

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: замкнутый круг общего патогенеза

*Покровская А.Е.¹, Ванина Д.Д.¹, Иванова В.С.¹, Крылова К.Е.¹, Соломатова А.Р.¹, Подзолков А.В.², Хуткина И.Д.¹, Подзолков В.И.¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119048, Российская Федерация;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1, г. Москва 125993, Российская Федерация.

Аннотация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из самых распространённых причин хронических заболеваний печени. Согласно современным представлениям, уникальной особенностью данной патологии является то, что у пациентов с НАЖБП значительно повышен риск развития не только заболеваний печени, но и внепечёночных патологий, в основном сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Различные исследования наглядно продемонстрировали предиктивную роль НАЖБП в развитии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сердечных аритмий и смертности от ССЗ. Обсуждается общность патогенетических механизмов, лежащих в основе НАЖБП и ССЗ, в первую очередь таких как: дислипидемия, гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, липотоксичность и хроническое стерильное воспаление. В данной обзорной статье анализируется взаимосвязь между НАЖБП и ССЗ, описываются патофизиологические механизмы двунаправленного влияния этих патологий.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет 2 типа, микроциркуляция, сосудистая жесткость

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку с редакцией:** Покровская Анна Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №2, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119048, Российская Федерация, e-mail: a.e.pokrovskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8875-9032

Ванина Дарья Дмитриевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №2, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-1959-370X

Иванова Виктория Сергеевна, клинический ординатор, кафедра факультетской терапии №2, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0009-0005-3548-357X

Крылова Ксения Евгеньевна, клинический ординатор, кафедра факультетской терапии №2, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0009-0009-2485-9008

Соломатова Алина Романовна, студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0009-0004-8999-6533

Подзолков Андрей Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0009-0004-7822-7755

Хуткина Инесса Дмитриевна, студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0009-0001-8805-1982

Подзолков Валерий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор факультетской терапевтической клиники УКБ №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Конфликт интересов. Подзолков В.И. является заместителем главного редактора журнала «Системные гипертензии», но он не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Покровская А.Е. – концептуализация, создание рукописи и её редактирование; Ванина Д.Д. – визуализация, анализ; Иванова В.С. – создание рукописи, верификация данных; Крылова К.Е. – создание рукописи, верификация данных; Соломатова А.Р. – создание рукописи, верификация данных; Подзолков А.В. – визуализация, Хуткина И.Д. – визуализация, Подзолков В.И. – концептуализация, редактирование.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

Для цитирования: Покровская А.Е., Ванина Д.Д., Иванова В.С., Крылова К.Е., Соломатова А.Р., Подзолков А.В., Хуткина И.Д., Подзолков В.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: замкнутый круг общего патогенеза. Системные гипертензии. 2025;(2):19-24. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2025-2-19-24>

Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: a vicious circle of common pathogenesis

*Anna E. Pokrovskaya¹, Daria D. Vanina¹, Victoria S. Ivanova¹, Kseniya E. Krylova¹, Alina R. Solomatova¹, Andrey V. Podzolkov², Inessa D. Khutkina¹, Valery I. Podzolkov¹

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya street, Moscow 119048, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya street, Moscow 125993, Russian Federation

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common causes of chronic liver diseases. According to modern concepts, a unique feature of this pathology is that patients with NAFLD have a significantly increased risk of developing not only liver diseases, but also extrahepatic pathologies, mainly cardiovascular diseases (CVD). Various studies have clearly demonstrated the predictive role of NAFLD in the development of arterial hypertension, coronary heart disease, myocardial infarction, cardiac arrhythmias, and cardiovascular mortality. The commonality of pathogenetic mechanisms underlying NAFLD and CVD is discussed, primarily such as: dyslipidemia, hypertriglyceridemia, insulin resistance, lipotoxicity and chronic sterile inflammation. This review article analyzes the relationship between NAFLD and CVDs, describes the pathophysiological mechanisms of the bidirectional influence of these pathologies.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular pathology, type 2 diabetes mellitus, microcirculation, vascular stiffness

Information about authors:

