

Опыт применения телмисартана, аторвастатина и урсодезоксихолевой кислоты у больных артериальной гипертонией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени

О.А. Ефремова¹, П.Е. Чернобай¹, Е.П. Погурельская²

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

² Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМНУ
Украина, 03680, г. Киев, ул. Народного Ополчения, 5

Резюме

В настоящее время проведен ряд исследований, подтверждающих наличие взаимосвязи между артериальной гипертонией (АГ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Доказано, что наличие АГ усиливает или провоцирует развитие НАЖБП. Нами проведено исследование эффективности назначения телмисартана в сочетании с аторвастатином и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) у пациентов с АГ в сочетании с НАЖБП. **Материал и методы.** В исследование включено 39 пациентов с диагнозом «АГ в сочетании с НАЖБП», которым проводили лечение комбинацией телмисартана, аторвастатина и УДХК в течение 12 недель. Группу сравнения составили 33 пациента с НАЖБП, которым проводилась базовая терапия НАЖБП без включения телмисартана и аторвастатина. Проанализировано влияние назначения данной комбинации на клиническое состояние пациентов с АГ в сочетании с НАЖБП, их гемодинамические показатели, липидный спектр крови, содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6), лептина, адипонектина и динамику эхокардиографических и ультрасонографических параметров. **Результаты и их обсуждение.** Применение комбинации телмисартана, аторвастатина и УДХК в течение 12 недель позволило достоверно снизить артериальное давление до целевых значений, улучшить показатели гемодинамики, уменьшить содержание атерогенных компонентов липидного спектра крови, а также сопровождалось снижением уровня ИЛ-6 и лептина, увеличением содержания адипонектина, что способствовало улучшению общего состояния больных, уменьшению выраженности клинико-функциональных проявлений НАЖБП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, сартаны, телмисартан, адипонектин, лептин, интерлейкин-6, аторвастатин, урсодезоксихолевая кислота.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ефремова О.А., e-mail: efremova.bgu@gmail.com

Для цитирования: Ефремова О.А., Чернобай П.Е., Погурельская Е.П. Опыт применения телмисартана, аторвастатина и урсодезоксихолевой кислоты у больных артериальной гипертонией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (5): 75–82. doi: 10.18699/SSMJ20210510

Experience of using telmisartan, atorvastatin and ursodeoxycholic acid in patients with arterial hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease

О.А. Efremova¹, P.E. Chernobay¹, E.P. Pogurelskaya²

¹ Belgorod State University
308015, Belgorod, Pobedy str., 85

² National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMSU
Ukraine, 03680, Kiev, Narodnogo Opolcheniya str., 5

Abstract

A number of studies have now been conducted confirming the relationship between arterial hypertension (AH) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). It has been proved that the presence of AH increases or provokes the development of NAFLD. A study of telmisartan effectiveness in combination with atorvastatin and ursodeoxycholic acid (UDCA) in patients with AH and NAFLD was carried out in this article. **Material and methods.** The study included 39 patients diagnosed with arterial hypertension in combination with NAFLD, who were treated with a combination of drugs: Telmisartan, Atorvastatin and UDCA for 12 weeks. The comparison group consisted of 33 patients with NAFLD who received basic NAFLD therapy without telmisartan and atorvastatin. The study analyzed the efficacy of the prescription of this combination on the clinical condition of patients with AH combined with NAFLD, their hemodynamic parameters, the levels of blood lipid spectrum, IL-6, leptin, adiponectin, and the dynamics of echocardiographic and ultrasonographic parameters. **Results and discussion.** It has been revealed, that application of telmisartan, atorvastatin and UZHK combination for 12 weeks significantly reduced BP levels to the target values, improved hemodynamic indexes, led to reduction of atherogenic components of blood lipid spectrum. And also prescription of this combination decreased IL-6 and leptin levels, increased adiponectin content, which contributed to improvement of the general state of patients, decrease in the severity of clinical and functional manifestations of NAFLD.

