УДК 616-008.9; 616.12-008.331.1; 616.36-003.826

ARTERIAL HYPERTENSION AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME

[1, 2]Uspenskiy Yury Pavlovich, [1]Yana Eduardovna Bulavko

[1] St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2

[2] St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. 197022 Russia St. Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8

Contact Information: Bulavko Yana Eduardovna — clinical ordinator of department of faculty therapy named after professor V.A. Valdman. E-mail: yana.bulavko@mail.ru

SUMMARY. Metabolic syndrome (MS) is a "global epidemic" of our time which makes not only significant influence on the humans health as risk factor for morbidity and mortality, but also spreads among various age groups. An additional component not included in the "classic" definition of MS is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The combination of NAFLD and arterial hypertension (AH) requires a special approach. The synergistic effect of these diseases increases the risk of complications, especially of cardiovascular system. Diagnosis of NAFLD in connection with a long asymptomatic course often occurs accidentally when the patient is contacted for another reason, in particular with an increase of blood pressure. When examining a patient with hypertension, specialists pay little attention to the condition of the liver. A slight increase in anamnesis (especially alcohol) and examination (level of transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamine transpeptidase, total bilirubin, liver ultrasound, elastometry, FibroMax, FibroMetr) will help the doctor in the diagnosis of NAFLD. Weight loss through diet and regular physical activity are the recommendations for lifestyle changes that are effective for both pathologies. Among antihypertensive drugs, hydrophilic, excreted through the kidneys, lisinopril, which is hydrophilic and excreted through the kidneys, is preferred. If possible, drugs with a negative metabolic profile are excluded: thiazide and thiazide-like diuretics, β-blockers. Hepatoprotectors, statins, fibrates, ursodesoxycholic acid-based drugs are used to improve the condition of the liver. The management of patients with MS or its individual components requires a multifaceted multidisciplinary approach and careful attention to the patient, his complaints and test results.

KEYWORDS: metabolic syndrome; arterial hypertension; non-alcoholic fatty liver disease; comorbidity.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

[1,2]Успенский Юрий Павлович, [1] Булавко Яна Эдуардовна

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Булавко Яна Эдуардовна — клинический ординатор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: yana.bulavko@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Метаболический синдром (МС) представляет собой «глобальную эпидемию» современности, что определяется не только значимым влиянием этого кластера на здоровье человеческой популяции в качестве раннего фактора риска заболеваемости и смертности, но и значительным распространением МС среди различных возрастных групп населения. Дополнительным компонентом, не внесенным в «классическое» определение

МС, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Сочетание НАБЖП и артериальной гипертензии (АГ) требует особого подхода, синергическое влияние этих нозологий друг на друга во много раз повышает риск развития осложнений, особенно сердечно-сосудистой системы. Диагностика НАЖБП в связи с длительным бессимптомным течением зачастую происходит случайно при обращении пациента по другой причине, в частности при повышении уровня АД. При обследовании пациента с АГ специалистами мало внимания уделяется состоянию печени. Некоторое расширение сбора анамнеза (особенно алкогольный анамнез) и обследования (уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтранспептидазы, общего билирубина, УЗИ печени, эластометрия, ФиброМакс, ФиброМетр) при АГ поможет врачу в диагностике НАЖБП. Рекомендации по изменению образа жизни, эффективные в отношении обеих патологий, — снижение массы тела путем диеты и регулярной физической активности. Среди антигипертензивных препаратов предпочтение отдается гидрофильному, экскретирующемуся через почки лизиноприлу. По возможности исключаются препараты с негативным метаболическим профилем: тиазидные и тиазидоподобные диуретики, β-блокаторы. Для улучшения состояния печени используются гепатопротекторы, статины, фибраты, препараты урсодезоксихолевой кислоты, растительные препараты на основе артишока и другие. Ведение пациентов с МС или отдельными его компонентами требует многогранного мультидисциплинарного подхода и внимательного отношения к пациенту, его жалобам и результатам исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; артериальная гипертензия; неалкогольная жировая болезнь печени; коморбидность.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы метаболического синдрома

В настоящее время актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) приобретает особенный характер. МС именуется «глобальной эпидемией» современности, что определяется не только значимым влиянием этого симптомокомплекса на здоровье человеческой популяции в качестве раннего фактора риска заболеваемости и смертности, но и значительным распространением МС среди взрослого населения, лиц молодого возраста, а также детей и подростков [18].

В связи с пандемическим характером распространения МС и высоким риском развития фатальных осложнений, решение проблемы реализуется не только на уровне рекомендаций по изменению образа жизни, но и на законодательном уровне. В Японии в 2008 г. принят «Метабо-закон» («metabolaw»), согласно которому каждый гражданин Японии в возрасте от 40 до 75 лет должен ежегодно осуществлять медицинский осмотр, который включает в себя замер талии. По закону максимально допустимая окружность талии для мужчин составляет 35,4 дюйма (около 90 см), для женщин — 31,5 дюйм (около 80 см). Гражданин с окружностью талии, превышающей допустимую, обязан посещать регулярные сеансы консультирования и выполнять рекомендации по изменению образа жизни. А для компаний, не заботящихся о состоянии здоровья своих работников, вводится штраф, который может достигать 19 миллионов долларов. Любопытным является тот факт, что незаконный размер талии по меркам японского правительства является среднестатистическим для граждан США — средний мужчина в Америке имеет окружность талии около 40 дюймов (около 102 см). Однако опыт зарубежных коллег перенимает и Россия. В настоящее время показатель заболеваемости ожирением ежегодно растет в среднем на 10–13%. По распоряжению правительства РФ в 2019 г. произошло внедрение проекта «Демография» — системы мониторинга качества питания различных групп населения, также включающей активное проведение профилактических и образовательных мероприятий. Согласно плану, к 2022 г. ожидается снижение темпа прироста заболеваемости ожирением ежегодно в среднем на 5%, как результат реализации проекта [14].

