

Е.В. Колесникова

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

# Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы

*«Понятие о болезни неразрывно связано с ее причиной, действующей или непосредственно на заболевший организм, или через его ближайших и отдаленных родителей»*

С.П. Боткин

*В статье представлены общие патогенетические механизмы, причинно-следственные связи неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и артериальной гипертензии (АГ), которые ассоциированы с системным воспалением на фоне инсулинорезистентности. Показано влияние НАЖБП на кардиоваскулярный риск и АГ — на прогрессирование патологических изменений в печени. Продемонстрированы свойства и точки приложения отечественного препарата Антраль® в терапии пациентов с НАЖБП в сочетании с АГ.*

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, системное воспаление.

В реальной жизни каждый из нас ежедневно сталкивается с пациентами, которые требуют всесторонней оценки ввиду наличия у них нескольких патологий. Ключевые вопросы при курации, которые стоят перед каждым из нас: «С чего начать обследование и на что в первую очередь направить лечение?» Это не случайность, а закономерность современной медицины, в которой лидирующие позиции заняла коморбидность, то есть наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него. Понять сущность происходящих изменений, их системный характер позволяет выделение видов коморбидности — хронологической, осложненной, причинной, неуточненной и т.д.

Пожалуй, наиболее удачным примером, демонстрирующим причинную коморбидность, является сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и артериальной гипертензии (АГ). Это именно та клиническая ситуация, которая вызвана параллельным поражением различных органов (печень, сердце) и систем и обусловлена единым патологическим началом.

Согласно современным представлениям, НАЖБП позиционируется как независимый фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (Misra V.L. et al., 2009). Важнейшим фактором такого риска служит атерогенная дислипидемия, которую выявляют у 20–80% пациентов с НАЖБП. В ряде работ показана связь НАЖБП с АГ. Установлено также, что ССЗ являются главной причиной смерти пациентов с НАЖБП (Musso G. et al., 2012; Farrell G.C. et al., 2013).

Ежегодно в мире ≈9,4 млн людей умирают от ССЗ, среди них 51% — вследствие инсульта (в исходе АГ и цереброваскулярной патологии) и 45% — вследствие ишемической болезни сердца. Что касается отечественных реалий, то ежегодно от ССЗ умирают >500 тыс. украинцев, то есть в среднем ежедневно ≈1370 человек. По данным Государственной службы статистики, в 2013 г. в Украине ≈50% смертей обусловлено ССЗ. В сравнении с 2012 г. смертность в Украине практически не изменилась. Все это свидетельствует о низкой культуре профилактики, диагностики и лечения ССЗ среди украинцев.

Следует подчеркнуть, что по мере старения человека вероятность развития АГ существенно возрастает, при этом скачок заболеваемости АГ приходится на весьма узкий возрастной диапазон 32–35 лет, а затем до 55 лет продолжается ее крутой линейный рост (Targher G. et al., 2010).

В настоящее время АГ рассматривают в качестве не только самостоятельного заболевания (гипертоническая болезнь), но и ведущего фактора риска развития других ССЗ. Между тем накопленный клинический опыт позволяет расценивать АГ как один из этиологических факторов метаболических нарушений во многих органах, в частности в печени. Согласно современным концепциям, возникла необходимость выделения клинического симптомокомплекса, обозначенного как «метаболический синдром» (МС), основными составляющими которого являются АГ, абдоминальное ожирение, гиперинсулинизм, инсулинорезистентность (ИР) с нарушением углеводного и липидного обмена. До настоящего времени нет единого мнения о первопрочине метаболических нарушений при МС. В качестве

таковой рассматривают генетическую предрасположенность, низкую физическую активность, избыточное питание, активацию симпатоадреналовой системы. Эта система регулирует многие функции организма, а чрезмерное или длительное повышение ее активности является основной причиной развития и прогрессирования ССЗ (хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, аритмии) и служит прогностическим показателем выживаемости (Larter C.Z. et al., 2010; Stepanova M., Younossi Z.M., 2012).

Большое значение в реализации метаболических нарушений при МС имеет функция печени, однако изучению состояния этого органа при АГ уделяется неоправданно мало внимания.

Интересные данные получены в эпидемиологическом исследовании DIREG\_L\_01903, проведенном в России в 2007 г. Среди 30 754 обследованных лиц НАЖБП была выявлена у 8315 (27%). У большинства — 6680 (80,3%) больных эта патология диагностирована на стадии стеатоза печени, характеризующегося субклиническим течением. Основными факторами риска развития НАЖБП были АГ, абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, то есть компоненты МС. Авторы пришли к заключению, что МС и ассоциированные с ним заболевания — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Печень является своеобразной ареной сражения, где на ранних стадиях МС действуют основные патогенетические механизмы формирования его компонентов (Никитин И.Г., 2010).

В настоящее время существуют две основные гипотезы относительно отправления точек развития неалкогольного стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита

тата (НАСГ). Сторонники первой уверены, что в его основе лежат нарушения углеводного обмена (ИР), сторонники второй видят основную причину в нарушении жирового обмена (развитие абдоминального ожирения и дислипидемии). НАСГ можно рассматривать как адаптивную реакцию организма на воздействие хронического стресса с формированием прежде всего нарушений липидного обмена. Присоединяющиеся впоследствии нарушения углеводного обмена не только способствуют прогрессированию МС и НАЖБП, но и определяют срыв адаптивной реакции в виде развития воспалительно-фибротических изменений. Выделение ведущих звеньев патогенеза заболевания открывает дополнительные возможности для профилактики и эффективного лечения как НАЖБП, так и МС в целом (Елисева Л.Н. и соавт., 2010).