Key words: arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, sartans, telmisartan, adiponectin, leptin, interleukin-6, atorvastatin, ursodeoxycholic acid.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Efremova O.A., e-mail: Efremova.bgu@gmail.com

Citation: Efremova O.A., Chernobay P.E., Pogurelskaya E.P. Experience of using telmisartan, atorvastatin and ursodeoxycholic acid in patients with arterial hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (5): 75–82. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210510

Введение

Сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и артериальной гипертензии (АГ) – пожалуй, наиболее удачный пример коморбидности патологий. Это именно та клиническая ситуация, которая вызвана параллельным поражением различных органов и систем и обусловлена единым патологическим началом. Накопленный клинический опыт позволяет расценивать АГ как один из этиологических факторов метаболических нарушений во многих органах, в частности в печени [1–3]. Так, у пациентов с АГ более чем в 50 % случаев выявляют НАЖБП без других факторов риска развития этой патологии [4, 5]; 80 % случаев НАЖБП диагностируют в группе лиц с недостаточным ночным снижением артериального давления (АД) (суточный индекс <10 %), что ассоциируется с высоким уровнем инсулина и адипонектина [6, 7].

Современные американские и канадские рекомендации по лечению АГ предусматривают первоочередное назначение антигипертензивных средств – антагонистов рецепторов ангиотензина II (сартанов), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция длительного действия и др. Однако они не дают специфических рекомендаций по лечению АГ в сочетании с НАЖБП [3, 8].

Неоспоримым является тот факт, что в формировании процессов фиброгенеза ведущая роль принадлежит ангиотензину II. Возможным механизмом реализации этого эффекта полагают повышение производства профиброгенного цитокина трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$), который активирует звездчатые клетки. Ангиотензин II оказывает не только сосудосуживающее и про-тромбогенное действие, но и способен индуцировать окислительный стресс. Сегодня сартаны занимают лидирующее место при лечении больных АГ во многих странах мира. По данным исследований TRANSCEND и ONTARGET, сартаны увеличивают выработку оксида азота и способствуют улучшению эндотелиальной функции сосудов, увеличивают чувствительность тканей к инсулину, а некоторые из них стабилизируют концентрацию адипоцитокинов плазмы крови [9–14].

Телмисартан – один из наиболее известных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами [15–17]. Предыдущие исследования показали, что у больных с НАЖБП лечение сартанами приводило к уменьшению некровоспалительного ответа и уменьшению фиброза и стеатоза печени, а также к уменьшению диаметра висцеральной жировой ткани. Это позволило применять его для лечения больных с высоким и очень высоким риском развития сердечно-со-

судистых заболеваний с сопутствующей НАЖБП [18, 19]. Доказано, что он обладает способностью действовать как частичный агонист рецептора γ , активируемого пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ), сильнее, чем другие препараты из группы сартанов, и при длительном применении уменьшает индекс массы миокарда левого желудочка сердца [20]. В исследовании FANTASY терапия телмисартаном в течение 12 месяцев была связана со снижением уровня свободных жирных кислот в сыворотке и нормализацией содержания ферментов печени [21]. Тем не менее доказательная база использования телмисартана в комплексной терапии с аторвастатином и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) недостаточна, что подчеркивает актуальность данного исследования.

Целью исследования было оценить эффективность назначения телмисартана в сочетании с аторвастатином и УДХК на клиническое состояние пациентов с АГ в сочетании с НАЖБП, их гемодинамические показатели, липидный спектр крови, содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6), лептина, адипонектина и динамику эхокардиографических и ультрасонографических параметров.

