

Abstract

S. A. Semenchuk,
National Pirogov Memorial Medical University, 56 Pirogov st., Vinnytsia, Ukraine, 21000

CURRENT ASPECTS OF PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF RISK FACTORS IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

Introduction. Coronary artery disease (CAD) is one of the important causes of cardiovascular morbidity and mortality globally, giving rise to more than 7 million deaths annually. In Ukraine, the number of patients increased by 60 332 person only in 2014.

Of the total cost of CVD in Europe, around 53 % (€ 111 billion) is due to health care costs, 26 % (€ 54 billion) to productivity losses and 21 % (€ 45 billion) to the informal care of people with CVD.

Evidence supports an association between CAD trends with major cardiovascular risk factors. Despite the rapid development of medical educational institutions on healthy lifestyle, the main reasons for the growth of cardiac pathology in Ukraine and abroad are modifiable factors of CVD, such as high blood pressure, diabetes, obesity, metabolic syndrome, abnormal lipids, tobacco use, and physical inactivity.

Comorbidity of chronic liver disease with cardiovascular diseases might be of particular interest to the study of cardiac problems. In this case the pathogenic mechanisms could be started and progress the condition of each disease.

The key links of the pathogenesis of these diseases are atherogenic dyslipidemia, chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction and hemodynamic disturbances.

The most common form of chronic liver diseases is nonalcoholic fatty liver disease: its prevalence in different populations reaches 33 %, including among patients with obesity – 90 % of diabetes mellitus 2 type – 60–70 % with metabolic syndrome.

The findings of a literature review noticed the importance of assessing hepato-cardiac risk in patients with comorbidity CAD and liver pathology and optimization of drug therapy that will improve the course and prognosis of each disease.

Purpose. Summarize the data of the modern literature views on issue of risk factors in cardiovascular disease.

Keywords: coronary artery disease, comorbidity, risk factors, atherogenic dyslipidemia, endothelial dysfunction.

Corresponding author: *semenchuksvetlana1989@gmail.com*

Резюме**С. А. Семенчук,***Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21000***СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Стаття присвячена проблематиці коморбідності ішемічної хвороби серця із хронічною патологією печінки. За даними літературних джерел встановлено, що атерогенна дисліпідемія, хронічне системне запалення, ендотеліальна дисфункція та гемодинамічні порушення є ключовими ланками патогенезу цих захворювань. Отримані дані вказують на важливість оцінки гепато-кардіальних ризиків у таких хворих та оптимізацію фармакотерапії, що покращить перебіг та прогноз двох коморбідних станів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, коморбідність, фактори ризику, атерогенна дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція.

Резюме**С. А. Семенчук,***Вінницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21000***СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Стаття посвящена проблематике коморбидности ишемической болезни сердца с хронической патологией печени. По данным литературных источников установлено, что атерогенная дислипидемия, хроническое системное воспаление, эндотелиальная дисфункция и гемодинамические нарушения являются ключевыми звеньями патогенеза этих заболеваний. Полученные данные указывают на важность оценки гепато-кардиальных рисков у таких больных и оптимизации фармакотерапии, что улучшит течение и прогноз двух коморбидных состояний.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коморбидность, факторы риска, атерогенная дислипидемия, эндотелиальная дисфункция.

Автор, відповідальний за листування: semenchuksvetlana1989@gmail.com

Вступ

Хвороби системи кровообігу за своєю поширеністю можуть бути порівняні до епідемії. За оцінками вчених, у 2013 році від серцево-судинних захворювань (ССЗ) померло 17,3 мільйона чоловік, що склало 30 % всіх випадків смерті в світі, з них 7,3 мільйона від ішемічної хвороби серця (ІХС), що включає інфаркт міокарда, а до 2030 році прогнозується, що ця частота складе близько 23600000 чоловік [21].