Кроме того, МС является сильнейшим фактором риска развития различных заболеваний. Осложнения и сопутствующие ему состояния затрагивают практически все органы и системы человеческого организма. Метаболический дисбаланс ускоряет поражение органов-мишеней, усугубляет коморбидность и усложняет поиск подходов к лечению [18].

В 2015 г. распространенность такого компонента МС, как АГ среди взрослого на-

селения варьировалась в пределах 30–45%, при этом среди мужчин повышение цифр АД встречается несколько чаще, чем среди женщин (24% и 20% соответственно) [27, 19]. Примечательно то, что на показатель распространенности АГ не оказывает влияние уровень дохода, это определяет примерно одинаковый уровень заболеваемости в разных странах. Рост заболеваемости АГ увеличивается с возрастом, у лиц старше 60 лет составляет более 60% [19]. АГ может быть не только самостоятельным заболеванием (гипертоническая болезнь), но и изолированным и значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Проблема АГ является социально значимой, как с точки зрения сердечно-сосудистых осложнений, так и поражения органов-мишеней, и требует разностороннего подхода и междисциплинарного взаимодействия между специалистами с целью предупреждения эволюции АГ и приобретения злокачественного характера этой нозологии.

Несмотря на то, что в отечественных рекомендациях по диагностике МС неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) не рассматривается в качестве диагностического критерия, нельзя умалять значимость этого состояния [13]. Американскими экспертами Национального института здоровья (National Institute of Health) НАЖБП была признана еще одним критерием МС, а также доказано ее значение в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений [5, 26]. Распространенность НАЖБП составляет от 20 до 35% по данным различных источников [17]. В России эпидемиологические данные по этой нозологии основываются на результатах масштабных популяционных исследований: DIREG 1, DIREG _L_01903, DIREG 2. Частота выявления НАЖБП в 2014 г. составила 37,1%, что на 10% больше, чем в 2007 г., кроме того НАЖБП занимает первое место среди всех заболеваний печени — 71,6% [7, 8]. Согласно данным исследования DIREG _L_01903, наиболее часто НАЖБП выявляется у людей в возрасте 50–59 лет и сочетается с такими состояниями как дислипидемия 2-го типа по Фридериксону — у 75,9% пациентов, АГ — у 69,9% пациентов, гиперхолестиринемия — 68,8% пациентов [3]. НАЖБП также ассоциирована с риском внепеченочной патологии, составляет наибольшую долю всех заболеваний печени и способна привезти к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Данная проблема по праву определена как социально значимая и требует для решения междисциплинарного подхода.

Этиология артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени

В развитие обсуждаемых нозологий вносят вклад как внешние, так и внутренние факторы риска. Не секрет, что генетическая предрасположенность имеет большое значение для развития АГ. В настоящее время уже доказано влияние многочисленных кандидатных генов, которые создают предпосылки для повышения АД. Кандидатные гены кодируют белки, которые участвуют в регуляции АД, например, ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент, рецепторы ангиотензина II, субъединицы β-адренорецепторов, ферменты-синтетазы вазодилатирующих веществ, ионных транспортных ферментов, расположенных в почечных канальцах и др. [23]. В последнее время внимание исследователей привлечено и к изучению наследственных механизмов развития НАЖБП. Обнаружен генетический полиморфизм в G-аллели гена rs6666089 ADIPOR1, который приводит к формированию НАЖБП у лиц с метаболическими нарушениями. Кроме того, имеются данные, что полиморфизм гена PNPLA3/148M определяет прогрессирующее течение заболевания почти в 3,3 раза чаще, чем в контрольной группе [11].

В исследовании DIREG 2 была проведена оценка факторов риска развития жирового поражения печени, были получены следующие результаты: наличие факторов риска зарегистрировано у 92,4% пациентов. В большинстве случаев (80,5%) были выявлены избыточная масса тела (МТ) и ожирение (ИМТ $\geq$27 кг/м^2), дислипидемия диагностирована в 68,6% случаев, абдоминальное ожирение путем измерения окружности талии (по IDF, 2005 г.) составило 67,2%. Однако наличие СД 2-го типа заняло последнее место по частоте встречаемости — 22,8% [6]. Стоит отметить, что формирование АГ происходит под действием тех же факторов, которые были ранжированы в ходе исследования DIREG 2. В качестве внешних факторов развития АГ выступают психоэмоциональное напряжение, избыточное потребление поваренной соли, употребление алкоголя, курение, ожирение, дислипидемия, гиподинамия, нарушение толерантности к глюкозе. В 2001 г. Dixon J.B. et al. были получены результаты исследований, которые определили систолическую АГ в качестве независимого предиктора неспецифи-

ческого портального фиброза печени у пациентов с НАЖБП [20]. Предикторами высокого риска НАЖБП с развитием стеатогепатита и цирроза признаны следующие: женский пол, возраст старше 45 лет, ИМТ ≥ 28 кг/м^2, хроническое повышение АЛТ в 2 раза выше верхней границы нормы, уровень триглицеридов (ТГ) ≥1,7 ммоль/л, СД 2 типа, инсулинорезистентность (ИР) — HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-estimated Insulin Resistance) более 5, АГ. Особое внимание требуют пациенты с наличием 2-х и более критериев в связи с высоким риском злокачественного течения НАЖБП [6, 8]. Таким образом, полигенность и наличие факторов риска определяют и АГ, и НАЖБП как мультифакторные заболевания.

