



# Неалкогольная жировая болезнь печени и риск сердечно-сосудистых заболеваний: метаанализ

Giovanni Targher<sup>1,\*</sup>, Christopher D. Byrne<sup>2,3</sup>, Amedeo Lonardo<sup>4</sup>,  
Giacomo Zoppini<sup>1</sup>, Corrado Barbui<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, University and Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona, Verona, Italy; <sup>2</sup> Nutrition and Metabolism, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>3</sup> Southampton National Institute for Health Research Biomedical Research Centre, University Hospital Southampton, UK; <sup>4</sup> Outpatient Liver Clinic and Division of Internal Medicine, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, NOCSAE, Azienda USL and University of Modena and Reggio Emilia, Baggiovara, Modena, Italy; <sup>5</sup> WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health and Service Evaluation, Section of Psychiatry, University of Verona, Verona, Italy

**Актуальность и цели.** Проведено множество исследований воздействия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на риск сердечно-сосудистых (СС) заболеваний (ССЗ), но их результаты противоречивы. Мы выполнили метаанализ этих исследований, чтобы количественно оценить связь между НАЖБП (и ее тяжестью) и риском ССЗ.

**Методы.** Мы провели поиск в базах данных PubMed, Google scholar и Web of Science, используя запросы «НАЖБП», «сердечно-сосудистые заболевания», «сердечно-сосудистая смертность», «прогноз» и их сочетания, чтобы выделить наблюдательные исследования, опубликованные до января 2016 г. Мы включали в метаанализ только наблюдательные исследования с участием взрослых людей старше 18 лет; диагноз НАЖБП у них был подтвержден лучевыми или гистологическими методами. Затем из исследований были извлечены данные и проведен метаанализ с использованием моделирования со случайными эффектами.

**Результаты.** Всего в окончательный анализ вошло 16 наблюдательных проспективных и ретроспективных исследований с 34 043 взрослыми участниками (36,3 % с

НАЖБП) и примерно 2600 СС-исходов (> 70 % СС-смертей) за период с медианой 6,9 года. Пациенты с НАЖБП имели более высокий риск летальных и/или нелетальных СС-событий, чем участники без НАЖБП (отношение шансов [ОШ] в модели случайных эффектов 1,64; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,26–2,13). У пациентов с более тяжелой НАЖБП риск летальных и нелетальных СС-событий был выше (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,78–3,75). После анализа чувствительности эти данные не изменились. Воронкообразный график и критерий Эггера не выявили значительной ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов.

**Выводы.** НАЖБП связана с повышенным риском летальных и нелетальных СС-событий. Однако наблюдательный дизайн включенных исследований не позволил сделать определенные выводы о причинно-следственной связи.

**Резюме.** Вопрос о том, связана ли НАЖБП сама по себе с повышением частоты СС-событий и смерти, остается спорным. Результаты этого современного и крупного метаанализа наблюдательных исследований указывают на то, что НАЖБП статистически значимо связана с повышенным риском летальных и нелетальных СС-событий. Однако наблюдательный дизайн включенных исследований не позволил доказать, что НАЖБП вызывает ССЗ. Врачам, занимающимся пациентами с НАЖБП, следует концентрироваться не только на поражении печени, но и учитывать повышенный риск ССЗ, а также предпринимать раннюю и активную модификацию факторов риска. © 2016 European Association for the Study of the Liver.

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это клиничко-патологический синдром, проявления которого варьируют от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с той или иной степенью фиброза и цирроза [1]. НАЖБП становится наиболее распространен-

*Ключевые слова:* НАЖБП, сердечно-сосудистые заболевания, смертность, метаанализ.

Получено 21 марта 2016 г.; получено с поправками 30 апреля 2016 г.; принято в печать 9 мая 2016 г.; доступно онлайн 17 мая 2016 г.

\* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, University and Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Piazzale Stefani, 1, 37126 Verona, Italy.

*E-mail:* giovanni.targher@univr.it (G. Targher).

*Сокращения:* 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ГГТ —  $\gamma$ -глутамилтрансфераза; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; ОР — отношение рисков; ОШ — отношение шансов; СС — сердечно-сосудистый; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ФДГ — <sup>18</sup>F-фтор-2-дезоксиглюкоза.

ной причиной хронического поражения печени в мире, ей страдает до 30 % взрослого населения США и Европы [1–3]. За последнее десятилетие вызывает все меньше сомнений, что НАЖБП не только связана с повышенным риском заболеваемости и смертности, вызванной поражением печени, но и служит мультисистемным заболеванием, которое поражает другие органы, включая сердечно-сосудистую систему [3–7].

Недавний всесторонний метаанализ 27 популяционных исследований показал, что НАЖБП связана с различными маркерами субклинического атеросклероза, такими как увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, нарушение потоко-опосредованной вазодилатации, повышение жесткости артериальной стенки и кальцификация коронарных артерий [8]. Все эти связи не зависели от многочисленных кардиометаболических факторов риска у разных групп пациентов [8].

Несколько исследований также продемонстрировало, что распространенность клинически выраженных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была значительно выше среди пациентов с НАЖБП [5, 6]. Вызывает беспокойство и то, что НАЖБП связана с более высокой распространенностью бляшек высокого риска в коронарных артериях независимо от традиционных факторов риска ССЗ [9].

Повышенная распространенность ССЗ у больных НАЖБП четко установлена, однако остается неясным, служит ли НАЖБП предиктором развития ССЗ и связаны ли более тяжелые формы НАЖБП с еще более высоким риском ССЗ. Более того, механизмы корреляции НАЖБП и ССЗ неоднозначны; предложено несколько возможных механизмов, связанных с гистологическими изменениями в печени, инсулинорезистентностью и свободнорадикальным окислением [10].

В этом контексте мы провели комплексный систематический обзор и метаанализ опубликованных обсервационных исследований, чтобы точно установить природу и величину связи между НАЖБП и риском ССЗ. Мы также изучили, связана ли тяжесть НАЖБП с более высоким риском ССЗ. Прояснение этих вопросов может иметь важное клиническое значение для лечения пациентов с НАЖБП.

## Материалы и методы

### Регистрация протокола обзора

Протокол этого обзора был зарегистрирован в Международном проспективном регистре систематических обзоров PROSPERO (№ CRD42016033481).

### Тип исследований, критерии включения и исключения, определение тяжелой НАЖБП

Исследования подлежали включению, если они были обсервационными, проспективными или ретроспективными и сообщали о летальных и/или нелетальных ССЗ у взрослых пациентов (> 18 лет) с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП. Участники исследования были обоих полов без ограничений по сопутствующим заболеваниям. Мы включали только исследования, в которых диагноз НАЖБП был основан на лучевых методах или гистологическом исследовании в отсутствие альтернативных причин стеатоза печени. Критерии исключения: 1) исследования, в которых для диагно-

за НАЖБП использовалась только сывороточная активность ферментов печени; 2) исследования у детей (< 18 лет); 3) исследования у пациентов с НАЖБП, которым проведена трансплантация печени; 4) исследования, в которых сравнивались отдаленные неблагоприятные исходы НАСГ-фиброза или НАСГ-цирроза и хронических заболеваний печени другой этиологии.

На основе данных отобранных исследований тяжелая НАЖБП определялась как: 1) наличие стеатоза при лучевом исследовании + либо повышение активности сывороточной  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ), либо высокая оценка фиброза при НАЖБП, либо высокий захват печенью  $^{18}\text{F}$ -фтор-2-дезоксиглюкозы (ФДГ) при позитронно-эмиссионной томографии или 2) увеличение стадии фиброза при гистологическом исследовании печени. Все эти гистологические и негистологические или лучевые критерии могут указывать на более тяжелую НАЖБП, например НАСГ с различной степенью фиброза [1, 2, 11–14].

