Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых «катастроф» у больных артериальной гипертензией

С. Н. Мехтиев[1], *доктор медицинских наук, профессор*
О. А. Мехтиева, *кандидат медицинских наук*
ГБОУ ВПО СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова МЗ РФ, *Санкт-Петербург*

Резюме. Наличие у больного артериальной гипертензией поражения печени по типу неалкогольной жировой болезни печени является существенным ассоциированным клиническим состоянием, которое должно учитываться при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, повышая его до очень высокого.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые осложнения, риск.

Abstract. Presence of hepatic affection by the type of non-alcohol fat hepatic disease in patients suffering from arterial hypertension is a significant associated clinical state which should be taken to account in in risk assessment of cardiovascular complications, and which increases it to the highest level.
Keywords: arterial hypertension, non-alcohol fat hepatic disease, cardiovascular complications, risk.

Артериальная гипертензия (АГ) является широко распространенным заболеванием, которым страдает до 40% населения России [1]. При этом в последнее время значительно увеличилась частота диагностики сопутствующей АГ неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) — 23–58%, а у лиц с избыточной массой тела эта патология наблюдается в 74–100% [2, 3]. Основными факторами риска НЖБП, помимо ожирения, являются сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия (гипертриглицеридемия), возраст старше 40 лет, женский пол, прием некоторых лекарственных средств (эстрогенов, глюкокортикоидов, антагонистов кальция, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), парацетамола, ацетилсалициловой кислоты, амиодарона, тетрациклина и др.), низкобелковая диета, быстрое снижение массы тела, заболевания кишечника [4–7].

У пациентов, страдающих АГ и НЖБП, часто наблюдается нестабильное течение АГ с эпизодами гипотензии, отмечается недостаточная эффективность проводимой гипотензивной терапии [8, 9]. В итоге наличие НЖБП у больного с АГ, как известно, увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений в 3–5 раз [8, 10, 11].

В 2013 г. в стратификацию риска АГ, согласно мнению ведущих экспертов Европейского общества кардиологов и общества по изучению АГ, вошла, кроме ведущих факторов риска (пол и возраст, отягощенная наследственность, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, стрессы, курение, алкоголь) и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая болезнь почек (ХБП) выше 3-й стадии. Однако про сочетание АГ с НЖБП в указанном документе упоминаний не было.

Одним из ключевых факторов, лежащих в основе патогенетического механизма взаимосвязи этих нозологий, является развитие системной эндотелиальной дисфункции (ЭД) [12–15].

Известно, что эндотелий сосудов представляет гормонально активную ткань, играющую ведущую роль в регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, свертываемости крови, адгезии лейкоцитов и ремоделировании сосудов [14, 16]. При этом строение эндотелия печеночных синусоидов уникально. В отличие от других сосудов, синусоидальные эндотелиоциты не имеют базальной мембраны, а фиксируются боковыми контактами, образуя своеобразное «сито», через которое проходят определенные вещества [5].

В настоящее время активно обсуждаются две гипотезы развития эндотелиопатии при НЖБП, связанные с инсулинорезистентностью (ИР) тканей [4, 16–18].

Одной из основных гипотез является положение о том, что первичным дефектом, лежащим в основе ИР, является дисфункция эндотелиальных клеток сосудов [12]. Это обусловлено тем фактом, что процесс соединения с инсулиновыми рецепторами требует прохождения инсулина через эндотелиальную выстилку в межклеточный матрикс, следовательно, при ее повреждении транспорт инсулина нарушается, усугубляя проявления ИР.

Второе предположение состоит в том, что ЭД является следствием ИР и вторична по отношению к послед-

[1] Контактная информация: clini-expert@mail.ru

ней. Гипотеза находит подтверждение в эффектах гипергликемии, результатом которой является: стимуляция протеинкиназы С в эндотелиоцитах, что повышает проницаемость сосудистой стенки для белков и блокирует нормальную эндотелий-зависимую дилатацию сосудов, активируя перекисное окисление липидов (ПОЛ), продукты которого в свою очередь угнетают вазодилатирующую способность эндотелиальной выстилки [16].

При этом функциональная перестройка эндотелия под воздействием патогенетических факторов развивается стадийно [19, 20].