Механизмы патогенеза артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени как компонентов метаболического синдрома

Несмотря на длительное изучение патогенеза МС в целом и его компонентов (АГ и НАЖБП) по отдельности, до сих пор не доказан единый патогенетический механизм, который объяснял бы все изменения в организме при МС. Единственное, в чем нет сомнений — это то, что формирование НАЖБП и АГ является сложным многофакторным процессом. Однако при изучении АГ достаточно мало внимания уделяется печени, хотя именно этот орган играет большое значение в реализации метаболических процессов. В настоящее время исследователи опираются на гипотезу влияния ИР, которая дает некоторое объяснение возможности сочетания этих нозологий. ИР и, как следствие, компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) играют ключевую роль в развитии МС, а также в патогенезе НАЖБП [21, 22]. ГИ стимулирует липолиз жировой ткани с образованием большого количества свободных жирных кислот. Жировые отложения в гепатоцитах ведут к формированию стеатоза печени. «Перегрузка» клеток липидами и локальная гипоксия обуславливают развитие воспаления в паренхиме печени, синдром цитолиза и формирование неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Дальнейшее «кислородное голодание» печени приводит к гибели клеток (некроз и апоптоз) и утрате функций гепатоцитов, происходит замещение паренхимы печени фиброзной тканью, которая определяет цирротическую стадию НАЖБП. В некоторых случаях цирроз печени прогрессирует с возникновением жизнеугрожающего заболевания — гепатоцеллюлярной карциномы [24]. Также в условиях повышенного уровня инсулина в крови происходит чрезмерная продукция инсулиноподобного и тромбоцитарного факторов роста, фактора роста фибробластов, эндотелина, которые стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов стенок сосудов, влияют на реологические свойства крови, что приводит к вазоконстрикции и повышению общего периферического сопротивления сосудов. На этом фоне происходит снижение кровотока в почках, что способствует активации симпатического отдела нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышается реабсорбция электролитов, в особенности натрия. Это приводит к повышению объема циркулирующей крови (ОЦК) и создает дополнительные предпосылки для повышения АД [22, 24]. Большая роль в этих процессах, вероятно, принадлежит ангиотензину II, который обладает не только вазоконстрикторными свойствами, но и способствует индукции оксидантного стресса — увеличению количества активных форм кислорода.

Имеются результаты клинических исследований, которые подтверждают взаимосвязь между НАЖБП и АГ. У пациентов, которые имеют повышенные уровни АД, более чем в 50% случаев выявляют признаки жирового замещения ткани печени, кроме того, по данным DIREG 2 у пациентов с НАЖБП в 68% была диагностирована АГ. Около 2/3 пациентов с наличием НАЖБП имеют нарушение суточного индекса АД (более 80% отнесены к группе non-dippers), что имеет корреляционную связь и с ГИ [6, 21]. Кроме того, у пациентов с поражением печени нередко имеются осложнения, затрагивающие сердечно-сосудистую систему. Например, у лиц, имеющих сочетание НАЖБП и АГ, чаще диагностируется дисфункция левого желудочка [21]. Однако возможна и обратная ситуация: патологические процессы в сердечно-сосудистой системе могут оказывать негативное влияние на печень, что позволяет говорить о кардиальной гепатопатии. Острые и хронические заболевания сердца способствуют повышению давления в печеночных венах, что закономерно приводит к перисинусоидальному отеку, тромбообразованию и, как следствие, нарушению трофики ткани печени. Локальная гипоксия способствует замещению здоровой ткани на соединительную с развитием фиброза печени.

Рассуждая о закономерностях формирования компонентов МС, нельзя не упомянуть о влиянии гормонов жировой ткани. При сочетании АГ и жирового поражения печени в гепатоцитах развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся синтезом провоспалитлеьных цитокинов. Подобная воспалительная реакция развивается и в других жировых депо. Повышение таких адипоцитокинов как адипонектин, ФНО-α, лептин сопряжено с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Доказанно, что повышение концентраций резистина в крови влияет на развитие атеросклероза сосудов и кальциноза коронарных артерий, что подчеркивает связь резистина с метаболическими и воспалительными реакциями в организме. Высказываются гипотезы о том, что резистин может выступать в качестве независимого фактора риска атеросклероза, и иметь комплексную связь с ожирением и воспалением [25].

Нарушение пищевого поведения, «неправильное» питание, малоподвижный образ жизни — все эти факторы тесно связаны с ИР и дисметаболическим состоянием, а также являются факторами риска развития обеих патологий. «Нагрузка» гепатоцитов липидами снижает чувствительность жировой ткани к инсулину, приводя к компенсаторной ГИ и запуску каскада воспалительных реакций как в самой печени, так и в жировой ткани в целом. Эти изменения приводят не только к дисфункции печени, но и к развитию внепеченочных осложнений, в том числе в сердечно-сосудистой системе. Однако, вопрос о единстве патогенетических механизмов формирования НАЖБП и АГ до сих пор остается открытым, что определяет необходимость научного поиска причинно-следственных связей этих нозологий.

