

Неалкогольна жирова хвороба печінки як новий фактор ризику ішемічної хвороби серця

М.М. ДОЛЖЕНКО¹, д. мед. н., професор; А.Я. БАЗИЛЕВИЧ², к. мед. н., доцент;
Ю.В. ЛИМАР; А.І. КОНОПЛЯНИК; І.О. ВОЛОШЕНЮК

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ;

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Сучасний погляд на інтеграцію медицини сформував принципово новий підхід до діагностики і лікування багатьох захворювань, зумовлених порушеннями ліпідного метаболізму. Це – атеросклероз артерій, в тому числі коронарних, жовчнокам'яна хвороба, поліпи і дискінезія жовчного міхура і жовчовивідних шляхів, хронічний панкреатит, жировий гепатоз, ангіогенні кохлеовестибулопатії, діабетичні ангіопатії тощо, які в літературі об'єднані в єдине поняття – ліпідний дистрес-синдром [1].

Роль ліпідного дистрес-синдрому в розвитку ішемічної хвороби серця у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки

Патологічні процеси при ліпідному дистрес-синдромі (ЛДС), основу яких складають порушення ліпідного обміну, мають загальні етіопатогенетичні закономірності незалежно від нозології. Зміни метаболізму при ЛДС мають системний характер і супроводжуються порушеннями різних функцій печінки, яка є головним органом-мішенню. Основну роль у розвитку морфофункціональної патології печінки відіграє її ретикулоендотеліальна система, що діє в тісній метаболічній кооперації з гепатоцитами і мікрофлорою шлунково-кишкового тракту. Найважливішою ланкою патогенезу ЛДС є порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот (ЖК) – природного механізму гомеостазу холестерину.

ЛДС – системна патологічна реакція організму, що базується на порушеннях ліпідного обміну у вигляді патобіохімічних і патоморфологічних процесів, що виходять за рамки органа-мішені, і сприяє виникненню нових або прогресу наявних захворювань [2].

ЛДС формується на фоні порушень ліпідного метаболізму – дисліпопротеїнемії. Основою холестеринового гомеостазу є ентеропатогенетична циркуляція ЖК. Первинні ЖК синтезуються в гепатоцитах із холестерину і надходять у жовч у складі кон'югата з гліцином і таурином. У тонкій кишці під впливом численних травних ферментів відбувається декон'югація ЖК. Утворюються їхні солі, що беруть участь в утворенні міцел, необхідних для всмоктування жирів. Після всмоктування жирів ЖК залишаються в порожнині тонкої кишки і по механізму зворотного зв'язку абсорбуються у кров (близько 85–89%). ЖК, що всмокталися з кров'ю, транспортуються в печінку і знов включаються до складу жовчі. Останні 10–15% ЖК виводяться у складі калу. Ця втрата ЖК заповнюється їхнім синтезом в гепатоцитах, для чого використовується холестерин [1, 2].

Ліпідний склад крові завжди змінюється за наявності глибоких мікроекологічних порушень у кишківнику. Мікроорганізми шлунково-кишкового тракту втручаються в метаболізм холестерину, впливаючи безпосередньо на ферментні системи клітин господаря, що беруть участь у рециркуляції ЖК і синтезі ендогенного холестерину.

Посилене розмноження бактерій у тонкій кишці призводить до підвищеної декон'югації зв'язаних ЖК з утворенням їх токсичних ендогенних солей, які порушують мікроциркуляцію у стінці кишки, що призводить до всмоктування практично всього пулу ЖК. Зменшується їх синтез у гепатоцитах, підвищується вміст холестерину в плазмі крові, що зумовлено відсутністю потреби для його використання в синтезі ЖК. Порушується природний механізм гомеостазу холестерину в ентерогепатичній циркуляції ЖК, формується дисліпопротеїнемія.

При зміні ентерогепатичної циркуляції ЖК в печінку з кров'ю надходить велика кількість ендотоксину, що продукується грамнегативною мікрофлорою. Для його зв'язування спочатку використовуються антиатерогенні ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ). Збереження підвищеної ендотоксемії призводить до депресії ретикулоендотеліальної системи печінки і гепатоцитів, активізації численних цитокінових каскадів і системи пероксидації крові, пригнічення антиоксидатного захисту організму. Збільшується число гуморальних і клітинних (наприклад, ендотелій судин) мішеней ендотоксину. У крові збільшується кількість модифікованих форм ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), що мають значний атерогенний потенціал. Створюються реальні дисметаболическі умови для реалізації агресії холестерину в органах-мішенях і формування ЛДС [2].