***Corresponding author: Anna E. Pokrovskaya**, associate professor of the Department of Faculty Therapy No 2, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya street, Moscow 119048, Russian Federation, e-mail: a.e.pokrovskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8875-9032

Daria D. Vanina, assistant of the Department of Faculty Therapy No 2, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-1959-370X

Victoria S. Ivanova, Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0009-0005-3548-357X

Kseniya E. Krylova, Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0009-0009-2485-9008

Alina R. Solomatova, student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0009-0004-8999-6533

Andrey V. Podzolkov, associate professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0009-0004-7822-7755

Inessa D. Khutkina, student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0009-0001-8805-1982

Valery I. Podzolkov, professor, head of Department of Faculty Therapy No 2, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Pokrovskaya A.E. – conceptualization, manuscript creation and editing; Vanina D.D. – visualization, Ivanova V.S. – manuscript creation, data verification; Krylova K.E. – manuscript creation, data verification; Solomatova A.R. – manuscript creation, data verification, Podzolkov A.V. – visualization, Khutkina I.D. – visualization, Podzolkov V.I. – conceptualization, editing.

Conflict of interest. Valery I. Podzolkov is the Deputies Editor-in-Chief of the Journal "System Hypertension" but he has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. The authors declare no external funding for the publication of the article.

For citation: Anna E. Pokrovskaya, Daria D. Vanina, Victoria S. Ivanova, Kseniya E. Krylova, Alina R. Solomatova, Andrey V. Podzolkov, Inessa D. Khutkina, Valery I. Podzolkov. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: a vicious circle of common pathogenesis. *Systemic Hypertension*. 2025;22(2):19-24. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2025-2-19-24>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 03.04.2025

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 29.05.2025

Введение

Как известно, проблема пандемии ожирения, сахарного диабета 2 типа и ассоциированных с ними заболеваний является одной из главенствующих в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения на 2022 г. каждый восьмой житель планеты имеет ИМТ ≥ 30 кг/м². Ежегодно процент смертности от метаболически ассоциированных состояний неуклонно растет, повышая нагрузку на здраво-

охранение и, как следствие, экономику стран [1]. Изучение таких метаболических заболеваний как ожирение, неалкогольная (метаболически-ассоциированная) жировая болезнь печени (НАЖБП), сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из трендов современной медицины. Создание эффективной стратегии их профилактики и лечения – одна из первоочередных задач. Именно поэтому изучение НАЖБП как одного из компонентов метаболической дисрегуляции организма является важным шагом в данном вопросе.

Согласно современным клиническим рекомендациям, НАЖБП – это хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, при которой более чем в 5% гепатоцитов определяется макровезикулярный стеатоз. Данная патология объединяет в себя несколько патологических состояний, таких как: стеатоз, стеатогепатит и цирроз печени. Диагностические критерии НАЖБП следующие: повышение индекса массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², признаки абдоминального ожирения, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и подтверждение стеатоза печени по данным визуализирующих исследований или результатов морфологии [2]. В настоящее время НАЖБП является одним из самых распространённых заболеваний печени. По некоторым данным, примерно у 25% взрослого населения в мире имеется НАЖБП [3]. В Российской Федерации распространённость НАЖБП изучалась в нескольких мультицентровых исследованиях: DIREG (2007), DIREG-2 (2015) и ЭССЕ-РФ-2 (2022), которые наглядно продемонстрировали рост этой патологии. Согласно данным ЭССЕ-РФ-2, распространённость НАЖБП в России составила 38,5% для мужчин и 26,6% для женщин [4]. Высокая распространённость неалкогольно-жирового повреждения печени, доказанная взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5] во многом определяют научный интерес и актуальность исследований. В данной статье мы публикуем обзор современной литературы по данной проблеме.