Материал и методы

В исследование включено 39 пациентов с диагнозом «АГ с сопутствующей НАЖБП», находившихся на стационарном лечении в терапевтическом и гастроэнтерологическом отделениях ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода» (основная группа). После первичного обследования в составе комплексной терапии сочетанной патологии им было предложено лечение комбинацией препаратов: телмисартан – 20 мг/сут, аторвастатин – 20 мг/сут и УДХК – 10 мг/кг в сутки в течение 12 недель. 33 пациента с НАЖБП составили группу сравнения, которая была стандартизирована по возрасту и полу с основной группой. Им проводилась базовая терапия НАЖБП без включения телмисартана и аторвастатина. На этапе включения обязательным было наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. В работе с больными использовали стандартные клинические методы обследования и типичные лабораторно-инструментальные методы исследования с помощью автоматического биохимического анализатора AU680 (Beckman Coulter, США) и анализатора критических состояний i-STAT300 (Abbott, США) с соответствующими реактивами. Общий анализ крови и мочи, содержание глюкозы в крови, активность АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, концентрация общего билирубина, общего холесте-

рина (ОХ), липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, креатинина, мочевины, общего белка определялись фотокolorиметрически. Дислипидемией считали повышение уровня ЛПНП $>1,4$ ммоль/л согласно рекомендациям ESC/EAS [22].

Содержание ИЛ-6, лептина и адипонектина определяли иммуноферментным методом. ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест (^{13}C -МДТ) проводили на инфракрасном Фурье-спектрометре ФСМ 2211 (Россия), оценивая скорость метаболизма и содержание в выдыхаемом воздухе метаболита ^{13}C -метацетана. Ультрасонографию органов брюшной полости проводили на аппарате УЗИ Edan U2 (Россия), электрокардиографию – с помощью стандартных электрокардиографов (ЭКГ-300G, МИДАС-ЭКГТ, ЮКАРД-100 и CARDIOVIT AT-2), эхокардиографию (ЭхоКГ) в М- и В-режимах – стандартным способом с помощью ультрасонографического аппарата GE VIVID 7 Vantage (США). Применялся датчик мультисигнатурный 2,5-4 для кардиологических исследований.

Исследование проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Среди обследованных больных этой группы были 21 (53,8 %) женщина и 18 (46,15 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил $54,32 \pm 2,14$ года. Лиц в возрасте 45–59 лет было 28 (71,79 %), 60–74 лет – 11 (28,2 %) человек. У всех пациентов констатирована вторая степень АГ (на основании клинических рекомендаций Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020 г.). Большинство пациентов имели высокий риск АГ по оценке прогноза – 22 (56,4 %) человека, умеренный риск был у 17 (43,5 %) человек. Начало клинических проявлений АГ у больных данной группы было в пределах от 2 до 25 лет, средняя продолжительность заболевания составляла $8,14 \pm 1,19$ года. Диагноз НАЖБП ставился на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2016 г.) [23].

У пациентов была выявлена следующая сопутствующая патология в неактивной фазе: ИБС, стабильная стенокардия, I–II функциональный класс – у 28 (71,1 %) человек; болезни билиарной

Таблица 1. Частота клинических проявлений у пациентов с АГ, сочетанной с НАЖБП, до и после лечения комбинацией телмисартана, аторвастатина и УДХК**Table 1.** Frequency of clinical manifestations in patients with AH combined with NAFLD before and after treatment with a combination of telmisartan, atorvastatin and ursodeoxycholic acid

Клинический признак	До лечения (n = 39)		После лечения (n = 39)		p
	n	%	n	%	
Головная боль	39	100,0	12	30,7	< 0,01
Общая слабость	39	100,0	14	35,9	< 0,01
Быстрая утомляемость	35	89,7	11	28,2	< 0,01
Головокружение	34	87,2	11	28,2	< 0,01
Нарушение сна	31	79,5	8	20,5	< 0,01
Шум в ушах	31	79,5	3	7,6	< 0,01
Дискомфорт в области сердца	27	69,2	6	15,4	< 0,01
Мелькание «мушек» перед глазами	22	56,41	5	12,8	< 0,01
Головокружение	14	35,9	3	7,6	> 0,05
Носовые кровотечения	8	20,5	0	0	> 0,05
Сердцебиение	16	41,0	5	12,8	> 0,05
Одышка при физической нагрузке	6	15,38	0	0	> 0,05
Акцент II тона над аортой	25	64,1	25	64,1	> 0,05

системы (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит) – у 22 (56,4 %); хронический панкреатит – у 16 (41,0 %); мочекаменная болезнь – у 11 (28,2 %).