К общим патогенетическим механизмам развития АГ и НАЖБП относится ИР. Во многочисленных исследованиях показано, что ИР и компенсаторная гиперинсулинемия — ключевые факторы формирования МС (Hamaguchi M. et al., 2005; Chang C.Y. et al., 2006; Fallo F. et al., 2008). Они же признаны ведущими механизмами в патогенезе НАЖБП (Angelico F. et al., 2005; Bugianesi E. et al., 2005; Abdelmalek M.F., Diehl A.M., 2007). Гиперинсулинемия, в свою очередь, стимулирует выработку факторов роста (тромбоцитарный, инсулиноподобный, фактор роста фибробластов), что ведет к пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов и в исходе — к вазоконстрикции и повышению АД (Hamaguchi M. et al., 2007; Fallo F. et al., 2008; Lall C.G. et al., 2008). В таких условиях активируется синтез эндотелина (ЭТ), ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (Targher G. et al., 2005), в процесс включаются симпатoadренальная и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы (РААС), повышается реабсорбция натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, что создает предпосылки для формирования АГ.

В настоящее время проведен ряд исследований, подтверждающих наличие взаимосвязи между АГ и НАЖБП. Доказано, что наличие АГ усиливает или провоцирует развитие НАСГ. Так, у пациентов с АГ в >50% случаев выявляют также НАЖБП без других факторов риска развития заболеваний печени. Наибольшее количество случаев НАЖБП (~80%) диагностируют в группе *non-dippers* — лиц с недостаточным ночным снижением АД (суточный индекс (СИ) <10%), что ассоциируется с высоким уровнем инсулина и адипонектина (Fallo F. et al., 2008). Эти данные подтверждены в другом исследовании, по результатам которого у пациентов с НАЖБП преобладали такие суточные профили, как *non-dippers*, *reverse dippers* (лица с ночным повышением АД, СИ <0) и *extreme dippers* (лица с чрезмерным ночным снижением АД, СИ >22%). При этом распространенность НАЖБП в группах *non-dippers*, *reverse dippers* и *extreme dippers* превышала таковую

в группе *dippers* (лица с нормальным снижением ночного АД, СИ 10–22%). Степень выраженности НАСГ была выше в группе *reverse dippers* с АГ (от умеренной до тяжелой) (Latea L. et al., 2013).

Получены доказательства того, что АГ, особенно систолическая, является независимым предиктором неспецифического портального фиброза печени у пациентов с НАЖБП (Dixon J.V. et al., 2001). Неоспоримым является тот факт, что в формировании процессов фиброгенеза ведущая роль принадлежит ангиотензину II. Возможным механизмом реализации этого эффекта полагают повышение производства профиброгенного цитокина трансформирующего фактора роста (*transforming growth factor* — TGF)- $\beta_1$ , который активирует звездчатые клетки. Ангиотензин II оказывает не только сосудосуживающее и протромбогенное действие, но и способен индуцировать оксидативный стресс. Экспериментально подтверждено увеличение образования активных форм кислорода (супероксид-анион) под действием ангиотензина II. Продукты оксидативного стресса снижают активность оксида азота. Ангиотензин II во многом обладает противовоспалительным по отношению к NO действием и в настоящее время признается его антагонистом. В связи с этим становится очевидной необходимость патогенетической терапии пациентов с АГ в сочетании НАЖБП с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокирующих эффекты альдостерона.

Результаты последних исследований свидетельствуют о положительном влиянии ингибиторов АПФ на состояние печеночной паренхимы. Показано, что у больных, получавших ингибиторы АПФ, выявлена меньшая степень фиброза при гистологическом исследовании печени и более низкий уровень трансаминаз в плазме крови. Эти различия могут быть связаны с влиянием ингибиторов АПФ на РААС и с эффектами ангиотензина II. Именно локальная РААС участвует в регуляции фиброгенеза в печени, а также в генезе формирования портальной гипертензии (Sciacqua A. et al., 2011).

В дополнение ко многим воспалительным и системным заболеваниям, для которых характерно развитие нарушений как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и печени, на современном этапе подробно рассматривается возможность развития пораженной печени на фоне ведущей кардиальной патологии. Формирование кардиальной гепатопатии возможно на фоне острой и хронической сердечной недостаточности. Повышение давления в венах печени ведет к перисинусоидальному отеку, нарушению трофики гепатоцитов, тромбообразованию в зонах стаза крови в области синусоида и терминальных вен. В итоге это может завершиться некрозом гепатоцитов и циррозом печени. Показано, что наличие ССЗ создает условия для формирования гепатопатии, что существенно ухудшает прогноз пациентов этой категории.

Очевидно, что и НАЖБП, и АГ связаны с ИР и МС, однако остается открытым вопрос, насколько выражена причинно-следственная связь между АГ и НАЖБП — или же две вышеуказанные патологии просто разделяют общие патогенетические факторы?

### Роль гормонов жировой ткани при НАЖБП и АГ

НАЖБП рассматривается как хроническое воспалительное заболевание, которое вносит свой вклад в виде дополнительных атерогенных стимулов к уже сформированному провоспалительному статусу (Tarquini R. et al., 2010).

