коронарных артерий и атеросклеротическим поражением сосудов. По данным метаанализа шести исследований с участием 25 837

пациентов, пациенты с НАЖБП имели значительно более высокий риск клинически выраженной ИБС по сравнению с пациентами без НАЖБП (ДИ 1,04–4,92; $p < 0,001$) [38]. Также было выявлено, что неалкогольный стеатоз печени является независимым предиктором образования бляшек в коронарных артериях: в исследовании, проведенном с участием 360 пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, отмечены более высокие показатели госпитальной и трехлетней смертности у пациентов с НАЖБП, по сравнению с контрольной группой [39].

Фибрилляция предсердий (ФП) — один из частых видов аритмий, наблюдаемых в клинической практике, и ее распространенность возрастает в течение последних десятилетий из-за старения популяции [40]. Исследование, посвященное изучению влияния НАЖБП на риск развития пароксизмов ФП, показало, что у пациентов, страдающих СД2 и НАЖБП, чаще развиваются эпизоды пароксизмальной мерцательной аритмии или постоянная форма мерцательной аритмии по сравнению с пациентами без НАЖБП [41, 42]. Как известно, в основе патофизиологического механизма формирования ФП лежит нарушение внутрипредсердной проводимости. В исследовании, включавшем пациентов с НАЖБП без сахарного диабета, клинически диагностированной АГ, других ССЗ, выявлено увеличение межпредсердного и межжелудочкового интервала на ЭКГ по сравнению с контрольной группой. Эти нарушения связаны со снижением электротрофизиологического ресурса миокарда, когда за счет формирования очагов фиброза снижается скорость проведения импульса по кардиомиоцитам, что приводит к развитию нарушения ритма, в том числе высоких градаций риска. Показано, что НАЖБП является независимым предиктором формирования этих электрофизиологических нарушений [43].

Варибельность сердечного ритма и удлинение интервала QT на стандартной ЭКГ, являющиеся маркерами риска развития желудочковой аритмии, тоже ассоциированы с повышением сердечно-сосудистой смертности [33]. Исследование, включившее пациентов с НАЖБП, страдающих СД2 и не имеющих предшествующих заболеваний сердца, выявило, что тяжесть НАЖБП ассоциируется с увеличением интервала QT независимо от возраста, пола, наличия АГ и СД2. Проведенный в этом исследовании анализ подтвердил связь между тяжестью НАЖБП и вероятностью удлинения интервала QT независимо от кардиометаболических факторов риска [44]. Бесспорно, что влияние НАЖБП на развитие желудочковой аритмии остается малоизученным, однако нельзя отрицать участие патофизиологических механизмов, характерных для НАЖБП, в виде хронического воспаления и инсулинорезистентности, в развитии нарушений электрофизиологической функции миокарда.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одно из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того, сложно диагностируемое и требующее особого подхода к лечению и профилактике. Установлено, что НАЖБП приводит к более тяжелому его течению. Одним из проявлений ХСН является диастолическая дисфункция левого желудочка. Выявлено, что НАЖБП ассоциирована с диастолической дисфункцией левого желудочка, независимо от установленных сердечно-сосудистых факторов риска и наличия метаболического

синдрома [45, 46]. Многоцентровое исследование, включившее 2713 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, продемонстрировало, что у пациентов с НАЖБП было повышено давление наполнения в левом желудочке, увеличен объем левого предсердия, снижена фракция выброса и снижена диастолическая функция, по сравнению с пациентами, не имевшими НАЖБП в анамнезе [47]. Установлена также взаимосвязь между НАЖБП и развитием диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с СД2 [48, 49].

Более того, показано, что у пациентов с НАЖБП чаще возникает ранняя левожелудочковая диастолическая дисфункция [50]. Диастолическая дисфункция свидетельствует о жесткости миокарда и развитии фиброзных изменений в нем. Эти изменения являются проявлением системного фиброза. Кроме того, в нашем исследовании у пациентов с ХСН и НАЖБП было отмечено, что изменения жесткости сосудистой стенки и нарушения микроциркуляции (выявлены патологические гемодинамические типы микроциркуляции с преобладанием шунтового кровотока,

нутритивной недостаточности) коррелировали с изменениями структурно-функционального состояния печени [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для НАЖБП характерно прогрессирование от стеатоза (более 5% жировой инфильтрации гепатоцитов) до неалкогольного стеатогепатита (жировая инфильтрация, включающая некровоспаление) с исходом в фиброз печени, но и развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Наличие НАЖБП является фактором повышенного риска развития кардиоваскулярной коморбидности, предиктором ССЗ и смертности. У пациентов с НАЖБП необходимо как можно раньше проводить скрининг сердечно-сосудистой патологии и ассоциированных с НАЖБП факторов риска. Своевременное, начатое на стадии стеатоза печени, лечение НАЖБП позволит предупредить не только прогрессирование гепатологического заболевания, но и формирование неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза у этой категории пациентов.