Клиническая картина

В связи с тем, что зачастую НАЖБП имеет длительное бессимптомное течение и, как правило, диагностируется случайно, то на первый план выходит клиническая картина АГ или других компонентов МС. Зачастую, именно высокие цифры АД впервые приводят пациента к врачу. Всем известны типичные симптомы повышения АД: общая слабость, тошнота, головная боль, ощущение дезориентации, гиперемия лица, жар, чувство страха. Также специалистам приходится сталкиваться с кардиологическими (боль в грудной клетке, одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца) и неврологическими (рвота, парестезии конечностей, нарушение зрения и слуха, потеря сознания) симптомами, которые возникают исключительно при повышении АД. При этом гепатологические жалобы при стеатозе печени и НАСГ весьма скудны и имеют неспецифический характер: повышенная утомляемость, дискомфорт и тупая ноющая боль в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи. Очевидно, что при значительном прогрессировании процессов в печени (цирроз), клиника будет более яркой. Возникают признаки печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии (печеночные стигматы): телеангиэктазии, пальмарная эритема, кстантоматозные бляшки, асцит и периферические отеки, иктеричность и зуд кожных покровов, геморрагический синдром, признаки диспепсии, энцефалопатия и др. Однако отсутствие жалоб совершенно не исключает жировое поражение печени, которое часто диагностируется дополнительно при обращении пациента по другому поводу. Наличие у пациента компонентов МС должно способствовать повышению внимания к состоянию печени. Важно помнить, что НАЖБП часто ассоциирована с дисметаболическим состоянием и с АГ. Поэтому, обследование при МС и его осложнениях необходимо основывать на мультидисциплинарном подходе [1, 7].

Диагностический поиск при сочетании артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени

Акцентируя внимание на то, что НАЖБП является, как правило, случайной находкой при обращении пациента к врачу по поводу других причин, необходимо расширение диагностического поиска, чтобы вовремя диагностировать и предотвратить прогрессирование НАЖБП (стеатоз печени — стеатогепатит — цирроз печени — гепатоцеллюлярная карцинома). Стандартным обследованием при АГ является следующее [12, 28].

1. Подробный сбор медицинского и семейного анамнеза повышения АД.
2. Физикальное обследование: измерение окружности талии, измерение роста и МТ с расчетом ИМТ, пальпация и аускультация сердца и сонных артерий, пальпация периферических артерий, определение АД на обеих руках; диагностика вторичной гипертонии: осмотр кожных покровов на признаки нейрофиброматоза (исключение феохромацитомы), пальпация почек, аускультация почечных артерий

(исключение реноваскулярной гипертензии), сравнение пульсации на радиальных и бедренных артериях (исключение коарктации аорты), признаки синдрома Кушинга, акромегалии, заболеваний щитовидной железы.

3. Консультации смежных специалистов: кардиолог, невролог, офтальмолог (с проведением офтальмоскопии), эндокринолог.
4. Лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (калий, натрий, креатинин и расчет СКФ, АЛТ, АСТ, общий билирубин, мочевая кислота, глюкоза и гликированный гемоглобин, ТТГ, Т4 свободный, липидный спектр — общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), коагулограмма, общий анализ мочи.
5. Инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ), УЗИ органов брюшной полости и почек, суточное мониторирование АД, УЗДГ брахиоцефальных и почечных артерий.

Несмотря на то, что при обследовании пациента с повышением цифр АД проводится некоторый скрининг и в отношении состояния печени, к сожалению, специалистами мало уделяется внимания этому органу. Для достижения эффективного и качественного оказания медицинской помощи, полученные результаты обследований целесообразно анализировать комплексно. В связи с тем, что течение НАЖБП долгое время остается бессимптомным, а стеатогепатит развивается не у всех пациентов с НАЖБП, некоторое расширение обследования при АГ поможет врачу в диагностике этого заболевания.

1. Сбор медицинского и семейного анамнеза, в особенности подробный расспрос про алкогольный анамнез. Для верификации НАЖБП важным критерием является отсутствие гепатотоксичных доз алкоголя (до 40 г этанола в сутки для мужчин, до 20 г — для женщин на протяжении предшествующих 2 лет) [7]. Необходимо уделить особое внимание группам пациентов с МС, СД 2-го типа, ожирением, дислипидемией. Кроме того, НАЖБП может быть ассоциирована с синдромом поликистозных яичников, гипотиреозом, синдромом обструктивного апноэ во сне, гипогонадизмом, гипопитуитаризмом, панкреатодуоденальной резекцией, дефицитом витамина D, а также с приемом тамоксифена.
2. При физикальном осмотре на первый план выходят проявления МС, как правило, ожирение. При пальпации обнаруживается умеренное увеличение размеров печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая. На стадии фиброза печень плотная, при циррозе — может быть уменьшена в размерах, возникают «печеночные знаки» на кожных покровах и слизистых и внепеченочные проявления.
3. В лабораторных исследованиях наблюдаются изменения уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина. Повышение АЛТ и/или АСТ обычно не превышает верхнюю границу нормы в 4–5 раз. У большинства пациентов превалирует активность АЛТ. В соотношении АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) показатель не выше 1,3, однако может значительно повышаться при фиброзе (у пациентов с алкогольной болезнью печени показатель больше 2, при болезни Вильсона — более 4,5). Повышение ГГТП, как правило, не превышает верхнюю границу нормы более чем в 2 раза, и повышение этого фермента может быть единственным отклонением в биохимическом анализе крови у пациента. Активность ЩФ также не превышает нормальные значения более, чем в 2 раза. Повышение значений уровня билирубина (за счет прямой фракции) характерны лишь для четверти пациентов. Касательно липидограммы, для НАЖБП характерна гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина ЛПВП. Степень лабораторных изменений не всегда отражает выраженность воспалительного процесса и фиброза, поэтому необходимо проводить более углубленное обследование. При цирротических изменениях наблюдается снижение синтетической активности печени, что приводит к уменьшению уровня общего белка (за счет альбумина) и изменениям в коагулограмме (увеличение протромбинового времени и повышение международного нормализованного отношения). Дополнительно, при наличии диагностической возможности медицинской организации рекомендуется определение степени инсулинорезистентности: исследуются такие показатели, как уровень инсулина в плазме крови натощак, показатель HOMA-IR, индекс

