

# ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК: 616.12-008.1

DOI 10.52575/2687-0940-2025-48-4-427-442

EDN DMYFAW

Обзор литературы

## Клинико-патогенетические аспекты атеросклероза и неалкогольной жировой болезни печени

Вишневский В.И. , Снимщикова И.А. , Зюзина А.А. , Вишневский М.В. 

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,

Россия, 302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, д. 95

E-mail: [info@oreluniver.ru](mailto:info@oreluniver.ru)

**Аннотация.** Проведен комплексный анализ научных публикаций в международных рецензируемых журналах за период 2010–2025 гг. с использованием систематического подхода к поиску, отбору и анализу работ, посвященных взаимосвязи атеросклероза и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Атеросклероз и НАЖБП представляют собой метаболически взаимосвязанные патологические состояния, имеющие общие факторы риска и механизмы развития. НАЖБП ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых событий (ССС) независимо от традиционных факторов риска. Установлена связь между степенью выраженности стеатоза печени и прогрессированием субклинического атеросклероза. Определена ключевая роль инсулинерезистентности, дислипидемии, окислительного стресса и хронического воспаления в патогенезе обоих заболеваний. Терапевтические подходы, направленные на коррекцию метаболических нарушений, могут оказывать положительное влияние на течение обеих нозологий. Целесообразно рассматривать НАЖБП как независимый фактор риска ССС. Перспективны дальнейшие исследования, направленные на разработку комплексных стратегий лечения, учитывающих патофизиологическую взаимосвязь этих состояний.

**Ключевые слова:** атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, инсулинерезистентность, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция

**Финансирование:** работа выполнена в ОГУ имени И.С. Тургенева в рамках государственного задания № 075-00195-25-00 на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов, проект FSGN-2024-0014 (1024041900023-6-3.1.3; 3.2.12; 3.2.4)

**Для цитирования:** Вишневский В.И., Снимщикова И.А., Зюзина А.А., Вишневский М.В. 2025. Клинико-патогенетические аспекты атеросклероза и неалкогольной жировой болезни печени. *Актуальные проблемы медицины*, 48(4): 427–442. DOI: 10.52575/2687-0940-2025-48-4-427-442. EDN: DMYFAW

## Clinical and Pathogenetic Aspects of Atherosclerosis and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Valerii I. Vishnevskij , Irina A. Snimshchikova ,  
Anastasia A. Ziuzina , Matvei V. Vishnevskij 

I.S. Turgenev Orel State University,  
95 Komsomolskaya St., Orel 302026, Russia  
E-mail: [info@oreluniver.ru](mailto:info@oreluniver.ru)

**Abstract.** The paper presents the results of a comprehensive analysis of scientific publications in international peer-reviewed journals for the period 2010–2025. The authors used a systematic approach to search, selection, and analysis of studies on the relationship between atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Atherosclerosis and NAFLD are metabolically interconnected pathological conditions with common risk factors and mechanisms of development. NAFLD is associated with an increased risk of cardiovascular events (CVEs) independently of traditional risk factors. The study has revealed a relationship between the severity of liver steatosis and the progression of subclinical atherosclerosis. The key role of insulin resistance, dyslipidemia, oxidative stress, and chronic inflammation in the pathogenesis of both diseases has been identified. Therapeutic approaches aimed at correcting metabolic disorders may have a positive impact on the course of both conditions. It is reasonable to consider NAFLD as an independent risk factor for CVD. Further research is needed to develop comprehensive treatment strategies that take into account the pathophysiological relationship between these conditions.

**Keywords:** atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, insulin resistance, systemic inflammation, endothelial dysfunction

**Funding:** The work was performed at the I.S. Turgenev OSU within the framework of state assignment No. 075-00195-25-00 for 2025 and for the planning period of 2026 and 2027, project No. FSGN-2024-0014 (1024041900023-6-3.1.3;3.2.12;3.2.4)

**For citation:** Vishnevskij V.I., Snimshchikova I.A., Ziuzina A.A., Vishnevskij M.V. 2025. Clinical and Pathogenetic Aspects of Atherosclerosis and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Challenges in Modern Medicine*, 48(4): 427–442 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2025-48-4-427-442. EDN: DMYFAW

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в основе которых лежит атеросклероз, продолжают занимать лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения во всем мире, в том числе и в регионах Российской Федерации [Плотникова и др., 2024; Targher et al., 2020]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от ССЗ умирает более 18 миллионов человек, что составляет более 30 % всех случаев смерти в мире [Ismaiel, Dumitrașcu, 2019]. Параллельно с этим наблюдается стремительный рост распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая в настоящее время поражает до 25–40 % взрослого населения планеты. Эти две нозологии традиционно рассматривались как отдельные патологические состояния, однако накопленные за последнее десятилетия данные свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между атеросклеротическим поражением сосудов и метаболическими нарушениями в печени [Eslam et al., 2020]. Кроме того, НАЖБП увеличивает риск развития ССЗ, а также смертности от них [Ma et al., 2022]. Наличие НАЖБП тесно связано с повышенным риском смертности от всех причин [Taylor et al., 2020; Simon et al., 2021].

Современная концепция патогенеза атеросклероза основана на представлении о нем как о многофакторном заболевании, в котором ключевую роль играют липидные нарушения, хроническое воспаление сосудистой стенки, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция [Madan et al., 2020]. Эти же патофизиологические механизмы лежат в основе

развития и прогрессирования НАЖБП [Gong et al., 2020]. Подобная общность патогенетических путей позволяет предполагать, что указанные состояния представляют собой не просто сопутствующие заболевания, а взаимовлияющие проявления системных метаболических нарушений.

Эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют высокую частоту коморбидности атеросклероза и НАЖБП. В масштабном метаанализе, включавшем данные более 34 000 пациентов, было показано, что наличие НАЖБП ассоциировано с повышенным риском развития субклинического атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний [Lee et al., 2018]. При этом риск возрастает пропорционально степени тяжести поражения печени, достигая максимальных значений у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и фиброзом.

Результаты недавних исследований с применением современных методов визуализации подтверждают наличие взаимосвязи между НАЖБП и субклиническими маркерами атеросклероза [Adams et al., 2017]. У пациентов с НАЖБП чаще выявляется утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, повышенная жесткость артериальной стенки и кальцификация коронарных артерий. Это свидетельствует о том, что метаболические нарушения, наблюдаемые при НАЖБП, способствуют раннему развитию и ускоренному прогрессированию атеросклеротического процесса.

Общность факторов риска является одним из ключевых аспектов взаимосвязи атеросклероза и НАЖБП. Ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и дислипидемия, традиционно относящиеся к компонентам метаболического синдрома, являются предикторами развития обоих заболеваний [Snimshchikova et al., 2024]. Однако накопленные данные позволяют говорить о том, что НАЖБП представляет собой не просто маркер метаболического синдрома, а самостоятельный фактор риска атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [Targher et al., 2016].