Литература

1. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73–84.
3. Calzadilla Bertot L, Adams L. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: E774. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms17050774>.
4. Loomba R, Adams L. The 20% rule of NASH progression: the natural history of advanced fibrosis and cirrhosis caused by NASH. *Hepatology*. 2019; 70: 1885–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.30946>.
5. Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG1 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 24 (4): 32–8.
6. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 6: 31–41.
7. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013; 230: 258–67.
8. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Насколько велико влияние пола? *Сердце*. 2011; 10 (4): 224–8.
9. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, 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. DOI: 10.1002/hep.27368.
10. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology*. 2018; 155: 443–57. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastr.2018.04.034>.
11. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun*. 2017; 199–210. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep4.1134>.
12. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not nash predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017; 67: 1265–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.027>.
13. Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, et al. Cardiovascular Disease and Myocardial Abnormalities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016; 61: 1246–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4040-6>.
14. Драпкина О. М., Зятенкова Е. В. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Терапевтический Архив*. 2016; 88 (2): 64–70.
15. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., редакторы. *Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты*. М., 2004; 449 с.
16. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Клинические варианты метаболического синдрома. *МИА*. 2011; 208 с.
17. Engeli S, Schling P. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*. 2003; 35: 807–25.
18. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н., Косивцова М. А., Бакумов П. А. Структурно-функциональные особенности печени у больных с неалкогольной жировой болезнью в зависимости от выраженности ожирения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 9: 38–44.
19. Packer M. Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med*. 2020; 133: 170–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.09.002>.
20. Manzella D, et al. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2769–74.
21. Paolisso G, et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 932–37.
22. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 6300–2.
23. Stefan N, Häring H, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease:

- causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 313–24. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30154-2).
24. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (22): 6820–34. PMID: 26078558.
 25. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012; 32: 945–50.
 26. Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, et al. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: apopulation-based cohort study. *BMJ Open.* 2014; 4: e004973.
 27. James S, Abate D, Abate K, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* 2018; 392: 1789–858. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
 28. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115: 557–68. Available from: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>.
 29. Aneni E, Oni E, Martin S, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens.* 2015; 33: 1207–14. Available from: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000532>.
 30. Vasunta R, Kesäniemi Y, Ylitalo A, Ukkola O. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2012; 30: 2015–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283576faf>.
 31. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Aust Med J.* 2013; 6: 325–30. Available from: <https://doi.org/10.4066/AMJ.2013.1648>.
 32. Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Туровец М. И. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *Архив внутренней медицины.* 2020; 10 (4): 296–304. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304.
 33. Carnagarin R, Matthews V, Zaldivia MTK, Peter K, Schlaich MP. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *British Journal of Pharmacology.* 2019; 176 (12): 1839–52.
 34. Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J.* 2008; 72: 618–25.
 35. Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with non-alcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology.* 2015; 274: 693–701.
 36. Emre A, Terzi S, Celiker E, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on myocardial perfusion in nondiabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2015; 116: 1810–4.
 37. Shi KQ, Wu FL, Liu WY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries. *Mol Biol Rep.* 2014; 41: 4713–20.
 38. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla V. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11: S209–S216. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.033>.
 39. Keskin M, Hayiroğlu M, Uzun A, et al. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2017; 120: 1720–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.107>.
 40. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11: 639–54.
 41. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2013; 125: 301–9.
 42. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2013; 8: e57183.
 43. Ozveren O, Izgi C, Eroglu E, et al. Doppler tissue evaluation of atrial conduction properties in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *UltrasonImaging.* Epub. 07/08/2015.
 44. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24: 663–9.
 45. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н. Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 — коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (5): 103–109.
 46. Cassidy S, Hallsworth K, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease and associate with glycemic control. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 23.
 47. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology.* 2015; 62: 773–83.
 48. Bonapace S, Perseghin G, Molon G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35: 389–95.
 49. Mantovani A, Zoppini G, Targher G, Golia G, Bonora E. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic individuals. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35: 215–8.
 50. Mantovani A, Pernigo M, Bergmini C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE.* 2015; 10 (8): 234–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0135329.
 51. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Косивцова М. А. Возможности коррекции микроциркуляторных нарушений при неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины.* 2016; 6 (6): 42–47.

References

1. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovyta SV, Drapkina OM, i dr. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni u vzroslyh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendacii dlja terapevtov, tret'ja versija. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2021; 185 (1): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. Russian.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64: 73–84.
3. Calzadilla Bertot L, Adams L. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: E774. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms17050774>.
4. Loomba R, Adams L. The 20% rule of NASH progression: the natural history of advanced fibrosis and cirrhosis caused by NASH. *Hepatology.* 2019; 70: 1885–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.30946>.
5. Drapkina OM, Ivashkin VT. Jependemologicheskie osobennosti nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogocentrovogo prospektivnogo issledovanija nabljudenija