- I стадия ЭД — повышение синтетической активности эндотелиоцитов.
- II стадия ЭД — развитие дисбаланса секреции факторов, регулирующих сосудистый тонус, систему гемостаза и перицеллюлярного взаимодействия, реализующегося в сбое естественной барьерной функции эндотелиальной выстилки с формированием повышенной ее проницаемости для различных компонентов плазмы. В печени это реализуется повышением воздействия агрессивных факторов на синусоидальную мембрану гепатоцитов.
- III стадия — дистрофия и истощение эндотелиальных клеток с ускоренным развитием апоптоза и слущиванием их в просвет синусоида, с последующим прогрессированием синусоидального фиброгенеза и формированием базальной мембраны. Появление базальной мембраны первоначально является своеобразной компенсацией разрушенной эндотелиальной сети, что, однако, ухудшает контакт синусоидального полюса гепатоцита с кровью из синусоидов с последующей утратой возможности детоксикации. Ряд авторов связывает с повреждением эндотелиальной сети печени выработку факторов, стимулирующих неоангиогенез, альтернативный синусоидальному руслу, что дополнительно активизирует фиброгенез в зоне портальных трактов.
- IV стадия — развитие системной ЭД, вследствие разобщения печеночного и общего кровотока. Это связано с появлением базальной мембраны у синусоидальных эндотелиоцитов, что приводит впоследствии к развитию синусоидальной портальной гипертензии, нарушению тока крови к синусоидальному полюсу гепатоцита, уклонению вазоактивных веществ в системный кровоток. При этом в печеночной ткани преобладают вазоконстрикторы (эндотелины ET_1, ET_2, адреналин, ангиотензин II, вазопрессин и пр.), а на периферии — вазодилататоры (NO, оксид углерода, простациклин, глюкагон, простагландин E_2, предсердный натрий-уретический гормон), что проявляется дестабилизацией артериального давления (АД) у больных АГ и НЖБП с развитием эпизодов гипотензии.

По результатам предварительных исследований обнаружена достоверная патогенетическая связь ЭД с развитием фиброза печени (ФП) у больных НЖБП [21–23]. В основе этой взаимосвязи лежит несколько механизмов. Так, разобщение печеночного и системного кровотока сопровождается параллельной стимуляцией симпатоадреналовой системы и изменением соотношения гуморально-метаболических факторов с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), роль которой в процессе фиброгенеза является доказанной [24].

Определенную роль в развитии фиброзных процессов в печени играет также оксид азота (NO). Наиболее подверженной воздействию патогенных факторов является именно NO-продуцирующая функция эндотелия. NO является функционально нестабильной молекулой, по сути, представляющей собой свободный радикал [20]. Он играет триггерную роль в регуляции активности вырабатываемых эндотелием других биологически активных веществ, обладает вазодилатирующим эффектом и является блокатором пролиферации гладкомышечных клеток, предотвращая адгезию клеток крови, осуществляя антиагрегантное действие. Однако NO вызывает не только релаксацию сосудистой стенки, но и подавляет макрофагальную активность, нарушая выработку протеаз и металлопротеиназ, тормозя обратное развитие фиброза в пространстве Диссе, существенно влияя на процессы фиброгенеза при патологии печени [12, 18, 20].

Непосредственными факторами управления фиброгенезом являются специфические цитокины (фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), трансформирующий фактор роста β1), хемокины, интегрины, вырабатываемые клетками синусоидального компартмента (гепатоцитами, макрофагами, клетками Ито, эндотелиоцитами) и регулирующие воспалительный ответ на повреждение гепатоцитов. Они способствуют трансформации клеток Ито в миофибробласты и стимулируют синтез ими экстрацеллюлярного коллагенового матрикса, ингибируя его деградацию [18, 25, 26].

Таким образом, патогенез ФП на сегодняшний день рассматривается как эволюционный процесс, включающий не только внутрипеченочные, но системные механизмы, и отражающий развитие ЭД у больных НЖБП. Именно возникновение фиброзных изменений печени является маркером прогрессирования ЭД у больных АГ и предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выявление данного факта делает актуальным поиск новых путей в направлении своевременной диагностики и коррекции эндотелиальных нарушений у больных АГ и НЖБП. При этом представляется важным включение в план обследования и лечения больного АГ с факторами риска развития НЖБП обязательной оценки состояния печени и стадии фиброзных изменений в органе.