НАЖБП – предиктор сердечно-сосудистых заболеваний

Появляется всё больше данных, доказывающих, что НАЖБП является мультисистемным заболеванием. Подтверждена тесная связь между НАЖБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), СД 2 типа, хронической болезнью почек, синдромом обструктивного апноэ во сне, различными эндокринопатиями и даже колоректальным раком [6]. Несмотря на то, что патологический процесс при НАЖБП несомненно локализован в печени, наиболее распространённой причиной смерти этих пациентов (примерно 20%) являются ССЗ [7], далее по частоте встречаемости – внепечёночные злокачественные новообразования, а затем уже осложнения, связанные непосредственно с патологией печени, такие как цирроз и гепатоцеллюлярный рак [8]. Масштабный метаанализ, выполненный в 2021 году, наглядно продемонстрировал взаимосвязь между НАЖБП и частотой возникновения ССЗ. Были проанализированы результаты 36 лонгитюдных исследований, в которых приняли участие около 5,8 млн человек. За 6,5 лет наблюдения было диагностировано 99 668 случаев смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий, таких как: стенокардия, инфаркт миокарда, процедуры коронарной реваскуляризации, ишемический или геморрагический инсульт. На основании полученных данных, авторы сделали выводы, что НАЖБП достоверно ассоциирована с умеренно повышенным риском фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий. Данный риск заметно увеличивается по мере тяжести НАЖБП, особенно на стадии фиброза печени. НАЖБП является независимым от возраста, пола, степени ожирения, наличия сахарного диабета и других распространённых кардиометаболических факторов риска, предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Интересные дан-

ные получены в исследовании Pais и коллег, которые в ходе ретроспективного анализа, длящегося 15 лет, наглядно показали, что наличие и прогрессирование утолщения комплекса интима-медия сонных артерий достоверно коррелировало с НАЖБП [10]. В ходе других исследований доказано, что стеатоз не только способствует раннему развитию атеросклероза, но и является независимым от классических факторов риска его предиктором [11]. Согласно данным медицинской литературы, патофизиологические механизмы, которые лежат в основе негативного влияния НАЖБП на ССС обусловлены активацией каскада воспалительных реакций, приводящей к развитию атерогенной дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, прокоагулянтной и профибриногенной активности, а также запуску различных сценариев клеточной гибели [12, 13]. Но и ССЗ достоверно ассоциированы с неалкогольной жировой болезнью печени, что объяснимо общностью их факторов риска, таких как: ожирение, липотоксичность, дислипидемия, инсулинорезистентность, СД 2 типа, хроническое стерильное воспаление, дисбаланс адипокинов.

НАЖБП и нарушение микроциркуляции

Анализируя корреляционные связи между НАЖБП и различными сердечно-сосудистыми событиями, возникает четкое понимание, что основы патофизиологических взаимосвязей изучены недостаточно. Можно полагать, что одним из новых и интересных направлений исследований в данной области является изучение особенностей микроциркуляторного русла. Нарушение микроциркуляции – основа различных патологических процессов, неоспорим тот факт, что практически все клетки и ткани организма человека так или иначе взаимодействуют на уровне сосудов микроциркуляции [14]. Микроциркуляция – процесс однонаправленного движения биологических жидкостей (крови, лимфы, тканевой жидкости) в кровеносных и лимфатических микрососудах и межклеточных пространствах. Согласно классическим представлениям, сформированным Maggio, выделяют следующие нарушения в микроциркуляторном русле:

- внутрисосудистые нарушения;
- нарушение сосудистой стенки;
- внесосудистые нарушения;
- комбинированные расстройства.

Необходимо отметить, что при НАЖБП имеются все 4 механизма представленных нарушений. Внутрисосудистые изменения возникают вследствие нарушений реологии крови, повышения прокоагулянтной и профибриногенной активности. Нарушения сосудистой стенки являются следствием атерогенной дислипидемии, эндотелиальной дисфункции. При этом происходит снижение доступности оксида азота, повышается секреция молекул адгезии, секреция хемокинов и цитокинов. Внесосудистые нарушения обусловлены тем, что при НАЖБП эндотелиальные клетки находятся в провоспалительной среде, что и приводит к морфологическим и функциональным изменениям, отражающимся на микроциркуляции. Комбинированные расстройства микроциркуляции объединяют все вышеперечисленное. Таким образом, можно предположить, что изменение микроциркуляторного русла печени является непосредственным звеном патогенеза НАЖБП.

