

УДК 616.12–008.331.1+616.36–003.826

Кузьміна Н. В., Грібенюк О. В., Осовська Н. Ю., Шмалій В. І.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Сучасний пошук нових напрямків лікування поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та неалкогольної жирової хвороби печінки передбачає не лише чіткий контроль цифр артеріального тиску, а й вивчення методів корекції враження печінки. Такі препарати базисної антигіпертензивної терапії, як інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II володіють власними антифібротичними ефектами та поряд із покращенням морфологічного стану серця і судин у хворих на гіпертонічну хворобу здатні сповільнювати прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. Все ще спірним залишається питання використання препаратів групи статинів, особливо у максимальних дозах, серед пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском та паралельним враженням печінки. Одним із новітніх напрямків лікування є комбінація статинів із кардіопротекторами. Найбільш оптимальним серед препаратів даної групи вважається мельдоній, який поряд із кардіоцитопротекторним ефектом володіє додатковим впливом на показники ліпідного обміну (знижує рівень проатерогенних ліпопротеїнів), вуглеводного (знижує виразність інсулінорезистентності) та жирового (підвищує рівень адипонектину) обмінів. Цікавим є комплексне застосування статинів та гепатопротекторів, у тому числі, урсодезоксихолієвої кислоти. Даний препарат володіє антиоксидантною, протизапальною, цитопротекторною, антихолестатичною, імуномодуючою та додатковою гіпохолестеринемічною дією, сприяючи зниженню загального серцево-судинного ризику у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та неалкогольною жировою хворобою печінки. На сьогодні остаточно не з'ясована участь у патогенезі коморбідності артеріальної гіпертензії та враження печінки ліпопротеїна (а). Тому тривають дослідження новітніх методів корекції сироваткового рівня даного ліпідтранспортного маркера, який все частіше вважається спадковим фактором підвищеного серцево-судинного ризику та таким, що не піддається засобам медикаментозної корекції – за участі препаратів групи статинів, міпомерсену, інгібіторів ферменту пропротеїнової конвертази субтилізін-кексинного типу 9, інгібіторів білків транспортерів холестерину, епротірому. Враховуючи важливу роль активації процесів неспецифічного системного запалення та розладів вуглеводного обміну із наступною інсулінорезистентністю для становлення гіпертонічної хвороби та неалкогольного враження печінки, додатковими можливими напрямками їх комплексної терапії є застосування протизапальних препаратів (елефібранону) та корекція підвищеного рівня інсуліну сироватки крові тіазолідиндіонами. Проте, незважаючи на фундаментальні відкриття в області кардіо- і гепатології, багато аспектів лікування та профілактики гіпертонічної хвороби, поєднаної із неалкогольною жировою хворобою печінки, потребують майбутнього вивчення та теоретичного обґрунтування.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, лікування.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих із серцево-судинною патологією», № державної реєстрації 0113U007670.

На сьогодні артеріальна гіпертензія (АГ) та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) все частіше розглядаються у якості ключових критеріїв метаболічного синдрому (МС) [7]. У переважній більшості пацієнтів із патологією печінки під час прицільного обстеження діагностується підвищений артеріальний тиск (АТ), а в більш ніж 50 % хворих із ізольованою АГ відмічаються ознаки жирової інфільтрації гепатоцитів [7].

В науковій літературі представлені дані про те, що такі несприятливі серцево-судинні (СС) стани, як гострий інфаркт міокарда (ГІМ) та гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), залишаються головною причиною смертності серед осіб із НАЖХП [7]. Тому надзвичайно необхідно чітко встановлювати наявність даної коморбідної патології при зверненні пацієнта до лікаря.

Відомо, хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ), поєднану із НАЖХП, володіють підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу вже на етапі неалкогольного стеатогепатозу (НАСП), що підтверджується достовірними кореляційними зв'язками між наявністю жирової інфільтрації гепатоцитів, діагностованої за результатами ультразвукового дослідження печінки, та показниками метаболічного і структурно-функціонального статусів у хворих із АГ [9]. Наявність даних асоціативних зв'язків, можливо, обумовлена спільними патофізіологічними механізмами формування ГХ та НАЖХП, вивчення та розуміння яких є кроком вперед до підвищення ефективності лікування цієї коморбідної патології.

Значення активації симпатичної нервової та ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) систем для становлення АГ висвітлено у роботах як вітчизняних, так і іноземних дослідників [8,41].

Проте, на сьогодні представлені поодинокі роботи щодо участі вегетативної і гуморальної ланок регуляції у патогенетичних механізмах становлення НАЖХП [40]. Отримані нещодавно результати на піддослідних щурах із достовірними ознаками НАСП, які попередньо перебували на висококалорійній, насиченій холестерином (ХС), дієті, вказують, що пригнічення активності симпатичної нервової системи обумовлює регресування індукованої ожирінням гепатомегалії, стеатозу печінки і гіперглікемії незалежно від впливу на індекс маси тіла (ІМТ). Автори припускають, що цілеспрямований вплив на симпатичну гіперактивність може представляти собою новий терапевтичний підхід у лікуванні як ГХ, так і НАЖХП [40].

Гуморальна ланка регуляції в патогенезі НАЖХП, в свою чергу, представлена локальною РААС, в тому числі, підвищеним рівнем ангіотензину II, який поряд із вазоконстрикторним ефектом приймає участь у регуляції фіброгенезу гепатоцитів, а також у формуванні портальної гіпертензії [17]. Можливим механізмом реалізації цього ефекту є надлишковий синтез профіброгенного цитокіна, який стимулює продукцію трансформуючого фактора росту (transforming growth factor β_1 (TGF- β_1)) та активує зірчасті клітини печінки [17].

Іншим можливим (проте на сьогодні мало вивченим) поясненням поєднаного перебігу ГХ із НАЖХП є той факт, що жирове переродження гепатоцитів супроводжується процесами капіляризації синусоїдів печінки – пусковим моментом каскаду системної ендотеліальної дисфункції (ЕД), ключового фактора становлення та прогресування кардіоваскулярної патології [7].

Водночас звертає на себе увагу роль метаболічного дисбалансу як можливого патогенетичного містка між ГХ та НАЖХП. Розлади ліпідного обміну, зокрема, наявність проатерогенного зсуву ліпідного спектра та зростання рівня ліпопротеїна (а) (Лп(а)) – компонента ліпідтранспортної системи, гіперінсулінемія сироватки крові із наступним становленням інсулінорезистентності (ІР), підвищення активності неспецифічного системного запалення реєструються у хворих на ГХ, поєднану із НАЖХП, та володіють зворотнім кореляційним зв'язком із рівнем адипонектину – ключового маркера неалкогольного враження печінки [9].

Таким чином, описані вище різні патогенетичні механізми розуміння поєднаного перебігу ГХ із НАЖХП передбачають різноманітні підходи до медикаментозної корекції даної коморбідної патології, які все-таки необхідно чітко систематизувати [27].

Сучасний пошук нових напрямків лікування комбінації АГ із патологією печінки передбачає не лише чіткий контроль цифр АТ, а й вивчення препаратів для прицільної фармакотерапії НАЖХП [59]. Тому найбільш поширеним комплексним підходом на сьогодні є адекватна антигі-

пертензивна терапія та застосування препаратів для корекції дисліпідемії, підвищеної активності неспецифічних системних запальних реакцій, ІР – з метою зниження темпів прогресування НАСП в неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), фіброз і цироз печінки.

Значення препаратів базисної терапії ГХ для лікування НАЖХП

Базисна терапія АГ складалась із адекватної антигіпертензивної терапії (інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (ІАПФ) або блокувальних рецепторів ангіотензину II (БРАII), бета-адреноблокаторів (БАБ), антагоністів кальцію (АК), діуретиків) та статинів в індивідуально підібраних дозах.

Відомо, що комплексна терапія пацієнтів на ГХ, поєднану із НАЖХП, ІАПФ та БАБ, супроводжується позитивними гемодинамічними змінами систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка, зниженням резистентності судинної стінки, підвищенням серцевого індексу, зменшенням жорсткості міокарда та здійснює виражений позитивний ефект на процеси фіброзування печінкової паренхіми. Окрім того, за результатами вітчизняних авторів, більш значимий гемодинамічний вплив відмічений у пацієнтів із НАЖХП та збільшеною масою тіла [8].

Роль БРА II для пригнічення активності фіброгенезу гепатоцитів підтверджено дослідженням F. Oakley та співавтор. (2009 р.), котрі вказують, що ангіотензин II підвищує виживання міофібробластів печінки за рахунок активації ІкВ кінази-індукованого фосфорилювання субодиниці RelA транскрипційного фактора nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B). Інше дослідження за участі пацієнтів із НАСГ, які отримували лікування БРА II (лосартаном протягом 48 тижнів), відмітило позитивну динаміку зниження некрозапальних показників та маркерів фіброзу печінки [60].

Важливе місце у терапії хворих на ГХ посідають препарати групи статинів з метою зниження загального СС ризику, в першу чергу, за рахунок корекції дисліпідемії [59]. Однак, на особливу увагу заслуговують їх проапоптотичний, антипроліферативний, антиангіогенний, протизапальний та імуномодуючий ефекти. Згідно результатів вітчизняних дослідників, додавання статинів до лікування АГ у хворих на ГХ достовірно супроводжується більш вираженим зниженням систолічного АТ (САТ) у нічний період доби; суттєвішим регресом гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), зменшенням концентрації прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин- α (tumor necrotic factor- α , TNF- α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) сироватки крові, підвищенням швидкості клубочкової фільтрації та суттєвим регресом мікроальбумінурії порівняно із ізольованою антигіпертензивною терапією [2].

За результатами досліджень, які передували ухваленню рекомендацій EASL–EASD–EASO (2016 р.), статини можуть впевнено застосову-

ватись для зниження рівня ХС в ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ) та зменшення СС ризику без будь-якої переваги або шкоди для стану печінки (рівень доказовості В1) [EASL–EASD–EASO, 2016 р.]. Варто відмітити, що саме печінка є головним «субстратом» для біотрансформації майже усіх статинів, окрім правастатину, за участі мікросомального цитохрому СYP P450 [14].

На особливу увагу заслуговують внутрішньокласові відмінності дії препаратів групи статинів. Так, дослідження Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation study продемонстрували зниження рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), а дослідження St Francis Heart Study зафіксувало регрес НАСП (оціненого за результатами магнітно-резонансної томографії печінки) при застосуванні аторвастатину у дозі 20 мг щодня [19]. Хоча вивчення ефективності іншого статину (симвастатину) у пацієнтів із НАЖХП D. Pastori та співавтор. (2015 р.) не виявило достовірного покращення за рівнем сироваткових ферментів, маркерів некрозапальної активності, виразності НАСП або ж стадії фіброзу порівняно із плацебо [59].

До плейотропних ефектів статинів належить також дія на рівень маркерів жирового обміну, зокрема, лептину та адипонектину. Проте, знову ж таки необхідно відмітити внутрішньокласові відмінності дії окремих статинів. Відмічено, що симвастатин і правастатин меншим чином впливають на ступінь диференціювання адипоцитів [58]. Так, за результатами різних досліджень, на фоні терапії симвастатином спостерігається значне підвищення рівня інсуліну та лептину із одночасним зниженням рівня адипонектину та чутливості до інсуліну порівняно із вихідними даними, в той час, як правастатин достовірно ($p < 0,05$) підвищує рівень адипонектину та покращує чутливість до інсуліну, не впливаючи на рівень інсуліну та лептину [58].

Роль терапії статинами для корекції порушень вуглеводного обміну полягає у тому, що існує декілька сигнальних шляхів взаємодії між інсуліновими рецепторами та транслокацією інсулінзалежного білка транспортера глюкози (Glut-4) із внутрішньоклітинних компартментів на плазматичну мембрану. Різні статини здатні впливати на дані шляхи по-різному: статини можуть впливати як на чутливість до інсуліну, так і на мітоксичність, відрізняючись за ступенем ліпофільності [14].

Водорозчинні статини (розувастатин або правастатин) є гепатоспецифічними, і тому не так легко проникають в клітини підшлункової залози і адипоцити. Вони утворюють слабкі зв'язки із 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМК-КоА) редуктазою та володіють обмеженою здатністю блокувати шляхи надходження мевалоната у позапечінковий простір [14].

Жиророзчинні статини (симвастатин і аторвастатин) пригнічують синтез ізопреноїдів – похід-

них мевалонаної кислоти, котрі через ланцюг проміжних взаємодій різних протеїнів здатні гальмувати ядерні рецептори проліфераторів пероксидом (PPAR- α). Паралельно жиророзчинні статини знижують рівень секреції інсуліну та посилюють IP [14].

Ліпофільні інгібітори ГМК-КоА редуктази (симвастатин) дозозалежно перешкоджають індукованому глюкозою підвищенню внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+} в панкреатичних β -клітинах шляхом блокади Ca^{2+} -каналів L-типу, знижуючи секрецію інсуліну. В той же час водорозчинні (розувастатин і правастатин) володіють аналогічним ефектом навіть у високих концентраціях [14].

Дані щодо впливу статинів на вуглеводний обмін доволі суперечливі. Статини можуть зменшувати IP та здійснюють захисне значення по відношенню до рівня глюкози за рахунок власних протизапальних ефектів, пригнічуючи активність TNF- α , задіяного в процес розвитку IP [58]. Так, у дослідженні O. Gruzdeva та співавтор. (2016 р.) терапія аторвастатином супроводжувалась достовірним зниженням індексу HOMA.

Можливим поясненням статиніндукованої IP є дисфункція інсулінових рецепторів і/або рецепторів до insulin-like growth factor 1 (IGF-1, інсуліноподібного фактора росту) внаслідок порушення процесів глікозилування. Окрім того, за рахунок стимуляції рецепторів до ЛПНЩ в печінці, велика кількість ТГ-насичених частинок повертається в печінку, що може викликати IP [58].

На сьогодні представлена обмежена кількість досліджень відносно впливу статинів на IP в групі пацієнтів із ознаками MC [58]. Одне із досліджень вказує, що терапія аторвастатином пригнічує дозрівання адипоцитів, знижує експресію гена, який кодує синтез інсулін-залежного транспортера глюкози SLC2A4 (GLUT4) та прискорює експресію однонаправленого транспортера глюкози (GLUT1) в культурі клітин преадипоцитів на моделі піддослідних щурів. Це, в свою чергу, призводить до зменшення інсулінзалежного споживання глюкози, викликаного зниженою чутливістю до інсуліну та може сприяти майбутньому порушенню толерантності до вуглеводів [22].

На сьогодні підтверджено, що статини знижують ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [59]. Проте, дані щодо ролі статинів для прогресування НАЖХП (в тому числі, розвитку НАСГ) все ще значно різнобічні. У дослідженні O.M. Антоненко (2013 р.) терапія аторвастатином у максимальній дозі (80 мг/д) призводила до зниження активності АЛТ, а лікування правастатином у дозі 80 мг/д супроводжувалось тенденцією до її зниження [1]. Хоча згідно інших клінічних спостережень, підвищення дози статинів призводить до прогресування НАЖХП (розвитку лікарського гепатиту із 3-кратним і більше підвищенням печінкових трансаміназ сировотки крові) – однієї з причин зростання атерогенної

дисліпідемії [7].

Таке «замкнуте коло» обумовлює низьку ефективність стандартної терапії статинами, а наявний високий СС ризик, особливо серед пацієнтів із коморбідністю ГХ та НАЖХП, обумовлює необхідність пошуку нових ефективних комбінацій, наприклад, статинів та кардіо- або гепатопротекторів.

Значення комбінації статинів та препаратів-кардіопротекторів для лікування ГХ та суцільної НАЖХП.

Цікавим напрямком лікування поєданого перебігу ГХ із НАЖХП може бути комплексна терапія статинами та кардіопротекторами, враховуючи наявності у даної категорії пацієнтів мітохондріальної дисфункції – базисного механізму гіпоксії, відповідального за зниження синтезу енергії, енергозалежні функції і метаболізм клітини [35].

Роль печінкової мітохондріальної дисфункції в патогенезі НАЖХП відмічена у дослідженні R.K. Verge та співавт. (2016 р.). Одна із гіпотез розвитку НАСП на сьогодні пов'язана із обумовленою мітохондріальною дисфункцією, карнітиновою недостатністю [35].

L-карнітин здійснює ряд таких внутрішньоклітинних і метаболічних функцій, як транспорт довголанцюгових «вільних» жирних кислот (ВЖК), регулювання активності мітохондріального ацетилкоензиму А (ацил-КоА), стабілізацію клітинних мембран [14].

В фізіологічних умовах на поверхні зовнішньої мітохондріальної мембрани під дією АТФ-залежних синтетаз ВЖК, які надходять із тонкого кишечника та жирової тканини або синтезуються в печінці, активуються шляхом перетворення у відповідні ацил-КоА-тіоефіри. Далі відбувається утворення ацилкарнітинових ефірів під дією карнітинпальмітоїлтрансферази-1, яка переносить ацильні залишки ВЖК від КоА до карнітину. Ацилкарнітинові ефіри транспортуються через внутрішню мітохондріальну мембрану за участю карнітин-ацилкарнітину-транслокази в обмін на вільний карнітин. I, нарешті, в мітохондріальному матриксі карнітин-пальмітоїлтрансфераза II, переносить ацильні залишки ВЖК від карнітину до КоА, в результаті чого знову утворюються ацил-КоА-тіоефіри [14].

Таким чином, в мітохондріях під впливом ферментів циклу β-окислення ЖК і циклу Кребса, ВЖК метаболізуються до CO₂ та відновлених форм коферментів NAD та FAD, які приймають участь у процесах транспорту електронів на мітохондріальний дихальний ланцюг із формуванням АТФ [13].

Коли надходження ацил-КоА перевершує його споживання в циклі β-окислення, ацил-КоА знову перетворюється в ацилкарнітин, який видаляється з мітохондріального матриксу в цитоплазму, а потім із клітин – в кров. Цей процес попереджає накопичення ацил-КоА в цитоплазмі і гальмує розвиток ліпотоксичного ефекту [14].

В період кисневої недостатності, оскільки при стабільному надходженні ЖК в кардіоміоцити і нестачі кисню відбувається їх неповне окислення, накопичуються проміжні продукти, наприклад, ацилкарнітин, які володіють шкідливою дією на різні тканини організму за рахунок блокади транспорту АТФ до органел клітини [14]. Неповне β-окислення ЖК і наступне накопичення частинок ацилкарнітину в різних тканинах, включаючи скелетні м'язи, в свою чергу, може бути пов'язане із розвитком «оксидативного» стресу та ІР [14].

ІР сприяє підвищеному надходженню ВЖК в печінку, посилюючи їх надлишковий синтез, а також знижує швидкість β-окислення ВЖК в мітохондріях гепатоцитів із порушенням синтезу і секреції ЛПНЩ. Додатковий вплив факторів зовнішнього середовища сприяє формуванню жирової дистрофії печінки без ознак запалення – НАСП. ВЖК є високоактивним субстратом перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), в процесі якого продукти ПОЛ пошкоджують мембрани печінкових клітин і мітохондрій, активують зірчасті клітини печінки (основні продуценти колагену), а також викликають перехресне зв'язування колагену цитокератинів із формуванням тілець Меллорі і стимулюють хемотаксис нейтрофілів, обумовлюючи прогресування НАЖХП [13].

Проте, на сьогодні все ще остаточно невідомо, чи задіяний ацилкарнітин у розвитку ІР чи тільки відображає дизрегуляцію метаболізму. С. Aguer et al. (2014 р.) у власному дослідженні визначили здатність ацилкарнітину обумовлювати резистентність м'язової тканини до інсуліну та оцінювали взаємозв'язок між неповним β-окисленням ЖК у скелетній мускулатурі, окисним стресом, запаленням та ІР. Згідно отриманих результатів, терапія препаратами-кардіопротекторами, що блокують перетворення гаммабутеробетаїну в L-карнітин, відновлювала пальмітин-індуковану ІР та супроводжувалась зниженням секреції коротколанцюгових жирних кислот та ацилкарнітину на 25 %.

Широковідомим кардіопротектором із метаболічними ефектами є препарат мельдоній (триметилгідразинію пропіонату дигідрат), який на сьогодні широко використовується у складі комплексної терапії пацієнтів із СС захворюваннями, в тому числі, при розвитку гострих СС подій [5]. Так, у 140 хворих із ГКС та підйомом сегменту ST (із наступною трансформацією в Q-інфаркт міокарду ЛШ) у складі комплексної терапії котрих з перших годин був включений мельдоній (1 г/д в/в протягом 2 тижнів із переходом на прийом per os 1,5 міс.), відмічено відновлення діастолічної функції ЛШ, що асоціювалось із зниженням концентрації N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) сироватки крові; зменшенням числа шлуночкових екстрасистол високих градацій в перші 6 годин після тромболізу;

зниженням концентрації продуктів деградації ліпопероксидів в крові [5].

Мельдоній – структурний аналог γ -бутиробетаїну – попередника карнітину, в якому один із атомів водню заміщений атомом азоту. Мельдоній, пригнічуючи активність γ -бутиробетаїнгідрооксилази, знижує біосинтез карнітину і пов'язаний із ним транспорт довголанцюгових ЖК через мембрану клітин, попереджаючи накопичення в клітинах активованих форм недоокислених ЖК – ацилкарнітину та ацилкоензиму А [14]. Мельдоній також знижує абсорбцію екзогенного карнітину в тонкій кишці завдяки конкурентному впливу на специфічний білок-транспортер *organic carnitine cation transporter 2* (OCTN2). Як наслідок, в організмі зменшується концентрація карнітину і сповільнюється процес перенесення ЖК через мітохондріальні мембрани клітин серця (карнітин виступає в даному процесі як переносник ЖК). Таким чином, препарат володіє антиоксидантними та цитопротекторними властивостями [10].

Механізм дії мельдонію реалізується за рахунок не лише блокади β -окислення ЖК в мітохондріях, а й стимуляції альтернативного шляху окислення глюкози, оскільки, зі сповільненням метаболізму ЖК збільшується швидкість метаболізму вуглеводів (гліколізу), при якому спостерігається цитопротекторний ефект і більш ефективний метаболізм АТФ (при окисненні вуглеводів витрачається менше кисню в розрахунок на одну молекулу АТФ, ніж при окисненні ЖК). Більш того, мельдоній сам по собі сприяє активації гліколізу, посилюючи експресію гексокінази, що каталізує перетворення глюкози в глюкозо-6-фосфат [10].

Разом із сповільненням синтезу карнітину при використанні мельдонію в організмі підвищується вміст γ -бутиробетаїну, що володіє вазодилатуючими властивостями за рахунок впливу на індукцію біосинтезу оксиду азоту [10].

В динаміці комплексної терапії із застосуванням мельдонію, за результатами Фадєєнко Г.Д. та співавт. (2012 р.), відмічена сонографічна тенденція до зниження ступеня вираженості НАСП без суттєвих змін зі сторони розмірів і товщини стінки жовчного міхура та ехощільності підшлункової залози [13]. Відмічено позитивний вплив комплексної терапії із застосуванням мельдонію на показники функціонального стану печінки, що підтверджувалось достовірним зниженням активності ферментів цитолітичного, холестатичного синдромів, а також тенденцією до покращення показників вуглеводного обміну, а саме, зниження глікемії [13].

Ж. Кука та співавтор. (2012 р.) порівнювали ефективність терапії мельдонієм та комплексом мельдонію із L-карнітином протягом 14 днів на рівень L-карнітину та метаболізм карнітинпальмітоїлтрансферази-I-залежних ЖК в кардіоміоцитах шляхом визначення останніх хроматографічним та спектрометричним методами. Додат-

ково визначались маркери мітохондріального дихання, активності месенджерів RNA (mRNA) карнітин-пальмітоїлтрансферази-I-залежних ЖК. Терапія мельдонієм супроводжувалась 69% зниженням концентрації L-карнітину та 6-кратним підвищенням його попередника γ -бутиробетаїну і зниженням активності ферментів мітохондріального дихання на 27% за рахунок пальмітоїл-коензиму. Окрім того, терапія мельдонієм супроводжувалась зменшенням зони некрозу серцевого м'язу та зменшенням ішемією-індукованої стимуляції цитохрому С. Терапія комбінацією лікарських засобів не супроводжувалась достовірною різницею за показниками рівня L-карнітину, CPT-I-залежного мітохондріального дихання та зменшенням розмірів зони інфаркта міокарда. Отримані результати вказують, що мельдоній індукує зниження вмісту L-карнітину за рахунок зниження транспорту ЖК, а підвищення стійкості мітохондріальних мембран є ключовим механізмом протизапального ефекту даного препарату.

Значення комбінації статинів із гепатопротекторами для перебігу ГХ, поєднаної із НАЖХП

Численні експериментальні та клінічні дослідження показали тісний зв'язок між НАЖХП і оксидативним стресом. Так, оксидативний стрес призводить до накопичення молекул активного кисню і підвищує активність пероксисом і мітохондріального β -окислення у пацієнтів із НАЖХП. Пероксисомальне β -окислення включає генерацію ацилкоензиму А, який є основним лігандом рецепторів проліфераторів пероксисомального окислення (PPAR- α). Підвищена експресія PPAR- α призводить до накопичення вільних ЖК, підвищення активності процесів ліполізу та кліренсу ліпопротеїнів [23].

«Оксидативний стрес» при НАЖХП виникає в результаті неможливості мітохондріального β -окислення великої кількості ЖК, які містяться в гепатоцитах.

В умовах НАСП функціональні можливості мітохондрій виснажуються, вмикається альтернативне мікросомальне окислення ліпідів системою цитохрому P-450 2E1, що призводить до утворення вільних радикалів та реактивних форм кисню, підвищення продукції прозапальних агентів та розвитку НАСГ.

В таких умовах доцільним є використання цитопротекторної терапії з призначенням препаратів есенціальних фосfolіпідів (ЕФ) [1].

ЕФ володіють мембранопротекторним, мембраностабілізуючим ефектом, зменшують процес перекисного окиснення ліпідів. В останніх дослідженнях показано, що ЕФ виявляють прямий і непрямий антифібротичний ефекти. ЕФ можуть використовуватися в профілактиці можливих медикаментозних уражень печінки, які пов'язані із застосуванням статинів у хворих із ознаками МС [1] за рахунок підвищення активності фосfolіпідзалежних ферментів, в тому

числі, цитохромоксидази, що сприяє нейтралізації вільних радикалів і зниженню вираженості окиснювального стресу.

Фосфатидилхолін знижує синтез протизапальних цитокинів у хворих із НАЖХП. При підвищенні активності колагенази препарати фосфатидилхоліну сповільнюють синтез колагену, попереджують трансформацію зірчастих клітин в колагенпродукуючі, пригнічують трансформацію клітин печінки в фібробласти, чим значно сповільнюють фіброгенез у хворих із НАЖХП [1].

На особливу увагу в терапії НАЖХП заслуговують препарати із детоксикаційними, антиоксидантними та цитопротекторними ефектами, дія котрих спрямована на регрес змін печінки за рахунок зменшення запальноклітинної інфільтрації в портальних трактах і часточках [13].

За результатами Фадеєнко Г.Д. та співавт. (2012 р.) у ліпідному спектрі сироватки крові у пацієнтів, які отримували лише ЕФ та ЕФ у комплексі із мельдонієм чітко не простежувалось достовірних змін, хоча відмічена тенденція до зниження рівня З ХС у пацієнтів, котрі у складі додатково отримували мельдоній [13]. Ефективність комплексної терапії НАЖХП із додатковим призначенням мельдонію порівняно із базовою терапією, підтверджувалась наявністю достовірної ($p < 0,05$) різниці в динаміці АЛТ, АСТ, загального білірубину та його фракцій, ЛФ, рівня глюкози між обома групами [13]. Однак, контрольовані дослідження щодо ефективності ЕФ при НАЖХП на сьогодні відсутні.

Іншим цитопротекторним препаратом, який на сьогодні широко вивчається у пацієнтів із НАЖХП, є урсодезоксихолієва кислота (УДХК) [4,32].

Окремі дані у дослідженнях К. Ocada та співавт. (2008 р.) і L.G. Haebeous та співавт. (2008 р.) вказують, що УДХК, як і препарати групи статинів, підвищує експресію первинного фактору транскрипції nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf2) в гепатоцитах, контролюючи експресію багатьох захисних генів у відповідь на оксидативний стрес. В пілотному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні при лікуванні симвастатином протягом року не відмічено динаміки рівня трансфераз, НАСП, запальної активності та стадії фіброзу у хворих НАСГ. Можливо, не дивлячись на оксидативний стрес, який супроводжує НАСГ, позитивний ефект на стан печінки реалізується не лише через Nrf2-опосередкований механізм.

На сьогодні добре відомі різноманітні фармакодинамічні властивості УДХК, в тому числі, її антиоксидантний, протизапальний, цитопротекторний, антихолестатичний, імуномодулюючий ефекти. Додатковий гіпохолестеринемічний ефект УДХК пов'язаний з прямим впливом на активність ГМГ-КоА-редуктази [14], тому даний препарат може застосовуватись не лише як гепатопротектор, але й як супутня гіполіпідемічна терапія у хворих із дисліпідемією [7].

Комплексна терапія дисліпідемії у пацієнтів із ознаками МС за участі УДХК супроводжувалась більш значимим зниженням утворення ХС в гепатоцитах та екскреції його в жовч, а також – зменшенням абсорбції ХС в кишечнику [4]. В іншому дослідженні на фоні комбінованої терапії статинами та УДХК відмічена позитивна динаміка трансформації ІІв типу дисліпідемії в менш атерогенний ІІа тип, зокрема комбінація симвастатину (або аторвастатину) в дозі 20 мг/д та УДХК в мінімальній дозі (1 капс/д) протягом 4 місяців виявилась більш ефективною для зниження вмісту ХС в ЛПНЩ сироватки крові порівняно із застосуванням лише статинів у дозі 40 мг/д. Також за даними контрольної біопсії печінки відмічено зниження індексу гістологічної активності, нормалізація діаметру портальних трактів, зменшення їх фіброзу та інфільтрації лімфоцитами, відсутності перипортальних некрозів, гіперплазії ретикулоендотеліальної системи, зменшення ознак холестазу [7].

В дослідженні Галєєвої та співавт. (2014 р.) за участі 45 пацієнтів із МС та ознаками НАЖХП (за даними УЗД) після 3-ох місяців комплексного застосування статинів та УДХК відмічалось більш значиме зниження З ХС, ХС в ЛПНЩ, ТГ, ІА та підвищення рівня ХС в ЛПВЩ порівняно із пацієнтами, які отримували монотерапію статинами (10 мг/д) або УДХК (10 мг/кг) [3]. Можливим поясненням даного факту є здатність УДХК покращувати фармакокінетику статинів (в одному із досліджень УДХК значно знижувала кліренс розв'язаних УДХК шляхом інгібування активності ОАТР1В1 за рахунок пригнічення транскрипційного ядерного фактору гепатоцитів HNF α) [14].

Закономірним є той факт, що застосування препарату УДХК при НАЖХП патогенетично обгрунтоване [7]. Проте механізми дії УДХК при лікуванні НАЖХП багатогранні та поки що остаточно невивчені.

УДХК здатна активувати протеїнкіназу А і С як сигнальна молекула із системною ендокринною функцією [14]. Окрім того, УДХК є лігандом для G-протеїн-жовчнокислотного зв'язуючого рецептора (G-proteincoupled BA receptor, TGR5/Gpbar-1) та активує ядерний фарнезоїд X рецептор (FXR, NR1H4) [14]. FXR відіграє ключову роль в процесах ліпогенезу de novo, експорту ХС ЛПНЩ, обміну ТГ, а також чутливості до інсуліну [14]. Молекулярна основа взаємодії між УДХК, метаболізмом ліпідів та вуглеводним гомеостазом відкриває нові фармакологічні підходи до лікування нею ІР при НАЖХП [14]. Через рецептори TGR5 УДХК здатна стимулювати секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) в тонкому кишечнику та витрати енергії бурою жировою тканиною і скелетними м'язами, таким чином, покращуючи чутливість до інсуліну [14]. Окрім того, УДХК володіє протизапальним ефектом, обумовлює зниження концентрації прозапальних цитокинів TNF- α , ІЛ-6 у сироватці крові [14]. Відомо, що УДХК відновлює чутливість пе-

роксисомальних рецепторів (PPR α) до інсуліну, лептину, греліну, адипонектину, інгібіторів активаторів фібриногену, ангіотензину II [7].

УДХК стабілізує структуру мембрани гепатоцитів, зменшує токсичну дію продуктів ПОЛ на гепатоцити, знижує коцентрацію токсичних ЖК шляхом активації Са-залежної α -протеїнкінази та стимуляції екзоцитозу в гепатоцитах, стимулює виведення ЖК, пригнічує всмоктування в кишечнику, сприяє нормалізації рівня білірубину і печінкових ферментів, сприяє зменшенню вираженості НАСП та сповільненню прогресування фіброзу печінки. Найбільша ефективність її відмічається при холестатичних формах НАЖХП. Тривалість терапії може складати 6–12 міс [14].

В дослідженні Лазуткіної та співавтор. (2014р.) вивчалась ефективність застосування препарату УДХК 15 мг/д у комплексі із метформіном 1000 мг/д у 368 хворих на ЦД II типу та НАЖХП, переважна більшість з яких (210 обстежених) мали НАСП. На фоні лікування відмічено зниження рівня З ХС та покращення показників ехоцільності печінки (за даними УЗД та спіральної комп'ютерної томографії органів черевної порожнини). Автори наголошують на доцільності застосування УДХК не лише на стадії НАСГ, але й при виявленні НАСП для профілактики прогресування захворювання.

У окремих пілотних дослідженнях отримано дані про те, що УДХК володіє імуномодулюючими та протиапоптотичними властивостями, впливає на біохімічні показники і вираженість НАСП при застосуванні у дозі 10–15 мг/кг/д. Разом з тим, на сьогодні є результати, які свідчать про позитивний вплив УДХК на співвідношення сироваткових маркерів фіброгенезу і фібринолізу, в тому числі, співвідношення матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів [1].

Однак паралельно із значною кількістю робіт щодо ефективності застосування УДХК при неалкогольному враженні печінки, в науковій літературі також представлені парадоксальні дані. В широкомасштабному дослідженні K.D. Lindor та співавтор. (2004 р.) із вивчення фармакологічних ефектів УДХК порівняно із плацебо зафіксовано непередбачуваний результат покращення показників у групі плацебо, таким чином, унеможливаючи правильну інтерпретацію даних щодо ефективності УДХК. Кокранівський огляд 4-х рандомізованих досліджень також не виявив достовірного покращення функції печінки при застосуванні УДХК (отримані гістологічні дані були недостатніми для підтвердження ефективності терапії УДХК) [21]. У дослідженні K.D. Lindor і співавтор. (2004 р.) лікування УДХК в дозі 13–15 мг на добу протягом 2 років не мало переваги за ефективністю порівняно з плацебо щодо біохімічних і гістологічних маркерів НАЖХП. У дослідженні J.K. Dufour і співавтор. (2006 р.) комбінована терапія УДХК і вітаміном Е (800 МЕ на добу) покращувала рівні АЛТ, АСТ і зменшувала виразність НАСП, в той час як монотерапія

УДХК впливала лише на рівень АЛТ. Дослідження Кіуїсі М. та співавтор. (2003 р.) відмічає ефективність застосування статинів при НАСП, НАСГ та фіброзі печінки та незначний ефект УДХК.

Вищезазначені дані дають можливість припустити, що використання монотерапії УДХК для лікування НАЖХП не може бути рекомендованим, а вплив УДХК на гістологічні характеристики печінки при НАСП та НАСГ вимагає подальшого вивчення.

Значення та новітні підходи до корекції сироваткового рівня Лп(а) у пацієнтів із коморбідністю ГХ та НАЖХП

Додаткову інформацію для оцінки стану ліпідного обміну у хворих на ГХ із супутньою НАЖХП може мати вивчення показників ліпідранспортної системи, у тому числі, Лп(а) [44].

Прогностичне значення суттєвого підвищення Лп(а) сироватки крові як важливого предиктора СС подій підтверджено у дослідженні A. Ghorbani та співавтор. (2013 р.), котрі включали хворих із дисліпідемією, АГ, ЦД, обтяженою спадковістю по СС захворюванням та НАСП. Паралельно, за результатами I. Graham та співавтор. (2012 р.), висвітлюється роль Лп(а) як спадкового фактора ризику СС захворювань.

У дослідженні за участі 939 осіб із ГКС M. Afshar et al. (2016 р.) продемонстрували значну поширеність високого рівня Лп(а) порівняно із загальною популяцією, підтверджуючи факт, що Лп(а) є вагомим фактором ризику (ФР) гострих СС подій. Окрім того, автори наголошують на асоціативних зв'язках між рівнем ЛП(а) та ХС в ЛПНЩ (за відсутності аналогічних зв'язків із іншими достовірними ФР серед молодих пацієнтів із гострим коронарним синдромом), висвітлюючи потенційно важливе значення високого рівня ХС в ЛПНЩ серед пацієнтів із високим показником концентрації Лп(а). Хоча за результатами попереднього дослідження R. Saeedi та співавтор. (2014 р.) не виявлено зв'язку між рівнем Лп(а) та ХС в ЛПНЩ в загальній популяції, дані, отримані M. Afshar та співав. (2016 р.), вказують, що асоційоване зростання концентрації Лп(а) та ХС в ЛПНЩ відіграє важливе значення в патогенезі розвитку гострих СС подій серед молодих осіб.

Враховуючи отримані результати, також можна припустити, що підвищений рівень Лп(а) сприяє формуванню та прогресуванню атеросклеротичної бляшки, а наявність високого рівня інших проатерогенних ліпідів, таких як ХС в ЛПНЩ, пришвидшує даний процес завдяки синергічній взаємодії (серед пацієнтів із раннім гострим коронарним синдромом та підвищеним рівнем Лп(а) в 1,5 рази частіше відмічався рівень ХС в ЛПНЩ більше 2.5 мМ/л порівняно із хворими із нормальним рівнем Лп(а)). Окрім того, достовірність зв'язку між Лп(а) та ХС ЛПНЩ зростала при збільшенні концентрації ХС в ЛПНЩ. Більш важливим є те, що нижня межа рівня ХС ЛПНЩ, перевищення якої свідчило про зростання СС ризику, становила 3,3 мМ/л. У дослідженні

PROCAM за участі 788 пацієнтів, у яких відмічено 44 гострих СС подій, встановлено, що Лп(а) виявився предиктором гострих СС подій, переважно серед осіб із рівнем ХПНЩ вище 4,1 ММ/л, хоча достовірність даного взаємозв'язку не уточнена [48]. Дослідження PRIME за участі 9133 пацієнтів протягом 5 років (із числом гострих СС подій 288), вказує на наявність взаємозв'язку між рівнем Лп(а) вище 33 мг/дл та ХС ЛПНЩ вище 4,3 мМ/л, хоча нижня межа ЛПНЩ не вказується через малу кількість зафіксованих випадків [46]. Подібно у контрольованому дослідженні 195 випадків (із дослідження Physician's Health Study) підвищений рівень Лп(а) асоціювався із розвитком приступу стенокардії напруги у осіб із рівнем ХС ЛПНЩ вище 4,15 мМ/л; оцінка частоти ГІМ у даному дослідженні не проводилась [18]. Найбільш надійні дані про зв'язок між Лп(а) та ХС ЛПНЩ відмічений у дослідженні Women's Health Study (n=27 791 жінок із розвитком 899 випадків СС подій), де зафіксований міцний зв'язок між рівнем Лп(а) (вище 44 мг/дл) та високим значенням ХС ЛПНЩ (більше 3,1 мМ/л) [49].

Рівень Лп(а) також асоціюється із розвитком кальцинуючої хвороби серця та стенозу аортального клапана у дослідженні P.R. Kamstrup та співавтор. (2014 р.) і B.J. Arsenault та співав. (2014 р.). Представлені дані, що рівень Лп(а) асоціюється із розвитком діабетичної ретинопатії та нефропатії серед пацієнтів із ЦД II типу [34].

Проте, рутинне визначення рівня Лп(а) залишається дискусійним. Однак згідно рекомендацій Європейської асоціації із вивчення атеросклерозу (the European Atherosclerotic Society) та Американої асоціації серця і Американського коледжу кардіологів (American Heart Association, American College of Cardiology) (2016 р.) визначення рівня Лп(а) рекомендовано у пацієнтів із раннім розвитком гострих СС подій або наявністю їх в сімейному анамнезі та серед осіб із проміжним ризиком (10-10 %) розвитку гострих СС подій. Згідно результатів M. Afshar та співав. (2016 р.), визначення рівня Лп(а) рекомендовано особам із рівнем ХС ЛПНЩ вище 3,5 мМ/л, а асоційований високий рівень Лп(а) разом із підвищеним рівнем ХС в ЛПНЩ може пришвидшувати прогресування судинних захворювань та значно підвищує ризик розвитку гострих СС подій.

Отримані дані мають надзвичайно важливе значення для молодих пацієнтів із рівнем ХС ЛПНЩ вище 3,5 мМ/л, які знаходяться в межах низького СС ризику і не підлягають проведенню статинотерапії. Отримані авторами дані також вказують на те, що статинотерапія у пацієнтів із високим рівнем Лп(а), поєднаним із високим рівнем ХС в ЛПНЩ, може знизити частоту майбутніх гострих СС подій. Дане припущення підтверджується результатами рандомізованого дослідження the Familial Atherosclerosis Treatment

Study (FATS), в якому зниження прогресування стенозу коронарних артерій завдяки ліпідзнижувальній терапії, було значимішим серед пацієнтів із високим рівнем Лп(а) (вище 90 перцентилля) та підвищеним рівнем ХС в ЛПНЩ [30].

Якщо роль гіпертригліцеридемії та підвищення ХС ЛПДНЩ підтверджена у патогенетичних механізмах становлення НАЖХП [16], то значення Лп(а) для розвитку НАЖХП все ще залишається остаточно нез'ясованим, а отримані дані є досить суперечливими. Значення високого рівня Лп(а) у хворих із НАСП висвітлювалось у дослідженнях Cai A. та співавт. (2013 р.), Ghorbani A. та співавт. (2013 р.), Katsiki N. та співавт. (2015 р.). Lee S. et al. (2006 р.) вказують на зниження Лп(а) у пацієнтів із НАЖХП, а Sankurtaran M. та співавтор. (2007 р.) зафіксували підвищення останнього у пацієнтів із НАЖХП. Так, вивчення порушень ліпідного та вуглеводного обмінів серед пацієнтів із НАЖХП встановило, що підвищення ХС в ЛПНЩ супроводжувалось паралельним підвищенням концентрації Лп(а), високочутливого С-реактивного протеїну (C-reactive protein highsensitive, CRPhs) сироватки крові, порушенням толерантності до вуглеводів та підвищенням рівня інсуліну натще [53]. Зв'язок Лп(а) із ІР вивчався у дослідженні Л.М. Пасієшвілі та співавтор. (2014 р.), де концентрація Лп(а) більш ефективно знижувалась у пацієнтів без синдрому ІР.

За нашими власними даними, при обстеженні 170 хворих на ГХ II ст, 109 з яких мали ознаки супутньої НАЖХП, а саме, НАСП, відмічено достовірне зростання показника концентрації в сироватці крові Лп(а), який становив 166,2 (121,2; 218,5) мкг/мл – при наявності супутнього НАСП, 105,2 (87,7; 133,4) мкг/мл – при відсутності враження печінки із достовірною різницею між обома групами (p=0,0007) та суттєво перевищуючи аналогічний рівень Лп(а) у групі контролю – 89,8 (71,6; 125,4) мкг/мл (p<0,05 для обох груп).

Зв'язок ІР із Лп(а) висвітлений у роботі Maranhao R. та співавт. (2014 р.), де вищі показники інсуліну сироватки крові та індексу Homeostatic Model Assessment (HOMA) асоціювались із зниженням рівня Лп(а), хоча нами зафіксовані достовірні (p<0,05) прямі кореляційні зв'язки між підвищенням рівня Лп(а) та рівнем інсуліну сироватки крові ($r_s=0,39$) і показником індексу HOMA ($r_s=0,32$) у пацієнтів із АГ та супутнім НАСП.

Необхідно провести майбутні дослідження щодо корекції сироваткового рівня Лп(а), використовуючи статини (з метою зниження рівня ХС в ЛПНЩ), ніацин, інгібітори білка пропротеїн конвертази субтилізин кексिनного типу 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), особливу увагу приділяючи пацієнтам із поєднаним зростанням рівнів Лп(а) та ХС в ЛПНЩ, що значно підвищує загальний СС ризик.

Варто відмітити, що інгібітори фермента PCSK9 здатні знижувати як рівень ХС ЛПНЩ,

так і Лп(а) та можуть використовуватись в майбутньому для лікування сімейної гіперхолестеринемії із поєднаним підвищенням Лп(а) та ХС в ЛПНЩ [54]. Анасетрапід, інгібітор білків транспортерів ліпідів, також ефективно знижує як ХС ЛПНЩ так і Лп(а) [26]. На противагу цьому, тіболон, котрий знижує рівень Лп(а), може використовуватись для ізольованого підвищення Лп(а) [45].

За даними Н.К. Berthold та співавтор. (2013 р.), ніацин знижує рівень Лп(а) від 20 до 30 %, хоча дослідження the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes Trial показало, що додавання ніацину до терапії статинами в майбутньому не знижує рівень СС подій [52].

Окрім того, все ще незрозуміло, чи може зниження рівня Лп(а) сприяти зниженню СС ризику. Рівень Лп(а) може бути патогенетично асоційований із СС захворюваннями [51], однак на сьогодні обмежена кількість клінічних досліджень для стратифікації ризику у таких пацієнтів.

Окремі препарати для корекції сироваткового рівня Лп(а) сьогодні перебувають на етапі клінічних досліджень: міпомерсен – блокатор синтезу аполіпопротеїну В на рівні рибонуклеїнової кислоти (РНК), інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)), інгібітори білків транспортерів холестерину (cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors), епротіром. Інгібітор синтезу білків АпоВ – міпомерсен знижує концентрацію Лп(а) майже на 30% [51]. Анасетрапід – інгібітор CETP та аналог тиреоїдного гормону – епротіром знижують рівень Лп(а) практично на 40 % [51].

Встановлено, що фіbrates підвищують плазмовий рівень Лп(а) у пацієнтів із гіперхолестеринемією, хоча зміни останнього були пов'язані зворотнім кореляційним зв'язком із рівнем ТГ [43]. А. Sahebkar та співавтор. (2017р.) вказують, що фіbrates більш ефективно знижують сироватковий рівень Лп(а), однак даний механізм не є цілком зрозумілим [25]. Результати досліджень Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) and Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) не підтверджують значення терапії фібратами на кінцеву точку (ГІМ або смерть від СС патології) у пацієнтів із ЦД II типу, котрі отримували статини (хоча у даних дослідженнях високий рівень ЛП(а) не був критерієм включення) [28,29].

Цікавою інформацією є те, що розувастатин може достовірно підвищувати рівень Лп(а) [42]. Отримані дані співзвучні із результатами мета-аналізу, проведеного А. Sahebkar та співавтор. (2017 р.), зокрема виключення розувастатину супроводжувалось достовірною динамікою сироваткового рівня Лп(а). Більше того, результати дослідження the Justification for the Use of Statins

in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) виявили малий, але достовірний позитивний зсув плазмової концентрації Лп(а) при застосуванні розувастатину [47]. Також дослідження JUPITER вказує, що підвищений рівень Лп(а) є достовірним предиктором гострих СС подій у пацієнтів, що перебували на оптимальній терапії розувастатином [47].

Можливий ефект терапії фібратами для зниження рівня Лп(а) можна пояснити індукцією рецепторів PPAR- α та наступною активацією фарнезоїд Х рецепторів [50]. Пригнічення транскрипції апопротеїну (а) фарнезоїд Х рецептором може бути реалізоване за рахунок транслокації рецепторів в ядро, конкурентного зв'язування із печінковим нуклеарним фактором 4 α та стимульованого фібратами продукції фактора росту 19 кишечником [50]. Вивільнення жирних кислот із жирової тканини може бути іншим механізмом зниження фібратами рівня Лп(а) [50], однак вони все ще залишаються незрозумілими. Якщо брати до уваги, що Лп(а) насичений ТГ, зниження рівня ТГ гіпотетично може сприяти зниженню Лп(а), хоча даний механізм необхідно підтвердити [50].

Сучасні підходи до корекції маркерів неспецифічного системного запалення у лікуванні ГХ, поєднаної із НАЖХП

Враховуючи підвищення активності неспецифічного системного запалення (зокрема, достовірно вищий рівень сироваткового TNF- α в патогенезі НАЖХП) представлені дані про застосування анти-TNF- α агентів, в тому числі, пентоксифіліну, у пацієнтів із НАЖХП, що супроводжувалось покращенням лабораторних (зниженням рівнів трансаміназ) та гістологічних показників стану печінки [20]. Т. Zeng та співавтор. (2014 р.) зафіксували регрес НАСП у пацієнтів, які отримували пентоксифілін, хоча автори не відмічали достовірного впливу останнього на маркери неспецифічного системного запалення та концентрацію адипонектину сироватки крові. За результатами іншого дослідження, терапія пентоксифіліном не супроводжувалась достовірним покращенням показників маркерів НАСП та фіброзу печінки [31].

Рецептори, активовані проліфераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) на сьогодні розглядаються у якості адекватних молекулярних мішеней дизайну нових препаратів для лікування НАЖХП [6]. Відомо, що PPAR γ ліганди володіють прямим гепатопротекторним ефектом за рахунок пригнічення трансдиференціювання зірчастих клітин печінки в активовані міофібробласти [37]. PPAR α , в свою чергу, стимулюють процеси окислення жирних кислот (ЖК), попереджуючи, таким чином, розвиток НАСГ, однак експресія PPAR α в печінці піддослідних щурів при НАСП знижена [37].

Мононуклеотидний поліморфізм PPAR α Val227Ala у людей специфічно асоційований із

НАЖХП. Агоністи PPAR α — фенофібрати — покращують перебіг НАСП у щурів із генетичною патологією та щурів лінії OLETF із спонтанним розвитком НАЖХП. Однак, у дослідженні М.С. Расіна та співавтор. (2013 р.) представлені дані про те, що фенофібрат не впливає на показники запалення та фіброзу. Паралельно у цій же роботі відмічено протективний ефект іншої групи препаратів, а саме ω 3-поліненасичених ЖК, який корелює із активацією PPAR α .

На сьогодні не уточнено залишається доцільність застосування у складі комплексної терапії НАЖХП синтетичних високоафінних PPAR- γ агоністів тіазолідиндіонів, які володіють не лише гіпоглікемічними, а й антиліпідемічними властивостями.

Тіазолідиндіони збільшують диференціацію преадипоцитів до зрілих адипоцитів та інтенсифікують експресію специфічних адипозних генів (PERCK та P2); підвищують надходження інсулінозалежного білка транспортера глюкози-4 (GLUT-4) із внутрішньоклітинних везикул до клітинної мембрани, сприяючи транспорту глюкози до адипоцитів та скелетних м'язів; протидіють ефектам TNF β , знижують рівень вільних ЖК; активують білки транспортери ЖК (fatty acid translocase, FAT/CD36); активують ацилкоензимА-синтетазу та інші ферменти, задіяні у ліпогенезі; активують глікогенсинтетазу гепатоцитів та м'язових клітин; знижують виразність глюконеогенезу в печінці шляхом пригнічення фруктозо-1,6 та 2,6-біфосфатаз та окиснення довголанцюгових ЖК [6]. Паралельний протизапальний ефект тіазолідиндіонів полягає у збільшенні концентрації циркулюючого адипонектину, який знижує прогресування НАСП та володіє інсулінсенсibiliзуючим ефектом [37].

Доцільність терапії тіазолідиндіонами у пацієнтів із НАЖХП підтверджена у дослідженні G.A. Balsan та співавтор. (2015 р.), в якому лікування похідними тіазолідиндіонів супроводжувалось підвищенням рівня адипонектину сироватки крові. Хоча у дослідженні RCT за участі 247 пацієнтів без ЦД та цирозу печінки із НАЖХП, верифікованою за допомогою біопсії печінки, терапія тіазолідиндіонами не супроводжувалась статистично значимим ефектом порівняно із плацебо, зокрема, не відмічено зниження активності НАЖХП за шкалою NAFLD activity score (NAS) [56]. Варто відмітити, що такі побічні ефекти, як збільшення маси тіла, індукований остеопороз та патологічні переломи, підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда, раку жовчного міхура при тривалій терапії тіазолідиндіонами обмежують широке застосування препаратів даної групи у хворих із НАЖХП [56].

Вивчення ефективності терапії НАЖХП препаратами віт.Е М.Е. Rinella та співавтор. (2016 р.) не виявило впливу останнього на виразність часточкового запалення, НАСП і фіброз печінки. Окрім того, терапія препаратами віт. Е супроводжувалась підвищеним ризиком розвитку гемо-

рагічного інсульту та раку простати серед чоловіків старше 50 років [56]. Ефект вітаміну Е при НАЖХП, за результатами М.С. Расіна та співавтор (2013 р.) корелює зі зниженням експресії PPAR α .

На сьогодні, новітнім напрямком терапії НАЖХП є вивчення ефективності препарату елефібранору (GFT-505) – подвійного ліганда PPAR α та PPAR γ рецепторів, дія якого прицільно спрямована на рецептори активації проліфераторів пероксисом (PPARs), ядерних гормональних рецепторів, що регулюють активність багатьох генів, задіяних у різних метаболічних процесах функціонування клітини. Інші члени даного суперсімейства представлені рецепторами до стероїдних гормонів, вітаміну D3, рецепторів до ретиноевої кислоти (RARs and RXRs) та рецепторів до тиреоїдних гормонів (THR s) [55].

Елефібранор (GFT-505) на моделі тварин із дієтоіндукованою НАЖХП продемонстрував ефект щодо зниження виразності НАСП та активності запалення. Окрім того, у елефібранору незалежно від метаболічних ефектів також відмічені антифібротичні властивості [39].

Ефективність елефібранору підтверджується покращенням показників лабораторних тестів функції печінки, дисліпідемії, чутливості до інсуліну та зниженням активності глюконеогенезу в гепатоцитах серед пацієнтів із ожирінням та IP [33,38]. Деяко протилежні дані наведені у дослідженні S. Francque та співавтор. (2016 р.), котрі вказують, що зміни вуглеводного обміну спостерігаються у пацієнтів, які мали не менше 6 балів активності за шкалою Nonalcoholic Fatty Liver Disease Activity Score (NAS) без ознак достовірних змін показників ліпідного обміну.

Однак, на сьогодні залишається спірним питання щодо впливу елефібранору на функцію нирок. Окремі дослідження фіксують підвищення рівня сироваткового креатиніну при тривалій терапії елефібранором. Окрім того, представлені дані щодо можливого розвитку раку товстого кишечника внаслідок активації PPAR γ рецепторів, а за результатами досліджень *in vitro* K. Hellemans та співавтор. (2003 р.) відмічено підвищення проліферації зірчастих клітин печінки внаслідок активації PPAR γ рецепторів. Представлені дані, які вказують, що PPAR γ впливають на мітохондріальну активність кардіомиоцитів [55].

Заключення

Таким чином, не дивлячись на фундаментальні відкриття в області ліпідології і гепатології, багато аспектів лікування та профілактики ліпідасоційованих захворювань печінки потребують подальшого вивчення та теоретичного обґрунтування.

Література

1. Антоненко О.М. Лечение неалкогольной жировой болезни печени / О.М. Антоненко // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 38-44.
2. Міщенко Л.А. Вплив розувастатину на структурні показники серця і функціональний стан нирок у пацієнтів із гіпертонічною хворобою / Л.А. Міщенко, Г.М. Боженко, В.В. Радченко, О.О. Матова // Український медичний часопис. – 2016. – № 5 (115). – С. 87-90.
3. Галеєва З.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и атерогенная дислипидемия: какие проблемы возникают у кардиолога? / З.М. Галеєва, И.А. Гималетдинова, Э.Б. Фролова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 7(1). – С. 55-59.
4. Журавлева Л.В. Применение урсодезоксихолиевой кислоты в комплексной терапии метаболического синдрома / Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 4 (78). – С. 90-96.
5. Михин В.П. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома / В.П. Михин, М.А. Чернятина, Г.В. Панченко [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 11. – С. 11-19.
6. Камінський Д.В. Рецептори активації проліферації пероксисом як перспективні біомаркери для раціонального дизайну інноваційних лікарських засобів / Д.В. Камінський, А.П. Кришцишин, Р.Б. Лесик // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Т. 11. – № 1 (41). – С. 26-36.
7. Колеснікова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы / Е.В. Колеснікова // Український медичний часопис. – 2014. – № 3 (103). – С. 61-66.
8. Крахмалова О.О. Оцінка впливу комбінованої терапії карведилолом та лізиноприлом на функціональний стан лівого шлуночка у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні із кардіоваскулярною патологією / О.О. Крахмалова, О.П. Козлов // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 1. – С. 5-11.
9. Кузьміна Н.В. Частота виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різною масою тіла та її зв'язок з маркерами серцево-судинного ризику / Н.В. Кузьміна, О.В. Грібенюк // Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2016. – Том 16, № 4(56). Ч. 2. – С. 127-134.
10. Мітченко О. І. Оптимізація лікування пацієнтів із метаболічним синдромом та гіпертонічною хворобою із застосуванням Тризіпіну (мельдонію) / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Г. Я. Ілюшина // Український медичний часопис. – 2014. – № 2. – С. 119-122.
11. Мітченко О. І. Порушення ліпідного обміну та сурогатні маркери атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Г.Я. Ілюшина // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 5. – С. 79-84.
12. Скрипник Н.В. Гепатопротекція - шлях до подолання інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом (огляд літератури) / Н. В. Скрипник, В. А. Гриб, Л. Я. Білик // Ліки України. – 2012. – № 10 (166). – С. 20-25.
13. Фадєєнко Г.Д. Возможности комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени с использованием препарата вазонат / Г.Д. Фадєєнко, Е.В. Колеснікова // Медичні перспективи. – 2012. – Том XVII. – № 2. – С. 50-56.
14. Черных В.П. Клиническая фармация: базовый учеб. для студентов высш. фармац. заведений (фармац. фак.) IV уровня аккредитации; [изд. доработ. и доп.] / В.П. Черных, И.А. Зупанец, И.Г. Купновицкая. – Харьков: Золотые страницы, 2015. – 1056 с.
15. Afroze S.H. Activation of the renin-angiotensin system stimulates biliary hyperplasia during cholestasis induced by extrahepatic bile duct ligation / S.H. Afroze, K. Munshi, A.K. Martinez // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2015. – Vol. 308 (8). – P. 691-701.
16. Cheng S. Adipose Tissue Dysfunction and Altered Systemic Amino Acid Metabolism Are Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [Electronic resource] / S. Cheng, P. Wiklund, R. Autio [et al.] // PLOS ONE. – 2015. – Access mode: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138889>.
17. Jiang T. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets / T. Jiang, J. Yang, Y. Zhang [et al.] // Nature Reviews Cardiology. – 2014. – Vol. 11. – P. 413-426.
18. Rifai N. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study / N. Rifai, J. Ma, F.M. Sacks [et al.] // Clin Chem. – 2004. – Vol. 50. – P. 1364-1371.
19. Foster T. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial / T. Foster, M.J. Budoff, S. Saab [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2011. – VOL. 106. – P. 71-77.
20. Baran B. Non-alcoholic fatty liver disease: What has changed in the treatment since the beginning / B. Baran, F. Akyüz // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 14219-14229.
21. Orlando R. Bile acids for nonalcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis / R. Orlando, L. Azzalini, S. Orando [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – № (1). – P. 51-60.
22. Chan D.C. Pathogenesis and management of the diabetogenic effect of statins: a role for adiponectin and coenzyme Q10? / D.C. Chan, J. Pang, G.F. Watts // Curr Atheroscler Rep. – 2015 Jan. – Vol. 17(1). – P. 472.
23. Chang E. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease E. Chang, C.-Y. Park, S. Woo Park // Journal of Diabetes Investigation. – 2013. – Vol. 4. – P. 517-524.
24. Kumar R. Clinicopathological characteristics and metabolic profiles of non-alcoholic fatty liver disease in Indian patients with normal body mass index: Do they differ from obese or overweight non-alcoholic fatty liver disease? / R. Kumar, A. Rastogi, M. Kumar Sharma [et al.] // Indian J Endocrinol Metab. – 2013 Jul-Aug. – Vol. 17(4). – P. 665-671.
25. Sahebkar A. Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials / A. Sahebkar, L.E. Simental-Mendía, F. Gerald [et al.] // BMC Medicine. – 2017. – Vol. 15(22). – P. 1-14.
26. Cannon C.P. Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease / C.P. Cannon, S. Shah, H.M. Dansky [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 2406-2415.
27. Marchesini G. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / G. Marchesini, C.P. Day, J.-F. Dufour [et al.] // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388-1402.
28. Ginsberg H.N. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus / ACCORD Study Group, H.N. Ginsberg, M.B. Elam [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 362(17). – P. 1563-74.
29. Scott R. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study / R. Scott, R. O'Brien, G. Fulcher, [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32(3). – P. 493-508.
30. Meher V.M. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a) / V.M. Meher, B.G. Brown, S.M. Marcovina [et al.] // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1771-1774.
31. Du J. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis / J. Du, Y.Y. Ma, C.H. Yu, Y.M. Li // World J Gastroenterol. – 2014 Jan. – 14. – Vol. 20(2). – P. 569-577.
32. Hirschfield G.M. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid / G.M. Hirschfield, A. Mason, V. Luketic [et al.] // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 148(4). – P. 751
33. Ratziu V. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening / V. Ratziu, S.A. Harrison, S. Franque [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150. – P. 1147-1159.
34. Lim T.S. Elevated lipoprotein(a) levels predict cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: a 10-year prospective cohort study / T.S. Lim, J.S. Yun, S.A. Cha [et al.] // Korean J Intern Med. – 2016. – Vol. 31. – P. 1110-1119.
35. Pirola C.J. Epigenetic modification of liver mitochondrial DNA is associated with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease / C.J. Pirola, T.F. Gianotti, A.L. Burgueno [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62. – P. 1356-1363.
36. Cankurtaran M. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with NAFLD but without diabetes: effect of a 6 month regimen intervention / M. Cankurtaran, O. Tayfur, B. Yavuz [et al.] // Acta gastroenterol. belg. – 2007. – Vol. 70(3). – P. 253-259.
37. Hardy T. Nonalcoholic fatty liver disease: new treatments / T. Hardy, Q.M. Anstee, C.P. Day // Curr Opin Gastroenterol. – 2015 May. – № 31(3). – P. 175-183.
38. Sookoian S. Heat Shock Protein 27 is down-regulated in Ballooned Hepatocytes of Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) / S. Sookoian, G.O. Castano, R. Scian [et al.] // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 22528.
39. Staels B. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis / B. Staels, A. Rubenstrunk, B. Noel [et al.] // Hepatology. – 2013. – Vol. 58. – P. 1941-1952.
40. Hurr C. Sympathetic Overactivity Contributes to the Pathogenesis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease During Diet-induced Obesity / C. Hurr, H. Simonyan, C. N. Young // The FASEB Journal. April 2016 – Vol. 30. – P. 757.11
41. Te Riet L. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations / L. Te Riet, J.H. van Esch, A.J. Roks // Circ Res. – 2015. – Vol. 116(6). – P. 960-975.
42. Irudayam J.B. Effect of statins on lipoprotein(a) in dyslipidemic patients / J.B. Irudayam, R. Sivaraj, P. Nirmala // Int J Basic Clin Pharmacol. – 2014. – Vol. 3(6). – P. 1024-9.
43. Ko H.S. Effect of fenofibrate on lipoprotein(a) in hypertriglyceridemic patients: impact of change in triglyceride level

- and liver function / H.S. Ko, C.J. Kim, W.S. Ryu // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 405-411.
44. Lim S. Mechanistic link between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic disorders / S. Lim, T.J. Oh, K.K. Koh // *International Journal of Cardiology.* – 2015. – № 15. – P. 404-414.
 45. Kotani K. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Tibolone decreases lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients / K. Kotani, A. Sahebkar, C. Serban [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 242. – P. 87-96.
 46. Luc G. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study / G. Luc, J.M. Bard, D. Arveiler [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2002 Aug. – Vol. 163(2). – P. 377-384.
 47. Khera A.V. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) / A.V. Khera, B.M. Everett, M.P. Caulfield [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129(6). – P. 635-642.
 48. Eckardstein A. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk / A. Eckardstein, H. Schulte, P. Cullen, G. Assmann // *Journal of American College of Cardiology.* – 2001. – Vol. 37 (2). – P. 434-439.
 49. Danik S.J. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women / S.J. Danik, N. Rifai, J.E. Buring, P.M. Ridker // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296(11). – P. 1363-70.
 50. Staels B. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism / B. Staels, J. Dallongeville, J. Auwerx [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98(19). – P. 2088-2093.
 51. Moon M.K. Lipoprotein(a): a not-so-well-known risk factor for the development of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus / M.K. Moon // *Korean J Intern Med.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1061-1063.
 52. Boden W.E. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy / AIM-HIGH Investigators, W.E. Boden, J.L. Probstfield [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2255-2267.
 53. Sangyeoup L. Obesity is the only independent factor associated with ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional case-control study / L. Sangyeoup, K. Y. Jin, J. T. Yong [et al.] // *Scand Journal of Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41(5). – P. 566-572.
 54. Robinson J.G. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events / J.G. Robinson, M. Farnier, M. Krempf [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1489-1499.
 55. Liu J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor/Activation in Adult Hearts Facilitates Mitochondrial Function and Cardiac Performance Under Pressure-Overload Condition / J. Liu, P. Wang, J. Luo [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 223-230.
 56. Rinella M.E. Management of NAFLD: a stage-based approach / M. E. Rinella, A. J. Sanyal // *Nature Reviews Gastroenterology And Hepatology.* 2016. – Vol. 13. – P. 196-205.
 57. Sookoian S. Elafibranor for the treatment of NAFLD: One pill, two molecular targets and multiple effects in a complex phenotype / S. Sookoian, C.J. Pirola // *Annals of Hepatology.* – 2016. – Vol. 15 (4). – P. 604-609.
 58. Betteridge D. J. The diabetogenic action of statins — mechanisms and clinical implication / D. J. Betteridge, R. Carmena // *Nature Reviews Endocrinology.* – 2016. – Vol. 12. – P. 99-110.
 59. Pastori D. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease / D. Pastori, L. Polimeni, F. Barattaa // *Digestive and Liver Disease.* – 2015. – Vol. 47. – P. 4-11.
 60. Yokohama S. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis / S. Yokohama, M. Yoneda, M. Haneda [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – № 40. – P. 1222-1225.

Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Кузьминова Н.В., Грибенюк О.В., Осовская Н.Ю., Шмалий В.И.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, лечение.

Современный поиск новых направлений лечения сочетанного течения гипертонической болезни и неалкогольной жировой болезни печени предусматривает не только четкий контроль цифр артериального давления, но и изучение методов коррекции поражения печени. Такие препараты базисной антигипертензивной терапии, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, обладают собственными антифибротическими эффектами и наряду с улучшением морфологического состояния сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью способны замедлять прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени. К сожалению, все еще спорным остается вопрос применения препаратов статинов, особенно в максимальных дозах, среди пациентов с повышенным артериальным давлением и параллельным поражением печени. Одним из новейших направлений лечения является комбинация статинов с кардиопротекторами. Наиболее оптимальным среди препаратов данной группы считается мельдоний, который наряду с кардиоцитопротекторным эффектом обладает дополнительным влиянием на показатели липидного обмена (снижает уровень проатерогенных липопротеинов), углеводного (снижает выраженность инсулинорезистентности) и жирового (повышает уровень адипонектина) обменов. Интересным является комплексное применение статинов и гепатопротекторов, в том числе, урсодезоксихолиевой кислоты. Данный препарат обладает антиоксидантным, противовоспалительным, цитопротекторным, антихолестатическим, иммуномодулирующим и дополнительным гипохолестеринемическим действием, способствуя снижению общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с гипертонической болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени. Кроме того, на сегодня окончательно не выяснено участие в патогенезе коморбидности артериальной гипертензии и поражения печени липопротеина (а) - компонента липидтранспортной системы, который все чаще считается наследственным фактором повышенного сердечно-сосудистого риска и таким, который не поддается медикаментозной коррекции. Продолжаются исследования новейших методов коррекции сывороточного уровня липопротеина (а) при участии препаратов группы статинов, мипомерсена, ингибиторов фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесинового типа 9, ингибиторов белков транспортеров холестерина, епротирома. Учитывая важную роль активации процессов неспецифического системного воспаления и расстройств углеводного обмена с последующей инсулинорезистентностью для становления гипертонической болезни и неалкогольного поражения печени, дополнительными возможными направлениями их комплексной терапии является применение противовоспалительных препаратов (в том числе, елэфибранона) и коррекция повышенного уровня инсулина сывотки крови тиазолидиндионами. Однако, несмотря на фундаментальные открытия в области кардио- и гепатологии, многие аспекты лечения и профилактики гипертонической болезни, сочетанной с неалкогольной жировой болезнью печени, требуют будущего изучения и теоретического обоснования.

Summary

PATHOGENETIC BASES FOR MEDICAL CORRECTION OF METABOLIC STATUS INDICATORS IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Kuzminova N. V., Gribenyuk O.V., Osovska N. Yu., Shmaliu V. I.

Key words: hypertension, nonalcoholic fatty liver disease, treatment.

Searching for up-to-date effective approaches in the treatment of comorbidity of essential hypertension and non-alcoholic fatty liver disease involves not only precise blood pressure monitoring, but investigating methods for liver pathology correction. Such antihypertensive drugs as angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers have their own anti-fibrotic effects. They are able to slow down the progression of nonalcoholic fatty liver disease and at the same time improve the morphological state of the heart and blood vessels in hypertensive patients. Unfortunately, the issue on applying statins, especially in their maximum dose, in patients with high blood pressure and comorbid liver pathology is still disputable. One of the newest directions of the therapy is the combination of statins and cardioprotectors. Meltedonium is considered as the optimal preparation in this group, which along with cardioprotection action has an additional pronounced effect on lipid metabolism indices (reduces the level of proatherogenic lipoproteins), carbohydrate (reduces insulin resistance) and lipid (increases the adiponectin level) metabolism. The integrated application of statins and hepatoprotectors including an ursodeoxycholic acid, deserves particular attention as well. This drug has antioxidant, anti-inflammatory, cytoprotective, anti-cholestatic, immune protective and additional hypocholesterolemic properties, reducing overall cardiovascular risk in patients with hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. Up to date, there is no clear understanding of lipoprotein (a) role in pathogenesis of comorbidity of hypertension and hepatic pathology. Today lipoprotein (a) is considered as a hereditary factor of increased cardiovascular risk and one, which resists to medical correction. The researches of the newest methods for lipoprotein (a) serum level correction with statin drugs, mipomersen, inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, inhibitors of protein transporters of cholesterol, eprotirom are now under meticulous study. Taking into account the important role of activation of nonspecific systemic inflammation processes and carbohydrate metabolism disorders with subsequent insulin resistance for the formation of hypertension and non-alcoholic fatty liver disease, additional possible directions of their integrated therapy include anti-inflammatory drugs (including elefibranone) and correction of elevated serum insulin level by thiazolidinediones. However, despite the fundamental discoveries in cardiology and hepatology, many aspects of the treatment and prevention of hypertension and concomitant non-alcoholic fatty liver disease require further research to substantiate theoretical results.