Включенные и исключенные исследования были собраны в функциональную диаграмму в соответствии с предпочтительным сообщением о результатах исследований для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA). Кроме того, поскольку включенные исследования были обсервационными по типу, мы следовали рекомендациям по метаанализу обсервационных исследований в эпидемиологии (MOOSE).

### Стратегия поиска и извлечение данных

Подходящие исследования выявляли путем систематического поиска в базах данных PubMed, Google scholar и Web of Science до января 2016 г., сочетая запросы «жировая болезнь печени» (или «НАЖБП», или «НАСГ», или «неалкогольная жировая болезнь печени», или «неалкогольный стеатогепатит») и «сердечно-сосудистые события», «прогноз», «сердечно-сосудистая смертность», «смертность», «сердечно-сосудистые заболевания», «инфаркт миокарда» или «инсульт». Ограничений по языку работ не было. Списки литературы подходящих статей и предыдущих обзоров были просмотрены вручную в поиске других подходящих исследований. Два исследователя независимо друг от друга просматривали все заголовки и рефераты и получали полные тексты потенциально подходящих работ. Работая независимо и параллельно друг другу, мы читали все статьи и определяли, отвечают ли они критериям включения. При расхождении мнений старались прийти к единогласному решению. Данные извлекали, используя электронные таблицы. Для всех исследований мы извлекали информацию о дизайне, источнике данных, характеристиках участников, интересующих исходах, совпадающих и вмешивающихся факторах.

### Оценка риска ошибок

Два автора независимо друг от друга оценивали риск ошибок. Поскольку все исследования были нерандомизированные и имели когортный дизайн, для оценки качества исследования, согласно рекомендациям Кокрановского сотрудничества, применялась шкала оценки качества Ньюкасл–Оттава [15]. В этой шкале используется система звезд для оценки качества исследования по трем доменам: отбор, сопоставимость и воздействие/исход. За отбор начисляется максимум 4 звезды, за сопоставимость — 2 звезды и за воздействие или исход — 3 звезды. Таким образом, оценка 9 звезд отражает наивысшее качество. Любые разногласия разрешались путем совместной переоценки оригинальной статьи с третьим автором. Мы вводили оценки трех доменов шкалы Ньюкасл–Оттава (отбор, сопоставимость и исход) в программу оценки риска ошибок Review Manager Кокрановского сотрудничества. Эта программа позволила построить графическое представление рейтинга качества, аналогичного рейтингу Кокрановских обзоров рандомизированных исследований (предложено Wells et al. [16]).

**Синтез данных**

Оцениваемым показателем в этом метаанализе была частота летальных и нелетальных сердечно-сосудистых (СС) событий у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП. По возможности мы объединяли скорректированные отношения шансов (ОШ), относительный риск или отношение рисков (ОР) с 95%-ми доверительными интервалами (95% ДИ), т. к. это сопоставимые показатели и СС-события возникают относительно редко [17]. Для изучения возможности статистической неоднородности использовался визуальный анализ графиков. В дополнение применялся в первую очередь критерий  $I^2$ . Это дает оценку доли изменчивости, вызванной неоднородностью данных. Согласно Higgins et al., значения  $I^2$  около 25 % соответствуют низкой неоднородности, около 50 % — средней, около 75 % — высокой [18].

После объединения результатов исследований была получена общая оценка ОШ в модели со случайными эффектами; эта методика учитывает любые различия между исследованиями, даже если нет статистически значимой неоднородности [19]. Ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов, оценивалась с помощью воронкообразного графика и критерия регрессии Эггера [20].

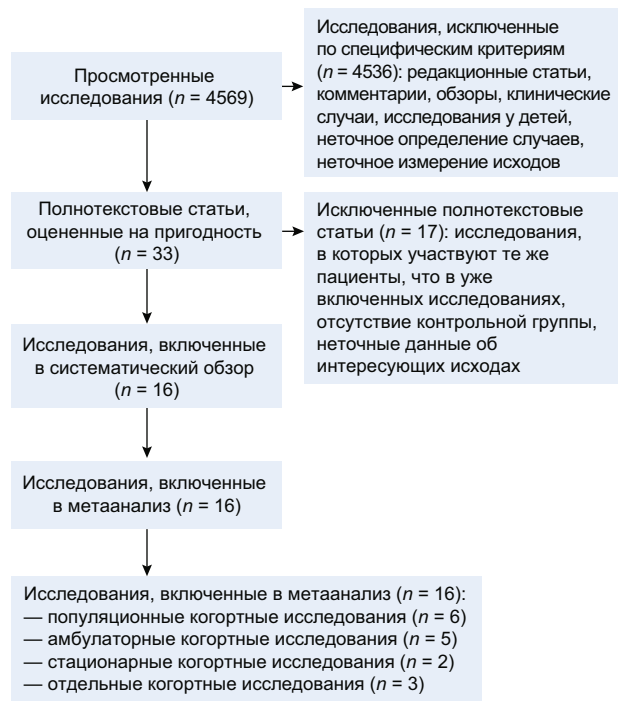
**Первичный и вторичный анализы и метарегрессия**

Первичный анализ включал все клинические СС-события, стратифицированные на СС-смертность, нелетальные СС-события (например, инфаркт миокарда, стенокардия, ишемический инсульт или реваскуляризация коронарных сосудов) или то и другое. Анализы чувствительности проводились для изучения величины эффекта при ограничении анализа до следующих подгрупп: только участники с тяжелой НАЖБП; исследования с 8 и 9 звездами по шкале Ньюкасл–Оттава (высококачественные исследования); исследования с полной коррекцией по ковариатам; исключение исследований с населением в целом в качестве референсной группы (т. е. всех людей того же возраста и пола, живущих в той же стране, что и пациент с НАЖБП); исключение исследований, в которые набирались только участники с сахарным диабетом, артериальной гипертензией или острым инфарктом миокарда. Кроме того, мы проверили возможность избыточного влияния отдельных исследований, используя критерий влияния, который по очереди удаляет каждое включенное исследование.

**Результаты**

**Характеристика включенных исследований**

По заголовкам и рефератам 4569 статей мы выделили 33 потенциально пригодных исследования. Из них мы исключили 17 исследований по причинам, указанным в диаграмме MOOSE (рис. 1). Таким образом, осталось 16 обсервационных исследований, включающих 17 сравнений, подходящих для включения в метаанализ; они были оценены на качество. Как показано в табл. 1, все подходящие исследования имели обсервационный ретроспективный или проспективный дизайн (проводились среди населения или среди госпитализированных либо амбулаторных пациентов) [21–36]. Мы также включили в таблицу исследование Kim et al. [37], в котором изучалась та же когорта взрослых американцев, что и в исследовании Lazo et al. [26], и которое мы использовали только в стратифицированном анализе по тяжести НАЖБП, поскольку авторы предоставили данные оценки фиброза при НАЖБП. В большинство подходящих исследований набирались участники из общей



**Рис. 1. Включенные и исключенные исследования: диаграмма MOOSE**

популяции; НАЖБП у них диагностировалась главным образом лучевыми (УЗИ или КТ) или гистологическими методами (1 исследование [33]). В 4 когортных исследованиях участников набирали на основе подтвержденных заболеваний, таких как сахарный диабет или ишемическая болезнь сердца в начале исследования [22, 25, 31, 34]; 1 когортное исследование включало большую долю участников с подтвержденной артериальной гипертензией [29].

Всего в 16 обсервационных исследованиях, включенных в метаанализ, было 34 043 взрослых участника (36,3 % с НАЖБП) с примерно 2600 летальных и/или нелетальных СС-событий (> 70 % СС-смертей). Исследования проводились в США, Европе (Дании, Финляндии, Германии, Италии и Швеции), Азии (Китае, Южной Корее, Турции и Японии) и Африке (Египет). Большинство исследований включало лиц среднего возраста преимущественно мужского пола. Длительность периода наблюдения варьировала от 3 до 26,4 года (кроме исследования Emre et al. [34], в котором в качестве исходов учитывались только события в стационаре); медиана периода наблюдения составила 6,9 года (межквартильный интервал 4,5–10,6 года). Из 17 сравнений в 7 анализировались летальные СС-события, в 5 — летальные и нелетальные СС-события (комбинированный показатель) и в 5 — нелетальные СС-события (см. табл. 1). Данные о СС-событиях проверялись по медицинским картам и свидетельствам о смерти с помощью кодов Международной классификации болезней.