Клинический пример

Пациент Д., 45 лет, начальник строительного управления, обратился к терапевту с жалобами на периодические головокружения и головные боли в затылочной области, сопровождающиеся тошнотой, что связывает с повышением АД, повышенную утомляемость.

Анамнез болезни: болен 5 лет, когда стал отмечать появление головных болей в затылочной области на фоне повышения АД, максимально до 170/100 мм рт. ст., рабочее АД — 145/85 мм рт. ст. Врачом поликлиники был назначен амлодипин 10 мг/сут, на фоне его приема отмечал появление отеков ног, в связи с чем к терапии был добавлен гипотиазид 25 мг/сут. На фоне данной терапии сохранялись головные боли, наблюдалось периодическое повышение АД до 160/90 мм рт. ст. с последующим снижением до 90/60 мм рт. ст. При профосмотре было выявлено в биохимическом анализе крови повышение АЛТ 210 ЕД. Инфекционистом наличие вирусного гепатита было исключено. Обратился для подбора терапии.

Анамнез жизни:

- перенесенные заболевания — отрицает;
- вредные привычки: алкоголь употребляет с 15 лет, не чаще 2 раз в неделю, до 200,0 виски, курит пачку сигарет в день.

- наследственность: у матери АГ с 44 лет, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа.

Данные объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное. Рост — 172 см, вес — 92 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 31,2, окружность талии 105 см. Телосложение гиперстеничное. Кожные покровы без особенностей.

Сердечно-сосудистая система: левая граница относительной тупости сердца расширена на 2,0 см кнаружи от срединно-ключичной линии, тоны ритмичные, пульс 82 в мин, удовлетворительных характеристик. Акцент 2-го тона над аортой. АД — 160/85 мм рт. ст.

Пищеварительная система: язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень +2,5 см из под реберной дуги, край ровный, эластичный.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- Общий анализ крови и мочи — без патологии.
- Биохимический анализ крови: АЛТ —170 ЕД/л, АСТ — 118 ЕД/л, общий белок — 70 г/л, ЩФ — 220 ЕД/л, ГГТП — 78 (60) ЕД/л, амилаза — 90 (100) ЕД/л, билирубин общий — 11,7 мкмоль/л, глюкоза венозной плазмы — 6,0 ммоль/л, повторно 5,8 ммоль/л; суточные колебания 5,9 и 8,7; Нв — 6,1, креатинин — 104 мкмоль/л, мочевина — 7,3 ммоль/л, мочевая кислота — 280 мкмоль/л.
- Липидограмма: ОХС — 7,3 ммоль/л, ТГ — 2,8 ммоль/л, ЛПНП — 4,3 ммоль/л, ЛПВП — 0,97 ммоль/л.
- Микроальбуминурия — отсутствует.
- HCV, HBsAg, aHBcorAg, антитела антигладкомышечные, нуклеарные, митохондриальные — отрицательны. Церулоплазмин, медь, ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) — в норме.
- Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый, 75 в мин, признаки гипертрофии левого желудочка.
- Эхокардиография (Эхо-КГ): размеры полостей сердца не увеличены. Сократительная способность сохранена. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) 130 г/м^2 (в N до 125).
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: печень +2,5 см, гиперэхогенная, контуры ровные, выражен симптом дистального затухания ЭХО-сигнала, холедох не расширен. Желчный пузырь размеры 6,3 × 1,9 см, стенки 2 мм, конкрементов не выявлено. S1 = 10,1 см^2 через 30 мин после пробного завтрака. Желчный пузырь размеры 5,7 × 1,5 см, S2 = 6,0 см^2. Поджелудочная железа 33 × 22 × 38 мм, контуры ровные, четкие, железа диффузно гиперэхогенна с мелкими гипоэхогенными участками. Почки, надпочечники — без особенностей.
- Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): эритематозная гастропатия, недостаточность кардии. Нр — 0.