Полученные первичные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Оценивали среднее значение (M) и статистическую ошибку среднего (m). Достоверность изменений показателей в двух группах больных до и после лечения оценивали с использованием критериев Стьюдента и Манна – Уитни. Расхождения считали достоверными при $p < 0,05$. Для исследования взаимосвязи нормально распределенных количественных признаков использовали корреляционный анализ Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что включение в терапию больных АГ с сопутствующей НАЖБП комплекса препаратов не влияло на антропометрические показатели. После 12-недельной терапии комбинацией данных препаратов выявили положительную динамику АД и частоты сердечных сокращений: если до лечения систолическое АД составляло $168,90 \pm 1,84$ мм рт. ст., диастолическое – $110,03 \pm 0,65$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений – $85,99 \pm 0,58$ уд. за 1 мин, то после лечения показатели снизились соответственно на 19,0, 31,0 и 13,4 %

($p < 0,01$). Вероятно, уменьшение данных параметров и привело к улучшению общего состояния больных.

Через 12 недель лечения комбинацией телмисартана, аторвастатина и УДХК у пациентов наблюдали улучшение общего состояния, что проявлялось уменьшением частоты всех жалоб, особенно таких, как боль в затылке и лобной области, головокружение, дискомфорт в области сердца ($p < 0,01$) (табл. 1).

До лечения повышенная концентрация в сыворотке крови ОХ встречалась у 37 (94,8 %) больных, ЛПНП – у 27 (69,2 %), триглицеридов – у 14 (35,9 %), уровень ЛПВП был ниже нормы у 9 (23,1 %) больных. Назначение телмисартана в комплексной терапии с аторвастатином и УДХК привело к достоверным изменениям содержания липидов в сыворотке крови за счет уменьшения ОХ на 25,1 % ($p < 0,01$), ЛПНП – на 21,1 % ($p < 0,01$) и триглицеридов – на 26,6 % ($p < 0,05$); у 8 (20,5 %) пациентов уровень ЛПВП оставался пониженным и не достиг значений нормы (табл. 2). Активность трансаминаз до лечения была достоверно выше, чем после лечения. После проведенной терапии активность АлАТ уменьшилась в 1,7 раза ($p < 0,05$), АсАТ – в 1,27 раза ($p < 0,05$) (см. табл. 2). Также отмечено достоверное снижение уровня общего билирубина в 1,87 раза ($p < 0,01$), что соответствует данным литературы [24].

Таблица 2. Липидный спектр крови, активность печеночных трансаминаз, содержание билирубина, ИЛ-6 и адипокинов у пациентов с АГ, сочетанной с НАЖБП, до и после лечения комбинацией телмисартана, atorvastatina и УДХК**Table 2.** Blood lipid spectrum, activity of hepatic transaminases, content of bilirubin, IL-6 and adipokines in patients with AH combined with NAFLD before and after treatment with a combination of telmisartan, atorvastatin and ursodeoxycholic acid

Показатель	До лечения (n = 39)	После лечения (n = 39)	p
Содержание ОХ, ммоль/л	6,21 ± 0,11	4,65 ± 0,18	< 0,01
Содержание триглицеридов, ммоль/л	2,21 ± 0,09	1,62 ± 0,13	< 0,05
Содержание ЛПНП, ммоль/л	4,11 ± 0,13	3,24 ± 0,21	< 0,01
Содержание ЛПВП, ммоль/л	1,14 ± 0,12	1,11 ± 0,06	> 0,05
Активность АлАТ, ммоль/(ч×л)	0,75 ± 0,08	0,44 ± 0,03	< 0,05
Активность АсАТ, ммоль/(ч×л)	0,57 ± 0,05	0,45 ± 0,05	< 0,05
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	16,45 ± 0,35	8,76 ± 0,08	< 0,01
Содержание ИЛ-6, пг/мл	9,62 ± 0,87	3,67 ± 0,54	< 0,01
Содержание лептина, нг/мл	45,03 ± 4,12	30,75 ± 2,93	< 0,05
Содержание адипонектина, мкг/мл	17,07 ± 0,37	27,04 ± 0,35	< 0,01