Частота НАЖБП у пациентов с АГ без ожирения и сахарного диабета в ~3 раза выше, чем у здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Уровень адипонектина ниже у здоровых людей с повышенным АД. Кроме того, НАЖБП связана с диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с АГ (Lewis J.R., Mohanty S.R., 2010).

Печень при сочетании НАЖБП и АГ является органом-мишенью, где запускается каскад воспалительных реакций с непосредственной секрецией провоспалительных цитокинов и формированием системного воспалительного ответа. В жировой ткани также может развиваться хроническое воспаление посредством воздействия провоспалительных адипоцикинов, таких как адипонектин, лептин, фактор некроза опухоли (*tumor necrosis factor* — TNF)- $\alpha$ , интерлейкин (*interleukin* — IL)-6 и резистин (Wieskowska A. et al., 2008).

В отношении адипонектина установлено, что его концентрация в сыворотке крови связана с повышенным риском кардиоваскулярной патологии, что подтверждено в первую очередь у пациентов с НАЖБП. Высокое содержание жира в печени сопряжено с постпрандиальной гиперлипидемией и представляет потенциальный фактор риска развития ССЗ. С другой стороны, низкое содержание адипонектина в сыворотке крови тесно связано и с высоким содержанием жира в печени, и со сниженным метаболизмом липопротеинов, содержащих большое количество триглицеридов. Низкая концентрация адипонектина может также способствовать повышению склонности коронарных сосудов к образованию атеросклеротических бляшек, таким образом участвуя в патогенезе остро коронарного синдрома. При этом высокий уровень адипонектина ассоциируется с застойной сердечной недостаточностью и обусловленной ею смертностью (Wild S.H. et al., 2009). Эти данные вполне согласуются с результатами исследования, которое показало, что адипонектин подавлял экспрессию E-селектина, молекул адгезии сосудистого эндотелия (*vascular cell adhesion molecule* — VCAM)-1 и молекул межклеточной адгезии (*intercellular adhesion molecule* — ICAM)-1, стимулированную TNF- $\alpha$ , эндотелиальными клетками (Mawardi S. et al., 2011). Таким образом, адипонектин, который обладает вазопротектор-



ным эффектом, может оказывать негативное влияние на процессы атерогенеза.

Более пристальное внимание среди адипоцитокинов привлекает изучение метаболического влияния резистина. Результаты исследования М. Gpacińska и соавторов (2010) свидетельствуют о том, что резистин может являться метаболическим мостиком, связывающим воспаление и атеросклероз. Данная рабочая группа сообщила, что у лиц без сахарного диабета и с его наличием уровень резистина в плазме крови ассоциирован с метаболическими и воспалительными маркерами, включая растворимые рецепторы TNF (s (soluble) TNF)-R2, IL-6 и липопротеин-ассоциированную фосфолипазу (liprotein-associated phospholipase — LpPL)-A2. Концентрация резистина связана с выраженностью кальцификации коронарных артерий — количественным показателем коронарного атеросклероза. Следует отметить, что у больных с МС концентрация резистина является предиктором кальциноза коронарных артерий, в то время как концентрация С-реактивного белка таковой не является (Lemoine M. et al., 2009). Соответственно, высказываются предположения о том, что резистин может выступать в качестве независимого маркера атеросклероза.

Наличие взаимосвязи между уровнем резистина и маркерами эндотелиальной дисфункции: ET-1, VCAM-1 и моноцитарным хемоаттрактантным белком (monocytic chemoattractant protein — MCP)-1 подтверждает участие потенциальных эффектов резистина в развитии ССЗ. Вероятно, резистин в совокупности с другими адипоцитокинами может влиять на воспаление в сосудистой сети, напрямую воздействуя на функцию эндотелия.

Паттерны экспрессии мРНК резистина свидетельствуют о том, что адипоциты умеренно способствуют развитию гиперрезистинемии. Хотя, несмотря на значительную биомассу жировой ткани у лиц с избыточной массой тела, имеются сомнения, что системное влияние данной ткани высоко (Polyzos S.A. et al., 2010). Было высказано предположение, что ожирение и сахарный диабет 2-го типа ассоциированы с хроническим воспалением и активацией врожденного иммунитета (Matsuzawa Y., 2010). При ожирении уровень провоспалительных цитокинов повышен; возможно, резистин функционирует в качестве сигнального компонента врожденного иммунного ответа, косвенно индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6) макрофагами и адипоцитами. Такие нарушения иммунитета могут способствовать развитию провоспалительных изменений в организме с формированием ИР. Очевидно, что взаимоотношения между ожирением, воспалением и экспрессией резистина комплексны. Для того чтобы объяснить роль адипоцитов в качестве ресурса иммунитета и их потенциальную способность влиять на иммунные реакции и метаболизм, необходимы дальнейшие исследования.