За даними European Cardiovascular Network 2017 року, кількість смертей від ССЗ вища у жінок (2,2 млн.), ніж у чоловіків (1,8 млн.). Щорічно 1,4 млн. чоловік помирають від ССЗ до 75 років, тоді як більше 700 000 – до 65 років. Відсоткове співвідношення кардіальної смертності у чоловіків до 65 років вдвічі вище [62].

В Україні спостерігається значний внесок ССЗ у формування показника «тягаря хвороб»

(DALY): у чоловіків він становить 27 %, у жінок – 33 %. З 2004 року прослідковується стійка тенденція до зростання захворювань органів системи кровообігу – за цей період вона збільшилася вдвічі (до 4972 випадки на 100 тис. населення у 2014 році), а їх поширеність – втричі (до 58429 на 100 тис.). У структурі захворюваності дорослого населення на ССЗ лідирують гіпертонічна хвороба (ГХ) – 41 %, ІХС – 28 %, цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) – 16 %. Поширеність ГХ серед населення за період 2004–2014 рр. зросла в 3,6 раз, ІХС – у 3,3 рази, ЦВЗ – у 2,4 рази. Особливо тривожить той факт, що захворювання системи кровообігу посідають перше місце у структурі первинної інвалідності дорослого населення України та його смертності. Протягом зазначеного періоду рівень смертності дорослого населення від ЗСК в Україні зріс удвічі [47].



Всі ССЗ з позиції соціальної значущості умовно можна поділити на три категорії:

- захворювання, що викликають короткочасну втрату працездатності;
- захворювання, що є причиною інвалідизації населення;
- захворювання, що закінчуються летальним результатом.

Впродовж останніх 20 років кількість смертей від ССЗ у розвинених країнах світу зменшувалася, тоді як у країнах із середнім і низьким рівнями доходу зростала, і дуже швидкими темпами. Це пояснюється відсутністю профілактичного спрямування медицини в економічно нерозвинених країнах світу. Як результат – у таких країнах значна частка людей з високим ризиком розвитку ССЗ залишається невиявленою або не має достатнього доступу до первинного рівня надання медико-санітарної допомоги. За даними ВООЗ, у 2012 році в країнах з високим рівнем доходів частка випадків передчасної смерті від ССЗ становить лише 4 % (завдяки заходам профілактики і контролю), у країнах із низьким рівнем доходів – майже 42 %. Загалом понад 80 % смертей від ССЗ у світі припадає на країни з низьким та середнім рівнями доходів. З іншого боку, тягар ССЗ ще більше послаблює економіку держави. За оцінками експертів, неінфекційні захворювання, у тому числі й ССЗ, у країнах із низьким та середнім рівнями доходів можуть знизити валовий внутрішній продукт на 7 %, що пов'язано з численними випадками передчасної смерті. Тобто серцево-судинна патологія має не тільки негативні медико-соціальні наслідки, а й призводить до значних економічних втрат.

ССЗ обходяться економіці ЄС у 210 мільярдів євро в рік. З яких, близько 53 % (111 млрд. євро) припадає на витрати на охорону здоров'я, 26 % (54 млрд. євро) – на втрату продуктивності та 21 % (45 млрд. євро) – на догляд за пацієнтами з ССЗ.

Вважається, що в основі більшості ССЗ лежить атеросклероз, який протягом багатьох років протікає безсимптомно і, як правило, вже досить виражений до моменту появи клінічних проявів. У той же час на поширення ССЗ впливає спосіб життя і фізіологічні особливості людини.

Поширеність ІХС серед населення у віці 40–60 років становить 14,5 %. Щорічно в країні від первинного інфаркту міокарда помирає близько 25 % хворих, а від повторного – до 50 %. Най-

більш вагомими факторами ризику виникнення ІХС є гіпертонія, гіподинамія, надмірна маса тіла тощо [49].

Поняття фактори ризику було введено в практику наукових досліджень в кінці 40-х років і в даний час стало загальноприйнятим. У зв'язку з незалежним впливом на захворюваність і смертність необхідно вивчення цих факторів і контроль над ними на локальному, регіональному та національному рівнях в силу особливостей кожного з рівнів.