Порушення ентерогепатичної циркуляції ЖК при ЛДС не обмежується лише змінами метаболізму холестерину. Недостатня кількість ЖК в товстій кишці сприяє численним дисметаболическим процесам. Це впливає на мікробну трансформацію холестерину в стероїдні гормони і утилізовані форми. В товстій кишці в умовах дисбіозу знижується синтез летких жирних речовин – головного компонента водноелектролітного, кислотно-основного і енергетичного балансу організму людини.

Таким чином, в комплекс заходів щодо діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки (НЖХП), що сформувалася в умовах ЛДС, необхідно включати визначення порушень ліпідного гомеостазу і патології в органах-мішенях. З цією метою визначають вміст загального холестерину плазми крові, тригліцеридів, холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ, коефіцієнт атерогенності, рівні сироваткових ферментів, глюкози і глікозильованого гемоглобіну, активності перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи крові [3].

Роль ретикулоендотеліальної системи печінки в обміні холестерину

Жирова інфільтрація печінки при НЖХП, крім безпосереднього утворення фіброзної тканини в паренхімі печінки, може призвести до розвитку цирозу.

У хворих на НЖХП є значні зміни мембранної системи гепатоцитів, що є наслідком і проявом порушень функціональної і структурної цілісності мембранної системи клітин печінки.

Аналіз функцій печінки, як правило, стосується діяльності гепатоцитів або паренхіматозних клітин. Разом із тим, вже близько 100 років відомі непаренхіматозні клітини печінки – особливі клітини, вбудовані в стінки печінкових синусоїдів. До них відносяться клітини Купфера, ендотелії синусоїдів, клітини Іто (жиронакопуювальні клітини) і ріт-клітини. Цю систему клітинних елементів, що утворюють капіляри печінки і забезпечують гомеорезис, називають ретикулоендотеліальною системою печінки.

На мембранах клітин Купфера і ендотелії синусоїдів розташовано безліч різноманітних рецепторів, що забезпечують поглинання і катаболізм широкого кола речовин, що надходять до печінки з кишківника. З позицій ліпідного дистрес-синдрому основними з них є scavenger-рецептори, що здійснюють швидке захоплення і деградацію модифікованих ЛПНЩ. При високій концентрації модифікованих ЛПНЩ моноцити містять багато ефірів холестерину. У зв'язку з цим стійкість до гіперхолестеринемії прямо залежить від активності scavenger-рецепторів непаренхіматозних клітин печінки.

Крім непаренхіматозних клітин печінки, в захопленні і катаболізмі ліпопротеїдів беруть участь гепатоцити. На ендотеліоцитах, окрім рецепторів до ЛПНЩ, виявлено рецептор для печінкової ліпази, що виробляється власне гепатоцитами. Завдяки такій співдружності ліпопротеїди спочатку фіксуються на мембрані ендотеліоциту, де під дією ліпази розпадаються, з них звільняються холестерин і його ефіри, які прямо або заздалегідь пройшовши через ретикулоендотеліальну систему потрапляють до гепатоцитів.

Таким чином, видалення атерогенних фракцій ліпопротеїдів при лікуванні ліпідного дистрес-синдрому багато в чому залежить від функції печінкової ретикулоендотеліальної системи, при блокаді якої порушуються її антиліподемичні властивості.

Крім цього рецептор-опосередкованого механізму елімінації ліпопротеїдів крові, існує інший, не менш цікавий варіант підтримки ліпідного гомеостазу – «печінкове сито». «Печінковим ситом» є фенестрирований ендотелій печінкових синусоїдів, тобто фільтр, що відокремлює великі хіломікрони, що утворюються в тонкому кишківнику, від їх залишків, позбавлених тригліцеридів, але збагачених холестерином. Від розмірів і кількості утворень в «ситі» залежить, які ліпопротеїди надійдуть у простір Діссе, будуть «розпізнані» рецепторами мікроворсин гепатоцитів і потім перетворені на антиатерогенну фракцію – ЛПВЩ.