Caro (отношение глюкозы к инсулину натощак в плазме крови).

4. Рутинным инструментальным обследованием является УЗИ печени. Визуализируется диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала. УЗИ является скрининговым методом диагностики у пациента НАЖБП, особенно при малоинформативных лабораторных данных и отсутствии клинических проявлений. Более современный метод оценки изменений паренхимы печени производится на основе отраженных вибрационных импульсов — эластометрия (аппарат «FibroScan»). Также применяются и более трудоемкие и дорогостоящие методы неинвазивной диагностики — компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). С помощью этих методов можно оценить степень выраженности жировой инфильтрации ткани печени, однако провести дифференциальную диагностику стеатоза и стеатогепатита не представляется возможным. Среди современных методов неинвазивной диагностики активно используются многокомпонентные тесты — ФиброМакс (на основе 5 биохимических показателей) и ФиброМетр (5 биохимических показателей крови и показатели клинического анализа крови).
5. «Золотым стандартом» в диагностике стеатоза печени является пункционная биопсия. На основе гистологического исследования метод позволяет диагностировать НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить степень фиброза, исключить другие причины поражения печени. Производится оценка морфологических изменений на основе шкал NAS (NAFLD Activity Score) и SAF (Steatosis, Activity, Fibrosis).

Особенности лечения при коморбидной патологии

Основной целью в лечении пациентов с сочетанной патологий является одновременно достижение целевых значений АГ, предотвращение поражения органов-мишеней и прогрессирования заболевания печени, при достижении которой снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний в целом.

Подходы к немедикаментозному лечению, которые основываются на изменении образа жизни при сочетании АГ и НАЖБП во многом схожи и направлены на обратное развитие или остановку прогрессирования проявлений МС в совокупности или отдельных его составляющих [7, 8, 10, 12, 28].

1. Снижение массы тела у лиц с избыточной МТ или ожирением должно быть постепенным, первоначально — не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю и примерно на 7–10% за 6–12 месяцев. Резкая потеря МТ, по данным исследований, приводит к усугублению проявлений стеатогепатита и течения заболевания, однако снижение МТ является необходимым условием для уменьшения воспалительных реакций в печени и регрессу фибротических изменений [9, 10]. При МС противопоказано голодание, поскольку представляет значительный стресс для организма, приводит к ухудшению метаболического профиля, прогрессированию степени фиброза и воспаления. Кроме того, жесткое голодание приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, депрессии, формированию патологических типов пищевого поведения, в том числе ограничительного типа [2]. Снижение МТ оказывает положительное влияние и на уровни АД: на фоне уменьшения МТ на 5,1 кг происходит снижение систолического АД на 4,4 мм рт. ст. и диастолического АД на 3,6 мм рт. ст. ИМТ рекомендуется поддерживать в пределах 20–25 кг/м^2, а окружность талии до 94 см у мужчин и до 80 см у женщин европеоидной расы. Снижение веса способствует повышению эффективности антигипертензивных препаратов и улучшению профиля факторов ССЗ [28].
2. Диета. Употребление высококалорийной пищи, продуктов с высоким содержанием жира и сахаров, является одним из важнейших факторов риска и НАЖБП, и АГ. Для таких коморбидных пациентов наилучшим вариантом диеты станет средиземноморская. Также стоит рассмотреть назначение диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Несмотря на то, что диета изначально была разработана для пациентов с АГ, сейчас она используется при различных заболеваниях в связи с полноценным, разнообразным и «здоровым» рационом, направленным на поддержание правильного метаболического профиля, в том числе и липидного. Пи-

тание должно быть частым, дробным, до 1500 ккал/сут. Снижение содержания жиров до 20–30% и углеводов до 40–45% способствуют снижению МТ, улучшению липидного спектра, снижению выраженности ИР и уменьшению цифр АД [8]. Для пациентов с АГ рекомендуется ограничение в потреблении соли до 5 г/сут. (уменьшение ОЦК и повышение эффективности антигипертензивных препаратов с возможностью уменьшения дозы и кратности приема) и ограничение употребления алкоголя до 20 г этанола в день для мужчин и 11,4 г — для женщин, что также будет оказывать благоприятное воздействие на состояние печени [28].

3. Физическая активность способствует снижению ИР, что предотвращает прогрессирование МС. Доказано, что при регулярных занятиях спортом нормализуется профиль АД, улучшается гистологическая картина печени, уменьшается уровень сывороточного холестерина, снижается МТ. Предпочтение необходимо отдать аэробным нагрузкам — ходьба не менее 30 минут в день не реже 5 раз в неделю, плавание, езда на велосипеде. Силовые нагрузки могут быть рекомендованы 2–3 раза в неделю, но лишь при соответствующем состоянии здоровья [7, 28].