Фактори ризику – особливості організму, зовнішні впливи та/або їх взаємодії, що призводять до збільшення ризику виникнення захворювання, його

прогресуванню і несприятливого результату.

Сьогодні відомо понад 300 чинників ризику ССЗ, що включають як класичні, каузально пов'язані з захворюванням, так і нові.

Критерії факторів ризику:

- висока поширеність в більшості популяцій;
- вірогідний незалежний внесок у ризик розвитку ССЗ;
- зниження ризику при контролі цих факторів.

Серед факторів ризику ССЗ розрізняють:

- модифіковані;
- немодифіковані (вік, стать, генетична схильність).

Найбільший інтерес для профілактичної медицини представляють модифіковані фактори ризику. Їх можна розділити на фактори, пов'язані зі способом життя і навколишнім середовищем, які при взаємодії із генетичними, ведуть до появи біологічних факторів ризику, через які й відбувається їх реалізація в захворювання [24, 56].

Всупереч стрімкому розвитку просвітницької роботи медичних закладів щодо здорового образу життя, основними причинами росту кардіальної патології в Україні та світі залишаються модифіковані фактори ССЗ, а саме:

- Збільшення споживання жирів і калорій за останні два десятиліття.
- Куріння залишається однією з ключових проблем громадської охорони здоров'я в Європі як для чоловіків так і для жінок
- Ключовим фактором ризику фатальних серцево-судинних подій залишається високий САТ
- Низька фізична активність (жінки менш активні ніж чоловіки)



- За останні 30 років середній рівень споживання алкоголю в Європі знизився незначно
- Стандартизовані за віком показники середнього загального холестерину в крові за останні 30 років зменшилися майже у всіх європейських країнах
- Високі рівні ожиріння як у дорослих, так і у дітей.
- Висока поширеність діабету (за останні 10 років збільшилася на 50 %)

Метою нашого дослідження є узагальнення даних літературних джерел щодо сучасних поглядів на прогностичне значення гепатокардіальних факторів ризиків у хворих із серцево-судинною патологією.

Результати дослідження

Особливий інтерес у вивченні кардіальної проблематики представляє поєднання хронічної патології печінки з серцево-судинними захворюваннями.

У цьому випадку можливий запуск патогенетичних механізмів, виникнення та прогресування кожної патології, їх взаємний обтяжувальний вплив на клінічну динаміку один одного.

Тривала патогенетично обумовлена багатокомпонентна терапія даної патології є життєво необхідною. Численні дослідження підтвердили ефективність антиагрегантної, ліпідознижуючої, гіпотензивної, антиаритмічної терапії при первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних катастроф, проте безпечність даних груп препаратів, особливо за умови їх комбінування, сумнівна.

Враховуючи детоксикаційну роль печінки, можна стверджувати, що не існує лікарських препаратів, які при певних умовах не викликали б порушення її функцій. Так, при одночасному прийомі 6 і більше препаратів, ймовірність побічної дії складає близько 80 %. Підвищення рівня амінотрансфераз може спостерігатися при прийомі таких обов'язкових препаратів при лікуванні ІХС як аміодарон, статини, аспірин. Ізольований цитолітичний синдром при тривалому прийомі лікарських препаратів, які метаболізуються в печінці, можуть сприяти розвитку гепатиту з трансформацією в цироз, який в 30 % випадків протікає безсимптомно.

Найчастішою формою хронічної патології гепатобіліарного тракту є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП): її поширеність у різних популяціях сягає 33 %, у тому числі серед хворих на ожиріння – 90 %, з цукровим діа-

бетом (ЦД)-го типу – 60–70 %, з метаболічним синдромом (МС) – до 100 % [4, 7, 10, 17, 63].

Згідно Фремінгемського дослідження, PRO-CAM, АТР III ризик виникнення патології системи кровообігу протягом 10 років достовірно вище у хворих із НАЖХП у порівнянні зі здоровими [32, 37].