Однако процесс микроциркуляции в печени имеет ряд особенностей, что следует обсудить более подробно. Основная роль здесь принадлежит синусоидальным эндотелиальным

клеткам печени (LSEC), их примерно 20% от общего числа печеночных клеток. LSEC образуют выстилку мельчайших кровеносных сосудов и имеют уникальную морфологическую структуру, которая характеризуется отсутствием базальной мембраны и наличием небольших пор, называемых фенестрами. Особенность фенестр такова, что LSEC-клетки считаются наиболее проницаемыми эндотелиальными клетками у млекопитающих [15, 16]. Повреждение ткани печени, причем даже на самой ранней стадии НАЖБП, приводит к морфологическим изменениям LSEC-клеток. Происходит их синусоидальная капилляризация: потеря фенестр, образование базальной мембраны и отложением коллагена в пространстве Диссе, что способствует сужению и деформации просвета синусоидов и последующему снижению микроциркуляторного кровотока [17]. В настоящее время «золотым стандартом» обнаружения эндотелиальной дисфункции LSEC-клеток является электронная микроскопия [15], что значительно ограничивает диагностику данной патологии. В современной литературе имеются публикации о гепатокинах, экспрессируемых LSEC-клетками, таких как: молекула клеточной адгезии ICAM-1, хемокинах CXCL 9 – 11, CCL3/MIP-1 α и CCL4/MIP-1 β [18, 19], молекулах CD40, CD80, CD86 и CD11, способных стимулировать Т-лимфоциты. Кроме того, LSEC-клетки сами продуцируют нефибриллярный коллаген IV типа и протеогликаны – структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса [18], которые в условиях хронического системного воспаления вносят свой негативный вклад в нарушение микроциркуляции в печени и в ее повреждение.

В литературе описаны исследования, в которых у пациентов с НАЖБП изучались особенности внепеченочного сосудистого кровотока. Интересные данные представлены в метаанализе Hritvik Jain, в котором при обследовании 1139 человек (226 пациентов с НАЖБП и 913 в качестве контрольной группы), было убедительно доказано, что пациенты с НАЖБП имеют аномальный резерв коронарного кровотока, следовательно, подвергаются более высокому риску коронарной микрососудистой дисфункции, что и объясняет высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов [20].

НАЖБП и сосудистая жесткость

В современной литературе особое внимание уделяется связи НАЖБП с увеличением сосудистой жесткости, которая является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий. НАЖБП потенцирует хроническое неспецифическое воспаление, которое приводит к эндотелиальной дисфункции с последующим нарушением эластичности сосудистой стенки. Исследования показывают, что уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1 и 6 (IL 1, IL 6), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), антитромбина III значительно повышены у пациентов с НАЖБП [21]. В тоже время и хроническое стерильное воспаление способно потенцировать развитие НАЖБП. В исследовании Ke Liu проанализированы результаты обследований 10 821 пациентов. Фокус внимания был обращен на неспецифические воспалительные показатели: соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), соотношения тромбоцитов и лимфоцитов (PLR) и соотношения лимфоцитов и моноцитов (LMR), индекс системного воспаления (SIRI). Согласно полученным данным, воспалительный иммунный ответ играет ключевую роль в развитии НАЖБП [22].

Особо следует отметить роль дислипидемии. При НАЖБП

избыточная выработка частиц холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) приводит к дисбалансу липидного профиля и атерогенной дислипидемии, которая характеризуется высоким уровнем триглицеридов в сыворотке крови и низким уровнем холестерина ЛПВП, что является независимым фактором риска сосудистой жесткости [21].

Существенный вклад в генез НАЖБП вносит окислительный (оксидативный) стресс. В основе данного патологического процесса при НАЖБП лежат нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот. Повышенное при этом образование свободных радикалов способствует повреждению сосудистой стенки, приводя к ее эндотелиальной дисфункции и последующему ремоделированию [23]. Нужно отметить, что и сам окислительный стресс играет немаловажную роль в патофизиологии НАЖБП. Было показано, что маркеры оксидативного стресса такие как: продукты перекисного окисления липидов (липидный пероксид, малондиальдегид), продукты окислительной модификации аминокислот (3-нитротирозин, 2-оксогистидин и гидроксипролин) ассоциированы с развитием НАЖБП [23, 24].