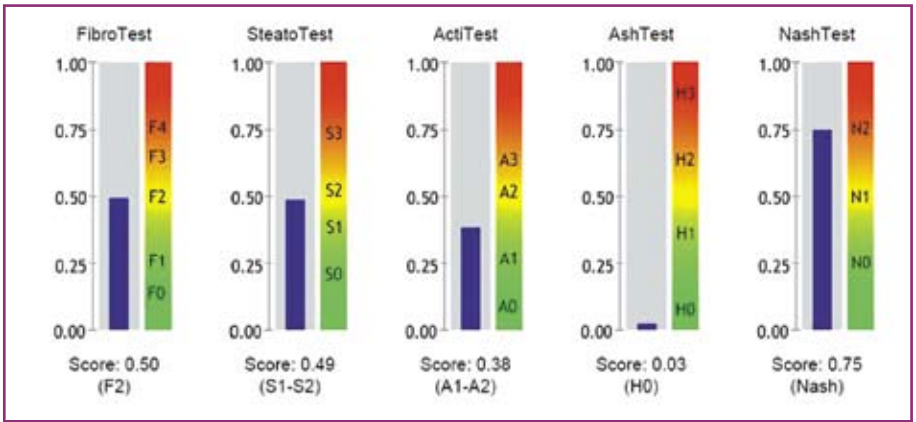


Рис. 1. **Результаты Fibro-MAX-теста пациента Д.**

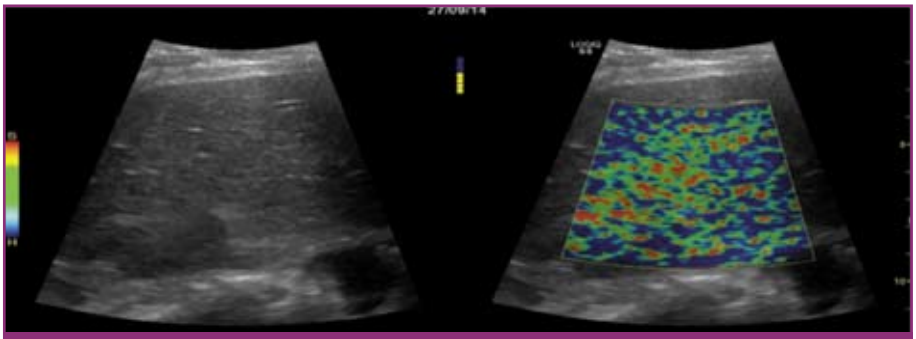


Рис. 2. **УЗИ-ЭГ пациента Д.**

Учитывая актуальность определения выраженности фиброзных изменений в печени у больного Д., необходимо проводить исследования в соответствующем направлении. В настоящее время наиболее доступны непрямые лабораторные маркеры ФП, объединенные в комплексные тесты методом дискриминантного анализа (Фибро/Акти тест, Фибромакс тест, стеатоСкрин и др.) [27, 28]. Также используются визуализирующие методы обследования (ультразвуковая диагностика, компьютерная томография), однако их диагностическая информативность на ранних стадиях фиброза низкая. Применяемая методика фиброэластографии печени аппаратом «ФиброСкан» в ряде работ показала свою сопоставимость с результатами биопсии печени, но является дорогостоящей и поэтому малодоступной. В этой связи довольно перспективным неинвазивным методом диагностики ФП является ультразвуковая эластография (УЗИ-ЭГ), которая дает информацию о жесткости тканей печени [29].

- Результаты Fibro-MAX-теста у пациента Д.: фиброз 2-й стадии, стеатоз печени 2-й степени, активность воспаления 2-й степени, с преобладанием неалкогольного поражения печени (рис. 1).
- УЗИ-ЭГ (рис. 2, 3): эластографическая неоднородность зон интереса без четких признаков наличия очаговой патологии. При сравнительной мультифокусной компрессионной эластографии печени получен смешанный тип тканевого окрашивания с преобладанием зеленого/синего спектра, что соответствует F-3. Расчетный коэффициент упругости от 3,12 до 3,94 у.е. Среднее значение 3,56 у.е., соответствует F-3.

Окончательный диагноз:

Гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертензия 2 степени, риск 3.