N. Rafiq і співавт. у 2009 році опублікували у журналі *Clinical Gastroenterology and Hepatology* дані 14-річного спостереження за 173 пацієнтами з підтвердженою біопсією НАЖХП, у яких ССЗ були найбільш частою причиною смерті [45].

В Шрі-Ланці було проведено дослідження, в ході якого спостерігали 120 пацієнтів із не фатальним гострим коронарним синдромом. Виявилось, що пацієнти з НАЖХП мали високий прогнозований ризик смерті від гострого коронарного синдрому і потребували більш агресивного лікування ІХС [41].

У дослідженні 14874 фінських чоловіків і жінок середнього віку, навіть незначне підвищення рівня гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), було незалежно пов'язано із підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту, незалежно від гендерної приналежності [61].

Серед 7613 британських чоловіків середнього віку, з періодом проспективного спостереження 11,5 років, підвищені рівні ГГТ виступали в якості незалежного предиктора значного збільшення смертності від усіх причин і смертності від ІХС [58].

У дослідженнях Kozakova M. показано, що сироватковий рівень ГГТ може виступати в якості маркера асоціації із стеатогепатозом і розвитком раннього атеросклерозу [53].

Дослідження Feitosa [17] показали, що рівень АЛТ ≥ 40 МО/л можна розглядати як предиктор високої розповсюженості ІХС у чоловіків, в той час як питома вага жиру в печінці, за даними комп'ютерної томографії не була значимою. Akin L із співавторами [1] показав, що навіть діти і підлітки з ожирінням в асоціації із НАЖХП мають ризик ранніх атеросклеротичних змін, що вимагає додаткового проведення ультразвукового дослідження печінки у даній категорії пацієнтів, так як тільки проведення печінкових проб може бути недостатнім в оцінці наявності НАЖХП.

Targher із співавторами [54], за результатами проспективного спостереження за 702 пацієнтами, показав значне збільшення ризику фібриляції передсердь при НАЖХП.



У дослідженні CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) субклінічна систолічна дисфункція, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, порушення релаксації, підвищений тиск наповнення ЛШ були найбільш поширеними у пацієнтів із НАЖХП, в порівнянні з контрольною групою. Ці результати дозволили авторам зробити висновок, що у пацієнтів із НАЖХП поряд зі структурно-функціональними порушеннями в печінці існують порушення серцевого метаболізму, які можуть передувати розвитку функціональної і структурної перебудови серця [17].

В. П. Шипулін та співавт. вивчали особливості стану серцево-судинної системи у хворих із хронічним стеатогепатозом протягом двох років та з'ясували, що у даній категорії хворих переважав 1 тип діастолічної дисфункції – прогресуючого порушення релаксації. Поряд із цим, авторами виявлено збільшення жорсткості міокарда, про що свідчило подовження часу ізольованої релаксації ЛШ (IVRT) і часу уповільнення ранньо-діастолічного наповнення ЛШ (DT) [48].

Ряд останніх досліджень демонструють кореляцію між НАЖХП і потовщенням інтими каротидних артерій [16, 29, 31, 44, 54] як раннього прояву субклінічного атеросклерозу.

У 2016 році в Туреччині Ozturk H. із співавторами дослідили вплив НАЖХП у 224 пацієнтів із інфарктом міокарду та її зв'язок з потовщенням інтими сонної артерії. Виявилось, що пацієнти з важкою ІХС, частіше мали НАЖХП, крім того, гепатостеатоз корелював із нестабільністю коронарних бляшок та високим жировим об'ємом [39].

Мета аналіз, що включив дослідження випадок-контроль і перехресні дослідження (3497 пацієнтів) показав, що у пацієнтів із НАЖХП розвивається потовщення інтими сонних артерій в середньому на 13 % [2], а мета-регресійний аналіз продемонстрував кореляцію потовщення інтими сонних артерій із підвищенням трансаміназ сироватки крові у пацієнтів із НАЖХП.