Нарушение метаболизма глюкозы и резистентность печени к инсулину играют немаловажную роль как в патогенезе НАЖБП, так и в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Резистентность к инсулину приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая имеет основное значение для формирования и поддержания негативной метаболической среды. При этом происходит повышение концентрации свободных жирных кислот, глюкозы, что способствует развитию кардиометаболических нарушений [21, 25]. Инсулинорезистентность, характерная для НАЖБП, приводит к нарушению регуляции тонуса сосудов и увеличению жесткости артерий. Это подтверждается исследованиями, в которых показана прямая корреляция между уровнем инсулина натощак и скоростью пульсовой волны [26]. Наиболее демонстративное исследование Junting Song, в котором в период с 1999 по 2018 год было включено в общей сложности 4861 участник. Согласно полученным данным, низкий уровень eGDR (расчетная скорость утилизации глюкозы), а это очень информативный показатель резистентности к инсулину, достоверно связан с повышенной артериальной жесткостью и смертностью от острого коронарного синдрома, ишемического инсульта и сердечной недостаточности у пациентов с НАЖБП [27].

Общность патогенеза НАЖБП и повышенной сосудистой жесткости объясняет ту высокую частоту встречаемости ригидности артерий при этой патологии печени. Сила взаимосвязи наглядно показана в метаанализе, в котором руководствуясь результатами 12 исследований с участием 9351 пациентов с НАЖБП и 17684 человек контрольной группы, было доказано, что НАЖБП достоверно ассоциирована с повышением жесткости артерий, определяемой по каротидно-бедренной и плече-лодыжечной скорости пульсовой волны [28]. Последнее время все чаще для определения сосудистой жесткости используют индекс CAVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс). В исследовании Aya Higata обследовано 928 пациентов. Сосудистую жесткость оценивали по этому индексу, так же определяли маркеры атеросклероза и резистентности к инсулину. Согласно полученным данным, НАЖБП положительно коррелировала с CAVI и достоверно связана с маркерами атеросклероза и метаболитами, ассоциированными с резистентностью к инсулину [29].

НАЖБП и сахарный диабет 2 типа

Согласно современным представлениям, СД 2 типа по праву считается сердечно-сосудистым заболеванием. Негативное влияние нарушений углеводного обмена на сосудистую стенку неоспоримо [30]. СД 2 типа потенцирует развитие и усугубляет прогрессирование сосудистой жесткости, микроциркуляторной дисфункции [31], вносит свой неблагоприятный вклад в формирование патологии печени. СД 2 типа и НАЖБП имеют схожие патофизиологические механизмы, во многом связанные с такими процессами как инсулинорезистентность, дислипидемия и аномальный метаболизм триглицеридов [32]. Именно инсулинорезистентность является лидирующим этиологическим фактором развития НАЖБП. Согласно данным метаанализа, в котором были проанализированы результаты 156 исследований по результатам обследований 1 832 125 пациентов, было показано, что распространенность НАЖБП и НАСГ (неалкогольного стеатогепатита) у пациентов с СД 2 типа составляет 65,04% и 31,55% соответственно. У 35,54% больных с СД 2 типа и НАЖБП был выявлен клинически значимый фиброз (F2–F4), а у 14,95% – прогрессирующий фиброз (F3–F4) печени [33]. Помимо этого, согласно представленным в литературе данным, наличие НАЖБП у пациентов с СД 2 типа в 2,2 раза повышает риск смертности от всех причин по сравнению с пациентами без жирового повреждения печени [34].

Основной механизм развития жирового поражения печени при СД 2 типа состоит в том, что происходит повышенное отложение внутрипеченочных триглицеридов, образующихся из свободных жирных кислот (СЖК). Для сахарного диабета 2 типа патогномична инсулинорезистентность, которая помимо нарушений углеводного обмена способствует и нарушению липидного. Инсулинорезистентность потенцирует усиленный липолиз, в результате чего происходит мобилизация СЖК из жировой ткани. Развивается гиперлипидемия, стимулируется чрезмерное поступление СЖК в печень и, как результат, избыточное их там накопление [35, 36].