Из 16 включенных исследований 10 получили 8 или 9 звезд по шкале Ньюкасл–Оттава, что указывало на низкий риск ошибок (см. дополнительную табл. 1). В 2 исследованиях сопоставимость когорт была с высоким риском ошибок (см. дополнительные рис. 1 и табл. 2).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И  
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Таблица 1. Характеристики обсервационных когортных исследований и/или нелетальных СС-событий, связанных с НАЖБП (диагностической лучевыми или гистологическими методами)

Автор, год, источник	Дизайн исследования, величина выборки, участники	Период наблюдения, дни, годы	Диагноз НАЖБП и число пациентов с НАЖБП	Исходы исследования и число клинических СС-событий	Учитываемая коррекция	Основные результаты, скорректированные ОШ и ОР ( $\pm$ 95% ДИ) для СС-событий	Степень коррекции
Jerspen et al., 2003 [21]	Ретроспективное когортное исследование, пациенты стационара, $n = 1804$ , пациенты, выписанные с диагнозом НАЖБП из датской больницы в 1977–1993 гг., пациенты с циррозом исключены из анализа, 53 % мужчин	6,4 (в среднем)	УЗИ ( $n = 1804$ с НАЖБП)	Общая и СС-смертность, всего 561 смерть, 197 СС-смертей	Контрольная группа из чала лиц того же возраста и пола, живущих в той же стране, что и каждый пациент с НАЖБП в начале исследования	Повышенная общая и СС-смертность, а также смертность от заболеваний печени (СОШ 2,1; 95% ДИ 1,8–2,5) у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой	+
Targher et al., 2007 [22]	Проспективное когортное исследование, амбулаторные пациенты, $n = 2103$ , Италия, пациенты с сахарным диабетом 2-го типа без известных заболеваний печени или установленных ССЗ (исследование сердца и диабета в Вальполичелле), средний возраст 60 лет, 62 % мужчин	6,5	УЗИ ( $n = 1417$ с НАЖБП)	Летальные и нелетальные СС-события (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, реваскуляризация коронарных сосудов или СС-смерть), 384 СС-события, 121 СС-смерть	Возраст, пол, курение, длительность сахарного диабета, гемоглобин А1с, холестерин ЛПНП, прием препаратов (т. е. гипогликемических, гипотензивных или гиполипидемических), метаболический синдром	НАЖБП была независимо связана с летальными и нелетальными СС-событиями (СОШ 1,87; 95% ДИ 1,21–2,64)	+++
Hamaguchi et al., 2007 [23]	Популяционное когортное исследование, Япония, практические здоровые участники (программа диспансеризации), 1221 участник доступен для анализа исхода, в среднем 48 лет, 59 % мужчин	5	УЗИ ( $n = 312$ с НАЖБП)	Нелетальные СС-события (ИБС, ишемический инсульт и кровоизлияние в головной мозг), 22 СС-события	Возраст, пол, систолическое АД, курение, холестерин ЛПНП и метаболический синдром	НАЖБП была независимо связана с нелетальными СС-событиями (СОШ 4,12; 95% ДИ 1,58–10,75 для всей когорты; СОШ 3,56, 95% ДИ 1,16–10,95 для мужчин и СОШ 7,32, 95% ДИ 1,22–43,8 для женщин соответственно)	+++
Haring et al., 2009 [24]	Популяционное когортное исследование, Германия, $n = 4160$ , исключены пациенты с известными заболеваниями печени (исследование здоровья в Померании), средний возраст 49 лет, 49 % мужчин	7,3 (медиана)	УЗИ и печеночные ферменты (сывороточная ГГТ) ( $n = 1249$ с НАЖБП)	Общая и СС-смертность, всего 307 смертей	Возраст, окружность талии, употребление алкоголя, физическая активность, уровень образования, семейное положение, доход и функциональный индекс коморбидности	НАЖБП не была независимо связана с СС-смертностью (СОШ 0,78, 95% ДИ 0,57–1,04 для мужчин и СОШ 0,98, 95% ДИ 0,63–1,53 для женщин). Однако наличие жировой болезни печени и повышенная сывороточная активность ГГТ были связаны с повышенным риском СС-смертности у мужчин (СОШ 2,41; 95% ДИ 1,05–5,55), но не у женщин (ОР 1,41; 95% ДИ 0,32–6,22)	++
Adams et al., 2010 [25]	Ретроспективное когортное исследование, амбулаторные пациенты, США, $n = 337$ , пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (из округа Олмстед), исключены пациенты с известными заболеваниями печени, средний возраст 58 лет, 49 % мужчин	10,9 (в среднем)	УЗИ, КТ или гистологическое исследование ( $n = 116$ с НАЖБП)	Общая и СС-смертность, всего 99 смертей, 36 СС-смертей	Пол, возраст, длительность сахарного диабета и ожирение	НАЖБП была независимо связана с повышенной общей смертностью, но не с СС-смертностью (СОШ 1,10; 95% ДИ 0,4–3,1)	++



Lazo et al., 2011 [26] Популяционное когортное исследование, n = 11 371, США, взрослые (национальные исследования здоровья и питания 1988–1994), средний возраст 43 года, 48 % мужчин

14,5 (медиа-на)

УЗИ (n = 2515 с НАЖБП; пациентов с легким стеатозом считали не имеющими НАЖБП)

Общая и причино-специфическая смертность, всего 1836 смертей, 716 СС-смертей

Пол, этническая принадлежность, уровень образования, курение, употребление алкоголя, физическая активность, индекс массы тела, артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет

НАЖБП не была связана с повышенной общей смертностью и причино-специфической смертностью (ССЗ, злокачественные новообразования, заболевания печени) (СОР 0,86; 95% ДИ 0,67–1,12 для смертности от ССЗ)

+++

Zhou et al., 2012 [27]	Популяционное когортное исследование, Китай, n = 3324, пациенты без известных заболеваний печени	4 (медиа-ана)	УЗИ (n = 467 с НАЖБП)	Общая и СС-смертность, всего 32 смерти, 29 СС-смертей	Нет	НАЖБП была статистически значимо связана со смертностью от ССЗ (ОР 3,27; 95% ДИ 1,51–7,07)	0
Ei Azeem et al., 2013 [28]	Проспективное обсервационное когортное исследование, Египет, n = 1150, участники с нормальной функцией печени и без ССЗ в анамнезе (747 участников завершили период наблюдения), средний возраст 51 год, 49 % мужчин	3 года	УЗИ (n = 268 с НАЖБП)	Нелетальные ССЗ (ИБС, ишемический инсульт и кровоизлияние в головной мозг), 246 СС-событий	Нет	НАЖБП была статистически значимо связана с повышенным риском нелетальных СС-событий (ОШ 3,46; 95% ДИ 2,51–4,76)	0
Pisto et al., 2014 [29]	Проспективное обсервационное когортное исследование, Финляндия, n = 988, участники среднего возраста (исследование OPERA), много пациентов с установленной артериальной гипертензией (50 %), средний возраст 51 год, 49 % мужчин	17,7 (медиа-на)	УЗИ (n = 268 с НАЖБП)	Летальные и нелетальные ССЗ, 169 СС-событий, 54 СС-смерти	Возраст, пол, группа исследования, курение, употребление алкоголя, холестерин ЛПНП, индекс массы тела, систолическое АД и инсулинорезистентность (по индексу QUICKI)	НАЖБП была статистически значимо связана с летальными и нелетальными СС-событиями (ОР 2,40; 95% ДИ 1,70–3,39). Однако умеренная/тяжелая НАЖБП не была независимо связана с летальными и нелетальными СС-событиями (СОР 1,49; 95% ДИ 0,93–2,18)	++
Pickhardt et al., 2014 [30]	Ретроспективное когортное исследование, США, взрослые, которым проводилась КТ живота, выбраны из 4412 пациентов, проходивших КТ по клиническим показаниям в течение 12 мес., 282 пациента с НАЖБП и 768 человек без стеатоза в контрольной группе после включения пациентов с известными заболеваниями печени или < 1 года наблюдения, средний возраст 51 год, 46 % мужчин	7,5 (в среднем)	КТ без контраста (n = 503 с НАЖБП)	Нелетальные СС-события (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, инсульт, преходящая ишемия мозга, или коронарное шунтирование, или установка стента), 73 СС-события	Сахарный диабет, ожирение и повышенная активность свороточных аминокислот трансфераз	НАЖБП не была независимо связана с нелетальными СС-событиями (СОР 1,11; 95% ДИ 0,55–2,23)	+