В работах последних лет показано, что адипонектин подавляет продукцию цитокинов макрофагами (Wozniak S.E. et al., 2009) и активацию транскрипционного ядерного фактора (nuclear factor — NF)- $\kappa$ B в модели эндотелиальных клеток аорты (Wysocki H., 2010). Адипонектин нивелировал активацию NF- $\kappa$ B, индуцированную липополисахаридами, продукцию IL-6 адипоцитами 3T3-L1 и противодействовал повышению экспрессии TNF- $\alpha$ , индуцированному эндотоксином (Aller R. et al., 2008). Данные работы свидетельствуют о регуляторной роли адипонектина в воспалении жировой ткани, причем такой эффект реализуется посредством NF- $\kappa$ B. Гипоадипонектинемия поддерживает ИР, ассоциированную с ожирением, НАЖБП и АГ.

Резюмируя влияние адипоцитокинов на развитие стеатоза печени, можно сделать вывод, что чрезмерное потребление калорийной пищи и малоподвижный образ жизни (факторы риска и НАЖБП, и АГ) приводят к ИР и другим метаболическим нарушениям, связанным как с ССЗ, так и с нарушением хранения липидов в жировой ткани, вызывая развитие НАЖБП. Способность печени депонировать липиды ограничена, и даже небольшое количество гепатоцитов, «нагруженных» липидами, оказывает влияние на ее функциональную активность. Аккумуляция жира в печени снижает чувствительность ее к инсулину, вызывает воспалительные реакции и способствует снижению метаболической активности. Это, в свою очередь, приводит к нарушению экспрессии известных адипоцитокинов, сложные взаимодействия между которыми способствуют прогрессированию изменений в ткани печени (стеатоз — стеатогепатит — фиброз) или запуску каскада метаболических событий с формированием АГ и дислипидемии.

Предполагается, что по уровню адипокинов в ближайшем будущем можно будет прогнозировать не только развитие стеатоза печени и тяжесть НАЖБП, но и АГ. Вероятно, у пациентов с АГ всегда следует предполагать НАЖБП и проводить соответствующее обследование на наличие патологии печени.

### **Влияние терапии НАЖБП в сочетании с АГ на кардиоваскулярный риск и прогрессирование заболевания печени**

Лечение пациента с сочетанной патологией — трудная задача, которая имеет ряд особенностей и сопряжена с риском как полипрагмазии, так и развития кумулятивных, побочных эффектов, особенно при патологии печени. Поэтому выбор терапии для пациента с НАЖБП в сочетании с АГ должен базироваться прежде всего на принципах безопасности. С учетом наличия коморбидной патологии и необходимости комплексного ее лечения, требования, которые должны предъявляться к назначаемым медикаментозным средствам, включают минимальное межлекарственное взаимодействие, метабо-

лическую нейтральность, положительное влияние на состояние печени и хорошую переносимость.

Основной целью лечения больных НАЖБП является предотвращение прогрессирования заболевания, перехода стеатоза в стеатогепатит, а последнего — в цирроз печени. На сегодняшний день терапевтические подходы заключаются в коррекции выявленных сопутствующих метаболических нарушений, включая модификацию образа жизни с целью снижения вероятности развития у больных МС.

Модификация образа жизни (в течение 3 мес) и уменьшение массы тела с помощью диеты или фармакологической коррекции в течение 6 мес приводит как к биохимическому, так и гистологическому улучшению (Harrison S.A. et al., 2004). Известные фармакологические молекулы, ориентированные на патофизиологические факторы НАЖБП, такие как метформин, розиглитазон, статины, антиоксиданты, анти-TNF- $\alpha$  и ряд гепатопротекторов, хорошо изучены с оценкой их влияния на течение НАЖБП (Mishra P., Younossi Z.M., 2007). К сожалению, пока не синтезировано ни одного препарата, успешного как в снижении темпов прогрессирования НАЖБП, так и кардиоваскулярного риска.

Очевидно, что медикаментозная терапия НАЖБП, наряду с немедикаментозными средствами коррекции, успешна только тогда, когда направлена на основные звенья развития заболевания. Более того, адекватно проведенная гепатопротекция позволяет получить не только терапевтический эффект, но и предотвратить развитие таких ассоциированных с НАЖБП состояний, как ожирение, АГ, дислипидемия (Diakou M.C. et al., 2007).

До настоящего времени не разработано четких схем ведения пациентов с НАЖБП. Широкий выбор лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза НАЖБП, и отсутствие единого подхода к лечению определяют необходимость дальнейших исследований с целью оценки эффективности и оптимизации существующих схем терапии. В лечении при НАЖБП патогенетически оправдано дифференцированное применение гепатопротекторов, обладающих выраженными антиоксидантными, противовоспалительными, мембранопротекторными, иммуномодулирующими свойствами, оказывающих положительное терапевтическое воздействие на многие звенья патогенеза заболевания.

Несмотря на то что в последние годы арсенал современных гепатопротекторных средств расширился как за счет появления новых естественных форм, так и синтетических препаратов, поиск оптимального гепатопротекторного препарата остается предметом научных изысканий.

В фокусе нашего внимания в последние годы находится отечественный оригинальный синтетический гепатопротектор Антраль® («Фармак»), разработанный на основе соединения аминокарбоновой кислоты с алюминием. Антраль® синтезирован на базе Института фармакологии

и токсикологии НАМН Украины (Киев) и Национального фармацевтического университета (Харьков) (Ткаченко Е.И. и соавт., 2008; Бабак О.Я. и соавт., 2010). Его фармакологическое действие обусловлено противовоспалительным, антиоксидантным, гепатопротекторным и дезинтоксикационным эффектами. Антраль® более 10 лет успешно применяется в терапевтической и гастроэнтерологической практике для лечения пациентов с гепатобилиарной патологией. При широком доклиническом и клиническом изучении Антраля полностью подтвердилась авторская концепция о том, что комплексам металлов с биологически активными органическими лигандами присущи высокий уровень и пролонгирование лечебного эффекта, а также низкая токсичность и отсутствие выраженных побочных проявлений (Оковитый С.В., Шуленин С.Н., 2006).