Современные литературные данные демонстрируют более сложные причинно-следственные связи НАЖБП и СД 2 типа, чем было принято считать ранее, обращая внимание на двустороннюю взаимосвязь этих заболеваний. При

НАЖБП развивается липотоксичность вследствие накопления токсичных метаболитов, образующихся из триглицеридов и других липидов в печени, что приводит к активации воспалительного каскада и резистентности к инсулину [37]. Именно резистентность печени к инсулину является ключевым фактором развития СД 2 типа у пациентов с НАЖБП [6]. Метаанализ по результатам 33 исследований показал, что НАЖБП примерно в 2 раза повышает риск развития СД 2 типа, независимо от ожирения и других метаболических факторов риска [38]. Распространенность СД 2 типа у пациентов с НАЖБП зависит от тяжести поражения печени и составляет примерно 9,8% при лёгкой форме НАЖБП и 17,8% при средней и тяжёлой формах [39]. Здесь необходимо уточнить, что разные клинические формы НАЖБП по-разному потенцируют развитие нарушения углеводного обмена. Так согласно данным Stefano Ballestri, у пациентов с НАСГ риск развития СД 2 типа в 2 раза выше, чем у пациентов с простым стеатозом [40]. Интересные данные представлены в статье Shiu Lun Au Yeung, в которой группа ученых из Китая смогла установить закономерность между уровнем печеночных трансаминаз и возможностью развития СД 2 типа среди пациентов с НАЖБП. Так, высокий уровень АЛТ был достоверно связан с высоким риском СД 2 типа [41]. Однако двунаправленная взаимосвязь СД 2 типа и НАЖБП не всегда носит негативный характер. Показано, что улучшение или исчезновение признаков стеатоза печени при ультразвуковом исследовании достоверно ассоциировано со снижением риска развития сахарного диабета, что конечно же объяснимо общностью патогенеза этих патологий [38].

Заключение:

НАЖБП – это многогранное системное заболевание со сложными патофизиологическими механизмами. Диагноз НАЖБП требует тщательной оценки сердечно-сосудистых рисков. Становится очевидным необходимость скрининга пациентов с кардиальной патологией для выявления стеатоза печени и наоборот. Ранняя диагностика и комплексное лечение НАЖБП могут способствовать не только улучшению состояния печени, но и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

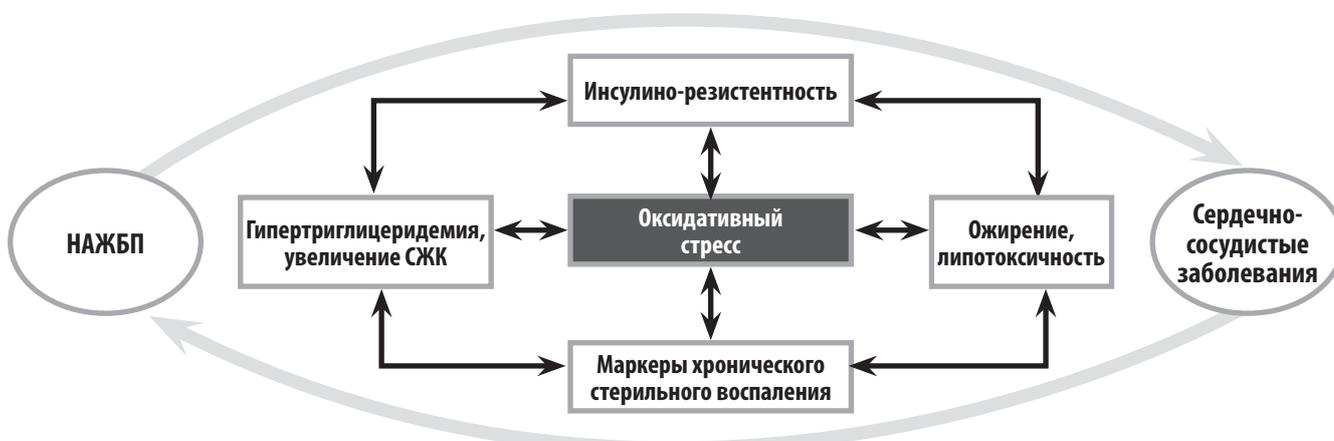


Рисунок 1. Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистой патологии [Составлено автором. Покровская А.Е.]