Таблица 3. Результаты ЭхоКГ у пациентов с АГ, сочетанной с НАЖБП, до и после лечения комбинацией телмисартана, atorvastatina и УДХК**Table 3.** EchoCG results in patients with AH combined with NAFLD after treatment with a combination of telmisartan, atorvastatin and ursodeoxycholic acid

Показатель	До лечения (n = 39)	После лечения (n = 39)	p
Размер правого желудочка, см	2,28 ± 0,07	2,31 ± 0,06	> 0,05
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,07 ± 0,06	1,03 ± 0,03	> 0,05
Размер левого желудочка, см	4,79 ± 0,12	4,38 ± 0,12	< 0,05
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,12 ± 0,11	1,08 ± 0,05	> 0,05
Переднезадний размер левого предсердия, см	4,77 ± 0,07	4,1 ± 0,11	< 0,01
Размер восходящей аорты, см	3,09 ± 0,04	3,12 ± 0,06	> 0,05
Фракция выброса, %	56,06 ± 0,07	59,99 ± 0,71	< 0,01
Масса миокарда, г	229,11 ± 17,95	180,21 ± 9,97	< 0,01
Индекс массы миокарда, г/м ²	116,98 ± 11,02	88,71 ± 5,02	< 0,01
Относительная толщина миокарда	0,47 ± 0,02	0,47 ± 0,01	< 0,01

Как видно из табл. 3, после проведенного лечения выявлены достоверные изменения размеров сердца. Так, размер левого желудочка уменьшился на 8,5 % ($p < 0,05$), левого предсердия – на 14,0 % ($p < 0,01$), что сопровождалось достоверным ростом фракции выброса на 7,0 % ($p < 0,01$), снижением массы миокарда на 21,3 % ($p < 0,01$), индекса массы миокарда левого желудочка – на 24,1 % ($p < 0,05$) (см. табл. 3). Полученные результаты указывают на положительное влияние схемы комплексного лечения с применением тел-

мисартана на структурно-функциональные показатели миокарда.

По данным ультразвукографии печени, у всех пациентов констатирована гепатомегалия с неоднородным уплотнением паренхимы печени, диффузной жировой инфильтрацией и среднетрансформацией структуры органа. После лечения наблюдалась тенденция к уменьшению размеров правой (на 0,82 %, $p > 0,05$) и левой (на 1,31 %, $p > 0,05$) долей печени, а также существенно уменьшалась vena portae (на 4,6 %, $p < 0,01$).

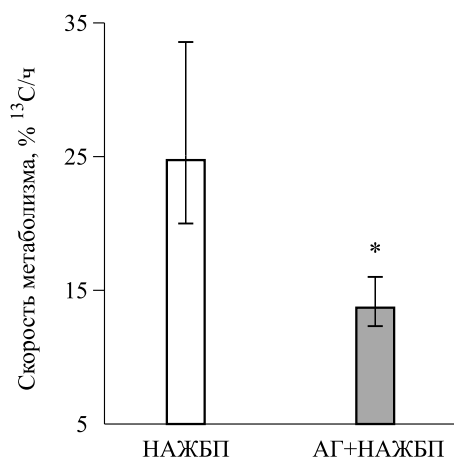


Рис. Скорость метаболизма у пациентов с сочетанной патологией и у лиц группы сравнения (медиана, межквартильный интервал); * – отличие от величины соответствующего показателя группы сравнения статистически значимо при $p < 0,01$