З позицій клінічної ліпідології загальноновизнані чинники атеросклерозу (нікотин, етанол, адреналін, норадреналін, серотонін тощо) зменшують сумарну пористість ендотелію синусоїдів, що призводить до подальшого розвитку дисліпопротеїдемії і ліпідного дистрес-синдрому в цілому.

Таким чином, в організмі існує складна система регуляції ліпідного обміну, в якому кожна ланка ретикулоендотеліальної системи печінки відіграє далеко не останню роль.

Іншою не менш важливою функцією клітин ретикулоендотеліальної системи є здібність до виділення ендотеліоцитами чинників, що регулюють кровоплин і згортання крові. При пошкодженні клітинних елементів ретикулоендотеліальної системи різко посилюється експресія фактора Віллебранда, що потенціює агрегацію тромбоцитів і їх адгезію до субендотеліального матриксу, тобто атерогенез.

Регуляція ретикулоендотеліальної системи печінки дуже складна, її клітини легко переходять з одного функціонального стану до іншого. Основний регуляторний механізм здійснюється шляхом кондиціонування клітин Купфера. Клітини ретикулоендотеліальної системи печінки, що стимулюються ендотоксином, виробляють велику кількість різних цитокінів. При цьому відбувається гальмування активності монооксигенази у гепатоцитах, порушується складна кооперація клітин ретикулоендотеліальної системи з гепатоцитами, що в результаті призводить до уповільнення гідролізу ефірів холестерину в печінці та їхнього виведення разом із холестерином до жовчі. Підвищене надходження ліпополісахаридів ендотоксинів, окрім безпосереднього впливу на обмін холестерину, опосередковано через ту саму ретикулоендотеліальну систему печінки порушує сумарний синтез білка гепатоцитами. При цьому в них виявляють пошкоджені мембрани і дегенераційні органели.

Синусоїдальні клітини в своїй взаємодії зв'язані як структурно, так і функціонально. Їхні функції, що здійснюються за принципом дублювання і взаємної підтримки, контролюють метаболізм ліпідів, білків, ліпопротеїдів, біогенних амінів, цитокінів тощо. Кооперативні зв'язки синусоїдальних клітин, що визначають внутрішньопечінковий гомеостаз, підпорядковані «обслуговуванню» гепатоцитів, що здійснюють основні спеціалізовані функції печінки.

Роль оксиду азоту в патогенезі ішемічної хвороби серця і неалкогольної жирової хвороби печінки

Відомо, що при запаленні макрофаги виділяють NO, що може інгібувати важливі групи ферментів синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), ферменти циклу Кребса і синтезу ДНК. В організмі NO утворюється з аргініну за участі синтази оксиду азоту [4–6]. Оксид азоту – молекула з властивостями радикала – дозволяє цьому з'єднанню як активувати вільнорадикальні реакції, так і інгібувати їх. Оксид азоту відноситься до чинників антимікробного захисту організму. Він знищує безліч типів патогенних мікроорганізмів (віруси, бактерії, гриби, найпростіші) або зупиняє їх зростання. Бактерійні продукти (токсини) індукують в макрофагах синтез фактора некрозу пухлини (ФНП), який, в свою чергу, індукує синтазу оксиду азоту. В макрофагах, нейтрофілах, гепатоцитах синтез оксиду азоту визначає індукційну синтазу оксиду азоту. На сьогодні NO-синтази, специфічні для різних тканин і клітин, вивчені досить добре [4–6].

З гепатоцитів виділена і описана індукційна NO-синтаза [7]. Дана синтаза оксиду азоту має унікальні властивості, характерні як для індукційних (індукується комбінацією чинників: інтерлейкін-1, TNF, інтерферон і ліпополісахарид), так і для конститутивних експресованих NO-синтаз, що є основою неспецифічної резистентності організму. Оксид азоту стимулює синтез простагландинів за рахунок активації циклооксигенази [8], підсилює антиоксидантний захист, активуючи продукцію глутатіону і супероксиддисмута-