(продолжение на следующей странице)

Таблица 1. Продолжение

Автор, год, источник	Дизайн исследования, величина выборки, участники	Период наблюдения, дни, годы	Диагноз НАЖБП и число пациентов с НАЖБП	Исходы исследования и число клинических СС-событий	Учитываемая коррекция	Основные результаты, скорректированные ОШ и ОР ( $\pm 95\%$ ДИ) для СС-событий	Степень коррекции
Wong et al., 2015 [31]	Ретроспективное когортное исследование, амбулаторные пациенты, Китай, 612 пациентов, которым проводилась коронарная ангиография, без известных заболеваний печени, средний возраст 63 года, 71 % мужчин	6 (в среднем)	УЗИ ( $n = 356$ с НАЖБП)	Летальные и нелетальные СС-события, сердечная недостаточность или вторичные коронарные вмешательства, 225 СС-событий, 106 СС-смертей	Возраст и пол	НАЖБП была связана со значительным числом случаев ИБС, требующих чрескожных коронарных вмешательств в начале исследования, но НАЖБП не была статистически значимо связана с летальными и нелетальными СС-событиями (скорректированное по полу и возрасту ОР 0,90; 95% ДИ 0,69–1,18). НАЖБП была связана с более низкой СС-смертностью (скорректированное по полу и возрасту ОР 0,33; 95% ДИ 0,15–0,73)	+
Moon et al., 2015 [32]	Ретроспективное когортное исследование, Южная Корея, 815 последователей без симптомов участников, которые прошли диспансеризацию (скрининг на злокачественные новообразования), включавшую УЗИ печени, позитронно-эмиссионную томографию и измерение толщины комплекса интима-медиа, после включения участников с известными заболеваниями печени и уровнем глюкозы крови $> 200$ мг/дл, средний возраст 52 года, 94 % мужчин	4,2 (в среднем)	УЗИ или позитронно-эмиссионная томография с ФДГ ( $n = 394$ с НАЖБП)	Нелетальные СС-события (инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация коронарных сосудов), 9 СС-событий	Возраст, пол и сывороточный уровень триглицеридов	НАЖБП с высоким захватом ФДГ была независимо связана с нелетальными СС-событиями (СОР 4,23; 95% ДИ 1,05–17,04)	+
Ekstedt et al., 2015 [33]	Ретроспективное когортное исследование, амбулаторные пациенты, Швеция, 229 пациентов с НАЖБП и повышенной активностью сывроточных печеночных ферментов (49 % НАСГ), средний возраст 49 лет, 66 % мужчин	26,4 (в среднем)	Гистологическое исследование ( $n = 229$ с НАЖБП)	Общая и СС-смертность, всего 96 смертей, 41 СС-смерть	Контрольная группа состояла из лиц того же возраста и пола, живущих в той же стране, что и каждый пациент с НАЖБП в начале исследования	Повышенная общая смертность, от ССЗ и заболеваний печени (СОР 1,55; 95% ДИ 1,11–2,15) у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой. Стадия фиброза при гистологическом исследовании была статистически значимым прогностическим фактором риска смерти по любой причине, от ССЗ и от заболеваний печени (СОР 4,36; 95% ДИ 2,29–8,29)	+
Emre et al., 2015 [34]	Ретроспективное когортное исследование, стационарные пациенты, Турция, 186 последователей пациентов без сахарного диабета, которым выполнялись первичные чрескожные коронарные вмешательства по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, исключены пациенты с известными заболеваниями печени или установленным сахарным диабетом, средний возраст 58 лет, 76 % мужчин	СС-события во время пребывания в стационаре	УЗИ ( $n = 75$ с НАЖБП)	СС-события во время пребывания в стационаре (инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность или смерть), 32 СС-события, 8 СС-смертей	Возраст, индекс массы тела, общий холестерин, триглицериды, наличие инфаркта передней стенки и поражение нескольких коронарных сосудов	Умеренная/тяжелая НАЖБП была независимо связана с повышенным числом СС-событий в стационаре (СОШ 2,45; 95% ДИ 1,07–4,87). Умеренная/тяжелая НАЖБП не была независимо связана с СС-смертью (СОШ 2,24; 95% ДИ 0,97–5,16)	+++

Zeb et al., 2016 [35]	Проспективное когортное исследование, США, 4119 участников в возрасте 45–84 года, не страдающих ССЗ и заболеваниями печени на момент начала исследования (многонациональное исследование атеросклероза), средний возраст 62 года, 45 % мужчин	7,6 (медиана)	КТ без контраста (n = 728 с НАЖБП)	Общая смертность и нелетальные СС-события (инфаркт миокарда, острая смерть сердца после реанимации, стенокардия или процедуры по реваскуляризации коронарных сосудов), 253 смерти, 209 нелетальных СС-событий	Возраст, пол, этническая принадлежность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, индекс массы тела, липиды, курение, семейный анамнез ИБС, прием статинов, С-реактивный белок и кальциевый индекс коронарных артерий при КТ сердца	НАЖБП была независимо связана с составным показателем, включающим смерть по любой причине и нелетальные СС-события (СОР 1,42; 95% ДИ 1,00–2,03)	+++
Frascazani et al., 2016 [36]	Проспективное когортное исследование, Италия, 125 пациентов с НАЖБП и 250 человек, входящих по полу и возрасту, в контрольной группе без известных заболеваний печени, средний возраст 52 года, 87 % мужчин	10 лет	УЗИ или гистологическое исследование (n = 125 с НАЖБП)	Нелетальные СС-события (острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных сосудов, ишемический инсульт или переходящая ишемия мозга), 35 СС-событий	Пол, курение в анамнезе, сахарный диабет, артериальная гипертензия и атеросклеротические бляшки сонных артерий при УЗИ	НАЖБП была независимо связана с нелетальными СС-событиями (СОР 1,99; 95% ДИ 1,01–3,91)	+++
Kim et al., 2013 [37]	Популяционное когортное исследование, США, 11 154 взрослых участника (национальные исследования здоровья и питания 1988–1994), средний возраст 43 года, 48 % мужчин	14,5 (медиана)	УЗИ (n = 4083 с НАЖБП; пациентов с легким стеатозом считали имеющими НАЖБП)	Общая и СС-смертность, всего 1795 смертей, 673 СС-смерти	Возраст, пол, этническая принадлежность, образование, доход, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ССЗ в анамнезе, прием гипотензивных, диуретических препаратов, курение, окружность талии, употребление алкоголя и кофеина, общий холестерин, холестерин ЛПВП, насыщенные трансферрина, С-реактивный белок	НАЖБП не была связана с повышенной общей и СС-смертностью (СОР 0,75; 95% ДИ 0,56–1,01) во всей когорте. Однако НАЖБП с тяжелой фиброзом печени (по шкале фиброза при НАЖБП) была независимо связана с повышением общей и СС-смертности (СОР 3,46; 95% ДИ 1,91–6,25)	+++

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; СОР — скорректированное отношение рисков; СОС — скорректированное отношение смертности; СОШ — скорректированное отношение шансов.