Fig. Metabolic rate in patients with combined pathology and in the comparison group (median, interquartile interval); * - the difference from the value of the corresponding indicator of the comparison group is statistically significant at $p < 0.01$

Для определения доли функционирующих гепатоцитов у больных с признаками жировой инфильтрации печени с сопутствующей АГ проводили ^{13}C -МДТ. Скорость метаболизма до лечения колебалась от 4,2 до 19,1 % $^{13}\text{C/h}$ и была значительно меньше, чем в группе сравнения (рисунок). Кумулятивная доза (отражает объем метаболизированного субстрата) через 40 минут составляла $7,10 \pm 0,48$ % $^{13}\text{C/h}$, через 120 минут – $12,82 \pm 0,94$ % $^{13}\text{C/h}$. Результаты ^{13}C -МДТ свидетельствуют о нарушении функционального состояния микросомальных ферментных систем гепатоцитов при наличии коморбидной патологии. Провоцирующими факторами повреждения клеток печени, вероятно, являются нейрогуморальные и эндотелиальные нарушения при АГ. ^{13}C -МДТ позволил достоверно установить снижение функции гепатоцитов и подтвердить диагноз НАЖБП, что соответствует данным литературы [25, 26].

Содержание провоспалительного ИЛ-6 до лечения у пациентов было увеличено (см. табл. 2), будучи больше нормы у всех 39 пациентов основной группы. После лечения уровень ИЛ-6 уменьшился в 2,6 раза ($p < 0,01$). Концентрация лептина после лечения снизилась в 1,46 раза ($p < 0,05$), уровень адипонектина повысился на 58,4 % ($p < 0,01$) (см. табл. 2).

Заключение

Применение комбинации телмисартана, аторвастатина и УДХК в течение 12 недель позволило достоверно снизить систолическое и диастолическое

сское АД до нормальных значений, кроме этого в результате лечения увеличилась фракция выброса, уменьшились размер левого и правого желудочка, масса миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка.

На наш взгляд, необходимо учитывать возможные плеiotропные эффекты этих препаратов. Так, аторвастатин в дозе 20 мг/сут в течение трех месяцев приводил не только к уменьшению уровней атерогенных фракций липидного спектра крови, но и подавлял образование ИЛ-6, тем самым нивелируя воспалительную составляющую дисфункции эндотелия сосудов. Кроме этого аторвастатин снижает уровень лептина, опосредованно влияя на задержку повышения веса у больных и уменьшая факторы риска развития ишемических событий [27]. Особенностью назначения телмисартана было непосредственное влияние этого препарата на снижение концентрации адипонектина, что, по данным литературы, приводит к улучшению функции эндотелия сосудов [28, 29].

Таким образом, важной особенностью этой комбинации препаратов является свойство не только влиять на гемодинамические показатели и снижать систолическое и диастолическое АД, но и способствовать уменьшению уровня ИЛ-6, лептина и увеличению содержания адипонектина, что приводит к улучшению общего состояния больных АГ в сочетании с НАЖБП.

Список литературы / References

1. Qian L.-Y., Tu J.-F., Ding Y.-H., Pang J., Che X.-D., Zou H., Huang D.-S. Association of blood pressure level with nonalcoholic fatty liver disease in nonhypertensive population. Normal is not the new normal. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (29): e4293. doi: 10.1097/MD.00000000000004293
2. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73–84. doi: 10.1002/hep.28431
3. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., George J., Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15 (1): 11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109
4. Federico A., Dallio M., Masarone M., Persico M., Loguercio C. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: Role of endothelial dysfunction. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (22): 4731–4741.
5. Шишова И.А., Абдулгани Ш., Ефремова О.А., Болховитин А.А., Камышникова Л.А., Чернобай П.Е. Генетические факторы развития неалкогольной

жировой болезни печени на фоне метаболического синдрома. *Университетская наука: взгляд в будущее*: сб. тр. конф., Курск, 07 февраля 2020. Курск: КГМУ, 2020. 393–395.