зи [9]. Особливий інтерес представляє здатність оксиду азоту експресувати синтез ряду найважливіших білків і ферментів, білки антиоксидантного захисту, а також впливати на активність багатьох білків і ферментів – гуанілатциклазу, рибонуклеотидредуктазу, компонентів дихального ланцюга мітохондрій і гліколізу, білків типу цитохрому P450 [10]. Нітро- та інші азотвмісні з'єднання метаболізуються до нітриту і нітратів, також можуть відновлюватися до NO за рахунок наявності нітритредуктазної активності у гемовмісних білках (гемоглобіну, міоглобіну, цитохромоксидази, цитохрому P450). Ферментною системою цитохрому P450 залежних монооксигеназ мікросом гепатоцитів метаболізуються канцерогени, більшість ліків і ендогенні субстрати, такі як холестерин, стероїди, простагландини, жирні кислоти. При захворюваннях печінки пригнічується активність ферменту гідроксилази, тобто процесу гідроксилювання, що залежить від цитохрому P450. Механізм пригнічення цитохрому P450 має вільнорадикальну природу.

Біологічні ефекти оксиду азоту визначаються його біодоступністю, а також його змістом, утилізацією в тканинах або окисненням за участі вільних радикалів і модифікованих ЛПНЩ та інших з'єднань. Як надлишок, так і дефіцит оксиду азоту несприятливі для організму. Високі концентрації токсичні для клітин, ферментів, викликають модифікацію білків, ушкоджують нуклеїнові кислоти. Оксид азоту і супероксидні радикали регулюють окиснення ЛПНЩ і призводять до їх модифікації [11, 12]. За даними літератури надлишок оксиду азоту інгібує білки-ферменти дихального ланцюга мітохондрій і циклу Кребса, знижує синтез АТФ, що призводить до некрозу або апоптозу печінкових клітин.

Відомо, що формування НАСГ супроводжується запально-некротичними змінами у печінці.

При надмірному бактерійному зростанні в кишківнику порушуються процеси ферментативного гідролізу білків і синтезу вітамінів, що зумовлює дефіцит білків, ферментів і коферментів, які беруть участь у синтезі липопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), як наслідок – жир не виводиться з гепатоциту, а накопичується в печінці. Хронічний ендогенний дефіцит у клітинах жирних кислот призводить до зміни жирнокислотного складу фосfolіпідів і фізіохімічних властивостей плазматичних мембран клітин. Результатом цього є порушення активності Na^+/K^+ -АТФ-ази і зниження чутливості до інсуліну. Порушення толерантності до глюкози також є результатом цього процесу. При порушенні кишкового бар'єра в портальну систему печінки надходять бактерії та їх токсини, що призводить до розвитку запалення і некрозу гепатоцитів [13].

При кисневій недостатності блокуються ферменти, що беруть участь у синтезі ЛПДНЩ, які є транспортною системою виведення жиру з гепатоциту. Вільні жирні кислоти є субстратом перекисного окиснення ліпідів, активація якого зумовлює розвиток НАСГ. Новітні досягнення у сфері експериментальних і клінічних досліджень указують на тісний зв'язок багатьох патологічних станів з процесом вільнорадикального окиснення, що розглядається як універсальний механізм пошкодження клітини. Оскільки утворення радикалів відбувається переважно на мембранах клітини (зокрема гепатоциту), є підстави вважати, що запальна і некротична активність і синдром цитолізу, що виконують важливу роль у пошкодженні печінки, багато в чому зумовлені характером регуляції вільнорадикального окиснення.

Перекисне окиснення ліпідів у печінці може призводити до потенційно токсичних проміжних продуктів, які можуть викликати запальні процеси в печінці. Накопичення вільних жирних кислот у гепатоцитах може призводити до набухання мітохондрій, підвищеної схильності до їх руйнування і посилення мембранної проникності, що, в свою чергу, може стати причиною підвищення активності амінотрансфераз [13–15].