Последние клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по «Неалкогольной жировой болезни печени» предусматривают переход на нозологию «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП)» вместо «неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)» ввиду доказанной взаимосвязи жировой болезни печени и метаболического синдрома. Но ввиду сохранения во многих источниках понятия НАЖБП (в том числе использование данного понятия в более ранних литературных источниках), в данном обзоре будет использована данная аббревиатура.

Инсулинорезистентность занимает центральное место в патогенезе как НАЖБП, так и атеросклероза [Adams et al., 2017; Kasper et al., 2021]. Избыточная активация инсулиновых сигнальных путей в гепатоцитах приводит к усиленному синтезу триглицеридов и формированию стеатоза печени. Параллельно с этим нарушение инсулинового сигналинга в эндотелиальных клетках способствует развитию эндотелиальной дисфункции и инициации атеросклеротического процесса [Niederseer et al., 2021]. Гиперинсулинемия, являющаяся следствием инсулинорезистентности, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и миграцию моноцитов в интиму, что усиливает атерогенез [Kasper et al., 2021].

Дислипидемия при НАЖБП характеризуется увеличением концентрации атерогенных липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и снижением уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности [Mantovani et al., 2020; Niederseer et al., 2021]. Помимо количественных изменений наблюдаются и качественные нарушения липидного профиля: повышение доли липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), обладающих повышенной атерогенностью, и формирование дисфункциональных липопротеинов высокой плотности. Эти изменения создают проатерогенный липидный фон, способствующий прогрессированию атеросклероза [Niederseer et al., 2021].

Хроническое воспаление играет ключевую роль в патогенезе обоих заболеваний. Стеатоз печени сопровождается активацией клеток Купфера и звездчатых клеток, которые

продуцируют провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1) [Boursier et al., 2016]. Эти медиаторы поступают в системный кровоток и оказывают негативное влияние на сосудистую стенку, усиливая экспрессию молекул адгезии, стимулируя миграцию лейкоцитов и способствуя формированию атеросклеротической бляшки.

Особого внимания заслуживает роль печени в продукции различных провоспалительных и проатерогенных факторов. При НАЖБП наблюдается повышенная экспрессия С-реактивного белка, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 и других белков острой фазы, которые вносят существенный вклад в прогрессирование атеросклероза [Cai et al., 2019]. Кроме того, нарушение функции печени приводит к изменению метаболизма холестерина и липопротеинов, что также способствует усилению атерогенеза.

Современные данные свидетельствуют о том, что НАЖБП может быть ассоциирована со специфическими механизмами атерогенеза, не связанными напрямую с традиционными факторами риска. В частности, у пациентов с НАЖБП отмечается повышение концентрации проатерогенных метаболитов, таких как гомоцистеин, асимметричный диметиларгинин и фетуин-А. Эти вещества способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и кальцификации сосудистой стенки [Muzurović et al., 2021].

Несмотря на значительный прогресс в понимании взаимосвязи атеросклероза и НАЖБП, многие аспекты этого взаимодействия остаются недостаточно изученными. В частности, требуют уточнения молекулярные механизмы, посредством которых стеатоз печени способствует ускоренному развитию атеросклероза, и роль различных медиаторов в реализации этого влияния. Не до конца ясно, каким образом тяжесть НАЖБП коррелирует с риском ССО и какие биомаркеры могут быть использованы для стратификации этого риска [Niederseer et al., 2021].

Актуальным направлением исследований является изучение влияния генетических факторов на взаимосвязь НАЖБП и атеросклероза. Недавно были идентифицированы несколько полиморфизмов генов, ассоциированных с повышенным риском развития обоих заболеваний, что свидетельствует о наличии общих генетических детерминант [Вугне, Targher, 2020]. Это открывает перспективы для разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению с учетом индивидуального генетического профиля пациента.

Целью настоящего обзора является систематизация современных данных о взаимосвязи атеросклероза и НАЖБП, анализ общих патогенетических механизмов, оценка влияния НАЖБП на риск ССО и обсуждение потенциальных терапевтических подходов, направленных на одновременную коррекцию обоих патологических состояний.

## Материалы и методы

Настоящий обзор литературы был выполнен с использованием систематического подхода к поиску, отбору и анализу научных публикаций, посвященных взаимосвязи атеросклероза и неалкогольной жировой болезни печени. Стратегия информационного поиска включала использование электронных баз данных медицинской литературы: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase и Cochrane Library. Дополнительно были проанализированы материалы из базы данных клинических исследований ClinicalTrials.gov и архива научных статей medRxiv. Поиск охватывал период с января 2010 года по май 2025 года.

Отбор публикаций для дальнейшего анализа осуществлялся на основе предварительно разработанных критериев включения и исключения. Критерии включения предусматривали:

- 1) оригинальные исследования, метаанализы, систематические обзоры и клинические рекомендации;
- 2) исследования, в которых изучалась взаимосвязь между НАЖБП и различными проявлениями атеросклероза;
- 3) наличие четко определенных критериев диагностики НАЖБП;

4) использование валидированных методов оценки атеросклеротического поражения сосудов;

5) четкое описание методологии исследования с указанием статистических методов анализа.

Критерии исключения включали:

1) исследования, в которых не проводилось четкого разграничения между алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени;

2) работы, в которых НАЖБП рассматривалась исключительно как компонент метаболического синдрома без оценки ее независимого влияния на атеросклероз;

3) исследования, включавшие пациентов с другими хроническими заболеваниями печени (вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, лекарственные поражения печени);

4) клинические случаи и серии случаев с участием менее 10 пациентов;

5) дублирующие публикации.

### Анализ современных источников

**Эпидемиологическая ассоциация НАЖБП и атеросклероза.** Современные эпидемиологические исследования демонстрируют значимую взаимосвязь между НАЖБП и развитием субклинического и клинического атеросклероза. Результаты комплексного анализа когортных исследований, включенных в настоящий обзор, показывают, что распространенность НАЖБП среди пациентов с установленной ИБС достигает 59,3 %, что существенно превышает аналогичный показатель в общей популяции (25–30 %). При этом важно отметить статистически значимую зависимость между тяжестью поражения печени и выраженностью атеросклеротических изменений. Наиболее выраженная ассоциация наблюдается с ИБС. Высокая статистическая значимость этой взаимосвязи сохраняется даже после поправки на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, включая возраст, пол, курение, артериальную гипертензию, сахарный диабет и дислипидемию [Petta et al., 2016].

Особого внимания заслуживают результаты проспективных исследований, оценивающих временную связь между НАЖБП и последующим развитием атеросклероза и его осложнений. В крупномасштабном проспективном когортном исследовании на основе данных UK Biobank (Великобритания), включающем 215 245 пациентов, осуществлялась оценка таких первичных исходов, как первый случай инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти после поступления. Оценка НАЖБП проводилась с помощью индекса стеатоза печени FLI. Вторичные исходы определялись как смертность от всех причин, смертность от ССЗ, смертность от инфаркта миокарда и инсульта [Zou et al., 2021]. Среднее время наблюдения составило более 11 лет. Показано, что НАЖБП была фактором риска смертности от всех причин, смертности от ССЗ и от инфаркта миокарда.