Shishova I.A., Abdulgani Sh., Efremova O.A., Bolkhovitin A.A., Kamyshnikova L.A., Chernobai P.E. Genetic factors of nonalcoholic fatty liver disease against metabolic syndrome. *University science: a look into the future*: proc. conf., Kursk, 07.02.2020. Kursk: KGMU, 2020. 393–395. [In Russian].

6. Rosato V., Masarone M., Dallio M., Federico A., Aglitti A., Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current evidence on a multi-organ metabolic syndrome. *J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16 (18): 3415. doi: 10.3390/ijerph16183415

7. Zhao Y.-C., Zhao G.-J., Chen Z., She Z.-G., Cai J., Li H. Nonalcoholic fatty liver disease an emerging driver of hypertension. *Hypertension*. 2020; 75 (2): 275–284. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419

8. Satou R., Penrose H., Navar L.G. Inflammation as a regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018; 20: 100. doi: 10.1007/s11906-018-0900-0

9. Стаценко М.Е., Стрельцова А.М., Туровец М.И. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *Арх. внутр. мед.* 2020; 10 (4): 296–304. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304

Statsenko M.E., Streltsova A.M., Turovets M.I. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on arterial stiffness and risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. *Arkhiv vnutrney meditsiny = Archives of Internal Medicine*. 2020; 10 (4): 296–304. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304

10. Goh G.B., Pagadala M.R., Dasarathy J., Unalp-Arida A., Sargent R., Hawkins C., Sourianarayanan A., Khyami A., Yerian L., Pai R., McCullough A.J., Dasarathy S. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2015; 35: 979–985. doi: 10.1111/liv.12611

11. Omboni S., Volpe M. Management of arterial hypertension with angiotensin receptor blockers: Current evidence and the role of olmesartan. *Cardiovasc. Ther.* 2018; 6 (6): e12471. doi: 10.1111/1755-5922.12471

12. Lucas F.A., Signe S.T., Kirsten M., Boye L.J. Role of the renin-angiotensin system in kidney development and programming of adult blood pressure. *Review Clin. Sci. (Lond)* 2020; 134(6): 641–656. doi: 10.1042/CS20190765

13. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S., Teo K., Anderson C., Pogue J., Dyal L., Copland I., Schumacher H., Dagenais G., Sleight P. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting

enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372 (9644): 1174–1183. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61242-8

14. Тихонов А.И., Хворостинка В.Н., Ефремова О.А., Ярных Т.Г., Пушкар С.Н., Котенко А.М. Средство, обладающее антиоксидантным и гепатозащитными свойствами. Пат. РФ № 2020946, 15.10.1994.

Tikhonov A.I., Hovorostinka V.N., Efremova O.A., Yarnikh T.G., Pushkar S.N., Kotenko A.M. The remedy that has antioxidant and hepatoprotective properties. Patent RF № 2020946, 15.10.1994. [In Russian].

15. Bakheit A.H., Abdelgalil A.A., Mustafa B., Haque A., Wani T.A. Telmisartan. Profiles drug. *Subst. Excip. Relat. Methodol.* 2015; 40: 371–429. doi: 10.1016/bs.pdrm.2015.01.003

16. Ogawa H., Soejima H., Matsui K., Kim-Mitsuyama S., Yasuda O., Node K., Yamamuro M., Yamamoto E., Kataoka K., Jinnouchi H., Sekigami T., ATTEMPT-CVD investigators. A trial of telmisartan prevention of cardiovascular diseases (ATTEMPT-CVD): Biomarker study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016; 23 (9): 913–921. doi: 10.1177/2047487315603221

17. Pérez-Pérez A., Vilariño-García T., Fernández-Riejos P., Martín-González J., Segura-Egea J.J., Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017; 35: 71–84. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.001

18. Borém L.M.A., Neto J.F.R., Brandi I.V., Lelis D.F., Santos S.H.S. The role of the angiotensin II type I receptor blocker telmisartan in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a brief review. *Hypertens. Res.* 2018; 41 (6): 394–405. doi: 10.1038/s41440-018-0040-6