В експерименті вивчали роль ендотеліальної та індукованої форм синтази оксиду азоту в пошкодженні печінки в процесі ішемії і дійшли висновку, що синтаза оксиду азоту відіграє важливу роль у захисті клітин печінки від пошкоджуючої дії [16]. Посилення синтезу оксиду азоту може мати велике значення у захисті клітин печінки від пошкоджуючої дії токсичних речовин. З іншого боку, надлишок NO погіршує функцію ендотелію, пригнічує продукцію ендотеліального NO і пригнічує скоротливу функцію міокарда. Оксид азоту є ключовим з'єднанням у системі регуляції мікроциркуляції та інших життєво важливих процесів, таких як згортання крові. Первинні медіатори запалення – цитокіни – формують запалення і ініціюють синтез гепатоцитами комплексу вторинних медіаторів запалення [17, 18].

При гіперглікемії і ожирінні не тільки гепатоцити, але й адипоцити секретують білки гострої фази запалення. За літературними даними при НАСГ в гепатоцитах синтезуються різні медіатори запалення, зокрема індуцибельна синтаза оксиду азоту; вони секретуються з жирової тканини і регулюють чутливість рецепторів до інсуліну [19]. Характерною межею запалення є накопичення нейтральних ліпідів: головним чином, тригліцеридів в цитозолі печінкових клітин. Запалення і дефіцит жирних кислот у більшості клітин є причиною того, що в клітинах знижується синтез холестерину. У хворих на атеросклероз змінюється характер взаємодії липопротеїдів крові і біомембран ендотелію судинної стінки, що сприяє посиленому переходу холестерину до клітини. Утворюються більш в'язкі мембрани, насичені холестерином.

Інфільтрація інтим кровеносних судин ліпідами відбувається при кожному запальному процесі, незалежно від етіології. Насамперед, відбуваються порушення в мембранних білках-транспортерах глюкози, що призводить до розвитку інсулінорезистентності. Дефіцит у клітинах жирних кислот моделює високий потенціал запалення, гіперкоагуляції і різних ускладнень [20].

У дослідженнях наголошується, що у хворих з помірною гіперхолестеринемією підвищується рівень оксиду азоту в крові до 56 ± 7 мкмоль/л (у контролі – 35 ± 3 мкмоль/л) [21].

За даними інших досліджень у хворих з атерогенним стенозом внутрішньої сонної артерії також має місце підвищення рівня оксиду азоту до $33,0 \pm 2,9$ мкмоль/л (норма – $26,2 \pm 1,1$ мкмоль/л) [22].

Існує тісний взаємозв'язок між ожирінням і дисліпідемією, артеріальною гіпертензією (АГ), порушеною толерантністю до глюкози. Виявлено зв'язок маси жиру в організмі і його розташування в абдомінальній області з маркерами хронічного запалення. Доведено, що в зразках сироватки крові рівень нітратів у групі здорових донорів становить $29,9 \pm 2,8$ мкмоль/л, у хворих на цукровий діабет (ЦД) – $58,6 \pm 6,9$ мкмоль/л, при АГ – $35,4 \pm 2,5$ мкмоль/л [23].

У хворих на НАСГ з МС відмічається збільшення вмісту метаболітів оксиду азоту, зумовлене підвищенням рівня ЛПНЩ, які стимулюють активність індуцибельної синтази оксиду азоту.

Відома роль оксиду азоту в патогенезі ішемії міокарда.

У хворих з ІХС суттєве значення мають ендотеліальні фактори. В ендотелії виробляються ендотеліни 1, 2, 3. Ендотелін-1 – найбільш потужний із відомих вазоконстрикторів. Механізм його вазоконстрикторної дії пов'язаний з підвищенням вмісту кальцію в гладеньком'язових клітинах. Ендотелій стимулює також агрегацію тромбоцитів. Крім того, в ендотелії виробляються речовини прокоагулянтної дії: тканинний тромбoplastин, фактор Віллебранда, колаген, фактор активації тромбоцитів [24]. Враховуючи існуючі дані про роль оксиду азоту в обміні речовин та розвитку ішемії міокарда, важливо додавати до лікування хворих на ІХС з метаболічними захворюваннями печінки медикаментозні препарати, які впливають позитивно на продукцію оксиду азоту. Одним із таких препаратів є урсодезоксихолева кислота.

Ураження печінки у хворих на ішемічну хворобу серця

Найчастіше у хворих з ІХС і дисліпідемією виявляють ураження паренхіми печінки в результаті метаболічних захворювань печінки, що відносяться до НАЖХП, яка розвивається у хворих, що не вживають алкоголь у дозах, достатніх для пошкодження печінки. НАЖХП часто діагностують при ЦД 2-го типу (5%), надлишкової масі тіла (83%), гіперліпідемії (50%) [25, 26].