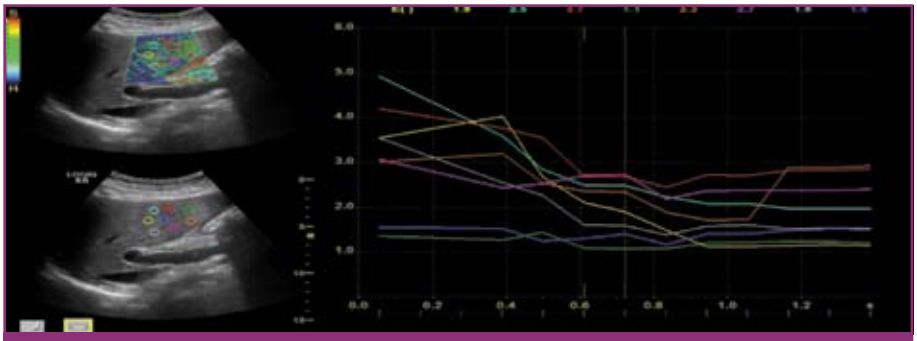
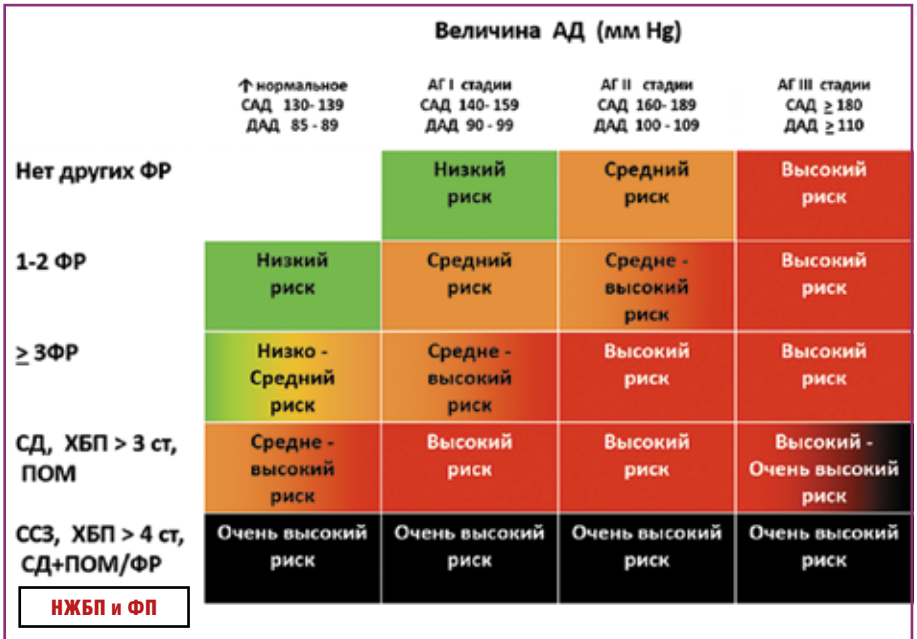


Рис. 3. **Параметры УЗИ-ЭГ пациента Д. F1 — 2,21 (1,92–2,70); F2 — 2,69 (2,29–2,97); F3 — 3,42 (3,07–3,65); F4 — 4,66 (4,40–4,93)**



ФР — факторы риска; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ПОМ — поражение органов-мишеней.

Рис. 4. **Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений (новый подход)**

Неалкогольный стеатогепатит, высокой активности, стеатоз III степени, фиброз 2-й стадии (по Фибромакс/УЗИ-ЭГ).

Ожирение I степени. Нарушение гликемии натощак. Дислипидемия.

При разборе данного клинического случая были поставлены вопросы:

- Влияет ли состояние печени на течение АГ и стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений?
- Почему неэффективна гипотензивная терапия?
- Есть ли ошибки гипотензивной терапии?
- Каковы принципы терапии пациента с сочетанием АГ, ожирения и НЖБП?

В ходе наблюдения за больным была отчетливо выявлена тенденция к нестабильному течению АГ, с эпизодами повышения и понижения АД, что происходило на фоне течения НЖБП с развитием ФП, который приводил к формированию портальной гипертензии и ЭД на уровне синусоидов. Возникающий при этом дисбаланс выработки вазоконстрикоторов и вазодилататоров, с последующим разобщением печеночного и системного кровотока и выбросом NO на периферию вызывал эпизоды дестабилизации АД. То есть развитие НАСГ с ФП влияет на течение АГ и способствует возрастанию сердечно-сосудистого риска. Авторская точка зрения предполагает рассмотреть возможность введения этого состояния в стратификацию риска кардиоваскулярных осложнений. Соответственно, при оценке угрозы осложнений АГ у данного пациента возможно расценивать его состояние как очень высокий риск (рис. 4).

Отсутствие эффективности проводимой гипотензивной терапии у больного Д. вероятно было связано с недооценкой влияния гипотензивных препаратов на состояние печени, а также с отсутствием гепатотропной терапии, направленной на улучшение состояния печени.