Опыт клинических исследований Антраля охватывает >3000 наблюдений пациентов с заболеваниями печени. Следует особо подчеркнуть, что не выявлено ни одного случая развития побочных реакций при применении Антраля как в монотерапии, так и в комплексных схемах лечения. Препарат хорошо переносится больными. Полученные результаты позволили подтвердить цитопротекторное, мембраностабилизирующее и репаративное действие Антраля (Фролов В.М. та співавт., 2000; Звягинцева Т.Д., 2009). Антраль® является эффективным средством, соответствующим современным требованиям, предъявляемым к препаратам с гепатопротекторными свойствами, что позволяет рекомендовать его в составе комплексной терапии НАЖБП как в период повышения активности воспалительного процесса в печени, так и для поддерживающего лечения.

Кроме того, Антраль® нормализует биохимические показатели печени

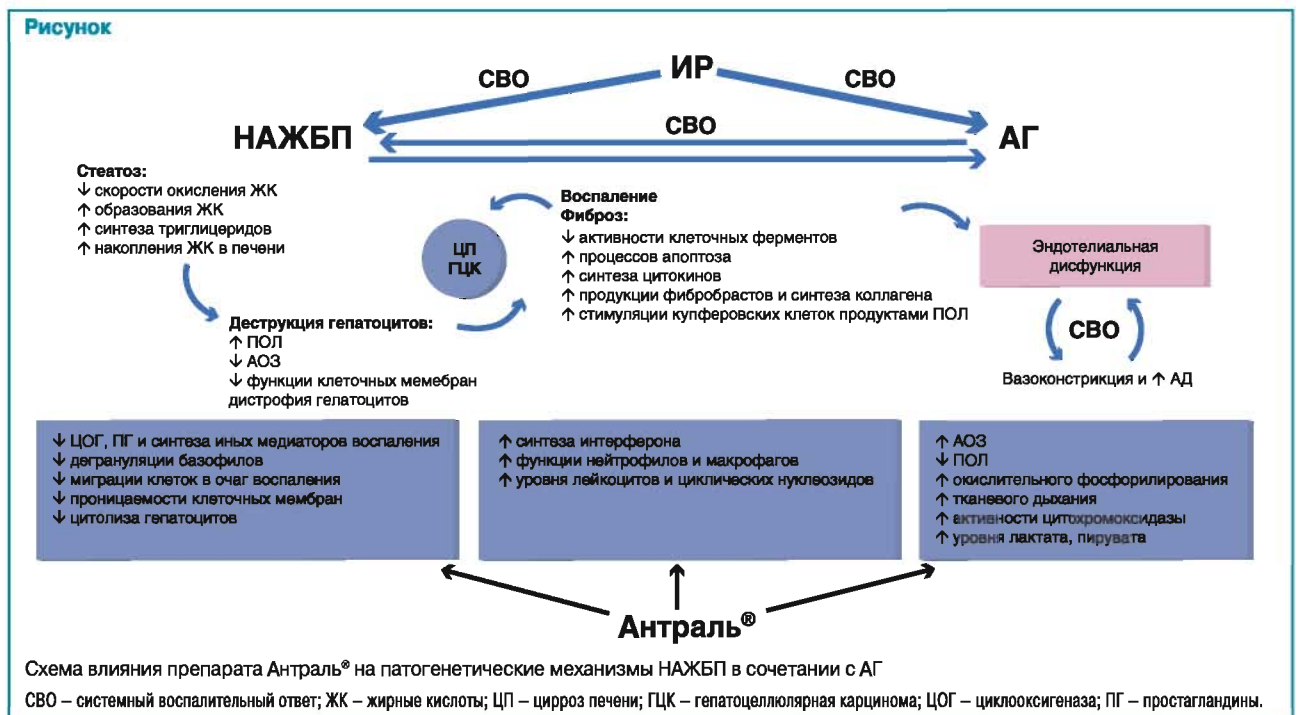
и не оказывает желчегонного действия. Низкая частота побочных эффектов дает основания для его широкого применения в клинической практике.

Антраль® представляет собой единую оригинальную инновационную молекулу, механизм действия которой обусловлен ее химическим строением. Этот препарат угнетает процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), нейтрализует свободные радикалы в крови и тканях, активирует эндогенную антиоксидантную систему организма. Имеется информация о положительном влиянии Антраля на систему антиоксидантной защиты (АОЗ) при синдроме хронической усталости у больных с билиарной патологией: препарат восстанавливает равновесие про- и антиоксидантных систем, улучшает биохимические показатели у таких пациентов (Григорьева А.С. и соавт., 1993). Антраль® повышает уровень гликогена в печени, активизирует синтез белка и фосфолипидов. При этом модулируется проницаемость клеточных мембран, снижается степень поражения ядерного компонента гепатоцитов и клеток Купфера, стимулируются репаративные процессы в печени. Активируя систему цитохромов, препарат нормализует процессы тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, восстанавливая энергетические процессы и функционирование монооксигеназных систем гепатоцитов, повышая активность метаболических процессов, конъюгацию и антиоксидантную функцию печени. Под влиянием Антраля отмечают увеличение количества Т-хелперов, нормализацию иммунорегуляторного индекса, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов, что способствует уменьшению выраженности «метаболического токсикоза» (Краснюк Е.П., Пустыльник Е.Д., 1994; Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2003).