Є дані, що у 72% хворих на ІХС, поєднану з ЦД 2-го типу, діагностується НАЖХП, що вимагає своєчасного патогенетичного лікування із застосуванням гепатопротекторної терапії [27].

У хворих з кардіоваскулярною патологією, поширеним атеросклерозом, дисліпопротеїнемією в 90% випадків виявляється жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу, яка, на думку авторів, є передстадією стеатогепатиту [28].

З іншого боку, гіперліпідемія (гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія або їх поєднання) часто спостерігається при НАЖХП – в 20–81% випадків [29, 30]. Хоча дане захворювання зазвичай має доброякісний та безсимптомний перебіг, прогрес відзначають майже в половині випадків, а не менше ніж в 1/6 частини хворих розвивається цироз печінки.

Докази зв'язку ішемічної хвороби серця та неалкогольної жирової хвороби печінки

На сьогодні завдяки розвитку сучасних методів дослідження можна провести аналіз асоційованого зв'язку ІХС та неалкогольної жирової хвороби печінки, які сформувалися в умовах ЛДС.

Відомо, що мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) є надійним неінвазивним методом діагностики стану коронарних судин. Виникає питання: як довести зв'язок між підвищеним рівнем кальцію в коронарній артерії та НАЖХП? У червні 2010 р. в журналі *Digestive Disease and Science* було опубліковано ретроспективне дослідження вчених з Меморіального шпиталю Тайваню (С.Н. Chen і співавторів), в якому було зареєстровано 295 послідовних безсимптомних хворих, у яких було проведено коронарну ангіографію методом МСКТ та діагностовано ураження гепатобіліарної системи. В результаті НАЖХП була діагностована у 41% з 295 безсимптомних зареєстрованих хворих; камені жовчного

міхура були знайдені в 10,8% випадків, а рівень коронарного кальцію артерій (ККА) >100 у хворих з помірно-високим ризиком ІХС було знайдено у 12,9%. Чоловіча стать (OR 3,087; 95% CI 1,092–8,729), вік (OR 1,108; 95% CI 1,067–1,151), цукровий діабет (OR 2,968; 95% CI 1,129–7,803) та НАЖХП (OR 2,462; 95% CI 1,065–5,691) були незалежними факторами збільшення ККА >100, що було визначено методом подвійної логістичної регресії. Поширеність НАЖХП також збільшилася при зростанні рівня ККА (<OR=100, 38,1%; 101–400, 58,3%; >400, 6,43%; P=0,03). Автори дійшли висновку, що окрім традиційних чинників ризику розвитку ІХС, таких як чоловіча стать, збільшений вік, цукровий діабет, є ще один фактор – НАЖХП, який також пов'язаний з помірним та високим ризиком розвитку ІХС (при рівні коронарного кальцію артерій >100) [31].

В журналі *Radiology* в лютому 2010 р. було представлено дані щодо впливу НАЖХП на розвиток ІХС з метаболічним синдромом або без нього. У дослідження було включено 29 хворих (середній вік – 53±7 років) з низьким ризиком розвитку ІХС, але на фоні НЖХП. Контрольну групу склали 32 хворих на ІХС, схожі за статтю та віком, але без НАЖХП. ІХС вважали діагностованою при стенозі коронарних судин більше 50% принаймні в одній головній коронарній артерії. НЖХП була діагностована за допомогою комп'ютерної томографії при обчисленні різниці щільності печінки -10 HU і більше при порівнянні зі щільністю селезінки, стенозування коронарних судин – за допомогою МСКТ, а також визначалися біомаркери інсулінорезистентності, системного запалення та окислювального та антиокислювального процесів. За допомогою логістичної регресії було виявлено значну поширеність кальцифікованих та некальцифікованих атером порівняно з контрольною групою (67% проти 34% і 52% проти 29% відповідно; P<0,001), поширеність обструктивного коронаротромбозу (34% проти 14%; P<0,008), інсулінорезистентність (3,8±3,6 epsilonU/mL проти 2,6±3,2 epsilonU/mL; P<0,005), а також вищі рівні тригліцеридів (208±87 мг/дл проти 148±70 мг/дл; P<0,005) у хворих з ІХС на фоні НАЖХП. Як виявилось, НАЖХП була важливим предиктором коронарного атеросклерозу (OR 2; P<0,04), незалежним маркером метаболічного синдрому (OR 1,2; P>0,2) та високого рівня С-реактивного протеїну (OR 0,7; P>0,4). Таким чином, пацієнти з НАЖХП, навіть без метаболічного синдрому, мають високий ризик атеротромбозу. Оцінка НАЖХП може бути корисною для стратифікації серцево-судинного ризику [32].