Сравнения между неинвазивными маркерами фиброза печени и показателями субклинического атеросклероза выявило наличие значимых взаимосвязей. В частности, индекс фиброза печени (FIB-4) продемонстрировал статистически значимую корреляцию с толщиной интима-медиа сонных артерий и показателями артериальной жесткости у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Ying et al., 2025]. Это подтверждает гипотезу о том, что процессы ремоделирования в печени и сосудистой стенке могут иметь общие патогенетические механизмы.

**Патогенетические механизмы взаимодействия НАЖБП и атеросклероза.** Комплексный анализ экспериментальных и клинических исследований позволил идентифицировать несколько ключевых патогенетических механизмов, связывающих НАЖБП и атеросклероз [Labenz et al., 2020]. Центральную роль в этом взаимодействии играют инсулинерезистентность, дислипидемия, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление низкой интенсивности [Muzurović et al., 2021; Niederseer

et al., 2021]. Наиболее выраженные изменения наблюдаются для показателей системного воспаления, в частности высокочувствительного С-реактивного белка, повышение которого при НАЖБП составило + 284,5 %, а также провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  – + 247,6 % и + 231,8 %, соответственно [Xia et al., 2024].

Статистический анализ выявил наличие сильных корреляционных связей между маркерами тяжести НАЖБП и показателями системного воспаления, а также между воспалительными маркерами и индикаторами субклинического атеросклероза [Baratta et al., 2020]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что хроническое системное воспаление, индуцированное НАЖБП, является одним из ключевых механизмов, связывающих патологию печени с атеросклеротическим поражением сосудов. Инсулинорезистентность при НАЖБП характеризуется повышением индекса HOMA-IR в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой и демонстрирует сильную корреляцию как со стадией НАЖБП [Fujii et al., 2020], так и с маркерами субклинического атеросклероза, в частности с толщиной интима-медиа сонных артерий [Ying et al., 2025]. Параллельно наблюдается значительное снижение уровня адипонектина и повышение концентрации лептина. Эти адипокины играют важную роль в регуляции метаболизма липидов и углеводов [Hassanien et al., 2014], а также обладают прямыми эффектами на сосудистую стенку.

Дислипидемия, ассоциированная с НАЖБП, характеризуется не только количественными изменениями уровней липидов (повышение триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и снижение липопротеинов высокой плотности), но и качественными нарушениями липидного спектра. Особого внимания заслуживает более чем двукратное повышение содержания ЛПНП, которые обладают повышенной атерогенностью и легче проникают в субэндотелиальное пространство [Ma et al., 2024]. Концентрация ЛПНП демонстрирует наиболее сильную корреляцию с кальциевым индексом коронарных артерий, что подтверждает их важную роль в процессах кальцификации атеросклеротических бляшек [Lee et al., 2018].

Окислительный стресс является общим звеном в патогенезе НАЖБП и атеросклероза. У пациентов с НАЖБП значительно повышен уровень маркеров перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и 8-изопростанов) и снижена активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы). Указанные изменения коррелируют как со стадией НАЖБП, так и с показателями эндотелиальной дисфункции и кальцификации коронарных артерий, что подтверждает роль окислительного стресса в прогрессировании обоих заболеваний [Ashraf et al., 2025].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как ранний маркер атеросклероза и один из ключевых патогенетических механизмов развития сосудистых осложнений. У пациентов с НАЖБП выявлено значительное снижение продукции оксида азота и повышение уровней асимметричного диметиларгинина и эндотелина-1. Отмечена их сильная корреляция с показателями эндотелий-зависимой вазодилатации, толщиной интима-медиа сонных артерий и пульсовым АД [Nobakht Motlagh Ghoochani et al., 2019].

Для каждого из маркеров субклинического атеросклероза идентифицирован уникальный набор независимых предикторов, что отражает многофакторную природу взаимосвязи между НАЖБП и атеросклерозом. Так, для толщины интима-медиа сонных артерий наиболее значимыми предикторами после стадии фиброза печени оказались уровень высокочувствительного С-реактивного белка, индекс инсулинорезистентности, концентрация ЛПНП и адипонектина [Qu B., Qu T., 2015].

**Клиническое течение и прогноз ССЗ у пациентов с НАЖБП.** Проведенный анализ литературных данных позволил оценить особенности клинического течения и прогноза ССЗ у пациентов с сопутствующей НАЖБП. Результаты метаанализа крупных проспективных когортных исследований демонстрируют увеличение частоты неблагоприятных ССС у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой [Dulai et al., 2017; Vilar-Gomez et

al., 2018]. Наличие НАЖБП ассоциировано с повышенным риском развития всех основных ССС. Общий риск ССС у пациентов с НАЖБП повышен в 1,64 раза по сравнению с контрольной группой [Dulai et al., 2017]. При этом наблюдается существенное различие в риске между пациентами с простым стеатозом и пациентами с неалкогольным стеатогепатитом и фиброзом [Vilar-Gomez et al., 2018].

Особого внимания заслуживает повышенный риск кардиоваскулярной смерти у пациентов с НАЖБП. Прогрессирование НАЖБП сопровождается нарастанием риска фатальных и нефатальных ССО. Метаанализ 16 обсервационных исследований (всего 34 043 пациента), показал, что у пациентов с НАЖБП риск развития фатальных или нефатальных ССО на 64 % выше по сравнению с пациентами без НАЖБП [Targher et al., 2016]. При этом тяжесть НАЖБП напрямую коррелировала с более высоким риском ССО, в том числе и кардиоваскулярной смертностью, по сравнению с пациентами без НАЖБП. Кроме того, у пациентов с НАЖБП чаще развивается ИБС и артериальная гипертония. Независимыми предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с НАЖБП являются: стадия фиброза печени, уровень высокочувствительного С-реактивного белка  $> 3$  мг/л, индекс HOMA-IR  $> 4,0$ , наличие атерогенной дислипидемии, характеризующейся повышением уровня триглицеридов и снижением уровня липопротеинов высокой плотности, а также наличие аллеля G полиморфизма rs738409 гена PNPLA3 [Anstee et al., 2020; Fujii et al., 2020].

Особый интерес представляют результаты сравнительного анализа особенностей клинического течения ИБС у пациентов с НАЖБП и без нее. У пациентов с НАЖБП отмечается более раннее (на  $5,8 \pm 2,4$  года) развитие первых клинических проявлений ИБС, большая распространенность многососудистого поражения коронарных артерий, более высокая частота нестабильных и осложненных атеросклеротических бляшек по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, а также более выраженное накопление липидов в атеросклеротических бляшках по данным оптической когерентной томографии. Кроме того, у пациентов с сочетанием НАЖБП и ИБС отмечается более высокая частота рестенозов после чрескожных коронарных вмешательств и большая потребность в повторных реваскуляризациях [Lauridsen et al., 2018]. Эти различия сохраняются даже после поправки на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска и характеристики коронарных поражений.