\* Степень коррекции: 0 — без коррекции; «+» — коррекция по возрасту и/или полу; «++» — дальнейшая коррекция по традиционным факторам риска ССЗ, «+++» — дальнейшая коррекция по нетрадиционным факторам риска ССЗ и/или метаболическому синдрому.

НАЖБП и риск СС-событий

Распределение исследований по оценке связи между НАЖБП и риском СС-событий представлено на рис. 2. Для объединенного первичного анализа подходили данные 16 исследований (17 сравнений). НАЖБП была статистически значимо связана с повышенным риском летальных и/или нелетальных СС-событий (ОШ в модели случайных эффектов 1,64; 95% ДИ 1,26–2,13;  $I^2 = 86\%$ ). При стратификации сравнения по исходам (т. е. анализе отдельно опубликованных исследований, имевших либо нелетальные СС-события, либо летальные СС-события, либо те и другие в качестве первичных исходов) наличие НАЖБП было статистически значимо связано с повышенным риском вместе взятых как летальных, так и нелетальных СС-событий (ОШ в модели случайных эффектов 1,63; 95% ДИ 1,06–2,48;  $I^2 = 83\%$ ) и с повышенным риском нелетальных СС-событий (ОШ в модели случайных эффектов 2,52; 95% ДИ 1,52–4,18;  $I^2 = 61\%$ ); однако связь между НАЖБП и летальными СС-событиями (когда анализ был ограничен только исследованиями с СС-смертями в качестве пер-

вичного исхода) не была статистически значимой (ОШ в модели случайных эффектов 1,31; 95% ДИ 0,87–1,97;  $I^2 = 90\%$ ) (см. рис. 2). Критерий регрессии Эггера не показал статистически значимой асимметрии воронкообразного графика, а это позволяет предположить, что ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов, была маловероятна (см. дополнительный рис. 2).

Тяжелая НАЖБП и риск впервые выявленных СС-событий

6 исследований (7 сравнений) содержали данные о пациентах с тяжелой НАЖБП, определяемой либо по наличию стеатоза печени при лучевом исследовании + повышенная активность ГГТ, или высокая оценка фиброза при НАЖБП, или высокий захват ФДГ при позитронно-эмиссионной томографии, либо по увеличению стадии фиброза при гистологическом исследовании. Распределение исследований по оценке связи между тяжелой НАЖБП и

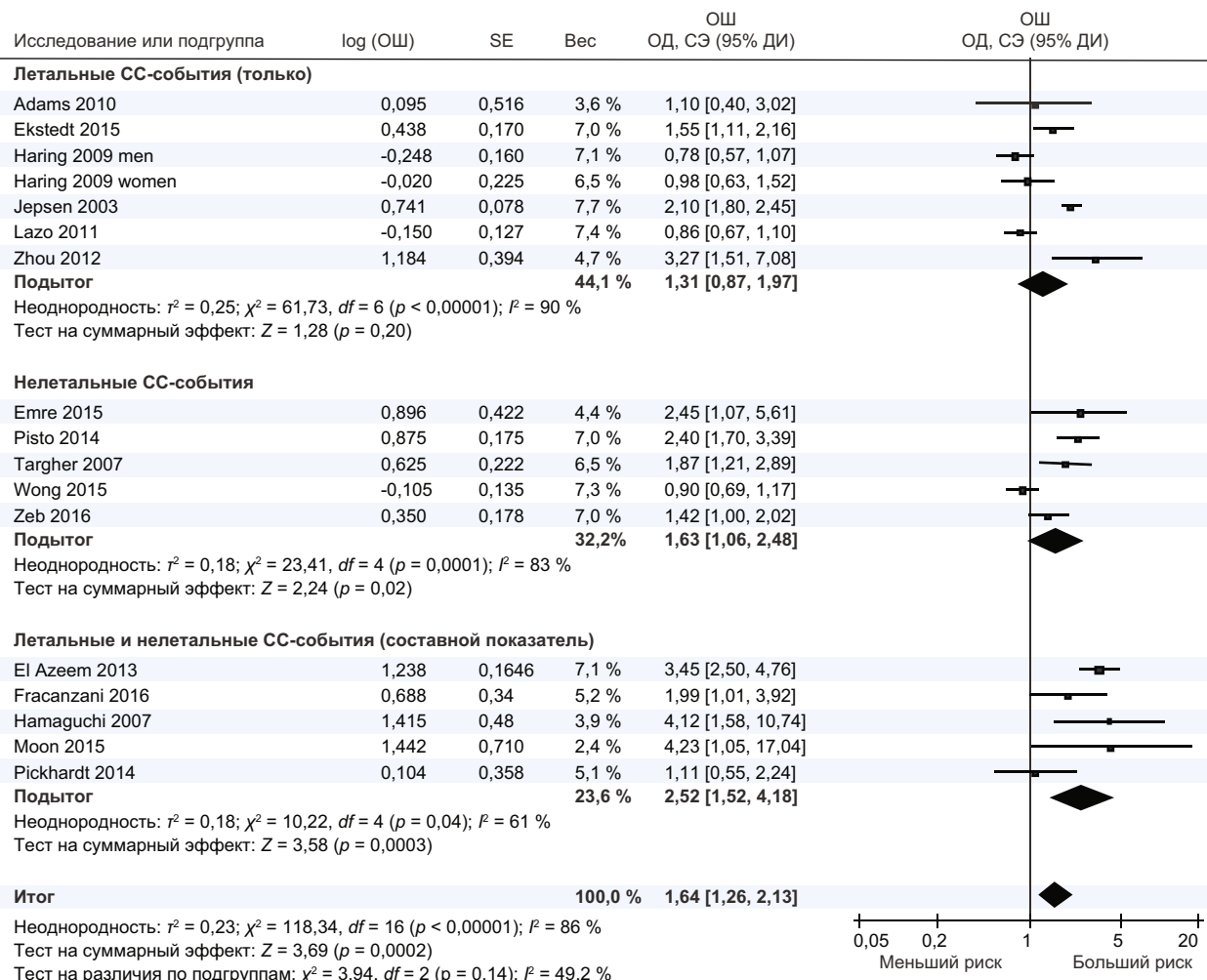


Рис. 2. Метаанализ риска СС-событий (летальных, нелетальных, тех и других), связанного с НАЖБП (модель случайных эффектов). Форест-график сравнения пациентов с НАЖБП с пациентами без НАЖБП. SE — стандартная ошибка; ОД — обратная дисперсия; СЭ — случайный эффект.



риском СС-событий представлено на рис. 3. По сравнению с группой без НАЖБП наличие более тяжелой НАЖБП было статистически значимо связано с повышенным риском СС-смерти (ОШ в модели случайных эффектов 3,28; 95% ДИ 2,26–4,77;  $I^2 = 0\%$ ), а также с повышенным риском вместе взятых летальных и нелетальных СС-событий (ОШ в модели случайных эффектов 1,94; 95% ДИ 1,17–3,21;  $I^2 = 23\%$ ).