Кроме того, важно отметить, что при выборе антигипертензивной терапии у пациентов с НЖБП необходимо учитывать влияние препаратов на липидный и углеводный метаболизм, состояние инсулинорезистентности (табл.), а также их гепатотоксичность. Следует заметить, что антагонисты кальция обладают потенциальной гепатотоксичностью, вызывая развитие синдрома холестаза. При этом пациент Д. получал амлодипин (потенциально гепатотоксичный препарат) и гипотиазид (препарат, ухудшающий липидный и углеводный обмен).

В качестве средств гипотензивной терапии при сочетании АГ с НЖБП следует выбирать препараты, способные уменьшать ИР, не ухудшающие углеводный и липидный обмены, с минимальной гепатотоксичностью. Это, прежде всего, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с внепеченочными путями метаболизма (лизиноприл), агонисты имидазолиновых рецепторов, антагонисты рецепторов ангиотензина II (телмисартан).

В настоящее время проведено достаточное количество научных исследований, в которых подтверждена важность ингибирования РААС, как фактора, влияющего на портальную гипертензию (ПГ) и уменьшающего темпы прогрессирования ФП, что может стать многообещающей стратегией в лечении этого состояния. Этот факт подтверждается тем, что данная группа препаратов, в качестве антифибротических агентов, вошла в стандарты лечения и широко используются у пациентов с хроническими заболеваниями сердца и почек.

В лечении НЖБП наиболее эффективными средствами являются снижение массы тела (безопасно снижение до 500 г в неделю для детей и на 1600 г в неделю для взрослых) и аэробные физические нагрузки.

Несмотря на то, что в проспективных исследованиях было продемонстрировано отсутствие эффекта от применения гепатопротекторов при НЖБП, лечение данными препаратами следует считать целесообразным в отно-

Таблица

Влияние гипотензивных препаратов на состояние углеводного и липидного обмена

Препарат	Инсулинорези-стентность	Функция β-клеток	Липидный спектр крови
Ингибиторы АПФ	↓	+	Нейтральное
Антогонисты рецепторов ангиотензина II	↓	+	Нейтральное
Блокаторы кальциевых каналов	Существенно не влияют	+/-	Нейтральное
Тиазидные диуретики	↑	Ухудшают	Ухудшают
β-блокаторы	↑	Ухудшают	Ухудшают

шении воздействия на оксидативный стресс и ассоциированные состояния. Наиболее часто назначаемыми препаратами при этом заболевании являются S-аденозил-L-метионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) и глицирризиновая кислота (ГК).

S-аденозил-L-метионин — природное вещество, синтезируемое в организме из метионина и аденозина. Гепатопротективное действие S-аденозил-L-метионина при НЖБП заключается в его влиянии на такие биохимические реакции, как трансметилирование, транссульфурирование и синтез полиаминов.

Так, S-аденозил-L-метионин, являясь донором сульфгидрильной группы, восстанавливает реакцию транссульфурирования, что приводит к нормализации синтеза основного естественного клеточного антиоксиданта — глутатиона. Данный факт повышает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов и блокаде оксидативного стресса.

Обоснованием для применения УДХК при НЖБП является наличие ассоциированного клинического состояния в виде дислипидемии. Так, УДХК за счет активации фарнезоид Х-ассоциированного рецептора и рецептора TGR-5 снижает секрецию холестерина в желчь, образует жидкие кристаллы с молекулами холестерина, уменьшая содержание холестерина в крови и синтез холестерина в печени.

Урдокса представляет качественный препарат УДХК с биэквивалентностью, адекватной оригинальному препарату. Урдокса может применяться в качестве аддитивной гиполипидемической терапии у пациентов с НЖБП.

Многочисленные механизмы УДХК включают эффективное воздействие на коррекцию липидного обмена, а так же прямое и опосредованное гепатопротективное, холеретическое, холереологическое и иммунокоррегирующее действие. Высокая полярность УДХК способствует образованию нетоксичных смешанных мицелл с аполярными, токсичными желчными кислотами, что снижает возможность их повреждающего воздействия на клеточные мембраны гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта. Уменьшая насыщенность желчи холестерином, за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, и стимулируя холерез, богатый бикарбонатами, УДХК эффективно устраняет как внутрипеченочный, так и внепеченочный холестаз. Многокомпонентность действия УДХК реализуется в антифибротическом и антиапоптотическом эффектах.