Figure 1. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology [Compiled by the author Anna E. Pokrovskaya]

Примечание: СЖК – свободные жирные кислоты, НАЖБ – неалкогольная жировая болезнь печени

Note: FFA – free fatty acids, NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease

Список литературы/References:

- ВОЗ. Ожирение и избыточный вес [Интернет]. Всемирная организация здравоохранения. 2024. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [WHO. Obesity and overweight [Internet]. World Health Organization. 2024. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>]
- Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024 г. Доступно по ссылке https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2 [Non-alcoholic fatty liver disease in adults. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2024. (In Russ.) Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2]
- Muzurović E., Mikhaelidis D.P., Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metabolism*. 2021 Jun;119:154770. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154770>
- Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: связь с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (по данным ESSE RF-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. 12 сентября. 21(9):3356-6. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356> [Evsstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>]
- Котовская Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски. *Consilium Medicum*. 2023;25(4):253-258. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.4.202275> [Kotovskaya Yu.V. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(4):253-258. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.4.202275>]
- Muzica C.M., Sfarti C., Trifan A., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. Filipović B, editor. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Dec 28;2020: 6638306. <https://doi.org/10.1155/2020/6638306>
- Kim D., Adejumo A.C., Yoo E.R., et al. Trends in mortality from extrahepatic complications in patients with chronic liver disease, from 2007 through 2017. *Gastroenterology* 2019;157:1055-1066. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.026>
- Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2008 Oct;49(4):608-12. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.06.018>
- Mantovani A., Csermely A., Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021 Nov;6(11):903-913. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00308-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00308-3)
- Pais R., Giral P., Khan JF, et al. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *J Hepatol* 2016; 65:95-102. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.023>
- Pipitone R.M., Ciccioli C., Infantino G., et al. MAFLD: a multisystem disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2023 Jan 28;14:20420188221145549. <https://doi.org/10.1177/20420188221145549>
- Da S. George J., Qiao L. From MAFLD to hepatocellular carcinoma and everything in between. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Feb 21;135(5):547-556. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002089>
- Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, et al. Predictors of All-Cause Mortality and Liver-Related Mortality in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Digestive Diseases and Sciences*. 2013 Jun 18;58(10):3017-23. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2743-5>
- Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. – М.: 000 «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 424 с. [Podzolkov V.I. Arterial hypertension. – М.: 000 "Izdatelstvo" Medical Information Agency", 2016. – 424 p. (In Russ.)]
- Nasiri-Ansari N., Androutsakos T., Flessa C.M., et al. Endothelial Cell Dysfunction and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Concise Review. *Cells*. 2022 Aug 12;11(16):2511. <https://doi.org/10.3390/cells11162511>
- Poisson J., Lemoine S., Boulanger C., et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J. Hepatol*. 2017, 66, 212-227. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.009>
- El-Shammaa M.A., El-Shafey S.M., El H., et al. Sea bream liver: histological and ultrastructure studies (i) hepatocytes. *Kafrelsheikh Veterinary Medical Journal*. 2008 Apr 12;6(1):1-31.
- Hazrati A., Malekpour K., Soudi S., et al. Mesenchymal Stromal/Stem Cells and Their Extracellular Vesicles Application in Acute and Chronic Inflammatory Liver Diseases: Emphasizing on the Anti-Fibrotic and Immunomodulatory Mechanisms. *Frontiers in Immunology*. 2022 Apr 7:13:865888. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.865888>
- Li P., He K., Li J., Liu Z., Gong J. The role of Kupffer cells in hepatic diseases. *Mol Immunol*. 2017 May;85:222-229. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.02.018>