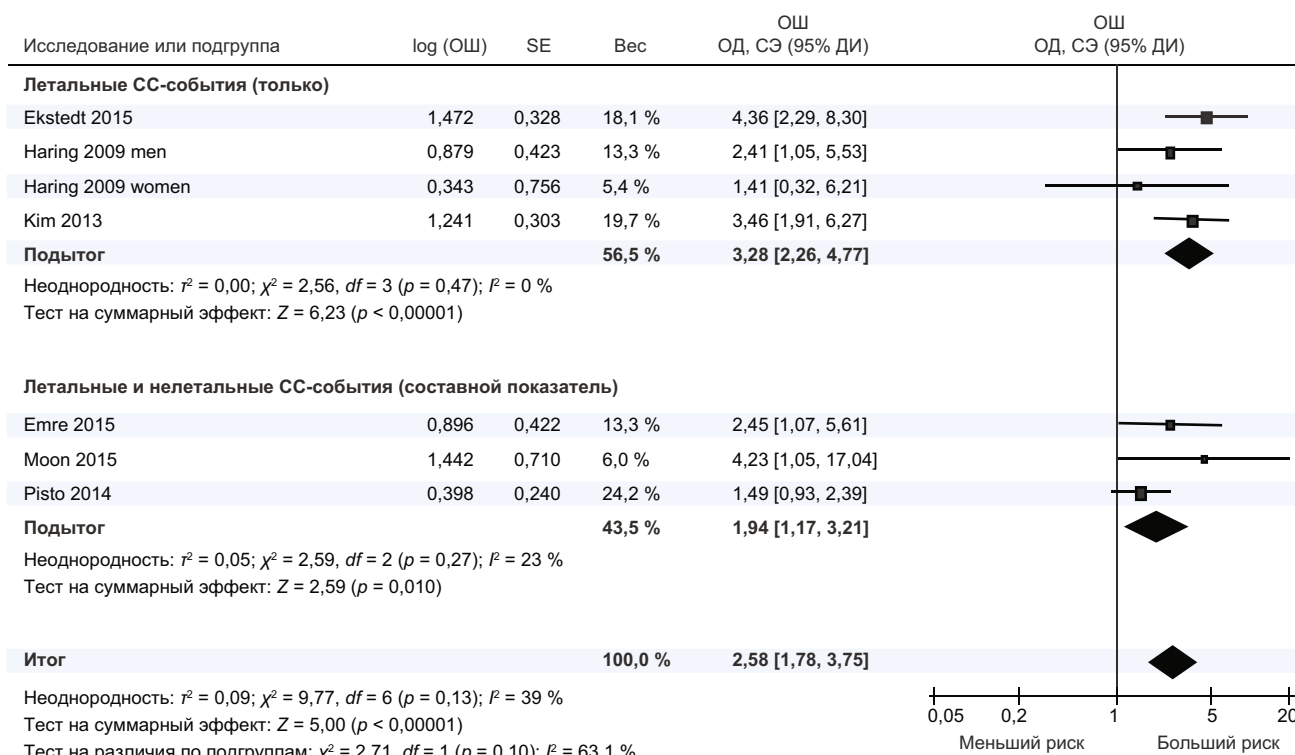
### Анализ чувствительности

Ограничение анализа высококачественными исследованиями и исследованиями с коррекцией по многочисленным ковариатам дало в целом оценки, согласующиеся с первичным анализом (табл. 2). Кроме того, исключение исследований с населением в целом в качестве контрольной группы [17, 29] и исключение исследований, в кото-

рые набирались только участники с сахарным диабетом, артериальной гипертензией или инфарктом миокарда [22, 25, 29, 31, 34], не оказывало влияния на сравнение (см. табл. 2). Наконец, удаление из анализа по очереди каждого из включенных исследований не имело воздействия на общий риск впервые выявленных СС-событий (данные не приводятся).

### Обсуждение

Связь между НАЖБП и риском СС3 оценивалась в ряде исследований. Вопрос о том, связана ли НАЖБП сама по себе с повышенным риском СС-событий и смерти, остается спорным. Результаты этих исследований противоречивы, отчасти по причине вариабельности определения НАЖБП и СС-событий. В предыдущем описательном обзоре, опубликованном в 2010 г. Ghouri et al., был сделан вывод, что



**Рис. 3. Метаанализ риска летальных или нелетальных СС-событий (модель случайных эффектов).** События были связаны с более тяжелой НАЖБП (либо наличие жировой болезни печени при лучевых методах исследования + повышенная активность сывороточной ГГТ, высокая оценка фиброза при НАЖБП или высокий захват ФДГ при позитронно-эмиссионной томографии, либо повышение стадии фиброза при биопсии). SE — стандартная ошибка; ОД — обратная дисперсия; СЭ — случайный эффект.

**Таблица 2. Риск летальных и/или нелетальных СС-событий, связанных с НАЖБП (диагностированной лучевыми или гистологическими методами): анализы чувствительности**

Анализ	Количество сравнений	Общее ОР или ОШ (95% ДИ)	p	$I^2$
Включение только высококачественных исследований по шкале Ньюкасл–Оттава	11	1,54 (1,13–2,11)	< 0,001	86 %
Включение только исследований с полной коррекцией по ковариатам	6	1,69 (1,11–2,58)	< 0,001	78 %
Исключение исследований, в которых референсной группой было население в целом	15	1,63 (1,19–2,22)	< 0,001	86 %
Исключение исследований с когортами участников с сахарным диабетом, артериальной гипертензией или острым инфарктом миокарда	13	1,57 (1,15–2,14)	< 0,001	89 %

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И  
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

диагноз НАЖБП недостаточен, чтобы относить пациентов к группе высокого риска по ССЗ, и что доказательная база для проведения скрининга ССЗ при наличии НАЖБП слаба [38].

Представленный систематический обзор и метаанализ — на сегодня самая полная оценка взаимосвязи между НАЖБП и ССЗ. Получены надежные свидетельства связи между НАЖБП (и тяжестью НАЖБП) и риском СС-событий. Анализ включает 16 обсервационных исследований с совокупными данными 34 043 взрослых участников (36,3 % с НАЖБП), примерно 2600 летальных и нелетальных СС-исходов (> 70 % СС-смертей) и с медианой периода наблюдения 6,9 года. Мы выяснили, что наличие НАЖБП статистически значимо связано с повышением на 64 % риска ССЗ и СС-смерти. При стратификации по исходам НАЖБП была статистически значимо связана с повышением риска нелетальных СС-событий и летальных и нелетальных СС-событий вместе взятых. Более того, стратифицированный анализ по тяжести НАЖБП среди 6 когортных исследований, в которых участники имели более тяжелую НАЖБП, показал, что у этих пациентов выше риск как СС-смерти (ОШ 3,28; 95% ДИ 2,26–4,77;  $P = 0$  %), так и летальных и нелетальных СС-событий вместе взятых (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,17–3,21;  $P = 23$  %) по сравнению с пациентами без НАЖБП. Необходимы дальнейшие крупные обсервационные исследования, но данные методов визуализации показывают, что жировая болезнь печени сама по себе (в нашем метаанализе) связана с повышенным риском СС-событий. Очевидно, что результаты этого стратифицированного анализа следует интерпретировать с осторожностью, поскольку мы объединяли исследования, сообщавшие гистологические данные (полностью валидированный заменитель клинических исходов), и исследования, в которых использовались лучевые методы с неинвазивными системами оценки или сывороточными биомаркерами для определения тяжести НАЖБП. Кроме того, сочетание исследований, использовавших различные диагностические методы для установления тяжести НАЖБП, может привести к некоторым ошибкам и неоднородности. К сожалению, как обсуждается ниже, большинство опубликованных исследований, в которых для диагностики НАЖБП применялась биопсия печени (т. е. «золотой стандарт» определения тяжести НАЖБП), не имели хорошей контрольной группы и не могли поэтому быть включенными в этот метаанализ. Наконец, остается открытым вопрос, ограничена ли прогностическая ценность НАЖБП в развитии ССЗ только НАСГ или включает также простой стеатоз. На сегодня опубликовано очень мало исследований с небольшим количеством участников, в которых сравнивается риск впервые выявленных СС-событий между пациентами с более тяжелой или легкой НАЖБП [33], и определенно необходимы дополнительные исследования, чтобы прояснить этот вопрос. Предыдущий метаанализ не нашел взаимосвязи между гистологической тяжестью НАЖБП и риском ССЗ [39].