С. Akabame і співавторами в журналі *Circulation* (2008) було представлено дослідження, в якому за допомогою МСКТ обстежено 298 пацієнтів для діагностики ІХС. Пацієнти, які вживали алкоголь більше 20 г на добу або з анамнезом захворювання печінки, були виключені з дослідження.

Оцінювалися наявність НАЖХП і ураження 4 коронарних артерій з реваскуляризацією та без неї, рівень ураження ліпідних та кальцифікованих атером, рівень обструкції коронарної артерії. Стеатоз печінки був діагностований за допомогою комп'ютерної томографії при розрахунку щільності печінки і селезінки у відношенні <1,1. Відношення печінка/селезінка у пацієнтів з проведеною реваскуляризацією або ліпідними атероматами були значно нижчими, ніж у інших. НАЖХП була значно пов'язана з тими результатами, але не було жодної кореляції між кальцифікованими атероматами, обструкцією коронарних артерій і відношенням печінка/селезінка.

У пацієнтів після ревааскуляризаційних втручань частота виявлення НАЖХП була OR 2,41 (95% CI 1,24–4,67; $p=0,009$), з ураженням атероми OR 2,29 (95% CI 1,15–4,56; $p=0,018$). Автори дійшли висновку, що НАЖХП є новим чинником ризику дестабілізації атероми [33].

Для визначення взаємозв'язку НАЖХП та ІХС було обстежено 92 пацієнти без відомої ІХС, але яким внаслідок гострого коронарного синдрому планувалося проведення коронарографії (КАГ). Для діагностики НАЖХП всім хворим було проведено ультразвукове дослідження печінки. ІХС діагностували за даними КАГ при визначенні 50% стенозу в одній із головних коронарних артерій; крім того, тривалість ураження коронарних артерій відповідала відношенню кількості головних уражених коронарних артерій до всіх артерій, які свідчили про наявність ІХС. У 65 (70,7%) із 92 пацієнтів була діагностована НАЖХП, у 43 (46,7%) – ІХС. За даними регресійного аналізу наявність НАЖХП незалежно збільшила ризик розвитку ІХС (OR 95% CI 6,73 [1,14–39,61]; $P=0,035$). Крім того, було відзначено частіший розвиток НАЖХП при збільшенні розвитку ІХС ($P=0,001$). Автори дійшли висновку, що наявність НАЖХП є незалежним фактором, асоційованим з наявністю та тривалістю ураження коронарних артерій [34].

Взаємозв'язок між НАЖХП і ренін-ангіотензиною системою

Відомо, що при захворюваннях печінки спостерігається надмірна експресія не лише класичних компонентів ренін-ангіотензинової системи (РАС), таких як ренін, ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), ангіотензин (АТ) II і АТ1-рецептори, але активуються також компоненти альтернативної РАС – АПФ2, АТ1-7, мас-рецептори [35]. Існує точка зору, що класичні компоненти РАС можуть сприяти розвитку фіброзу, тоді як альтернативні – можуть активуватися для підтримки нормального гомеостазу.

При захворюваннях печінки зміна її цитоархітектоніки є результатом запалення і фіброзу. Ці зміни призводять до капіляризації синусоїдів гепатоцитів, підвищеного формування екстрацелюлярного матриксу і підвищеної резистентності гепатоцитів. Все це утруднює печінковий кровотік і зумовлює розвиток портальної гіпертензії. Розширення комірної вени внаслідок підвищеної резистентності гепатоцитів і оксидативний стрес призводять до вивільнення вазодилаторів, таких як оксид азоту, які запускають безліч компенсаторних механізмів, що мають значення для відновлення функціонального об'єму крові. Тригером є затримка в організмі натрію і води, а також стимуляція симпатичної нервової системи. Це зумовлює виникнення асцити, периферичних набряків, гепаторенального синдрому і гіпердинамічного кровообігу, що типово для пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки. Слід зазначити, що РАС безпосередньо залучена до цього процесу [36].