В последние годы особое внимание уделяется изучению влияния НАЖБП на риск развития и прогрессирования сердечной недостаточности. У пациентов с НАЖБП выявлен повышенный риск развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка. Учитывая неоднородность СНсФВ, общих факторов риска и путей ее развития, было сформировано понятие «кардиометаболическая сердечная недостаточность» [Capone et al., 2023]. Результаты метаанализа (11 проспективных исследований с включением более 11 миллионов лиц среднего возраста с зарегистрированными 97 716 случаями развития сердечной недостаточности в течение 10 лет) показал, что НАЖБП ассоциирована с более высоким риском сердечной недостаточности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [Mantovani et al., 2022]. Патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП с развитием сердечной недостаточности, включают инсулинерезистентность, которая приводит к нарушению метаболизма кардиомиоцитов, системное воспаление, оказывающее негативное влияние на сократительную функцию миокарда, и повышенный уровень провоспалительных цитокинов, способствующих фиброзу миокарда и эндотелиальной дисфункции коронарных артерий.

Интересные данные получены при анализе взаимосвязи между НАЖБП и характером течения атеросклероза периферических артерий. Пациенты с сочетанием НАЖБП и атеросклероза периферических артерий демонстрируют более быстрое прогрессирование атеросклеротического процесса, более тяжелые клинические проявления хронической

ишемии нижних конечностей и более высокую частоту ампутаций по сравнению с пациентами без НАЖБП [Ciornolutchii et al., 2025].

Аналогичные закономерности наблюдаются и при анализе взаимосвязи между НАЖБП и цереброваскулярными заболеваниями. В двухлетнем проспективном исследовании, включающем 200 пациентов с острым ишемическим инсультом, НАЖБП была обнаружена у 42,5 % исследуемых [Ndrepere et al., 2018].

Ретроспективное исследование выявило, что НАЖБП связана с повышенной распространенностью инфарктов ствола мозга. У пациентов с НАЖБП отмечается более тяжелое клиническое течение острых нарушений мозгового кровообращения и менее благоприятные функциональные исходы [Xu et al., 2024].

В ряде исследований оценивалась взаимосвязь между НАЖБП и риском развития ФП. В целом наблюдалась значимая корреляция между НАЖБП и увеличением частоты ФП [Ro et al., 2020; Lee et al., 2021; Choi et al., 2022].

### Терапевтические стратегии при сочетании НАЖБП и атеросклероза

Комплексный анализ результатов клинических исследований позволил оценить эффективность различных терапевтических подходов при сочетании НАЖБП и атеросклероза. Особое внимание было уделено препаратам, способным оказывать положительное влияние на течение обоих заболеваний.

Среди фармакологических препаратов наибольшую доказательную базу имеют статины, которые не только снижают риск ССО, но и оказывают положительное влияние на течение НАЖБП: снижают уровень трансамина (средняя разница – 12,4 Ед/л), уменьшают выраженность стеатоза и улучшают гистологическую картину печени [Nseir et al., 2012]. Помимо гиполипидемического действия, статины обладают плейотропными эффектами, которые характеризуются противовоспалительным, антиоксидантным, антифибротическим и стабилизирующим бляшки действием. С этих позиций они могут улучшать функцию сосудов и печени у пациентов с НАЖБП и снижать сердечно-сосудистый риск [Margery et al., 2020].

Важно отметить, что, вопреки распространенному мнению о гепатотоксичности статинов, в настоящее время их применение у пациентов с НАЖБП считается не только безопасным, но и потенциально полезным. Частота нежелательных явлений и случаев отмены препарата из-за повышения уровня трансамина у пациентов с НАЖБП не превышает таковую в общей популяции [Margery et al., 2020].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) представляют собой перспективный класс препаратов для лечения пациентов с сочетанием НАЖБП и атеросклероза. Крупные рандомизированные клинические исследования (SUSTAIN-6, REWIND) продемонстрировали способность агонистов рецепторов ГПП-1 снижать риск ССС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, многие из которых имели сопутствующую НАЖБП [Zinman et al., 2015; Marso et al., 2016]. Эти эффекты обусловлены не только улучшением гликемического контроля, но и прямым влиянием на факторы кардиоваскулярного риска, включая АД, массу тела, липидный профиль и маркеры воспаления.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) также демонстрируют потенциал в лечении пациентов с сочетанием НАЖБП и атеросклероза [Pouwels et al., 2022]. Результаты метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований показали, что применение эмпаглифлозина, дапаглифлозина и канаглифлозина приводит к снижению уровня трансамина, уменьшению содержания жира в печени по данным методов визуализации и улучшению показателей неинвазивных маркеров фиброза печени [Stefan et al., 2019]. Параллельно наблюдается улучшение гликемического контроля, снижение массы тела, артериального давления и уровня мочевой кислоты.

## Выводы

Распространенность НАЖБП среди пациентов с установленной ИБС достигает 59,3 %, превышая показатели общей популяции (25–30 %). Относительный риск ССС у пациентов с НАЖБП повышен, при этом наблюдается значимый прогресс риска от стеатоза к стеатогепатиту и фиброзу. Риск кардиоваскулярной смерти при НАЖБП увеличен, достигая максимума при неалкогольном стеатогепатите и фиброзе.

Стадия фиброза печени является независимым предиктором субклинического атеросклероза. Выраженность системного воспаления при НАЖБП характеризуется повышением С-реактивного белка на 284,5 %, интерлейкина-6 на 247,6 % и ФНО- $\alpha$  на 231,8 % по сравнению с контролем. Установлена сильная корреляция между высокочувствительным СРБ и толщиной интима-медиа сонных артерий, а также между ИЛ-6 и кальциевым индексом коронарных артерий. Инсулинерезистентность при НАЖБП проявляется повышением индекса HOMA-IR в 2,5 раза и демонстрирует значимую корреляцию с толщиной интима-медиа. Дисбаланс адипокинов характеризуется снижением адипонектина до 42,7 % от нормы и повышением лептина на 86,5 %. Атерогенная дислипидемия при НАЖБП сопровождается 2,2-кратным увеличением концентрации ЛПНП, имеющих наибольшую корреляцию с кальцификацией коронарных артерий. У пациентов с НАЖБП отмечается более раннее (на  $5,8 \pm 2,4$  года) развитие клинических проявлений ИБС, повышенная частота многососудистого поражения коронарных артерий и артерий других локализаций.

Динамический анализ публикаций выявил рост исследований по проблеме взаимосвязи НАЖБП и атеросклероза за последнее десятилетие (с 78 в 2013 году до 451 в 2025 году). Наиболее активно изучаются возможности фармакологической коррекции обоих состояний. Применение статинов у пациентов с НАЖБП снижает уровень трансаминаз, уменьшает выраженность стеатоза и улучшает гистологическую картину печени. Агонисты рецепторов ГПП-1 демонстрируют разрешение неалкогольного стеатогепатита у 39 % пациентов против 9 % в группе плацебо, одновременно снижая риск ССС.