19. Shahinul A., Jahangir K., Golam M., Utpal-Das G., Nazmul H., Khorshed A. Effect of telmisartan on histological activity and fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis: A 1-year randomized control trial. Randomized controlled trial. *Saudi J. Gastroenterol.* 2016; 22 (1): 69–76. doi: 10.4103/1319-3767.173762

20. Devan A.R., Nair B., Kumar A.R., Nath L.R. An insight into the role of telmisartan as PPAR- γ/α dual activator in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Review Biotechnol. Appl. Biochem.* 2021; 2 (12). doi: 10.1002/bab.2123

21. Hirata T., Tomita K., Kawai T., Yokoyama H., Shimada A., Kikuchi M., Hirose H., Ebinuma H., Irie J., Ojio K., Oikawa Y., Saito H., Itoh H., Hibi T. Effect of telmisartan or losartan for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: fatty liver protection trial by telmisartan or losartan study (FANTASY). *J. Endocrinol.* 2013; 2013: 587140. doi: 10.1155/2013/587140

22. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буевров 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. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 2 (26): 24–42. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42

Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammaev S.N., Maev I.V., Palgova L.K. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; 2 (26): 24–42. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42

23. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman J.M., De B.G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.A.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (5): 121–193. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826

Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman J.M., De B.G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.A.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (5): 121–193. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826

24. Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Современные аспекты лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (8): 20–23. doi: 10.26442/2075-1753_2018.8.20-23

Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Modern aspects of treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (8): 20–23. [In Russian]. doi: 10.26442/2075-1753_2018.8.20-23

25. Бакулин И.Г., Медведев Ю.В. 13С-метацетиновый дыхательный тест при оценке функционального резерва печени. *Фарматека.* 2016; 16 (5): 71–80.

Bakulin I.G., Medvedev Yu.V. 13C-metaceticin breathing test in assessing the functional reserve of the liver. *Farmateka = Pharmateca.* 2016; 16 (5): 71–80. [In Russian].

26. Gorowska-Kowolik K., Chobot A., Kwiecien J. 13C Methaceticin breath test for assessment of microosomal liver function: methodology and clinical application. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2017; 7397840. doi: 10.1155/2017/7397840

27. Yu W., Kun L.M., Yang Z., Yi W., Gui H.W., Ze B.H., Liang L., Jian L., Pei P.C., Xiong Z.R., Bi C.L. Lipid disorder and intrahepatic renin-angiotensin system activation synergistically contribute to non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2016; 36 (10): 1525–1534. doi: 10.1111/liv.13131

28. Spurná J., Karásek D., Kubičková V., Goldmannová D., Krystyník O., Schovánek J., Zdražil J. Relationship of selected adipokines with markers of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2018; 16 (5): 246–253. doi: 10.1089/met.2017.0179

29. Dong X., Yan X., Zhang W., Tang S. Adiponectin enhances biological functions of vascular endothelial progenitor cells through the mTOR-STAT3 signaling pathway. *Physiol. Res.* 2018; 67 (4): 563–570. doi: 10.33549/physiolres.933738

Сведения об авторах:

Ольга Алексеевна Ефремова, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6395-1626, e-mail: efremova@bsu.edu.ru

Павел Егорович Чернобай, e-mail: 699143@bsu.edu.ru

Елена Павловна Погурельская, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4717-6823, e-mail: selenanonyx@gmail.com

Information about the authors:

Olga A. Efremova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6395-1626, e-mail: efremova@bsu.edu.ru

Pavel E. Chernobay, e-mail: 699143@bsu.edu.ru

Elena P. Pogurelskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4717-6823, e-mail: selenanonyx@gmail.com

Поступила в редакцию 19.04.2021

После доработки 27.05.2021

Принята к публикации 07.07.2021

Received 19.04.2021

Revision received 27.05.2021

Accepted 07.07.2021