Подбор медикаментозной терапии представляет собой весьма кропотливый процесс, поскольку необходимо достичь эффективного снижения АД, с одной стороны, а с другой — максимально уменьшить прогрессирование повреждения печени. В качестве патогенетической терапии в данном случае следует выбирать лекарственные средства, направленные на коррекцию метаболического профиля, что будет оказывать комплексное воздействие на компоненты МС, уменьшая выраженность проявлений каждого из них. Когда заболевание является изолированным, рекомендуется назначать такие препараты, которые не усугубят метаболическую картину. Также важно учитывать межлекарственное взаимодействие, переносимость препаратов и избегать полипрагмазии.

иАПФ. Эта группа препаратов блокирует эффекты ангиотензина, оказывая благоприятное воздействие как на печень, так и сердечно-сосудистую систему. Для коррекции АД предпочтение стоит отдавать препаратам с путем экскреции через почки. Препарат лизиноприл не метаболизируется в печени, а выводится с мочой в неизменном виде, что позволяет использовать его при различных заболеваниях печени, в том числе сопровождающихся печеночной недостаточностью [4]. Все представители иАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину, поэтому их использование целесообразно при наличии АГ в сочетании с МС, ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

Для коррекции злокачественных форм АГ необходимо подобрать такую комбинацию препаратов, которая наиболее благоприятно влияет на метаболические процессы. В связи с этим, по возможности, стоит избегать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в дозах выше терапевтических, а также широко используемую группу β-блокаторов, которая имеет в качестве относительных противопоказаний — МС. Исключение составляет препарат небиволол, который продемонстрировал высокую эффективность в отношении снижения центрального АД, аортальной жесткости, эндотелиальной дисфункции, и обладает благоприятным метаболическим профилем [28].

Для поддержания функции и структурного состояния печени, а также нормализации метаболических расстройств могут применяться следующие препараты с доказанной эффективностью.

Статины. Использование статинов для лечения дислипидемии при НАЖБП оправдано в связи с высоким риском ССЗ и приводит к нормализации гистологический картины паренхимы печени. Лечение необходимо проводить под контролем трансаминаз и КФК — ежемесячно первые 2–3 месяца, далее 1 раз в 3–6 месяцев. Повышение трансаминаз в 2 раза выше нормы требует тщательного мониторинга. Абсолютным противопоказанием является повышение трансаминаз в 3 раза выше верхней границы нормы [7, 16].

Фибраты. Используются при коррекции изолированного повышения ТГ, однако данные за улучшение гистологических параметров печени на фоне применения фибратов отсутствуют. В Российской Федерации зарегистрированы два оригинальных фибрата — ципрофибрат и фенофибрат [7, 8, 16].

Урсодезоксихолевая кислота. Способствует нормализации печеночных маркеров и уменьшению выраженности стеатоза печени, при стеатогепатите доказанно улучшает гистологические параметры органа. Положительное влияние на биохимические показатели крови развивается через 6 месяцев и более при дозировке 10–15 мг/кг в сутки [15]. До-

полнительно препараты урсодезоксихолевой кислоты оказывают благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, что является немаловажным эффектом для пациентов с АГ.

Эссенциальные фосфолипиды. Эти представители гепатопротекторов положительно зарекомендовали себя при жировой дистрофии печени, обеспечивая стабильность мембран клеток, снижение цитолиза, выраженности стеатоза и фиброза печени, а также в поддержании антитоксической функции органа. Важным условием является длительное применение в высоких дозах — 1,8 г в сутки при пероральной и 1,0 г в сутки при внутривенной формах, курсом более 3 месяцев. [16].

Ремаксол. Комбинированный полиионный препарат является одним из перспектив в лечении НАЖБП, что связано с его способностью корректировать митохондриальную дисфункцию и устранять клеточную гипоксию. Нормализация функции гепатоцитов происходит за счет восстановления энергетического баланса.

LOLA. Комбинированный препарат L-орнитина-L-аспартата обладает противовоспалительной и противофибротической активностью, также отмечено повышение синтеза NO — обеспечивает улучшение эндотелиальной функции сосудов, что важно для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [7, 8].

Хофитол. Растительный препарат на основе артишока, отмечена его эффективность при различных формах дислипидемий, цитолитическом и холестатическом синдромах. Особую ценность имеет тот факт, что у препарата нет кумулятивного и побочного действия, в связи с чем возможно длительное применение хофитола в лечебных и профилактических целях [15].

В терапевтической практике также возможно использование препаратов, которые еще не обладают столько широким практическим применением: обетихолевая кислота, глицирризиновая кислота (особенно в комбинации с эссенциальными фосфолипидами), α-липоевая кислота, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Для стабилизации АД антигипертензивная терапия назначается на неопределенно долгий срок. Окончание гепатопротекторной терапии рекомендуется через 1 месяц после нормализации лабораторных показателей. В связи с патологическим влиянием на состояние печени различных факторов, в том числе и лекарственных средств, принимаемых по другим причинам, дополнительно возможно проведение курсов гепатопротективных препаратов в течение года.