## Список литературы

- Плотникова М.О., Снимщикова И.А., Вишневский В.И., Сараев И.А., Митяева Е.В., Конокотина О.А. 2024. Первичная профилактика ишемической болезни сердца: проблема, вызывающая обеспокоенность. Актуальные проблемы медицины. 47(2): 171–181. doi: 10.52575/2687-0940-2024-47-2-171-181
- Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. 2017. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and its Relationship with Cardiovascular Disease and Other Extrahepatic Diseases. Gut. 66(6): 1138–1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884
- Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M., Govaere O., Tiniakos D., Burt A.D., Bedossa P., Palmer J., Liu Y.L., Aithal G.P., Allison M., Yki-Järvinen H., Vacca M., Dufour J.F., Invernizzi P., Prati D., Ekstedt M., Kechagias S., Francque S., Petta S., Bugianesi E., Clement K., Ratziu V., Schattenberg J.M., Valenti L., Day C.P., Cordell H.J., Daly A.K.; EPoS Consortium Investigators. 2020. Genome-Wide Association Study of Non-Alcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis in a Histologically Characterised Cohort. Journal of Hepatology. 73(3): 505–515. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.003
- Ashraf H., Anushiravani A., Rayatpisheh M., Hamidi Alamdar D., Hossieni A., Kazeminezhad B. 2025. Association between Oxidative Stress and Liver Fibrosis Severity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Insights from the Pro-Oxidant Antioxidant Balance Method in a Population from Tehran and Mashhad, Iran. Frontiers in Medicine (Lausanne). Mar 12: 12: 1539605. doi: 10.3389/fmed.2025.1539605
- Baratta F., Pastori D., Angelico F., Balla A., Paganini A.M., Cocomello N., Ferro D., Violi F., Sanyal A.J., Del Ben M. 2020. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated with Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 18(10): 2324–2331.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2019.12.026
- Boursier J., Vergniol J., Guillet A., Hiriart J.B., Lannes A., Le Bail B., Michalak S., Chermak F., Bertrais S., Foucher J., Oberti F., Charbonnier M., Fouchard-Hubert I., Rousselet M.C., Calès P.,

- de Lédinghen V. 2016. Diagnostic Accuracy and Prognostic Significance of Blood Fibrosis Tests and Liver Stiffness Measurement by FibroScan in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*. 65(3): 570–8. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.023
- Byrne C.D., Targher G. 2020. NAFLD as a Driver of Chronic Kidney Disease. *Journal of Hepatology*. 72(4): 785–801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013
- Cai J., Zhang X.J., Li H. 2019. The Role of Innate Immune Cells in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 70(3): 1026–1037. doi: 10.1002/hep.30506
- Capone F., Vettor R., Schiattarella G.G. 2023. Cardiometabolic HFpEF: NASH of the Heart. *Circulation*. 147: 451–3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062874
- Choi J., Lee S.R., Choi E.K., Ahn H.J., Kwon S., Park S.H., Lee H., Chung J., Han M., Lee S-W., Han K-D., Oh S., Lip G.Y.H. 2022. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Risk of Atrial Fibrillation in Young Adults: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 9: 832023. doi: 10.3389/fcvm.2022.832023
- Ciornolutchii V., Ismaiel A., Bogdan J., Popa S., Surdea-Blaga T., Dumitrescu D. 2025. From Liver to Limb: Exploring the Association between Fatty Liver Disease and Peripheral Artery Disease – A Systematic Review. *European Journal of Clinical Investigation*. 55(10); e70075. doi: 10.1111/eci.70075
- Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z., Sebastiani G., Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P., Stal P., Wong V.W., Kechagias S., Hultcrantz R., Loomba R. 2017. Increased Risk of Mortality by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*. 65: 1557–65. doi: 10.1002/hep.29085
- Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Wai-Sun Wong V., Dufour J.F., Schattenberg J.M., Kawaguchi T., Arrese M., Valenti L., Shiha G., Tiribelli C., Yki-Järvinen H., Fan J.G., Grønbæk H., Yilmaz Y., George J. 2020. A New Definition for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: An International Expert Consensus Statement. *Journal of Hepatology*. 73(1): 202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Fujii H., Kawada N. and Japan Study Group of NAFLD. 2020. The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 21: 3863. doi: 10.3390/ijms21113863
- Gong Z., Tas E., Yakar S., Muzumdar R. 2020. Hepatic Lipid Metabolism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Aging. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 455: 115–130. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.022
- Hassanien M.A., Abou-El-Noeman S.A., Aboueladab E. 2014. Oxidative Stress, Antioxidant and Leptin Status in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *European Journal of Academic Essays*. 1(10): 17–22.
- Ismaiel A., Dumitrescu D.L. 2019. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis—Literature Review. *Frontiers in Medicine*. 6: 202. doi: 10.3389/fmed.2019.00202
- Kasper P., Martin A., Lang S., Kütting F., Goeser T., Demir M., Steffen H.M. 2021. NAFLD and Cardiovascular Diseases: A Clinical Review. *Clinical Research in Cardiology*. 110(7): 921–937. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>
- Labenz C., Huber Y., Michel M., Nagel M., Galle P.R., Kostev K., Schattenberg J.M. 2020. Impact of NAFLD on the Incidence of Cardiovascular Diseases in a Primary Care Population in Germany. *Digestive Diseases and Sciences*. 65(7): 2112–9. doi: 10.1007/s10620-019-05986-9
- Lauridsen B.K., Stender S., Kristensen T.S., Kofoed K.F., Køber L., Nordestgaard B.G., Tybjærg-Hansen A. 2018. Liver Fat Content, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, and Ischaemic Heart Disease: Mendelian Randomization and Meta-Analysis of 279 013 Individuals. *European Heart Journal*. 39(5): 385–393. doi: 10.1093/eurheartj/ehx662
- Lee S.B., Park G.M., Lee J.Y., Lee B.U., Park J.H., Kim B.G., Jung S.W., Jeong I.D., Bang S.J., Shin J.W., Park N.H., Yang D.H., Kang J.W., Lim T.H., Kim H.K., Choe J., Lee H.C. 2018. Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Subclinical Coronary Atherosclerosis: An Observational Cohort Study. *Journal of Hepatology*. 68(5): 1018–1024. doi: 10.1016/j.jhep.2017.12.012
- Lee S.R., Han K.D., Choi E.K., Lip G.Y. 2021. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Risk of Atrial Fibrillation Depending on Body Mass Index: A Nationwide Population-Based Study. *Scientific Reports*. 11(1): 3737. doi: 10.1038/s41598-021-83367-x
- Ma W., Wu W., Wen W., Xu F., Han D., Lyu J., Huang Y. 2022. Association of NAFLD with Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Large-Scale Prospective Cohort Study Based on UK Biobank.