Таким образом, использование Урдоксы, являющейся одним из патогенетических средств терапии НЖБП, совместно со статинами при наличии ДЛП, снижает частоту развития лекарственного (статинового) гепатита, способствует более выраженному сочетанному гиполипидемическому эффекту. Указанное воздействие препарата улучшает не только метаболические процессы в ткани печени, но и организма в целом, снижая частоту сердечно-сосудистых рисков у пациентов этой категории.

Фосфатидилхолин, как составляющая часть ЭФЛ, обладает антифибротическим действием, способствуя регрессии фиброгенеза путем подавления активности коллагеназы и трансформации печеночных звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие клетки, что дополняется противовоспалительным действием за счет уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1b). Однако доказательства их антифибротического эффекта представлены только на человекообразных обезьянах. Аналогичные исследования на людях такого эффекта не продемонстрировали.

ГК, как препарат, действующий на конкретные механизмы фиброгенеза, изучалась еще в начале 20 века японскими учеными в качестве антифибротического препарата.

Долгосрочная антифибротическая и противоопухолевая активность ГК была продемонстрирована у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию.

Дополнительно к противовоспалительному действию, ГК обладает антиоксидантной активностью, которую связывают с торможением ПОЛ через фосфорилирование 5-липоксигеназы. Кроме того, ГК способна связываться с прооксидантом простагландином Е2.

В настоящее время установлено, что в комбинации с ЭФЛ, ГК дополняет их гепатопротекторное действие, обладая высокой биологической и детергентной активностью. Данный синнергический эффект был положен в основу разработки отечественного препарата ГК — фосфоглива, который представляет комбинацию высоко биодоступных ЭФЛ и ГК. На сегодняшний день, фосфоглив является одним из стандартных и универсальных средств для лечения ФП любой этиологии.

Рабочая схема терапии больного Д.

- Диета: белковая, полное исключение алкоголя.
- Режим аэробных физических нагрузок 40 минут не менее 3 раз в неделю.
- Гипотензивная терапия: лизиноприл 10 мг утром, моксонидин 2 мг.
- Гепатопротекторная и антитромботическая терапия:
  - S-аденозил-L-метионин 800 мг в/в № 10, далее по 200 мг × 2 раза в день, до 3 месяцев;
  - Урдокса, 15 мг/кг/сут, 12–24 месяца;
  - Фосфоглив по 5,0/сутки в/в струйно 2 раза в неделю, в остальные дни по 2 капс. форте × 3 р.д., 12 месяцев.

- Отсроченное лечение, через 4–12 недель:
  - Коррекция углеводного обмена: метформин с 500 мг, титрованием до 20 мг/кг (при уровне трансаминаз не выше 2 норм);
  - коррекция липидного обмена: розувастатин 5–10 мг на ночь, постоянно (при уровне трансаминаз не более 3 норм).

Таким образом, по мнению авторов, наличие у больного АГ поражения печени по типу НЖБП, с развитием фиброзных изменений органа является, наряду с ХБП, еще одним существенным ассоциированным клиническим состоянием, которое способствует нестабильному течению АГ, снижению эффективности гипотензивной терапии и должно учитываться при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, повышая его до очень высокого.

Кроме того, в алгоритмы ведения больных АГ должна входить диагностика НЖБП и стадии фиброза печени. Одним из наиболее доступных неинвазивных методов диагностики ФП можно предложить УЗИ-ЭГ печени.

Сочетание АГ с НАСГ требует специальных правил выбора гипотензивной терапии и включение в комплексное лечение гепатопротекторов с антиоксидантным действием (Гептрал) и антифибротическим действием, а также исключение препаратов с потенциальным гепатотоксическим эффектом [30–33]. ■