Антраль® обладает широким спектром терапевтической активности и оказывает гепатопротекторное, пролонгированное противовоспалительное, противозксудативное, антиоксидантное, иммуномодулирующее, ангиопротекторное действия (уменьшает микроциркуляторные нарушения). Препарат способствует уменьшению выраженности астеновегетативных нарушений, диспептического синдрома, улучшает аппетит, нормализует сон.

Собственный опыт применения препарата Антраль® у пациентов с НАЖБП свидетельствует о том, что применение препарата является патогенетически обоснованным у этой категории пациентов, способствует замедлению развития оксидативного стресса, восстановлению энергетического потенциала клеток печени, что опосредовано влияет на стабилизацию углеводного и липидного обмена. Поскольку АГ сопровождается выраженным системным воспалением, часто проявляется в составе МС и нередко сопровождается дислипидемией, препарат может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства при лечении пациентов с НАЖБП в сочетании с АГ. Попытки нормализации АД без учета сопутствующих нарушений могут не оказывать существенного влияния на проатерогенный потенциал крови, риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (Григорьева А.С. и соавт., 1993; Бабак О.Я. и соавт., 2010).

Важно отметить, что Антраль® — единственное комплексное соединение нестероидного противовоспалительного средства с металлом, которое проявляет гепатопротекторные свойства, благодаря чему применяется как эффективный гепатопротектор, обладающий противовоспалительным действием. Благодаря этому осуществляется механизм противовоспалительного действия, реализация





котрого оправдана як при НАЖБП, так і АГ. За рахунок угнетення синтезу медіаторів запалення (простагландинів, серотоніну, кінінонів і др.), зниження активності лізосомальних ферментів, учасників у запальній реакції, Антраль® забезпечує податтвнення активності системного запалення. Антраль® стабілізує білкові ультраструктури і мембрани кліток, знижує проникність судів, утворює синтез мукополісахаридів, затримує проліферацію кліток в очагу запалення, підвищує резистентність кліток і стимулює репарацію (Івашкін В.Т., Лапіна Т.Л., 2003; Бабак О.Я. і соавт., 2010). Ангіопротекторне діє Антралю проявляється в відновленні капілярної гемоперфузії, удіщенні мікроциркуляції (Петруня А.М., 1996).

Все вищеперечисленне підкриваєт можливість мнотогранності примєнення цього препарату для терапії пацієнтів з МС і його складовими. На **рисунок** представлено можливі точки примєнення Антралю в терапії пацієнтів з НАЖБП в поєднанні з АГ.

В терапії пацієнтів з НАЖБП в поєднанні з АГ на перший план виходять цитопротекторні (гепатопротекторні) і протівовоспалительні ефекти препарату Антраль®.

Нєсмотря на досягнуте розуміння загальних патогенетических механізмів розвитку НАЖБП і АГ, ця коморбідна патологія остаеться предметом мноточисленних дискусій і досліджень, викликає інтерес лікарів різних спеціальностей. Тільки індивідуальний підхід до кожного пацієнту з різносторонньої деталізацією основних клініческих і метаболіческих проявлєній, а також комплексна діагностика з урахуванням поєднаної патології дозволяють удіщити подальше прогресування захворювань і удіщити якість життя пацієнтів.

### Список использованной литературы

**Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Колєсникєва Е.В.** (2010) Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium medicum*, 5(4): 22–26.

**Григорьева А.С., Родионов В.П., Вовк А.Д., Конохович Н.Ф.** (1993) Антиоксидантный и иммунокорректирующий фактор в гепатопротекторном действии препарата Антраль. Перспективы создания синтетических гепатопротекторов в Украине: Тез. докл. республ. науч.-практ. конф. Харьков, с. 9–10.

**Елісєєва Л.Н., Блєднова А.Ю., Самородская Н.А., Бочарникова М.И.** (2010) Неалкогольная жировая болезнь печени и маркеры сердечно-сосудистой патологии. *Рос. мед. вести*, 1(XV): 47–53.

**Звягинцева Т.Д.** (2009) Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее. *Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»*, 1–2: 68–69.

**Івашкін В.Т., Лапіна Т.Л.** (2003) Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Литера, Москва, с. 418–422.

**Краснюк Е.П., Пустыльник Е.Д.** (1994) Эффективность нового гепатопротектора Антраль

в лечении больных с хроническим токсическим поражением печени. *Врачебн. дело*, 5–6: 40–43.

**Никитин И.Г.** (2010) Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. *Рос. мед. вести*, 1(XV): 41–46.

**Оковитый С.В., Шуленин С.Н.** (2006) Клиническая фармакология гепатопротекторов. ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 80 с.

**Петруня А.М.** (1996) Вплив Антралю на імунний статус та стан мікроциркуляції у хворих на хронічні вірусні гепатити. *Інф. хвороби*, IV: 15–16.

**Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В.** (2008) Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2: 92–96.