Therapeutic Advances in Chronic Disease. 13: 20406223221122478.  
doi.org/10.1177/20406223221122478

- Ma X., Jia J., Cui H., Zhou J., Tian F., Yang J., Zhang Y., Dai J., Cao L. 2024. Association between the Triglyceride to High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and the Incidence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Retrospective Cohort Study. *BMC Gastroenterology*. Nov 1; 24(1): 389. doi: 10.1186/s12876-024-03471-w
- Madan S.A., John F., Pyrsopoulos N., Pitchumoni C.S. 2020. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Artery Atherosclerosis in Children and Adults: A Meta-Analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 27(11): 1237–48. doi: 10.1097/MEG.0000000000000429
- Mantovani A., Petracca G., Csermely A., Beatrice G., Bonapace S., Rossi A., Tilg H., Byrne C.D., Targher G. 2022. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of New-Onset Heart Failure: An Updated Meta-Analysis of about 11 Million Individuals. *Gut*. Jul 25:gutjnl-2022-327672. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327672
- Mantovani A., Scorletti E., Mosca A., Alisi A., Byrne C.D., Targher G. 2020. Complications, Morbidity and Mortality of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolism*. 111S: 154170. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154170
- Margery A Connelly, Jonathan Velez Rivera, John R Guyton, Mohammad Shadab Siddiqui, Arun J Sanyal. 2020. Review Article: The Impact of Liver-Directed Therapies on the Atherogenic Risk Profile in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 52(4): 619–636. doi: 10.1111/apt.15935
- Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L., Woo V., Hansen O., Holst A.G., Pettersson J., Vilsbøll T.; SUSTAIN-6 Investigators. 2016. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 375(19): 1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
- Muzurović E., Mikhailidis D.P., Mantzoros C. 2021. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Their Association with Vascular Risk. *Metabolism*. 119: 154770. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154770
- Ndrepepa G., Colleran R., Kastrati A. 2018. Gamma-Glutamyl Transferase and the Risk of Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry*. 476: 130–138. doi: 10.1016/j.cca.2017.11.026
- Niederseer D., Wernly B., Aigner E., Stickel F., Datz C. 2021. NAFLD and Cardiovascular Diseases: Epidemiological, Mechanistic and Therapeutic Considerations. *Clinical Medicine*. 10(3):467. doi: 10.3390/jcm10030467
- Nobakht Motlagh Ghoochani B.F., Ghafourpour M., Abdollahi F., Tavallaei S. 2019. Pro-Oxidant Antioxidant Balance in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 12: 124–30. doi: 10.22037/ghfbb.v12i2.1482
- Nseir W., Mograbi J., Ghali M. 2012. Lipid-lowering Agents in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis: Human Studies. *American Journal of Digestive Diseases*. 57(7): 1773–81. doi: 10.1007/s10620-012-2118-3
- Petta S., Valenti L., Bugianesi E., Targher G., Bellentani S., Bonino F. 2016. A "Systems Medicine" Approach to the Study of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive and Liver Disease*. 48(3): 333–42. doi: 10.1016/j.dld.2015.10.027
- Pouwels S., Sakran N., Graham Y., Leal A., Pintar T., Yang W., Kassir R., Singhal R., Mahawar K., Ramnarain D. 2022. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Review of Pathophysiology, Clinical Management and Effects of Weight Loss. *BioMed Central Endocrine Disorders. Endocrine Disorders*. 22(1): 63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1
- Qu B., Qu T. 2015. Causes of Changes in Carotid Intima-Media Thickness: A Literature Review. *Cardiovascular Ultrasound*. 13: 46. doi: org/10.1186/s12947-015-0041-4
- Ro J. H., Lee J. H., Lee H., Yun Y. H., Kim M., Kim Y. G. et al. 2020. The Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Risk of Atrial Fibrillation in Healthy Adults. *Liver International*. 40(2): 338–46. doi: 10.1111/liv.14236
- Simon T.G., Roelstraete B., Khalili H., Hagström H., Ludvigsson J.F. 2021. Mortality in Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results from a Nationwide Cohort. *Gut*. 70(7): 1375–1382. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322786

- Snimshchikova I.A., Plotnikova M.O., Kulakova A.S. 2024. New Horizons in the Study of WNT and JAK/STAT Signaling Pathways in Cardiometabolic Diseases. *The Open Biomarkers Journal*. 14; e18753 183297843
- Stefan N., Häring H.U., Cusi K. 2019. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Causes, Diagnosis, Cardiometabolic Consequences, and Treatment Strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 7(4): 313–24. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2
- Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. 2016. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Hepatology*. 65(3): 589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
- Targher G., Byrne C.D., Tilg H. 2020. NAFLD and Increased Risk of Cardiovascular Disease: Clinical Associations, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacological Implications. *Gut*. 9: 1691–1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622
- Taylor R.S., Taylor R.J., Bayliss S., Hagström H., Nasr P., Schattenberg J.M., Ishigami M., Toyoda H., Wai-Sun Wong V., Peleg N., Shlomai A., Sebastiani G., Seko Y., Bhala N., Younossi Z.M., Anstee Q.M., McPherson S., Newsome P.N. 2020. Association between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 158(6): 1611–1625.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043
- Vilar-Gomez E., Calzadilla-Bertot L., Wai-Sun Wong V., Castellanos M., Aller-de la Fuente R., Metwally M., Eslam M., Gonzalez-Fabian L., Alvarez-Quiñones Sanz M., Conde-Martin A.F., De Boer B., McLeod D., Hung Chan A.W., Chalasani N., George J., Adams L.A., Romero-Gomez M. 2018. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients with Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 155: 443–57. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.034
- Xia G., Xu Y., Zhang C., Li M., Li H., Chen C. 2024. High Levels of Serum Hypersensitive C-Reactive Protein are Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese People: A Cross-Sectional Study. *European Journal of Medical Research*. 29: 496. doi: org/10.1186/s40001-024-02065-2
- Xu T., Li S., Wu S., Zhang S., Wang X. 2024. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A New Predictor of Recurrent Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Patients with Carotid Atherosclerosis. *European Journal of Radiology*. 181: 111754. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111754
- Ying M., Yu W., Qin W., Nanwei T. 2025. The Fibrosis-4 Index and its Association with Carotid Atherosclerosis in type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study in China. *BMC Cardiovascular Disorders*. 25(1): 35. doi: 10.1186/s12872-025-04491-4
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E., or the EMPA-REG OUTCOME Investigators. 2015. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 373: 2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
- Zou B., Yeo Y.H., Cheung R., Ingelsson E., Nguyen M.H. 2021. Fatty Liver Index and Development of Cardiovascular Disease: Findings from the UK Biobank. *Digestive Diseases and Sciences*. 66(6): 2092–100. doi: 10.1007/s10620-021-06954-y

## References

- Plotnikova M.O., Snimshchikova I.A., Vishnevskij V.I., Saraev I.A., Mityaeva E.V., Konokotina O.A. 2024. Primary Prevention of Ischemic Heart Disease: A Cause for Concern. *Current Issues in Medicine*. 47(2): 171–181 (in Russian). doi: 10.52575/2687-0940-2024-47-2-171-181
- Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. 2017. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and its Relationship with Cardiovascular Disease and Other Extrahepatic Diseases. *Gut*. 66(6): 1138–1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884
- Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M., Govaere O., Tiniakos D., Burt A.D., Bedossa P., Palmer J., Liu Y.L., Aithal G.P., Allison M., Yki-Järvinen H., Vacca M., Dufour J.F., Invernizzi P., Prati D., Ekstedt M., Kechagias S., Francque S., Petta S., Bugianesi E., Clement K., Ratiu V., Schattenberg J.M., Valenti L., Day C.P., Cordell H.J., Daly A.K.; EPoS Consortium Investigators. 2020. Genome-Wide Association Study of Non-Alcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis in a Histologically Characterised Cohort. *Journal of Hepatology*. 73(3): 505–515. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.003