Таким чином, впливаючи на ланки РАС інгібіторами АПФ або блокаторами ангіотензину II, можна досягти позитивного терапевтичного ефекту [37]. Проте необхідно підтримувати рівновагу між можливими сприятливими ефектами і потенційними побічними ефектами такої терапії, оскільки активуються компенсаторні механізми РАС, необхідні для підтримання адекватної циркуляції. Формування даного підходу зумовлено впливом ангіотензину щодо прогресування НАСГ.

Найбільш доцільне та безпечне медикаментозне лікування серцево-судинних захворювань у хворих з НАЖХП

Опубліковано результати проспективного рандомізованого клінічного дослідження, в якому оцінювали ефективність і безпеку різних схем антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ і НАСГ [38]. Згідно з отриманими даними лізиноприл (**Диротон**) є найбільш ефективним антигіпертензивним препаратом у пацієнтів з АГ і НАСГ. Лізиноприл зумовлював нормалізацію добового профілю артеріального тиску у більшості пацієнтів. При вживанні лізиноприлу спостерігалось певне поліпшення функціонального стану печінки, що виявлялося статистично достовірним зниженням рівнів амінотрансфераз і білірубину [38].

Встановлено, що НАСГ, сприяючи проліферації міофібробластів, клітинній міграції, синтезу колагену і прозапальних цитокінів, активує процеси фіброгенезу в печінці [38]. Вважається, що зірчасті клітки печінки відіграють ключову роль в останньому. Існують дані про те, що АТ II запускає активацію і диференціювання цих клітин до міофібробластів. Крім того, АТ II сприяє скороченню міофібробластів, їх проліферації, запускає вивільнення прозапальних цитокінів, а також сприяє накопиченню екстрацелюлярного матриксу. Незважаючи на те, що обидва типи рецепторів до АТ II (АТ1 і АТ2) експресуються в печінці, АТ1-рецепторів набагато більше; тому вважається, що саме вони відповідальні за всі ефекти, опосередковані АТ II. Проте інформації щодо дослідження дії АТII при захворюваннях печінки небагато. Можливо, це пов'язано з необхідністю проведення множинних біопсій для гістологічного підтвердження регресу фіброзу. До того ж, повільний прогрес фіброзу при багатьох захворюваннях, зокрема при хронічному гепатиті С і НАЖХП, досить утруднюють оцінку позитивного впливу антифібротичної терапії [39].

Вживанню блокаторів РАС при НАСГ присвячено одиничні дослідження. Дані одного такого дослідження свідчать про те, що прийом лозартану в дозі 50 мг на добу протягом 48 тижнів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і НАСГ призводить до зниження рівня сироваткового феритину, ТФР- β 1 і амінотрансфераз [40]. У 5 пацієнтів відмічено зменшення рівня некрозапалення гепатоцитів.

На сьогоднішній день в Україні на фармацевтичному ринку представлений препарат **Ко-Сентор** фармацевтичної компанії Ріхтер Гедеон (Угорщина).

В чому полягає доцільність застосування цієї комбінації у хворих на НАЖХП? По-перше, цей препарат є комбінованим, складається з лозартану і гідрохлоротіазиду. По-друге, найбільш важливим є той факт, що доза гідрохлоротіазиду становить 12,5 мг, має діуретичний ефект, але безпечна для хворих з НАЖХП і метаболічним синдромом, який дуже часто зустрічається в цій групі хворих.

Таким чином, за наявності НЖХП, яка відноситься до хронічних дифузних захворювань печінки, слід звертати увагу на можливість розвитку ІХС і розцінювати наявність НЖХП як маркер кардіоваскулярного ризику. Крім того, на сьогоднішній день можна підібрати такі препарати для лікування кардіологічних захворювань, які б не тільки не шкодили функціонуванню печінки, але зменшували б ризик розвитку фіброзу у хворих на ІХС та НЖХП.