- Jain H., Pervez N., Dey D., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with coronary flow reserve impairment: A pilot meta-analysis. *Medicine*. 2024 Sep 6;103(36):e39499-9. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000039499>
- Kasper P., Martin A., Lang S., et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society [Internet]*. 2020 Jul 21;110(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696080/>
- Liu K., Tang S., Liu C., et al. Systemic immune-inflammatory biomarkers (SII, NLR, PLR and LMR) linked to non-alcoholic fatty liver disease risk. *Frontiers in Immunology*. 2024 Feb 28;15:1337241. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1337241>
- Chen Z., Tian R., She Z., et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radical Biology and Medicine [Internet]*. 2020 May 20;152:116-141. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025>
- Кравченко С.Д., Козлова Н.М., Тирикова О.В. Методы оценки окислительного стресса в качестве потенциальных биомаркеров при НАЖБП. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;8(122):1-14. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.122.86> [Kravchenko S.D., Kozlova N.M., Tirikova O.V. Oxidative stress evaluation methods as potential biomarkers in NAFLD. *International Research Journal*. 2022;8(122):1-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.122.86>]
- Lechner K., McKenzie A.L., Kränkel N., et al. High-Risk Atherosclerosis and Metabolic Phenotype: The Roles of Ectopic Adiposity, Atherogenic Dyslipidemia, and Inflammation. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2020 May 1;18(4):176-85. <https://doi.org/10.1089/met.2019.0115>
- Kim D., Choi S.Y., Park E.H., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology*. 2012 Jul 2;56(2):605-13. <https://doi.org/10.1002/hep.25593>
- Song J., Ma R., Yin L. Associations between estimated glucose disposal rate and arterial stiffness and mortality among US adults with non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in endocrinology*. 2024 May 8:15:1398265. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1398265>
- Jaruvongvanich V., Chenbhanich J., Sanguankeo A., et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2017 Sep;29(9):e28-35. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000909>
- Hirata A., Harada S., Iida M., et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Arterial Stiffness and its Metabolomic Profiling in Japanese Community-Dwellers. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2024 Feb 1;31(7):1031-1047. <https://doi.org/10.5551/jat.64616>
- Miyoshi T., Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *Journal of Cardiology [Internet]*. 2021 Dec 1;78(6):493-501. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2021.07.011>
- Dubsky M., Veleba J., Sojakova D., et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus: New Insights. *International Journal of Molecular Sciences [Internet]*. 2023 Jan 1;24(13):10705. <https://doi.org/10.3390/ijms241310705>
- Cao L., An Y., Liu H., et al. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*. 2024 Mar 6;22(1):101. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03315-0>
- En Li Cho E., Ang C.Z., Quek J., et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut [Internet]*. 2023;72(11):2138-2148. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330110>
- Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut [Internet]*. 2017 Jun 1 [cited 2021 May 31];66(6):1138-53. Available from: <https://gut.bmj.com/content/66/6/1138>
- Boutari C., DeMarsilis A., Mantzoros C.S. Obesity and diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023 Aug;202:110773. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110773>
- Манкиева Э.Г., Кухарева Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(4):103-108. <https://doi.org/10.17116/dokgastro202312041103> [Mankieva E.G., Kukhareva E.I. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2023;12(4):103-108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro202312041103>]
- Cusi K. Role of Obesity and Lipotoxicity in the Development of Nonalcoholic Steatohepatitis: Pathophysiology and Clinical Implications. *Gastroenterology*. 2012 Apr;142(4):711-725.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.003>
- Targher G., Corey K.E., Byrne C.D., et al. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology [Internet]*. 2021 Sep 1;18(9):599-612. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00448-y>
- Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher G. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018 Jan 22;41(2):372-382. <https://doi.org/10.2337/dci171902>
- Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016 Apr 28;31(5):936-44. <https://doi.org/10.1111/jgh.13264>
- Au Yeung SL, Borges MC, Wong THT, et al. Evaluating the role of non-alcoholic fatty liver disease in cardiovascular diseases and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study in Europeans and East Asians. *Int J Epidemiol*. 2023 Jun 6;52(3):921-931. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac212>