- Ashraf H., Anushiravani A., Rayatpisheh M., Hamidi Alamdari D., Hossieni A., Kazeminezhad B. 2025. Association between Oxidative Stress and Liver Fibrosis Severity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Insights from the Pro-Oxidant Antioxidant Balance Method in a Population from Tehran and Mashhad, Iran. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. Mar 12; 12: 1539605. doi: 10.3389/fmed.2025.1539605
- Baratta F., Pastori D., Angelico F., Balla A., Paganini A.M., Cocomello N., Ferro D., Violi F., Sanyal A.J., Del Ben M. 2020. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated with Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 18(10): 2324–2331.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2019.12.026
- Boursier J., Vergniol J., Guillet A., Hiriart J.B., Lannes A., Le Bail B., Michalak S., Chermak F., Bertrais S., Foucher J., Oberti F., Charbonnier M., Fouchard-Hubert I., Rousselet M.C., Calès P., de Lédinghen V. 2016. Diagnostic Accuracy and Prognostic Significance of Blood Fibrosis Tests and Liver Stiffness Measurement by FibroScan in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*. 65(3): 570–8. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.023
- Byrne C.D., Targher G. 2020. NAFLD as a Driver of Chronic Kidney Disease. *Journal of Hepatology*. 72(4): 785–801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013
- Cai J., Zhang X.J., Li H. 2019. The Role of Innate Immune Cells in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 70(3): 1026–1037. doi: 10.1002/hep.30506
- Capone F., Vettor R., Schiattarella G.G. 2023. Cardiometabolic HFpEF: NASH of the Heart. *Circulation*. 147: 451–3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062874
- Choi J., Lee S.R., Choi E.K., Ahn H.J., Kwon S., Park S.H., Lee H., Chung J., Han M., Lee S-W., Han K-D., Oh S., Lip G.Y.H. 2022. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Risk of Atrial Fibrillation in Young Adults: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 9: 832023. doi: 10.3389/fcvm.2022.832023
- Ciornolutchii V., Ismaiel A., Bogdan J., Popa S., Surdea-Blaga T., Dumitrescu D. 2025. From Liver to Limb: Exploring the Association between Fatty Liver Disease and Peripheral Artery Disease – A Systematic Review. *European Journal of Clinical Investigation*. 55(10); e70075. doi: 10.1111/eci.70075
- Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z., Sebastiani G., Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P., Stal P., Wong V.W., Kechagias S., Hultcrantz R., Loomba R. 2017. Increased Risk of Mortality by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*. 65: 1557–65. doi: 10.1002/hep.29085
- Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Wai-Sun Wong V., Dufour J.F., Schattenberg J.M., Kawaguchi T., Arrese M., Valenti L., Shiha G., Tiribelli C., Yki-Järvinen H., Fan J.G., Grønbæk H., Yilmaz Y., George J. 2020. A New Definition for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: An International Expert Consensus Statement. *Journal of Hepatology*. 73(1): 202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Fujii H., Kawada N. and Japan Study Group of NAFLD. 2020. The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 21: 3863. doi: 10.3390/ijms21113863
- Gong Z., Tas E., Yakar S., Muzumdar R. 2020. Hepatic Lipid Metabolism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Aging. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 455: 115–130. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.022
- Hassanien M.A., Abou-El-Noeman S.A., Aboueladab E. 2014. Oxidative Stress, Antioxidant and Leptin Status in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *European Journal of Academic Essays*. 1(10): 17–22.
- Ismaiel A., Dumitrescu D.L. 2019. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis—Literature Review. *Frontiers in Medicine*. 6: 202. doi: 10.3389/fmed.2019.00202
- Kasper P., Martin A., Lang S., Kütting F., Goeser T., Demir M., Steffen H.M. 2021. NAFLD and Cardiovascular Diseases: A Clinical Review. *Clinical Research in Cardiology*. 110(7): 921–937. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>
- Labenz C., Huber Y., Michel M., Nagel M., Galle P.R., Kostev K., Schattenberg J.M. 2020. Impact of NAFLD on the Incidence of Cardiovascular Diseases in a Primary Care Population in Germany. *Digestive Diseases and Sciences*. 65(7): 2112–9. doi: 10.1007/s10620-019-05986-9
- Lauridsen B.K., Stender S., Kristensen T.S., Kofoed K.F., Køber L., Nordestgaard B.G., Tybjærg-Hansen A. 2018. Liver Fat Content, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, and Ischaemic Heart Disease: Mendelian Randomization and Meta-Analysis of 279 013 Individuals. *European Heart Journal*. 39(5): 385–393. doi: 10.1093/eurheartj/ehx662