В совокупности наши данные дополняют результаты 2 предыдущих менее крупных метаанализов [39, 40]. В первом метаанализе, проведенном Musso et al. в 2011 г. [39], сообщалось, что НАЖБП (определяемая либо по УЗИ, либо гистологическими методами; включено 7 проспективных исследований) была статистически значимо связа-

на с повышенным риском летальных и/или нелетальных СС-событий (ОШ в модели фиксированных эффектов 2,05; 95% ДИ 1,81–2,31). Во втором метаанализе, включавшем 6 исследований (4 популяционных и 2 проспективных), Lu et al. [40] сообщили, что НАЖБП, диагностированная по УЗИ, коррелировала с повышенным риском ССЗ (ОШ в модели случайных эффектов 1,50; 95% ДИ 1,21–1,87). Но метаанализ Lu et al. включал также популяционные исследования, и в обоих этих метаанализах (учитывая очень малое количество подходящих исследований) не проводился стратифицированный анализ по исходам (летальные или нелетальные СС-события) или по тяжести НАЖБП [39, 40]. Позднее Younossi et al. опубликовали метаанализ распространенности, частоты, прогрессирования и исходов НАЖБП [41]. Несмотря на то что эти авторы не представили форест-графика для сравнения опубликованных исследований, они утверждали, что НАЖБП статистически значимо связана только со смертью от заболеваний печени, но не со смертью от ССЗ. В частности, в этом метаанализе обсервационных исследований (6 проспективных исследований, включенных в анализ смертности от ССЗ), изучавшем корреляцию между НАЖБП и смертью от ССЗ, авторы заявляли, что статистически значимой связи между НАЖБП и риском смерти от ССЗ не было, если они включали исследования, в которых НАЖБП определялась как по УЗИ, так и по печеночным ферментам; напротив, если НАЖБП диагностировалась по УЗИ, риск СС-смерти у пациентов с НАЖБП, диагностированной по УЗИ, повышался в 1,37 раза (95% ДИ 1,23–1,54) по сравнению с контрольной группой [41]. Однако важно отметить, что в метаанализе Younossi et al. одна и та же популяционная когорта участников, т. е. когорта Национального исследования здоровья и питания (NHANES-III), была включена много раз, а все исследования с участием пациентов с сахарным диабетом или ожирением были исключены [41].

В этом отношении мы тщательно подошли к исключению из нашего метаанализа всех исследований, в которых отсутствовала хорошая контрольная группа или были неточные либо неполные данные об интересующих исходах, а также исследований, в которых имело место значительное пересечение популяций. Так, мы включили только 2 исследования, использовавших одну и ту же базу данных NHANES-III (исследование Lazo et al. в объединенном анализе и исследование Kim et al., которое представляло данные об оценке фиброза при НАЖБП, в стратифицированном анализе для проверки связи между тяжестью НАЖБП и СС-смертью) [26, 37], но исключили другие исследования [42, 43], в которых использовалась все та же база данных NHANES-III, что и в 2 упомянутых выше работах. По той же причине мы исключили исследование, опубликованное Wong et al. в 2011 г. [44], т. к. оно оценивало ту же популяцию пациентов, что была включена в более позднее исследование с более длительным периодом наблюдения, которое мы и включили в наш метаанализ [31]. Опять же мы не учитывали исследования Ekstedt et al. [45] и Soderberg et al. [46], поскольку обе когорты пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией, были включены в более позднее исследование Ekstedt et al., вошедшее в наш метаанализ [33]. Наконец, мы исключили ретроспективные исследования Matteoni et al. [47], Rafiq et al. [48], Adams et al. [49] и Angulo et al. [50], в которых наблюдались

относительно небольшие когорты пациентов с НАЖБП (набранных в специализированных гастроэнтерологических центрах), подтвержденной биопсией, из-за отсутствия хорошей контрольной группы.

Хотя наш метаанализ последних обсервационных исследований дает дополнительные данные в пользу статистически значимой связи между НАЖБП и повышенным риском летальных и нелетальных СС-событий, важно подчеркнуть, что качество опубликованных исследований не всегда высоко (только 10 исследований получили 8 или 9 звезд по шкале Ньюкасл–Оттава; см. дополнительные табл. 1 и рис. 1) и причинно-следственную связь еще предстоит доказать в высококачественных интервенционных исследованиях. Ясного понимания патофизиологических путей, связывающих НАЖБП и СС-события, пока нет из-за сложных взаимосвязей между НАЖБП, абдоминальным ожирением, свободнорадикальным окислением и инсулинорезистентностью [3, 51]. Однако растет число свидетельств, позволяющих предположить, что НАЖБП, а особенно ее более тяжелые формы (например, НАСГ с фиброзом различной степени), усугубляет печеночную и периферическую инсулинорезистентность, предрасполагает к атерогенной дислипидемии и высвобождению ряда провоспалительных вазоактивных и тромбогенных факторов, что может способствовать развитию ССЗ [3–6, 10]. Накапливаются также свидетельства того, что у пациентов с НАЖБП имеются ранние изменения метаболизма миокарда, что приводит к неблагоприятным функциональным, структурным и аритмическим последствиям [6, 52–54]. Хотя все эти механизмы, вероятно, объединяют НАЖБП с ССЗ, на сегодня не существует исследований, доказавших причинно-следственную связь, и однозначно необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить механизм, связывающий НАЖБП и ССЗ.

В совокупности наши данные указывают на то, что больные НАЖБП могут составлять группу населения с повышенным риском ССЗ. Кроме того, наши данные указывают, что более тяжелые формы НАЖБП связаны с еще более высоким СС-риском. Это означает, что пациенты с НАЖБП нуждаются в обследовании сердечно-сосудистой системы [2] и что пациенты с тяжелыми формами НАЖБП требуют особого внимания, чтобы уменьшить высокий риск ССЗ [5, 33, 45, 46, 50, 55]. Однако, прежде чем эта стратегия может быть рекомендована в клинической практике, необходимы крупные, хорошо спланированные интервенционные исследования, чтобы проверить, снижает ли лечение НАЖБП риск ССЗ.

Рассмотрим основные сильные стороны и ограничения настоящего исследования. Наш метаанализ предоставляет самую всестороннюю на сегодня оценку и надежные свидетельства связи между НАЖБП (диагностированной лучевыми или гистологическими методами) и развитием основных СС-событий и смерти. Он включает многочисленные когортные исследования, в которые набирались участники из общей популяции, что снижает влияние исходных заболеваний на НАЖБП. Кроме того, как показано в табл. 2, исключение исследований, в которые набирали только пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией или инфарктом миокарда, давало общую согласованность данных с первичным анализом. Более того, важно подчеркнуть, что мы

использовали стандартизованные оценки риска из всех подходящих исследований, что позволило добиться согласованного сочетания оценок по исследованиям. Большое количество СС-событий придало метаанализу высокую статистическую мощность, позволяющую количественно оценить связь между НАЖБП и риском ССЗ. Наконец, выборочное сообщение данных в исследованиях не стало проблемой для нашего анализа, т. к. наш комплексный поиск и контакт с авторами работ сделали маловероятным, что какое-нибудь опубликованное исследование было пропущено, а визуальный просмотр графиков и формальных критериев показал отсутствие статистических свидетельств ошибки, связанной с публикацией преимущественно положительных результатов.