- DIREG1 01903). Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 24 (4): 32–8. Russian.
6. Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoj praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovanija DIREG 2. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 6: 31–41. Russian.
 7. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013; 230: 258–67.
 8. Drapkina OM, Korneeva ON. Metabolicheskiy sindrom i serdechno-sosudistye zabolevaniya u zhenshhin. *Naskol'ko veliko vliyanie pola? Serdce*. 2011; 10 (4): 224–8. Russian.
 9. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, 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. DOI: 10.1002/hep.27368.
 10. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology*. 2018; 155: 443–57. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastr.2018.04.034>.
 11. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun*. 2: 2017; 199–210. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep4.1134>.
 12. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not nash predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017; 67: 1265–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.027>.
 13. Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, et al. Cardiovascular Disease and Myocardial Abnormalities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016; 61: 1246–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4040-6>.
 14. Drapkina OM, Zyatenskova EV. Ocenka remodelirovaniya serdechno-sosudistoj sistemy i tolshhiny jepikardial'nogo zhira u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju i metabolicheskim sindromom. *Terapevticheskij Arhiv*. 2016; 88 (2): 64–70. Russian.
 15. Dedov II, Melnichenko GA, redaktory. *Ozhirenie: jetiologija, patogenez, klinicheskie aspekty*. M., 2004; 449 s. Russian.
 16. Ivashkin VT, Drapkina OM, Korneeva ON. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma. *MIA*. 2011; 208 s. Russian.
 17. Engeli S, Schling P. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*. 2003; 35: 807–25.
 18. Statsenko ME, Turkina SV, Shilina NN, Kosivtsova MA, Bakumov PA. Strukturno-funkcional'nye osobennosti pečeni u bol'nyh s nealkogol'noj zhirovoj bolezni'ju v zavisimosti ot vyrazhennosti ozhireniya. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2018; 9: 38–44. Russian.
 19. Packer M. Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med*. 2020; 133: 170–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.09.002>.
 20. Manzella D, et al. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2769–74.
 21. Paolisso G, et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 932–37.
 22. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 6300–2.
 23. Stefan N, Häring H, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 313–24. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30154-2).
 24. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, Doulas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (22): 6820–34. PMID: 26078558.
 25. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012; 32: 945–50.
 26. Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, et al. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: apopulation-based cohort study. *BMJ Open*. 2014; 4: e004973.
 27. James S, Abate D, Abate K, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1789–858. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
 28. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115: 557–68. Available from: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>.
 29. Aneni E, Oni E, Martin S, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens*. 2015; 33: 1207–14. Available from: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000532>.
 30. Vasunta R, Kesäniemi Y, Ylitalo A, Ukkola O. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2012; 30: 2015–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283576faf>.
 31. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Aust Med J*. 2013; 6: 325–30. Available from: <https://doi.org/10.4066/AMJ.2013.1648>.
 32. Statsenko ME, Streltsova AM, Turovets MI. Vliyanie nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni na pokazateli arterial'noj zhestkosti i risk serdechno-sosudistyh oslozhnenij u pacientov s arterial'noj gipertenziy. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2020; 10 (4): 296–304. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304. Russian.
 33. Carnagarin R, Matthews V, Zaldivia MTK, Peter K, Schlaich MP. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *British Journal of Pharmacology*. 2019; 176 (12): 1839–52.
 34. Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J*. 2008; 72: 618–25.
 35. Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology*. 2015; 274: 693–701.
 36. Emre A, Terzi S, Celiker E, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on myocardial perfusion in nondiabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2015; 116: 1810–4.
 37. Shi KQ, Wu FL, Liu WY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries. *Mol Biol Rep*. 2014; 41: 4713–20.
 38. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla V. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017; 11: S209–S216. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.033>.
 39. Keskin M, Hayiroğlu M, Uzun A, et al. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long-term outcomes in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2017; 120: 1720–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.107>.
 40. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11: 639–54.
 41. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2013; 125: 301–9.
 42. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty

- liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013; 8: e57183.
43. Ozveren O, Izgi C, Eroglu E, et al. Doppler tissue evaluation of atrial conduction properties in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *UltrasonImaging*. Epub. 07/08/2015.
 44. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24: 663–9.
 45. Stacenko M. E., Turkina S. V., Shilina N. N. Porazhenie pecheni u bol'nyh s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju ishemicheskogo geneza i saharnym diabetom tipa 2 — kovarnyj tandem: vozmozhnosti dopolnitel'noj organoprotektivnoj terapii. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 103–109. Russian.
 46. Cassidy S, Hallsworth K, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease and associate with glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 23.
 47. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology*. 2015; 62: 773–83.
 48. Bonapace S, Perseghin G, Molon G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 389–95.
 49. Mantovani A, Zoppini G, Targher G, Golia G, Bonora E. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic individuals. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35: 215–8.
 50. Mantovani A, Pernigo M, Bergmini C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*. 2015; 10 (8): 234–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0135329.
 51. Stacenko ME, Turkina SV, Kosivtsova MA. Vozmozhnosti korrekcii mikrocirkuljatornyh naruszenij pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2016; 6 (6): 42–47. Russian.