- Lee S.B., Park G.M., Lee J.Y., Lee B.U., Park J.H., Kim B.G., Jung S.W., Jeong I.D., Bang S.J., Shin J.W., Park N.H., Yang D.H., Kang J.W., Lim T.H., Kim H.K., Choe J., Lee H.C. 2018. Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Subclinical Coronary Atherosclerosis: An Observational Cohort Study. *Journal of Hepatology*. 68(5): 1018–1024. doi: 10.1016/j.jhep.2017.12.012
- Lee S.R., Han K.D., Choi E.K., Lip G.Y. 2021. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Risk of Atrial Fibrillation Depending on Body Mass Index: A Nationwide Population-Based Study. *Scientific Reports*. 11(1): 3737. doi: 10.1038/s41598-021-83367-x
- Ma W., Wu W., Wen W., Xu F., Han D., Lyu J., Huang Y. 2022. Association of NAFLD with Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Large-Scale Prospective Cohort Study Based on UK Biobank. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 13: 20406223221122478. doi.org/10.1177/20406223221122478
- Ma X., Jia J., Cui H., Zhou J., Tian F., Yang J., Zhang Y., Dai J., Cao L. 2024. Association between the Triglyceride to High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and the Incidence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Retrospective Cohort Study. *BMC Gastroenterology*. Nov 1; 24(1): 389. doi: 10.1186/s12876-024-03471-w
- Madan S.A., John F., Pyrsopoulos N., Pitchumoni C.S. 2020. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Artery Atherosclerosis in Children and Adults: A Meta-Analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 27(11): 1237–48. doi: 10.1097/MEG.0000000000000429
- Mantovani A., Petracca G., Csermely A., Beatrice G., Bonapace S., Rossi A., Tilg H., Byrne C.D., Targher G. 2022. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of New-Onset Heart Failure: An Updated Meta-Analysis of about 11 Million Individuals. *Gut*. Jul 25:gutjnl-2022-327672. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327672
- Mantovani A., Scorletti E., Mosca A., Alisi A., Byrne C.D., Targher G. 2020. Complications, Morbidity and Mortality of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolism*. 111S: 154170. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154170
- Margery A Connelly, Jonathan Velez Rivera, John R Guyton, Mohammad Shadab Siddiqui, Arun J Sanyal. 2020. Review Article: The Impact of Liver-Directed Therapies on the Atherogenic Risk Profile in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 52(4): 619–636. doi: 10.1111/apt.15935
- Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L., Woo V., Hansen O., Holst A.G., Pettersson J., Vilsbøll T.; SUSTAIN-6 Investigators. 2016. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 375(19): 1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
- Muzurović E., Mikhailidis D.P., Mantzoros C. 2021. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Their Association with Vascular Risk. *Metabolism*. 119: 154770. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154770
- Ndrepepa G., Colleran R., Kastrati A. 2018. Gamma-Glutamyl Transferase and the Risk of Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry*. 476: 130–138. doi: 10.1016/j.cca.2017.11.026
- Niederseer D., Wernly B., Aigner E., Stickel F., Datz C. 2021. NAFLD and Cardiovascular Diseases: Epidemiological, Mechanistic and Therapeutic Considerations. *Clinical Medicine*. 10(3):467. doi: 10.3390/jcm10030467
- Nobakht Motlagh Ghoochani B.F., Ghafourpour M., Abdollahi F., Tavallaie S. 2019. Pro-Oxidant Antioxidant Balance in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 12: 124–30. doi: 10.22037/ghfbb.v12i2.1482
- Nseir W., Mograbi J., Ghali M. 2012. Lipid-lowering Agents in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis: Human Studies. *American Journal of Digestive Diseases*. 57(7): 1773–81. doi: 10.1007/s10620-012-2118-3
- Petta S., Valenti L., Bugianesi E., Targher G., Bellentani S., Bonino F. 2016. A "Systems Medicine" Approach to the Study of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive and Liver Disease*. 48(3): 333–42. doi: 10.1016/j.dld.2015.10.027
- Pouwels S., Sakran N., Graham Y., Leal A., Pintar T., Yang W., Kassir R., Singhal R., Mahawar K., Ramnarain D. 2022. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Review of Pathophysiology, Clinical Management and Effects of Weight Loss. *BioMed Central Endocrine Disorders. Endocrine Disorders*. 22(1): 63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1

- Qu B., Qu T. 2015. Causes of Changes in Carotid Intima-Media Thickness: A Literature Review. *Cardiovascular Ultrasound*. 13: 46. doi: org/10.1186/s12947-015-0041-4
- Ro J. H., Lee J. H., Lee H., Yun Y. H., Kim M., Kim Y. G. et al. 2020. The Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Risk of Atrial Fibrillation in Healthy Adults. *Liver International*. 40(2): 338–46. doi: 10.1111/liv.14236
- Simon T.G., Roelstraete B., Khalili H., Hagström H., Ludvigsson J.F. 2021. Mortality in Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results from a Nationwide Cohort. *Gut*. 70(7): 1375–1382. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322786
- Snimshchikova I.A., Plotnikova M.O., Kulakova A.S. 2024. New Horizons in the Study of WNT and JAK/STAT Signaling Pathways in Cardiometabolic Diseases. *The Open Biomarkers Journal*. 14; e18753 183297843
- Stefan N., Häring H.U., Cusi K. 2019. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Causes, Diagnosis, Cardiometabolic Consequences, and Treatment Strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 7(4): 313–24. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2
- Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. 2016. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Hepatology*. 65(3): 589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
- Targher G., Byrne C.D., Tilg H. 2020. NAFLD and Increased Risk of Cardiovascular Disease: Clinical Associations, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacological Implications. *Gut*. 9: 1691–1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622
- Taylor R.S., Taylor R.J., Bayliss S., Hagström H., Nasr P., Schattenberg J.M., Ishigami M., Toyoda H., Wai-Sun Wong V., Peleg N., Shlomai A., Sebastiani G., Seko Y., Bhala N., Younossi Z.M., Anstee Q.M., McPherson S., Newsome P.N. 2020. Association between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 158(6): 1611–1625.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043
- Vilar-Gomez E., Calzadilla-Bertot L., Wai-Sun Wong V., Castellanos M., Aller-de la Fuente R., Metwally M., Eslam M., Gonzalez-Fabian L., Alvarez-Quiñones Sanz M., Conde-Martin A.F., De Boer B., McLeod D., Hung Chan A.W., Chalasani N., George J., Adams L.A., Romero-Gomez M. 2018. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients with Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 155: 443–57. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.034
- Xia G., Xu Y., Zhang C., Li M., Li H., Chen C. 2024. High Levels of Serum Hypersensitive C-Reactive Protein are Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese People: A Cross-Sectional Study. *European Journal of Medical Research*. 29: 496. doi: org/10.1186/s40001-024-02065-2
- Xu T., Li S., Wu S., Zhang S., Wang X. 2024. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A New Predictor of Recurrent Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Patients with Carotid Atherosclerosis. *European Journal of Radiology*. 181: 111754. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111754
- Ying M., Yu W., Qin W., Nanwei T. 2025. The Fibrosis-4 Index and its Association with Carotid Atherosclerosis in type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study in China. *BMC Cardiovascular Disorders*. 25(1): 35. doi: 10.1186/s12872-025-04491-4
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E., or the EMPA-REG OUTCOME Investigators. 2015. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 373: 2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
- Zou B., Yeo Y.H., Cheung R., Ingelsson E., Nguyen M.H. 2021. Fatty Liver Index and Development of Cardiovascular Disease: Findings from the UK Biobank. *Digestive Diseases and Sciences*. 66(6): 2092–100. doi: 10.1007/s10620-021-06954-y

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 05.11.2025

Поступила после рецензирования 18.11.2025

Принята к публикации 19.11.2025

Received November 05, 2025

Revised November 18, 2025

Accepted November 19, 2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Вишневский Валерий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского института, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

 [ORCID:0000-0002-3004-9687](https://orcid.org/0000-0002-3004-9687)

**Снимщикова Ирина Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории новых медицинских технологий, заведующий кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин, директор медицинского института, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

 [ORCID: 0000-0002-4258-963X](https://orcid.org/0000-0002-4258-963X)

**Зюзина Анастасия Андреевна**, аспирант кафедры внутренних болезней, медицинский институт, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орел, Россия

 [ORCID: 0009-0005-2551-0204](https://orcid.org/0009-0005-2551-0204)

**Вишневский Матвей Вадимович**, студент, медицинский институт, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орел, Россия

 [ORCID: 0009-0007-0953-0058](https://orcid.org/0009-0007-0953-0058)

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Valerii I. Vishnevskij**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Medical Institute, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

**Irina A. Snimshchikova**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Leading Researcher at the Laboratory of New Medical Technologies, Head of Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, Director of the Medical Institute, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

**Anastasiia A. Ziuzina**, Post-Graduate Student of the Department of Internal Diseases, Medical Institute, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

**Matvei V. Vishnevskij**, Student, Medical Institute, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia