



Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева

Донецкий национальный медицинский университет,
Лиман

Современные подходы к лечению сочетания неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний

Важно узнать сущность происходящего в организме болезненного процесса и нужно искать меры борьбы с ним, — то и другое в общем масштабе и в отдельных конкретных случаях.

Ф. Г. Яновский

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является основной причиной хронических заболеваний печени. Эта патология прогрессирует от стеатоза до стеатогепатита, фиброза и цирроза. Доказано, что НАЖБП является мультисистемным заболеванием, поражающим не только печень, но и другие органы, в том числе сердце и сосуды. Например, НАЖБП увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на то что первичное поражение печени при НАЖБП затрагивает структуру и функции гепатоцитов, наибольшее количество летальных исходов у пациентов с НАЖБП обусловлено ССЗ. Основные физиологические функции печени, включая метаболизм глюкозы и липидов, претерпевают значительные изменения при НАЖБП и могут быть ассоциированы с формированием системной воспалительной «среды», частично — под воздействием цитокинов и молекул, синтезируемых в печени. Различные молекулы, секретируемые в жировой ткани, такие как адипонектин, лептин, интерлейкины, принимают участие в развитии НАЖБП и НАЖБП-индуцированных ССЗ.

S-аденозил-L-метионин (SAME) является важной метаболически активной плеiotропной молекулой, которая принимает участие в разных клеточных реакциях, предшествующих синтезу глутатиона. SAME — это основной донор метиловых групп, необходимых для метилирования нуклеиновых кислот, фосфолипидов, биологических аминов и белков. При хронических заболеваниях печени синтез SAME подавляется, поэтому существует определенный интерес к применению SAME при НАЖБП с целью уменьшения тяжести заболевания и НАЖБП-индуцированных ССЗ. В обзоре обсуждены данные, опубликованные в научной литературе, которые демонстрируют физиологическую и патофизиологическую роль SAME, а также его терапевтическое применение при НАЖБП и НАЖБП-индуцированной ССЗ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, патогенез коморбидности, перспективы лечения, адеметионин.

Распространенность ожирения и ассоциированных с ним метаболических заболеваний, в том числе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), за последние два десятилетия резко возросла. В 2014 г. ожирением страдали примерно 600 млн пациентов, или 13 % взрослого населения [33, 46]. Количество тучных мужчин за последние 40 лет утроилось, а количество туч-

ных женщин — удвоилось. С 1980 г. распространенность морбидного ожирения (диагностируемого при индексе массы тела (ИМТ) > 40 кг/м²) в мире возросла почти в два раза [46]. Наряду с ожирением, достигшим в XXI в. масштабов пандемии, растет заболеваемость НАЖБП, характеризующейся печеночным стеатозом, инсулинорезистентностью (ИР) и нередко сопутствующим сахарным диабетом (СД) [20]. Одной из распространенных форм НАЖБП, спрово-

ждаючоїся дольковим воспалением, некрозом гепатоцитів і, як правило, фіброзом, являється неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), а також формуються на його фоні фіброз і цирроз печінки (останній займає друге місце серед причин трансплантації печінки в США) (рис. 1) [8, 30, 38, 45].

НАЖБП — мультидисциплінарна проблема, так як при цій патології не тільки змінюється структура і функціональна активність гепатоцитів. Це захворювання може негативно впливати на стан інших органів і систем. Мужчинам і жінкам, страждаючим ожирінням і НАЖБП, характерний високий ризик розвитку СД 2 типу [21, 22] і інших метаболічних захворювань, підвищують ймовірність виникнення серцево-судинної патології.

Патогенетическі аспекти

Якочі патогенетическі механізми розвитку СД 2 типу і серцево-судинних захворювань (ССЗ) при ожирінні і НАЖБП? В нормі інсулін інгібує виробку глюкози в печінці і тем самым підтримує нормальну концентрацію глюкози в крові (рис. 2А).

Якщо виникає резистентність інсулінових рецепторів печінки до дії інсуліну, що характерно для НАЖБП, то інсулін поступово втрачає здатність гальмувати виробку глюкози в печінці. Це призводить до легкої гіперглікемії, котра стимулює секрецію інсу-

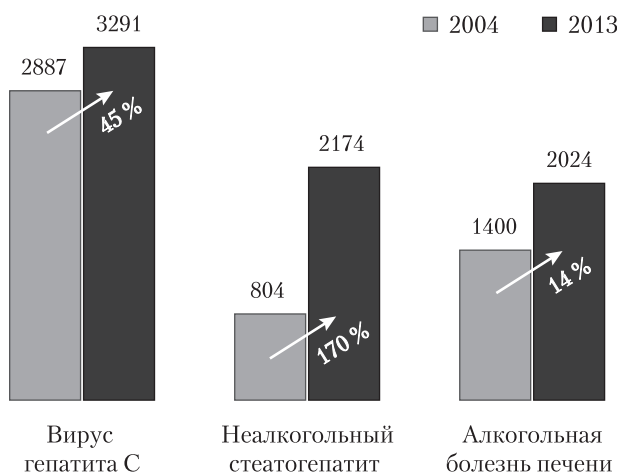


Рис. 1. **Зміни в листі очікування трансплантації печінки в США [45]**

лина, викликаючи гіперінсулінемію. В нормі інсулін також інгібує утворення частинок ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПОНП), несущих більшу частину тригліцеридів (ТГ) в крові при збереженні нормальної концентрації ТГ в сироватці. В разі «резистентності» печінки до дії інсуліну, останній не в стані гальмувати звільнення ТГ з печінки в кровоток, що призводить до гіпертригліцеридемії і зниженню концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП) (рис. 2Б).

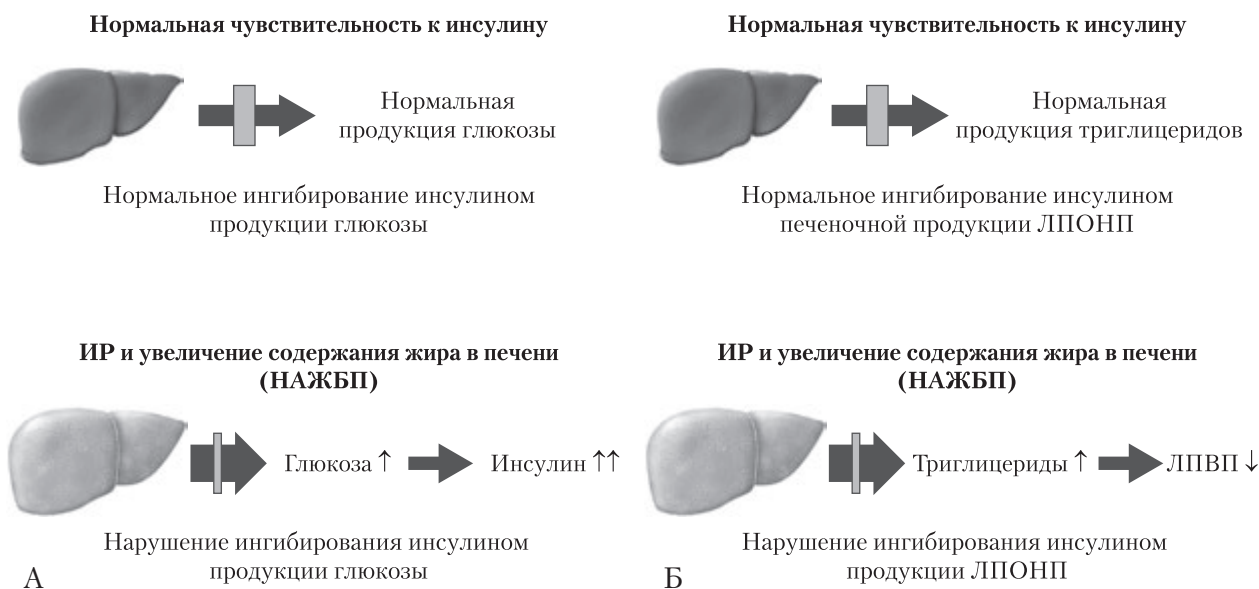


Рис. 2. **Чувствительность к инсулину и продукция глюкозы и липопротеидов очень низкой плотности [48, 49]: А — чувствительность к инсулину и продукция глюкозы; Б — чувствительность к инсулину и продукция липопротеидов очень низкой плотности; ИР — инсулинорезистентность; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности**

Риск развития СД 2 типа зависит от степени повреждения гепатоцитов при НАСГ. Метаанализ 17 проспективных исследований показал, что при повышении уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) возрастает вероятность возникновения СД [29]. В этих исследованиях участвовали 60 359 лиц, в том числе 3890 больных СД 2 типа. Относительный риск СД увеличивался на 16 % при каждом повышении уровня АЛТ на 5 МЕ. Аспаратаминотрансфераза (АСТ) не расценивалась авторами как значимый предиктор возрастания данного риска.

По мнению Y. Fan и соавт. (2016) [24], НАЖБП является независимым фактором риска развития атеросклероза и ССЗ (рис. 3, 4).

К такому выводу ученые пришли на основании изучения результатов метаанализа 11 обсервационных исследований, дизайн которых предполагал выявление у больных НАЖБП эндотелиальной дисфункции. Сравнив значения такого пока-

зателя здоровья сосудов, как поток-опосредованное расширение плечевой артерии, у больных НАЖБП и здоровых лиц, исследователи установили, что жировой гепатоз ассоциирован с существенным уменьшением этого показателя. Наиболее значимое снижение поток-опосредованного расширения плечевой артерии имело место у больных НАСГ и у пациентов с ИМТ > 30 кг/м². Помимо ухудшения состояния плечевых артерий НАЖБП провоцирует появление атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Такие неутешительные данные приведены в работе J. Cai и соавт. (2015) [17]. Выполнив метаанализ 9 исследований, ученые обнаружили, что толщина комплекса интима – медиа сонных артерий у пациентов с жировым гепатозом на 0,16 мм больше по сравнению с контрольной группой, а вероятность появления атеросклеротических бляшек в этих гемодинамически значимых сосудах в 3,73 раза превышает таковую в контрольной группе.

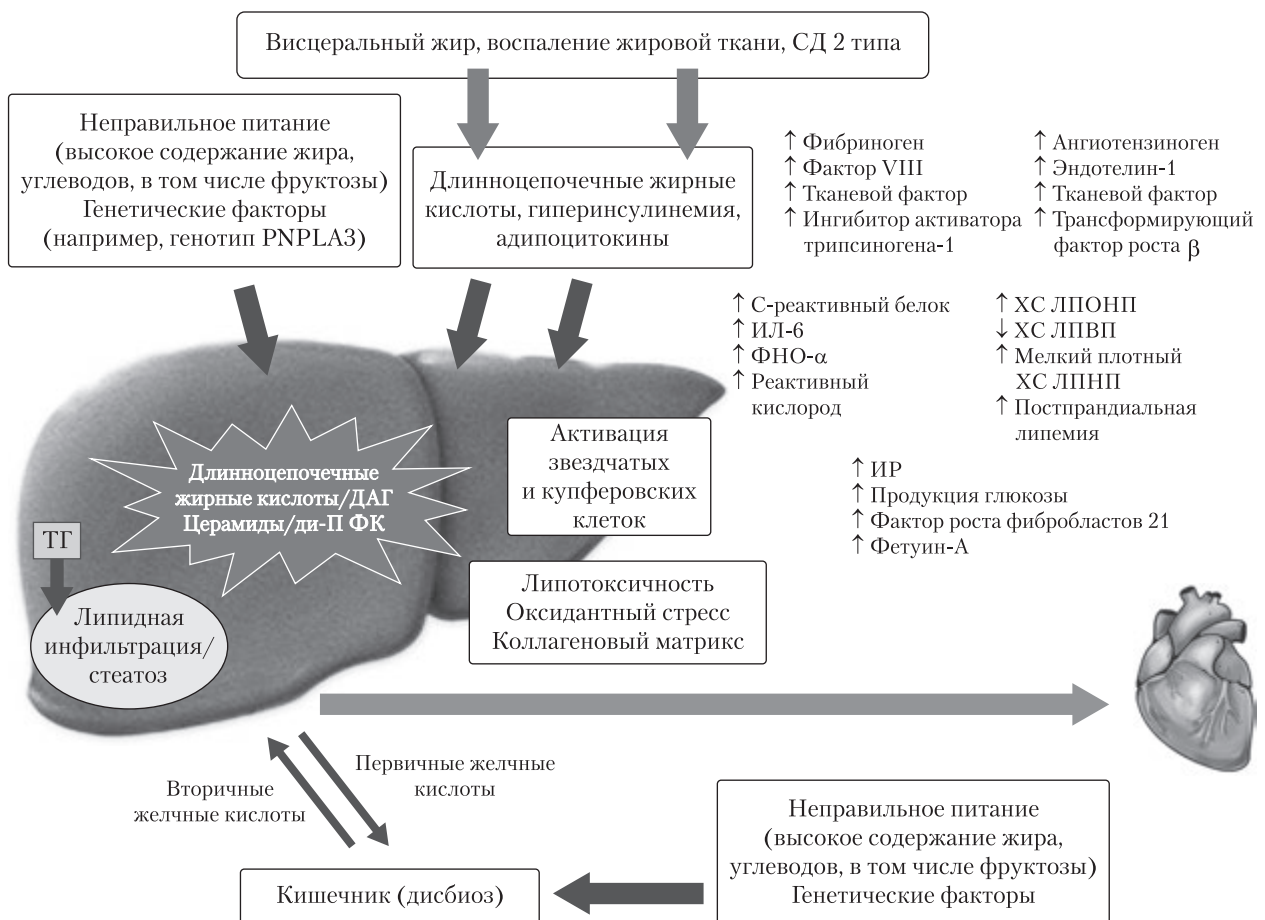


Рис. 3. Схема, иллюстрирующая некоторые механизмы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (по E. Scortetti и соавт. (2011, 2017) [40, 41]): ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ди-П ФК — ди-пальмитоил фосфатидная кислота; ДАГ — диацил глицерол

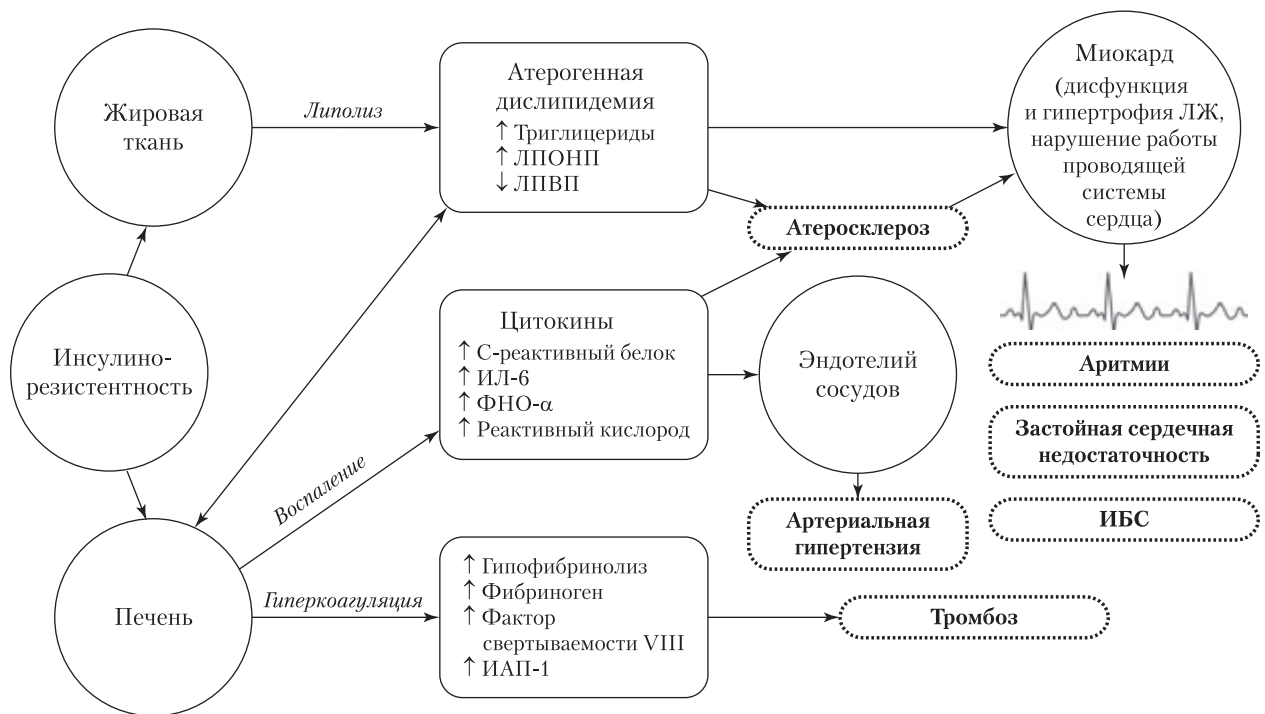


Рис. 4. Патогенез формирования сердечно-сосудистых заболеваний при неалкогольном стеатогепатите (по С. D. Byrne и соавт. (2016) [15]): ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ЛЖ — левый желудочек; ИЛ — интерлейкин; ФНО- α — фактор некроза опухоли α ; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена-1

В отличие от исследователей, анализировавших связь между НАЖБП, ожирением и сердечно-сосудистой патологией, S. A. Madan и соавт. (2016) [31] обратили внимание на такой показатель, как средний объем тромбоцитов — один из маркеров активации тромбоцитов, ассоциированный с развитием острого инфаркта миокарда, инсульта и тромбоза. Проанализировав результаты 8 наблюдательных исследований, ученые констатировали статистически значимое увеличение среднего объема тромбоцитов у больных НАЖБП по сравнению с контрольной группой.

Однако механизмы коморбидности НАЖБП и ССЗ, вероятно, не ограничиваются вышеописанными. НАЖБП сопровождается образованием эктопического жира в ткани печени [14]. Эпикардальный жир, который является классическим эктопическим жиром, связан с повышенным риском формирования ССЗ [32]. Таким образом, эктопическое накопление жировой ткани может быть ключевым патогенетическим элементом формирования ССЗ и, следовательно, пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск их развития [2, 27]. В настоящее время доказано, что пациентам со стеатогепатозом свойственно наличие стеатоза миокарда, который является предиктором дисфункции левого желудочка [37].

Известна гипотеза, описывающая способность к хранению жировой ткани у представителей разных рас и популяций. Эктопический жировой слой может легко увеличиваться у лиц с низкой способностью к накоплению и хранению подкожной и висцеральной жировой ткани [43]. Таким образом, пациенты с наименьшей массой тела и НАЖБП являются представителями классического фенотипа с низкой способностью хранить подкожный и висцеральный жир. Следовательно, риск формирования ССЗ у пациентов с умеренной массой тела в сочетании с НАЖБП значительно выше, чем у представителей других фенотипов [2, 43].

Ряд исследований объясняет патогенетические механизмы формирования связи между НАЖБП и ССЗ путем накопления жировой ткани в печени с последующим развитием гипергликемии, дислипидемии и субклинического воспаления [42]. Данная гипотеза подтверждается тем, что при стеатозе печени жировая ткань вырабатывает адипокины (лептин, резистин, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин-6) [10, 11], которые принимают активное участие в формировании ССЗ у больных НАЖБП [2, 39]. Снижение выработки адипонектина, обладающего антифибротическим, ан-

тиатерогенным и противовоспалительным действием, в сочетании с повышением синтеза лептина, имеющего противоположные эффекты, способствует прогрессированию стеатогепатоза в стеатогепатит и возрастанию риска развития ССЗ у пациентов с НАЖБП [25].

Определенную роль в развитии и прогрессировании ССЗ у больных НАЖБП отводят генетическим механизмам. В частности доказана взаимосвязь между наличием генотипа PNPLA3 GG (пататин-подобный домен, содержащий 3-фосфолипазу) и выраженностью атеросклеротических изменений в сонных артериях у молодых пациентов с НАЖБП [2, 36].

Роль адеметионина в лечении сочетанного течения неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний

Рассмотрим терапевтические возможности адеметионина («Гептрал») в лечении НАЖБП и ее сочетанного течения с ССЗ. Адеметионин способен предотвращать или по крайней мере уменьшать риск развития жирового гепатоза как первого этапа НАЖБП. Известны четыре пути избыточного накопления жира в печени [7]:

- увеличение поступления свободных жирных кислот в печень;
- снижение скорости β -окисления свободных жирных кислот в митохондриях печени;
- повышенный синтез жирных кислот в митохондриях печени;
- нарушение включения ТГ в ЛПОНП.

Каким образом адеметионин уменьшает накопление жира в печени? Он может оказывать влияние на патогенез НАЖБП как предшественник глутатиона и донатор метильных групп для синтеза фосфатидилхолина, необходимого для образования ЛПОНП и экспорта ТГ из гепатоцитов [12].

В эксперименте продемонстрировано, что длительное соблюдение рациона питания, дефицитного по метионину и холину, приводило к снижению уровня адеметионина, накоплению жира в печени и развитию стеатогепатита у грызунов [47]. У мышей, лишенных гена MAT1A, кодирующего продукцию S-аденозил-метионин-синтетазы, и не способных поэтому синтезировать адеметионин, наблюдали снижение мобилизации ТГ для образования ЛПОНП и активности синтеза фосфатидилхолина. Исследования механизмов, лежащих в основе данных процессов, свидетельствуют о том, что до того, как НАЖБП становится гистологически явной, имеет место мощный эффект снижения

уровня MAT1A на образование липидов. Применение адеметионина в течение 7 дней оказалось достаточно для восполнения дефицита ЛПОНП [18]. Адеметионин корригирует CYP2E1- и CYP4A-зависимое β -окисление избытка жирных кислот [3, 34].

Эти теоретические предпосылки нашли отражение в результатах клинического исследования, выполненного А. Ю. Барановским и соавт. [4]. Авторы продемонстрировали уменьшение степени стеатоза печени при НАЖБП. Так, при обследовании 84 пациентов (до назначения адеметионина) I степень стеатоза диагностировали у 31,1% больных, II степень — у 44,8%, III степень — у 24,1%. После лечения препаратом «Гептрал» в течение 4 мес в дозе 1200 мг/сут эти показатели изменились следующим образом: 51,7; 37,9 и 10,4% больных соответственно.

Адеметионин эффективен и на этапе стеатогепатита. Известно, что в развитии данного заболевания ключевую роль играет окислительный стресс. Выше упоминалось об антиоксидантных свойствах адеметионина и его способности участвовать в синтезе мощного антиоксиданта — глутатиона. Доказано восстановление уровня глутатиона в митохондриях на фоне терапии адеметионином [16]. Последний увеличивает концентрацию глутатиона в печеночной ткани, восстанавливает нарушенный транспорт глутатиона из цитозоля через митохондриальную мембрану [3, 26].

Адеметионин играет важную роль в противодействии токсическим эффектам свободных радикалов кислорода в условиях ИР, индуцирующей цитохром P450 [23]. В патогенезе стеатогепатита большое значение имеет повышение активности изофермента 2E1 цитохрома P450. Доказано, что введение адеметионина снижает концентрацию этого изофермента и его матричной РНК, способствуя уменьшению активности перекисного окисления липидов [3]. Назначение адеметионина ассоциируется с уменьшением экспрессии ФНО- α и других медиаторов воспаления, обладающих провоспалительным и профиброгенным действием в печени [44].

Клиническая эффективность препарата «Гептрал» в лечении стеатогепатита показана в упомянутом исследовании А. Ю. Барановского и соавт. [4]. Авторы отметили отчетливое снижение активности трансаминаз, показателей холестерина, ТГ, глюкозы в крови, степени абдоминального ожирения по мере увеличения длительности терапии.

На этапе развития НАЖБП-индуцированного цирроза печени доказана целесообразность лече-

ния адеметионина из-за его способности ингибировать синтез коллагена I типа [35].

Каково обоснование терапевтической эффективности адеметионина при ССЗ? Прежде всего, адеметионин является предшественником мощного антиоксидантного фактора — глутатиона. Кроме того, он играет ключевую роль в метаболизме таурина. Хотя последний относится к заменимым аминокислотам, важность его для органов и тканей настолько высока, что в быстрорастущем детском организме эта аминокислота является незаменимой [1, 5]. Заменимость таурина у взрослых относительна, ведь для его эндогенного синтеза нужна незаменимая аминокислота — метионин. Известно, что растительные белки бедны метионином, поэтому вегетарианцы или лица, соблюдающие пост, нуждаются в дополнительном введении активной формы метионина — S-аденилметионине. Важность таурина подтверждает следующий факт: среди аминокислот, содержащихся в сердечной мышце, около 50 % составляет таурин. Высокая концентрация таурина обнаружена также в лейкоцитах, скелетных мышцах и центральной нервной системе. Высокие потребности в таурине имеют пациенты с офтальмологической патологией [1].

На обмен таурина отрицательное влияние оказывает не только нерациональное питание, но и интоксикация, особенно алкогольная. Злоупотребление алкоголем ведет к резкому снижению способности организма усваивать таурин, поэтому больным алкогольной кардиомиопатией показан прием S-аденилметионина. Таурин играет важную роль в обмене калия, удерживая его внутри клетки и препятствуя нарушению сердечного ритма, уменьшая отеки, в том числе сердечные, а также отек мозга. Он принимает участие в кальциевом и магниевом обменах. Поэтому препарат адеметионина показан больным алкогольной интоксикацией, атеросклерозом, сердечно-сосудистой недостаточностью, гипертонической болезнью, а также при отеке мозга [1].

Кроме глутатионового окислительно-восстановительного механизма другие продукты транссульфирования адеметионина играют важную роль в антиоксидантной функции печени, в том числе таурин. Последний используется в процессе конъюгации желчных кислот. Поскольку конъюгация желчных кислот с таурином увеличивает их растворимость, низкая биодоступность таурина приводит к накоплению токсических желчных кислот в гепатоцитах [28]. При соединении с таурином свободные токсичные желчные кислоты теряют токсичность

и приобретают значимые детергентные свойства, что повышает экскрецию компонентов желчи.

В отношении эффективности адеметионина при сочетании токсического поражения печени, миокарда и головного мозга большой интерес представляет экспериментальное исследование Г. А. Поготовой [6]. Автор установила, что при дихлорэтановом гепатите нарушается энергетический обмен, снижается активность прооксидантно-антиоксидантной системы не только в печени, но и в миокарде и головном мозге крыс. Другими словами, имеет место активация оксидантного стресса и повреждения клеток органов-мишеней по свободнорадикальному механизму с нарушением энергетического обмена.

Курсовое назначение адеметионина животным, страдающим хроническим токсическим гепатитом, вызвало достоверные изменения показателей энергетического обмена печени: повышение уровня АТФ на 18,5 %, малата — на 61,9 %, пирувата — на 15,6 % на фоне тенденции к снижению содержания лактата. Адеметионин положительно влиял на состояние антиоксидантной системы, что проявлялось уменьшением содержания маркеров окислительной модификации белка — альдегид фенилгидразона (АФГ) и карбоксифенилгидразона (КФГ) при 38,6 % повышении активности глутатионпероксидазы (ГПР) и 64,2 % увеличении уровня восстановленного глутатиона.

Адеметионин оказывал выраженное влияние на энергетический метаболизм миокарда в условиях токсического поражения миокарда. Применение этого препарата приводило к повышению уровня АТФ в миокарде на 44,7 %, малата — на 75 % и пирувата — на 53 % на фоне снижения количества лактата на 17,6 %. Адеметионин проявлял выраженное антиоксидантное действие, подавляя реакции оксидантного стресса в миокарде крыс с хроническим токсическим гепатитом. Препарат реализовал антиоксидантное влияние за счет нормализации активности супероксиддисмутазы, повышения активности ГПР на 31,6 % и уровня восстановленного глутатиона на 31,6 %. В миокарде содержание АФГ возрастало на 21,2 %, КФГ — на 34,8 %.

Кроме того, адеметионин проявлял выраженную энерготропную и антиоксидантную активность, направленную на повышение содержания АТФ на 39 %, пирувата — на 77,3 % и снижение уровня лактата на 41,9 % при нормализации количества малата в головном мозге животных с хроническим токсическим гепатитом. Адеметионин также повышал активность ГПР на 22,4 % и концентрацию глутатиона — на 53,1 % при снижении АФГ на 34,6 % и нормализации количества КФГ.

Таким образом, адеметионин оказался эффективным в лечении токсического повреждения миокарда и головного мозга [6]. Нейропротекторные и антинейротоксические свойства, а также способность адеметионина стимулировать регенерацию нейронов хорошо изучены и доказаны [13, 19].

Применение адеметионина («Гептрал») патогенетически обосновано при сочетанной патологии

печени и ССЗ, но необходимо провести клинические исследования, результаты которых должны доказать целесообразность и эффективность его применения у лиц с коморбидной патологией.

В завершение приведем высказывание известного инфекциониста А. Ф. Билибина, ярко иллюстрирующее непростой процесс внедрения препарата в клиническую практику: «Лечение добывают трудом, как все самое ценное» [9].

Статья опубликована при поддержке «Абботт Лабораториз ГмБХ».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование — Н. Г.; написание текста — Н. Б.