**Фролов В.М., Григор'єва Г.С., Лоскутова І.В.** (2000) Досвід і перспективи застосування нового препарату Антраль у клінічній практиці. *Фармакол. вісн.*, 2: 2–5.

**Abdelmalek M.F., Diehl A.M.** (2007) Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med. Clin. North. Am.*, 91(6): 1125–1149.

**Aller R., de Luis D.A., Fernandez L. et al.** (2008) Influence of insulin resistance and adipokines in the grade of steatosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.*, 53(4): 1088–1092.

**Angelico F., Del Ben M., Conti R. et al.** (2005) Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90(3): 1578–1582.

**Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. et al.** (2005) Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*, 48(4): 634–642.

**Chang C.Y., Argo C.K., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H.** (2006) Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents. *J. Clin. Gastroenterol.*, 40 Suppl. 1: S51–60.

**Diakou M.C., Liberopoulos E.N., Mikhailidis D.P. et al.** (2007) Pharmacological treatment of non-alcoholic steatohepatitis: the current evidence. *Scand. J. Gastroenterol.*, 42(2): 139–147.

**Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E.** (2001) Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, 121(1): 91–100.

**Fallo F., Dalla Pozza A., Sonino N. et al.** (2008) Nonalcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *J. Hypertens.*, 26(11): 2191–2197.

**Farrell G.C., McCullough A.J., Day C.P. (Eds)** (2013) *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide*. Wiley-Blackwell, 324 p.

**Gnacińska M., Małgorzewicz S., Lysiak-Szyłowska W., Sworcak K.** (2010) The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome. *Endokrynol. Pol.*, 61(1): 36–41.

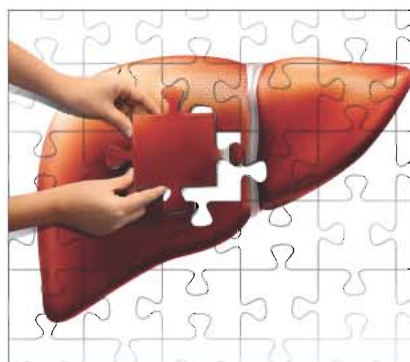
**Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al.** (2005) The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. Intern. Med.*, 143(10): 722–728.

**Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al.** (2007) Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J. Gastroenterol.*, 13(10): 1579–1584.

**Harrison S.A., Fincke C., Helinski D. et al.** (2004) A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 20(6): 623–628.

**Lall C.G., Aisen A.M., Bansal N., Sandrasegaran K.** (2008) Nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 190(4): 993–1002.

**Larter C.Z., Chitturi S., Heydet D., Farrell G.C.** (2010) A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 25(4): 672–690.



## Антраль® – швидке відновлення Вашої печінки!

- ✓ Забезпечує виражену протизапальну дію
- ✓ Проявляє антиоксидантний ефект
- ✓ Приводить до регресу стеатозу на клітинному рівні
- ✓ З коротким курсом лікування – 3–4 тиж



Назва лікарського засобу. Антраль®.

Склад лікарського засобу. 1 таблетка містить антраль у перерахуванні на суху речовину 200 мг (0,2 г).

Фармакотерапевтична група. Гепатопротекторні препарати. Код АТС А05В А.

Протипоказання. Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. Порушення видільної функції нирок.

Побічні ефекти. Препарат загалом добре переноситься хворими. У поодиноких випадках при застосуванні Антралю можливі слабкість, запаморочення, диспептичні явища, нудота, біль у животі, діарея, що проходить після відміни препарату. Алергічні реакції, в тому числі шкірні висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, почервоніння та свербіж шкіри.

\*Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. (2009) Современные подходы к лечению НАСГ. *Сучасна гастроентерологія*, 3(47): 35–42.

Р.П. МОЗ України UA/6893/01/02 від 19.07.2012 р. Інформація про лікарський засіб призначена для використання медичними та фармацевтичними працівниками.

ПАТ «Фармак», Україна, вул. Фрунзе, 63, Київ, 04080. Додаткова інформація за тел. у Києві (044) 496-87-00.

Фармак

Latea L., Negrea S., Bolboaca S. (2013) Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Australas. Med. J.*, 6(6): 325–330.

Lemoine M., Ratziv V., Kim M. et al. (2009) Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.*, 29(9): 1431–1438.

Lewis J.R., Mohanty S.R. (2010) Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig. Dis. Sci.*, 55(3): 560–578.

Matsuzawa Y. (2010) Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr. Pharm. Des.*, 16(17): 1896–1901.

Mawatari S., Uto H., Tsubouchi H. (2011) Chronic liver disease and arteriosclerosis. *Nihon Rinsho*, 69(1): 153–157.

Mishra P., Younossi Z.M. (2007) Current treatment strategies for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr. Drug Discov. Technol.*, 4(2): 133–140.

Misra V.L., Khashab M., Chalasani N. (2009) Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 11(1): 50–55.

Musso G., Cassader M., Rosina F., Gambino R. (2012) Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*, 55(4): 885–904.

Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C., Stergiopoulos C. (2010) Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin. *Med. Hypotheses*, 74(6): 1089–1090.

Sciacqua A., Perticone M., Miceli S. et al. (2011) Endothelial dysfunction and non-alcoholic liver steatosis in hypertensive patients. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 21(7): 485–491.

Stepanova M., Younossi Z.M. (2012) Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 10(6): 646–650.