Пациент, имеющий АГ и/или НАЖБП должен подвергаться диспансерному наблюдению каждые 6 месяцев, которое происходит под руководством терапевта, кардиолога, эндокринолога. Рекомендуется проводить антропометрию (окружность талии, расчет ИМТ), исследования клинического анализа крови, биохимического анализа крови (калий, натрий, креатинин, СКФ, глюкоза, трансаминазы, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, мочевая кислота, липидограмма, инсулин), измерение АД, ЭКГ, неинвазивные методы определения степени фиброза печени. Каждые 12 месяцев рекомендуется проводить УЗИ органов брюшной полости, ЭхоКГ [16].

ВЫВОДЫ

1. Ожирение является пусковым механизмом для развития различных нозологий, что подтверждается доказанными корреляционными связями между ожирением и повышением АД, индексом гипертонической нагрузки (особенно в ночные часы), распространенностью сердечно-сосудистых осложнений, развитием стеатоза печени и стеатогепатита.
2. Решение проблемы метаболического синдрома, в том числе при сочетании артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени, необходимо проводить не только на общеобразовательном, но и на государственном уровне. Путем создания комфортных социальных условий и формирования партнерства с частными медицинскими организациями, возможно предупредить развитие и/или прогрессирование данного симптомокомплекса. Фармакоэкономические и технологические затраты здравоохранения значительно выше при лечении заболевания, чем его профилактики.
3. Несмотря на бессимптомное течение неалкогольной жировой болезни печени, это заболевание, особенно в сочетании с другими нозологиями, может приводить к развитию инвалидизирующих осложнений — цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, что требует особого внимания к данной проблеме.
4. В связи с коморбидной патологией и необходимостью комплексного лечения паци-

ентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени, медикаментозные средства должны иметь минимальное межлекарственное взаимодействие, оказывать положительное влияние на метаболический профиль и состояние печени, а также иметь хорошую переносимость и эффективность.

5. Ведение пациентов с метаболическим синдромом или отдельными его составляющими требует многогранного мультидисциплинарного подхода и внимательного отношения к пациенту, его жалобам и результатам исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. Фарматека. 2016; 2: 63–8.
2. Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Поликлиника. 2014; 2: 45–8.
3. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2014; 4: 32–8.
4. Драпкина О.М., Попова И.Р. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени. Український медичний часопис. 2013; 2: 125–8.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА; 2011.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В, Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. 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. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(2): 24–42. https://doi.org/10.22416/1382–4376–2016–26–2-24–42
8. Корнеева О Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Консилиум. Гастроэнтерология. 2015; 9 (139): 20.
9. Маевская М.В., Буеверов А.О. Лечение алкогольной болезни печени (методические рекомендации для врачей). М.: ООО «Издательство «Планида»; 2015.
10. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2011; 21 (1): 4–10.
11. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения? Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2014; 1: 18–23.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. №708н “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)”: Приложение. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни).
13. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Практическая медицина. 2010; № 5 (44): 81–101.
14. РИА Новости: Интервью руководителя Роспотребнадзора Анны Поповой. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Доступен по: http://rospotrebnadzor.ru/press_service/publications/?ELEMENT_ID=11321 (дата обращения: 15.08.2019).
15. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 2: 93–7.
16. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные перспективы терапии. Медицинский алфавит. 2017; 3 (27): 25–32.
17. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., Grundy S.M., Hobbs H.H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004; 40(6): 1387–95.
18. Cameron A.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2004; 33(2): 351–75. DOI: 10.1016/j.ecl.2004.03.005.
19. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N.H., Puoane T., Rosengren A.,

Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusufali A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. Journal of the American Medical Association. 2013; 310(9): 959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.

20. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology. 2001; 121 (1): 91–100.
21. Fallo F., Dalla Pozza A., Sonino N., Lupia M., Tona F., Federspil G., Ermani M., Catena C., Soardo G., Di Piazza L., Bernardi S., Bertolotto M., Pinamonti B., Fabris B., Sechi L.A. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2009; 19(9): 646–53. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.007.
22. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., Nakagawa T., Taniguchi H., Fujii K, Omatsu T., Nakajima T., Sarui H., Shimazaki M., Kato T., Okuda J., Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. Annals of internal medicine. 2005; 143 (10): 722–8.
23. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret G.B., Munroe P.B. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011; 478 (7367): 103–9. DOI: 10.1038/nature10405.
24. Lall C.G., Aisen A.M., Bansal N., Sandrasegaran K. Nonalcoholic fatty liver disease. American Journal of Roentgenology. 2008; 190 (4): 993–1002. DOI: 10.2214/AJR.07.2052.
25. Lemoine M., Ratziu V., Kim M., Maachi M., Wendum D., Paye F., Bastard J.P., Poupon R., Housset C., Capeau J., Serfaty L. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. Liver International. 2009; 29(9): 1431–8. DOI: 10.1111/j.1478–3231.2009.02022.x.
26. Misra V.L., Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. Current gastroenterology reports. 2009; 11 (1): 50–5.
27. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet. 2017; 389(10064): 37–55. DOI: 10.1016/S0140–6736(16)31919–5.
28. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.