Дослідження ROMICAT II у 2015 році показало, що у пацієнтів із НАЖХП бляшка високого ризику зустрічалась частіше, ніж у пацієнтів які не мали НАЖХП (59,3 % проти 19,0 %, $p < 0,001$) [44].

В. Baharvand-Ahmadi та співавт., досліджуючи 170 пацієнтів із ІХС, виявили, що 47% з них мали НАЖХП [4].

Крім того, існує кореляція між важкістю морфологічних змін при НАЖХП та ступенем гіпертрофії судинної стінки сонних артерій незалежно від класичних факторів ризику [27].

Ключові патогенетичні ланки коморбіності ССЗ та патології печінки:

- Атерогенна дисліпідемія
- Хронічне системне запалення
- Гемодинамічні механізми серцевої недостатності

Атерогенна дисліпідемія.

Найчастішим варіантом атерогенної дисліпідемії є «ліпідна тріада»: гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і підвищення фракції ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). При цьому кожна складова цієї тріади – незалежний фактор ризику ІХС [9].

Показано, що при підвищенні рівня загального холестерину (ХС) більше 8,5 ммоль/л у 4 рази зростає ризик фатальних кардіоваскулярних захворювань, а при поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) – в 9 разів, в разі наявності трьох факторів ризику: гіперхолестеринемії, куріння і АГ – в 16 разів [14].

В оцінці атерогенезу особливої уваги заслуговують ліпопротеїди низької та високої щільності.

Підвищення концентрації ХС ЛПНЩ у крові, що викликане їх надлишковим синтезом чи зниженим катаболізмом, пов'язане з атеросклерозом, в тому числі через здатність затримуватись в інтими артерій. Ця особливість характерна в першу чергу для окиснених ЛПНЩ, які формуються в процесі їх проникнення через ендотелій. Внаслідок ПОЛ порушується взаємодія ЛПНЩ із рецепторами печінки, як наслідок вони стають активними хемоатрактантами для моноцитів. Активовані моноцити проникають в субендотеліальний простір судин, перетворюючись в макрофаги, які фагоцитують модифіковані ЛПНЩ та трансформуються у піністі клітини. Активовані моноцити і піністі клітини вивільняють біологічно активні речовини: фактори росту, прозапальні цитокіни, молекули адгезії. Внаслідок чого, значно підвищується проникність ендотелію і підсилюється ріст атеросклеротичної бляшки, що в результаті приводить до звуження просвіту судини і розриву покривки бляшки з утворенням внутрішньосудинного тромбу [3, 35].



ЛПВЩ відомі як єдиний клас антиатерогенних ліпопротеїдів. Синтез ЛПВЩ відбувається переважно в печінці. Ліпопротеїди цього класу виконують важливу функцію – евакуюють надлишки холестерину із судинної стінки та тканин: ЛПВЩ транспортують 20–30 % ХС. Припускають, що ЛПВЩ сприяють зниженню швидкості окиснення ЛПНЩ і зменшенню проявів ендотеліальної дисфункції. Встановлена зворотна залежність між рівнем ХС ЛПВЩ в плазмі і ризиком розвитку атеросклерозу: чим нижчий вміст ЛПВЩ, тим вище ймовірність розвитку атеросклерозу [1, 56].

Ще однією важливою функцією печінки в аспекті регуляції ліпідного обміну є зв'язування потенційно токсичних вільних жирних кислот (ВЖК) [20].

В умовах інсулінорезистентності та гіперінсулінемії в печінці посилюється синтез тригліцеридів, зростає секреція ЛПДНЩ і апо-В, знижується активність ліпопротеїдліпази, що призводить до уповільнення катаболізму ЛПДНЩ і ліпідів, які надходять з кишечника в складі хіломікронів та їх залишків; підвищується активність печінкової ліпази і прискорюється гідроліз збагачених тригліцеридами ЛПВЩ і ЛПНЩ; утворюються модифіковані ЛПНЩ і знижується рівень ХС ЛПВЩ.