Литература

1. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями (под ред. И. Е. Чазова) // Кардиологический вестник. 2014. Т. 20. № 1. С. 1–58.
2. *Буеверов А. О.* Жирная печень: причины и последствия // Практикующий врач. 2002. № 1. С. 36–38.
3. *Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M.* Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. № 34. P. 274–285.
4. *Голощапов А. В.* Характеристика основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома и морфофункциональное состояние печени у молодых мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2004. 22 с.
5. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. 864 с.
6. *Bellentani S., Scaglioli F., Marino M., Bedogni G.* Epidemiology of non–alcoholic fatty liver disease // Dig. Dis. 2010. № 28. P. 155–161.
7. *Frith J., Day C. P., Henderson E., Burt A. D., Newton J. L.* Non-alcoholic fatty liver disease in older people // Gerontology. 2009. № 55 (6). P. 607–613.
8. *Драпкина О. М., Корнеева О. Н.* Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола // Фарматека. 2010. № 15. С. 1–5.
9. *Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N.* et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // World J. Gastroenterol. 2007; 13 (10): 1579–1584.
10. *Бабак О. Я., Колесникова Е. В.* Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // Сучасна гастроентерологя. 2006. № 4 (30). С. 8–12.
11. *Буеверов А. О.* Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2002. Т. 12. № 4. С. 21–25.
12. *Casino P., Kilcoyne C. M., Quyyumi A. A., Hoeg J. M., Panza J. A.* The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilatation of hypercholesterolemic patients // Circulation. 1993; 88: 2541–2547.
13. *Celermajer D. S., Sorensen K. S., Gooch V. M.* et al. Non — invasive detection of endothelial dysfunction in children end adults at rick atherosclerosis // Lancet. 1992. V. 340. P. 1111–1115.
14. *Sethi A. S., Lees D. M., Douthwaite J. A., Dawnay A. B., Corder R.* Homocysteine-induced endothelin-1 release is dependent on hyperglycaemia and reactive oxygen species production in bovine aortic endothelial cells // J. Vasc. Res. 2006; 43 (2): 175–183. [PubMed: 16410680].
15. *Vane J., Annggard E. E., Botting R. M.* Regulatory function of the vascular endothelium // N. Engl. J. Med. 1990; 323: 27–36.
16. *Powers R. W., Gandley R. E., Lykins D. L., Roberts J. M.* Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice // Hypertension. 2004; 44 (3): 327–333. [PubMed: 15249551].
17. *Ройтберг Г. Е., Шархун О. О., Кондратова Н. В., Ушакова Т. И.* Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита // Гепатология. 2005. № 5. С. 30–36.
18. *Diehl A. M.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV: nonalcoholicfatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines // Am. J. Physiol. 2002; 282: G1–G5.
19. *Aird W. C.* Endothelium as an organ system // Crit Care Med. 2004; 32 (5 Suppl): S271–279. [PubMed: 15118530].
20. *Heil S. G., De Vriese A. S., Kluijtmans L. A., Mortier S., Den Heijer M., Blom H. J.* The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2004; 50 (8): 911–916. [PubMed: 15704255].
21. *Мехтиев С. Н., Зиновьева Е. Н., Соколовский С. В.* Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 2. С. 36–44.
22. *Павлов Ч. С., Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О., Золотаревский В. Б.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2005. Т. 15. № 2. С. 13–20.
23. *Сторожаков Г. И., Ивкова А. Н.* Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009. № 2. С. 3–10.
24. *Мехтиев С. Н., Ганчо В. Ю., Гриневич В. Б., Чепур С. В.* Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. СПб: Береста, 2004. 320 с.
25. *Friedman S.* Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications // Nat. Clin. Prac. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 1: 98–105.
26. *Parsons C. J., Takashima M., Rippe R. A.* Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 22 (1): 79–84.
27. *Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Ивашкин В. Т.* Современные возможности эластометрии, фибро- и актитеста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2008. № 4. С. 43–52.
28. *Poynard T., Zoulim F., Ratziu V.* et al. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest–ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection // Am. J. Gastroenterol. 200; 100: 1970–1980.
29. *Ogawa E., Furusyo N., Toyoda K.* et al. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with with pegylated interferon alpha-2 d and ribavirin // Antiviral Res. 2009; 83 (2): 127–134.
30. *Мехтиев С. Н., Степаненко В. В., Зиновьева Е. Н.* Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции // Фарматека. 2014. № 6. С. 80–87.
31. *Rockey D. C.* Antifibrotic therapy in chronic liver disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 3: 95–107.
32. *Zois C., Baltayiannis G., Karayiannis P., Tsianos E.* Systematic review: hepatic fibrosis — regression with therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008; 28: 1175–1187.
33. *Bataller R., Brenner D. A.* Liver fibrosis // J. Clin. Invest. 2005; 115 (2): 209–218.