Что касается ограничений, мы не смогли полностью изучить влияние коррекции по всем известным и потенциальным факторам риска ССЗ, а также объединить модели в исследованиях, которые корректировались по тому же набору вмешивающихся факторов из-за различной степени коррекции в отдельных исследованиях (в большей части опубликованных исследований коррекция по установленным факторам риска ССЗ и потенциальным вмешивающимся факторам неполная; см. табл. 1). Несмотря на использование составного показателя (СС-заболеваемости и смертности), мы не смогли достичь максимальной сопоставимости ее по всем исследованиям, т. к. некоторые из них сообщали причинно-специфические СС-исходы, такие как инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт или СС-смерть. Однако по возможности мы проводили стратифицированный анализ специфических СС-исходов. Различная взаимосвязь НАЖБП с СС-смертностью в объединенном анализе по сравнению со стратифицированным может, хотя бы отчасти, объясняться длительностью НАЖБП, учитывая, что по сравнению с НАСГ простой стеатоз дольше прогрессирует до выраженного фиброза или цирроза [56], и относительно коротким периодом наблюдения популяционной когорты исследований, которые оценивали риск смерти как исход. Мы полагаем, что необходимы дальнейшие обсервационные исследования в более крупных когортах с НАЖБП, подтвержденной биопсией (и хорошей контрольной группой), чтобы доказать, что тяжесть НАЖБП может влиять на риск ССЗ. Также в этом метаанализе не представлялось возможным скорректировать оценки в зависимости от динамических изменений статуса НАЖБП со временем. Это могло привести к недооценке связи между НАЖБП и СС-событиями, поскольку повторные оценки жировой дистрофии печени не проводились ни в одном из исследований. Это означает, что наблюдаемые связи могут быть еще сильнее, чем показано в настоящем метаанализе. Хотя мы обнаружили значительную неоднородность между исследованиями при изучении связей у всех пациентов с НАЖБП и СС-событиями, стоит отметить, что при анализе только исследований с более тяжелыми формами НАЖБП неоднородность была очень низкой, а корреляция между НАЖБП и риском ССЗ была выражена сильнее. Таким образом, есть вероятность, что высокая неоднородность в общем анализе отражала объединение разных участников с НАЖБП: от простого стеатоза, который в целом длился не слишком долго, до НАСГ и выраженного фиброза, которые могли длиться многие годы. Мы систе-

матически исследовали и выявляли возможные источники неоднородности, используя стратифицированные анализы, метарегрессию и анализы чувствительности; более подробное изучение причин неоднородности потребует объединения данных отдельных участников из проспективных исследований.

В заключение отметим, что результаты этого крупного метаанализа обсервационных исследований показывают, что НАЖБП статистически значимо связана с повышенным риском летальных и нелетальных СС-событий и этот риск, по-видимому, выше при более тяжелом поражении печени. Однако остается все же некоторая неопределенность в отношении корреляции НАЖБП с повышенным риском СС-событий за пределами известных факторов риска ССЗ. Более того, по-прежнему неясно, связан ли НАСГ с более высоким риском ССЗ, чем простой стеатоз. Чтобы сделать четкие выводы о любом независимом вкладе печени в повышение риска ССЗ, необходимы дополнительные, хорошо контролируемые проспективные исследования с более подробным анализом факторов риска ССЗ. Дальнейшие исследования также покажут, поможет ли включение НАЖБП в шкалы риска ССЗ повысить их прогностическую ценность. Наконец, для того чтобы оценить причинно-следственную связь между НАЖБП и ССЗ, нужны рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования, в которых СС-исходы будут оцениваться в зависимости от лечения НАЖБП.

### Спонсоры

ГТ получил частичную поддержку в виде гранта от медицинской школы при Университете Вероны (Верона, Италия). СДВ получил частичную поддержку от Биомедицинского исследовательского центра Национального института исследований Саутгемптона в области здравоохранения.

### Конфликты интересов

Авторы, принимавшие участие в настоящем исследовании, заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн: ГТ, СДВ, АЛ; извлечение данных: ГТ, ГЗ; статистический анализ: СБ; анализ и интерпретация данных: ГТ, СДВ, АЛ; написание черновика рукописи: ГТ, СБ; критический пересмотр рукописи на важное интеллектуальное содержимое: АЛ, СДВ, ГЗ.

### Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье опубликованы в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.013>.

### Литература

- [1] Rinella ME. Non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015;313:2263–2273.
- [2] Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) study group, dedicated to the memory of Prof. Paola Loria, Leonardo A, Bellentani S, Argo CK, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015;47:997–1006.
- [3] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–344.
- [4] Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341–1350.
- [5] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62:S47–S64.
- [6] Ballestri S, Leonardo A, Bonapace S, et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:1724–1745.
- [7] Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:936–944.
- [8] Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with non-alcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013;230:258–267.
- [9] Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with non-alcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology* 2015;274:693–701.
- [10] Leonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.017>, pii: S0026-0495(15)00271-1.
- [11] Tahan V, Canbakan B, Balci H, et al. Serum gamma-glutamyl-transpeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1433–1438.
- [12] Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:666–675.
- [13] Keramida G, Potts J, Bush J, et al. Accumulation of (18) F-FDG in the liver in hepatic steatosis. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:643–648.
- [14] Hong SP, Noh TS, Moon SH, et al. Hepatic glucose uptake is increased in association with elevated serum  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase and triglyceride. *Dig Dis Sci* 2014;59:607–613.
- [15] Higgins JPT, Green S, (eds.) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- [16] Wells GA, Shea B, Higgins JP, Sterne J, Tugwell P, Reeves BC. Checklists of methodological issues for review authors to consider when including non-randomized studies in systematic reviews. *Res Synth Methods* 2013;4:63–77.
- [17] Greenland S. Variance estimators for attributable fraction estimates consistent in both large strata and sparse data. *Stat Med* 1987;6:701–708.
- [18] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539–1558.
- [19] Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2002;31:72–76.
- [20] Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997;315:1533–1537.



- [21] Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjaer L, et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver—a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2101–2104.
- [22] Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2119–2121.
- [23] Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1579–1584.
- [24] Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, et al. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyltranspeptidase levels. *Hepatology* 2009;50:1403–1411.
- [25] Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1567–1573.
- [26] Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d6891.
- [27] Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, et al. Natural course of non-alcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *J Dig Dis* 2012;13:153–160.
- [28] El Azeem HA, Khalek ESA, El-Akabay H, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and the incidence of cardiovascular and renal events. *J Saudi Heart Assoc* 2013;25:239–246.
- [29] Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, Ukkola O, Kesaniemi YA. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4:e004973.
- [30] Pickhardt PJ, Hahn L, Munoz del Rio A, et al. Natural history of hepatic steatosis: observed outcomes for subsequent liver and cardiovascular complications. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:752–758.
- [31] Wong VW, Wong GL, Yeung JC, et al. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: a prospective cohort study. *Hepatology* 2016;63:754–763.
- [32] Moon SH, Noh TS, Cho YS, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and carotid artery inflammation evaluated by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Angiology* 2015;66:472–480.
- [33] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–1554.
- [34] Emre A, Terzi S, Celiker E, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on myocardial perfusion in nondiabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2015;116:1810–1814.
- [35] Zeb I, Li D, Budoff MJ, Katz R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and incident cardiac events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1965–1966.
- [36] Fracanzani AL, Tiraboschi S, Pisano G, et al. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up. *Atherosclerosis* 2016;246:208–213.
- [37] Kim D, Kim WR, Kim HJ, et al. Association between non-invasive fibrosis markers and mortality among adults with non-alcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357–1365.
- [38] Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, non-alcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010;52:1156–1161.
- [39] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617–649.
- [40] Lu H, Liu H, Zou L, Luo S, Sun L. Independent association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol* 2013;2013:124958.
- [41] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28431>, [Epub ahead of print].
- [42] Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:646–650.
- [43] Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, et al. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism* 2013;62:352–360.
- [44] Wong VW, Wong GL, Yip GW, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011;60:1721–1727.
- [45] Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–873.
- [46] Soderberg C, Stal P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595–602.
- [47] Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413–1419.
- [48] Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with non-alcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:734–738.
- [49] Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121.
- [50] Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–397.
- [51] Byrne CD, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance, and non-alcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1155–1161.
- [52] VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology* 2015;62:773–783.
- [53] Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2013;8:e57183.
- [54] Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, et al. Heart valve calcification in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2015;64:879–887.
- [55] Lonardo A, Ballestri S, Targher G, et al. Diagnosis and management of cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:629–650.
- [56] Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver vs. non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643–654.