Список литературы

1. Анохина Г.А., Харченко Н.В., Харченко В.В. Метаболическая терапия больных с алкогольной болезнью печени // Ліки України. — 2007. — № 110. — С. 1—3.
2. Ахмедов В.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени // Рус. мед. журн. — 2018. — № 1. — С. 86—88.
3. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Патогенетические механизмы неалкогольной жировой болезни печени: фокус на клиническое применение адеметионина // Сучасна гастроентерол. — 2011. — № 3. — С. 14—21.
4. Барановский А.Ю. Применение S-аденозил-метионина (Гептрала) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2010. — № 1. — С. 3—10.
5. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. — Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. — 383 с.
6. Поготова Г.А. Вплив адеметионіну на енергетичний обмін, прооксидантно-антиоксидантну систему в печінці, міокарді та головному мозку щурів при дихлоретановому гепатиті // Лікарська справа. — 2005. — № 5—6. — С. 120—125.
7. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. — М: Медицина, 2018. — 984 с.
8. Ткач С.М., Юзвенко Т.Ю., Чеведа Т.Л. Современная фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени // Здоров'я України. — 2017. — № 18. — С. 68—71.
9. Циммерман Я.С. Мудрые мысли о медицине и врачевании. — М: Эготар-Медиа, 2015. — 256 с.
10. Abenavoli L, Milic N, Di Renzo L et al. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. — 2016. — N 22. — P. 7006—7016.
11. Abenavoli L, Peta V. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease // Rev. Recent. Clin. Trials. — 2014. — N 9. — P. 134—140.
12. Anstee Q. M., Day C. P. S-adenosylmethionine (S-AdoMet) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility // J. Hepatol. — 2012. — N 57. — P. 1097—1109.
13. Baldessarini R. J. Neuropharmacology of S-adenosylmethionine // Am. J. Med. — 1987. — N 83 (5A). — P. 95—103.
14. Byrne C. D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease // Proc. Nutr. Soc. — 2013. — N 72. — P. 412—419.
15. Byrne C. D., Targher G. Review. NAFLD: A multisystem disease // Journal of Hepatology. — 2015. — N 62. — P. 47—64.
16. Caballero F, Fernandez A, Matias N. et al. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione // J. Biol. Chem. — 2010. — N 285 (24). — P. 18528—18536.
17. Cai J, Zhang S, Huang W. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis: a meta-analysis // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2015. — N 8 (5). — P. 7673—7678.
18. Cano A, Buque X, Martinez-Una M. Methionine adenosyltransferase 1A gene deletion disrupts hepatic very low-density lipoprotein assembly in mice // Hepatology. — 2011. — N 54 (6). — P. 1975—1986.
19. Cestaro B. Effects of arginine, S-adenosylmethionine and polyamines on nerve regeneration // Acta Neurol. Scand. — 1994. — N 89 (154). — P. 32—39.
20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // Gastroenterology. — 2012. — N 142 (7). — P. 1592—1609.
21. Chan J. M., Rimm E. B., Colditz G. A. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men // Diabetes Care. — 1994. — N 17 (9). — P. 961—969.
22. Colditz G. A., Willett W. C., Rotnitzky A. et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women // Ann. Intern. Med. — 1995. — N 122 (7). — P. 481—486.
23. Dey A, Caro A, Cederbaum A.I. S-adenosyl methionine protects ob/ob mice from CYP2E1-mediated liver injury // AJP. — 2007. — N 293. — G91—G103.
24. Fan Y, Wei F, Zhou Y, Zhang H. Association of non-alcoholic fatty liver disease with impaired endothelial function by flow-mediated dilation: a meta-analysis // Hepatol. Res. — 2016. — N 46 (3). — E165—173.
25. Fargion S, Porzio M, Fracanzani A.L. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art // World J. Gastroenterology. — 2014. — N 20. — P. 13306—13324.
26. Finkelstein J.D. Metabolic regulatory properties of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine // Clin. Chem. Lab. Med. — 2007. — N 45 (12). — P. 1694—1699.
27. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // World J. Gastroenterol. — 2007. — N 13. — P. 1579—1584.
28. Hardison W.G.M. Hepatic taurine concentration and dietary taurine as regulators of bile acid conjugation with taurine // Gastroenterology. — 1978. — N 75. — P. 71—75.
29. Kunutsor S. K., Apekey T. A., Wally J. Liver aminotransferases and risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Epidemiol. — 2013. — N 178. — P. 159—171.
30. Loomba R, Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — N 10 (11). — P. 686—690.
31. Madan S. A., John F., Pitchumoni C. S. Nonalcoholic fatty liver disease and mean platelet volume: a systemic review and meta-analysis // J. Clin. Gastroenterol. — 2016. — N 50 (1). — P. 69—74.

32. Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N. et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident-myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — N 61. — P. 1388—1395.
33. Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* — 2014. — N 384 (9945). — P. 766—781.
34. Nieto N. Ethanol and fish oil induce NF kappa B transactivation of the collagen alpha2 (I) promoter through lipid peroxidation-driven activation of the PKC-PI3K-Akt pathway // *Hepatology.* — 2007. — N 45 (6). — P. 1433—1445.
35. Nieto N. S-adenosylmethionine blocks collagen I production by preventing transforming growth factor-beta induction of the COL1A2 promoter // *J. Biol. Chem.* — 2005. — N 280 (35). — P. 30963—30974.
36. Petta S., Valenti L., Marchesini G. PNPLA3 GG genotype and carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *PLoS One.* — 2013. — N 8. — e74089.
37. Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Smit J.W. et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — N 52. — P. 1793—1799.
38. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review // *JAMA.* — 2015. — N 313. — P. 2263—2273.
39. Ruscica M., Baragetti A., Catapano A.L. et al. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: gaps and open questions // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2016. — S0939—4753 (16). — P. 30350—30357.
40. Scorletti E. Management of cardiovascular disease in NAFLD. EASL postgraduate course: non-alcoholic fatty liver disease // *The Netherlands (Amsterdam).* — 2017. — P. 39—48.
41. Scorletti E., Calder C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: metabolic aspects and novel treatments // *Endocrine.* — 2011. — N 40 (3). — P. 332—343.
42. Stefan N., Kantartzis K., Häring H.U. Causes and metabolic consequences of fatty liver // *Endocr. Rev.* — 2008. — N 29. — P. 939—960.
43. Taylor R., Holman R.R. Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold // *Clin. Sci. (Lond).* — 2015. — N 128. — P. 405—410.
44. Veal N., Hsieh C.L., Xiong S. Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF-alpha promoter activity by S-adenosylmethionine and 5'-methylthioadenosine // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2004. — N 287 (2). — G352—362.
45. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States // *Gastroenterology.* — 2015. — N 148 (3). — P. 547—555.
46. World Health Organization (WHO), Fact Sheet No 311 (updated March 2013). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
47. Wortham M., He L., Gyamfi M. et al. The transition from fatty liver to NASH associates with SAME depletion in db/db mice fed a methionine choline-deficient diet // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — N 53 (10). — P. 2761—2774.
48. Yki-Jarvinen H. NAFLD in a patient with metabolic syndrome. EASL postgraduate course: non-alcoholic fatty liver disease // *The Netherlands (Amsterdam).* — 2017. — P. 32—38.
49. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome // *Lancet. Diabetes. Endocrinol.* — 2014. — N 2. — P. 901—910.

Н. Б. Губергріц, Н. В. Беляева

Донецький національний медичний університет, Лиман

Сучасні підходи до лікування поєднання неалкогольної жирової хвороби печінки і серцево-судинних захворювань

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є основною причиною хронічних захворювань печінки. Ця патологія прогресує від стеатозу до стеатогепатиту, фіброзу і цирозу. Доведено, що НАЖХП є мультисистемним захворюванням, яке уражує не тільки печінку, а й інші органи, зокрема серце і судини. Наприклад, НАЖХП збільшує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ). Незважаючи на те що первинне ураження печінки при НАЖХП відбувається на структурному та функціональному рівні гепатоцитів, найбільша кількість летальних випадків у пацієнтів з НАЖХП зумовлена ССЗ. Основні фізіологічні функції печінки, зокрема метаболізм глюкози та ліпідів, зазнають значних змін при НАЖХП і можуть бути асоційовані з формуванням системного запального «середовища», частково — під впливом цитокінів і молекул, котрі синтезуються в печінці. Різні молекули, які секретуються в жировій тканині, такі як адипонектин, лептин та інтерлейкіни, беруть участь у розвитку НАЖХП і НАЖХП-індукованих ССЗ.

S-аденозил-L-метіонін (SAME) є важливою метаболічно активною плейотропною молекулою, котра бере участь у різних клітинних реакціях, які передують синтезу глутатіону. SAME — це основний донор метилових груп, необхідних для метилювання нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, біологічних амінів і білків. При хронічних захворюваннях печінки синтез SAME пригнічується, тому існує певний інтерес до застосування SAME при НАЖХП для зменшення тяжкості захворювання і НАЖХП-індукованих ССЗ. У огляді обговорено дані, опубліковані в науковій літературі, котрі демонструють фізіологічну і патофізіологічну роль SAME, а також його терапевтичне застосування при НАЖХП та НАЖХП-індукованих ССЗ.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, серцево-судинні захворювання, патогенез коморбідності, перспективи лікування, адеметіонін.

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva

Donetsk National Medical University, Lyman

Modern approaches to the treatment of combed non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a major cause of chronic liver disease and it progresses from simple steatosis to steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. It has been proven that NAFLD is a multisystem disease, affecting extra-hepatic organs, including heart and vessels. For example, NAFLD increases risk of cardiovascular (CVD) diseases. Although the primary liver pathology in NAFLD affects hepatic structure and function, the majority of deaths among NAFLD patients are attributable to CVD. Key physiological functions of the liver, including glucose and lipid metabolism, undergo significant alterations at NAFLD and may be associated with a systemic inflammatory «milieu», which is partially initiated by liver-secreted cytokines and molecules. Different molecules secreted from adipose tissue such as adiponectin, leptin and pro-inflammatory cytokines such as tumour necrosis factor- α , and interleukins, can be involved in the pathogenesis of NAFLD and NAFLD-induced CVD.

S-adenosyl-L-methionine (S-AdoMet) is an important, metabolically pleiotropic molecule that participates in multiple cellular reactions as the precursor for the synthesis of glutathione. S-AdoMet is a principle methyl donor required for methylation of nucleic acids, phospholipids, biogenic amines and proteins. S-AdoMet synthesis is depressed in chronic liver disease and so there has been considerable interest in the utility of S-AdoMet to ameliorate severity of NAFLD and NAFLD-induced CVD. The review presents discussable data, published in the scientific literature, that demonstrate physiological and pathophysiological roles of S-AdoMet and its therapeutic use in NAFLD and NAFLD-induced CVD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, pathogenesis of comorbidity, treatment prospects, S-adenosyl-L-methionine.

Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри внутрішньої медицини №2
E-mail: profnbg@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 3 червня 2019 р.