REFERENCES

1. Balukova E.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: sovremennoe sostoyanie problemy. [Non-alcoholic fatty liver disease: current state of the problem]. Farmateka. 2016; 2: 63–8. (in Russian).
2. Balukova E.V., Uspenskiy Yu.P. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni i metabolicheskiy sindrom. . [Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome]. Poliklinika. 2014; 2: 45–8. (in Russian).
3. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni v Rossii. [Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia]. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2014; 4: 32–8. (in Russian).
4. Drapkina O.M., Popova I.R. Rol' ozhireniya v razvitii arterial'noy gipertenzii i nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [The role of obesity in the development of hypertension and non-alcoholic fatty liver disease]. Ukraïns'kiy medichniy chasopis. 2013; 2: 125–8. (in Russian).
5. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma. [Clinical variants of metabolic syndrome]. M.: MIA; 2011. (in Russian).
6. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V, Pal'gova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Rasprostranennost' nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossiyskoy Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2. [The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with outpatient practice in the Russian Federation: the results of the DIREG 2 study]. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2015; 6: 31–41. (in Russian).
7. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., Drapkina O.M., Shul'pekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammaev S.N., Maev I.V., Pal'gova L.K. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. [Clinical recommendations for the diagno-

sis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association]. 2016; 26(2): 24–42. https://doi.org/10.22416/1382–4376–2016–26–2-24–42 (in Russian).
8. Korneeva O N., Drapkina O.M., Bueverov A.O., Ivashkin V.T. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni kak proyavlenie metabolicheskogo sindroma. [Non-alcoholic fatty liver disease as an evidence of the metabolic syndrome]. Konsilium. Gastroenterologiya. 2015; 9 (139): 20. (in Russian).
9. Maevskaya M.V., Bueverov A.O. Lechenie alkogol'noy bolezni pecheni (metodicheskie rekomendatsii dlya vrachey). [Treatment of alcoholic liver disease (guidelines for doctors)]. M.: OOO «Izdatel'stvo «Planida»; 2015. (in Russian).
10. Maevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T. Algoritm vedeniya patsientov s alkogol'noy bolezn'yu pecheni. [Algorithm for managing patients with alcoholic liver disease]. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2011; 21 (1): 4–10. (in Russian).
11. Pal'gova L.K. Geneticheskie faktory patogeneza NAZhBP: fundamental'nye i prikladnye aspekty. Est' li puti resheniya? [Genetic factors of the pathogenesis of NAFLD: fundamental and applied aspects. Are there any solutions?]. Consilium medicum. Gastroenterologiya. 2014; 1: 18–23. (in Russian).
12. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 9 noyabrya 2012 g. №708n "Ob utverzhdenii standarta pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi pri pervichnoy arterial'noy gipertenzii (gipertonicheskoy bolezni)": Prilozhenie. Standart pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi pri pervichnoy arterial'noy gipertenzii (gipertonicheskoy bolezni). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 9, 2012 №708н "On approval of the standard of primary health care for primary arterial hypertension (hypertension)": Appendix. Primary care standard for primary arterial hypertension (hypertension)]. (in Russian).
13. Rekomendatsii ekspertov vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma (vtoroy peresmotr). [Guidelines of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision)]. Prakticheskaya meditsina. 2010; № 5 (44): 81–101. (in Russian).
14. RIA Novosti: Interv'yu rukovoditelya Rospotrebnadzora Anny Popovoy. [RIA News: Interview with the head of Rospotrebnadzor Anna Popova]. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/press_service/publications/?ELEMENT_ID=11321 (accessed: 15.08.2019). (in Russian).
15. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P., Belousova L.N., Petrenko V.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni i metabolicheskiy sindrom: edinstvo patogeneticheskikh mekhanizmov i podkhodov k lecheniyu. [Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: the unity of pathogenetic mechanisms and approaches to treatment]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2008; 2: 93–7. (in Russian).
16. Uspenskiy Yu.P., Balukova E.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: sovremennye perspektivy terapii. [Non-alcoholic fatty liver disease: current treatment prospects]. Meditsinskiy alfavit. 2017; 3 (27): 25–32. (in Russian).
17. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., Grundy S.M., Hobbs H.H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004; 40(6): 1387–95.
18. Cameron A.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2004; 33(2): 351–75. DOI: 10.1016/j.ecl.2004.03.005.
19. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N.H., Puoane T., Rosengren A., Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusufali A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. Journal of the American Medical Association. 2013; 310(9): 959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
20. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology. 2001; 121 (1): 91–100.
21. Fallo F., Dalla Pozza A., Sonino N., Lupia M., Tona F., Federspil G., Ermani M., Catena C., Soardo G., Di Piazza L., Bernardi S., Bertolotto M., Pinamonti B., Fabris B., Sechi L.A. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2009; 19(9): 646–53. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.007.
22. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., Nakagawa T., Taniguchi H., Fujii K, Omatsu T., Nakajima T., Sarui H., Shimazaki M., Kato T., Okuda J., Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. Annals of internal medicine. 2005; 143 (10): 722–8.
23. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret G.B., Munroe P.B. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011; 478 (7367): 103–9. DOI: 10.1038/nature10405.
24. Lall C.G., Aisen A.M., Bansal N., Sandrasegaran K. Nonalcoholic fatty liver disease. American Journal

of Roentgenology. 2008; 190 (4): 993–1002. DOI: 10.2214/AJR.07.2052.
25. Lemoine M., Ratziu V., Kim M., Maachi M., Wendum D., Paye F., Bastard J.P., Poupon R., Housset C., Capeau J., Serfaty L. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. Liver International. 2009; 29(9): 1431–8. DOI: 10.1111/j.1478–3231.2009.02022.x.
26. Misra V.L., Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. Current gastroenterology reports. 2009; 11 (1): 50–5.
27. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet. 2017; 389(10064): 37–55. DOI: 10.1016/S0140–6736(16)31919–5.
28. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.