Targher G., Bertolini L., Zoppini G. et al. (2005) Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabet. Med.*, 22(8): 999–1004.

Targher G., Day C.P., Bonora E. (2010) Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.*, 363(14): 1341–1350.

Tarquini R., Lazzeri C., Boddi M. et al. (2010) Non-alcoholic fatty liver disease: a new challenge for cardiologists. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*, 11(9): 660–669.

Wieckowska A., Papouchado B.G., Li Z. et al. (2008) Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 103(6): 1372–1379.

Wild S.H., Byrne C.D., Tzoulaki I. et al. (2009) Metabolic syndrome, haemostatic and inflammatory markers, cerebrovascular and peripheral arterial disease: The Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis*, 203(2): 604–609.

Wozniak S.E., Gee L.L., Wachtel M.S., Frezza E.E. (2009) Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig. Dis. Sci.*, 54(9): 1847–1856.

Wysocki H. (2010) Adiponectin — is no change surprising? *Kardiol. Pol.*, 68(1): 21.

## Неалкогольна жирова хвороба печінки та артеріальна гіпертензія: чого ми досягли в розумінні проблеми

O.V. Колеснікова

**Резюме.** У статті представлені загальні патогенетичні механізми, причинно-наслідкові зв'язки неалкогольної жирової

хвороби печінки (НАЖХП) й артеріальної гіпертензії (АГ), асоційовані з системним запаленням на фоні інсулінорезистентності. Показано вплив НАЖХП на кардіоваскулярний ризик і АГ — на прогресування патологічних змін у печінці. Продемонстровано властивості й точки прикладання вітчизняного препарату Антраль® у терапії пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з АГ.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, артеріальна гіпертензія, системне запалення.

## Nonalcoholic fatty liver disease and hypertension: what have we achieved in the understanding of the problem

O.V. Kolesnikova

**Summary.** The article presents the basic pathogenic mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and arterial hypertension (AH), which are associated with systemic inflammation on the background of insulin resistance. The influence of NAFLD on the cardiovascular risk and AH on the progression of pathological change in the liver are shown. Antra® properties and the point of application in therapy of patients with NAFLD in combination with AH are demonstrated.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, systemic inflammation.

Получено 06.06.2014

## Реферативна інформація

### Борьба с инфарктом миокарда: стеновое покрытие усиливают витамином С



Ежедневно в мире миллионы людей с инфарктом миокарда или стенокардией — клиническими проявлениями атеросклеротического поражения сосудов сердца — проводят кардиохирургическое вмешательство с установкой в коронарных сосудах сетчатых цилиндров, так называемых стентов, с целью восстановления проходимости сосудов и кровоснабжения миокарда. Такие вмешательства спасли значительное количество человеческих жизней, вместе с тем современные технологии стентирования все еще далеки от совершенства и сопряжены с серьезными рисками. Данные последних исследований свидетельствуют о возможности усовершенствования качества стентов путем включения в состав для их покрытия витамина С с целью минимизации рисков применения коронарных имплантов. Работа опубликована в журнале Американского химического общества (American Chemical Society — ACS) «Langmuir».

Ученые отмечают, что современные стенты прошли значительный путь технического усовершенствования со времени их создания и внедрения в клиническую практику. В настоящее время стенты производят со специальным покрытием из фармакологически активных веществ (drug-eluting стенты), которые предупреждают пораженные артерии от ретромбоза. Проблемой на сегодняшний день является развитие у десятков тысяч пациентов с установленными drug-eluting стентами так называемого синдрома позднего стенового тромбоза (late stent thrombosis — LST) — потенциально летального осложнения, возникающего вследствие ретромбоза и реокклюзии коронарной артерии. Несмотря на противотромботическую активность фармпрепаратов, покры-

вающих поверхность стента, участи больных фармакологическая активность покрытия способствует развитию ретромбоза. Состав традиционно применяемого покрытия предупреждает пролиферацию гладкомышечных клеток в пораженной артерии, однако одновременно препятствует росту эндотелиальных клеток, которые играют ключевую роль в стабилизации эндотелия коронарных сосудов и поверхности атеросклеротической бляшки. Стабильность эндотелия коронарных артерий в сочетании с противотромботическим действием фармпрепаратов стенового покрытия являются основой профилактики развития синдрома LST. Работа ученых посвящена поиску решения данной проблемы.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что витамин С может стать хорошей альтернативой или дополнением к препаратам, применяемым в настоящее время для покрытия стентов. Данный активный компонент подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток и стимулирует рост эндотелиальных клеток, обеспечивая решение назревшей проблемы по предупреждению развития ретромбоза артерий. Разработан метод эффективного нанесения витамина С на материалы, традиционно применяемые для изготовления стентов, обеспечивающий его замедленное высвобождение в течение длительного времени.

По мнению ученых, разработанная технология создания покрытия может быть использована для других имплантируемых устройств с целью минимизации риска развития осложнений.

**American Chemical Society** (2014) Heart health: Coating stents with vitamin C could reduce clotting risks. *ScienceDaily*, May 28 ([www.sciencedaily.com/releases/2014/05/140528105402.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2014/05/140528105402.htm)).

**Thirupathi E., Mani G.** (2014) Vitamin-C delivery from coCr alloy surfaces using polymer-free and polymer-based platforms for cardiovascular stent applications. *Langmuir*, May 21 [Epub ahead of print].

Ольга Федорова