Порушення ліпідного обміну, з іншого боку, сприяють розвитку патології гепато-біліарної системи:

- 1) Підвищення насичення жовчі ліпідами, зниження холато-холестеролового коефіцієнта, схильність до конкрементоутворення;
- 2) Підвищення надходження ліпідів у стінку жовчного міхура (ЖМ) із формуванням його холестерозу;
- 3) Зниження скоротливої здатності ЖМ (формування гіпокінетичної дискінезії ЖМ);
- 4) Розвиток асептичного запалення [23].

Всі ці порушення призводять до розвитку атерогенної дисліпідемії, яка характеризується: гіпертригліцеридемією, підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ, зниженням концентрації ХС ЛПВЩ, підвищенням рівня апо-В, збільшенням вмісту атерогенних малих щільних частинок ЛПНЩ, а також високим рівнем ВЖК в плазмі і вираженим підвищенням рівня ліпопротеїдів, багатих тригліцеридами, в постпрандіальний період.

Системне запалення.

Взаємозв'язок запалення і атеросклерозу є темою наукової дискусії впродовж більше 150 років. У 1825 році зв'язок атеросклерозу і запалення зазначив Rayer, кілька десятиліть пізніше Virchow поклав цей принцип в основу теорії атеросклерозу. Більш ніж через 100 років Ross вказав, що виникнення місцевого запалення у відповідь на різноманітні метаболічні, механічні, хімічні або вірусні ушкодження може служити причиною атеросклерозу. Ця гіпотеза «реакції на пошкодження» полягає в тому, що порушення цілісності ендотелію призводить до секреції факторів росту, міграції моноцитів і врешті-решт до утворення жирових прожилок і атеросклеротичних бляшок [5, 8, 64].

Дані численних досліджень свідчать на користь безпосередньої участі локального і системного запалення в ініціації і прогресуванні атеросклерозу і його ускладнень [6, 22, 55].

Етіологією ХСЗ є перекисне окиснення високоатерогенних ліпідів, що призводить як до ендотеліальної дисфункції, шляхом зниження синтезу оксиду азоту і гіперпродукції вазоконстрикторів і проагрегантів, так і до некрозу гепатоцитів [18, 19, 43].

Системне запалення при атеросклерозі закономірно відзначається у пацієнтів ще навіть без клінічних проявів ІХС і корелює з найважливішими факторами ризику атеросклерозу – курінням, артеріальною гіпертензією, віком [36, 39, 40, 57]. Наявність запального компонента має важливе значення в процесі переходу стабільної атеросклеротичної бляшки в нестабільний стан, що характеризується її розривом і утворенням тромбу.

Підвищене утворення характерних для гострої фази білків і цитокінів із місцевим накопиченням клітин запалення у пацієнтів із гострим коронарним синдромом, нестабільною стенокардією [15, 20, 34].

Виявлено, що у пацієнтів із стабільною стенокардією напруги по мірі збільшення кількості враження коронарних артерій відмічається достовірний ріст маркерів системного запалення: СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-а, рівень розчинних молекул адгезії sICAM-1) та зниження рівнів проти-запальних цитокінів: ІЛ-4 та ІЛ-10, що свідчить про присутність системного запалення у хворих без дестабілізації атеросклеротичного процесу [12, 51].



Ендотеліальна дисфункція (ЕД):

ЕД є ключовою патогенетичною ланкою та раннім маркером субклінічного атеросклерозу. Завдяки потужній секреції вазоактивних речовин, які умовно можна розділити на вазодилататори і антиагреганти (NO, брадикінін, простагліцилін, простагландин Е2, ендотеліальний фактор гіперполяризації), вазоконстриктори і проагреганти (ендотелін-1, ангіотензин II, серотонін, простагландин F2 α , лейкотрієни С4, Д4, тромбоксан А2), гепарин, активатори плазміногену, фактори росту, ендотелій регулює місцеві процеси гемостазу, проліферації, міграції клітин крові в судинну стінку та судинний тонус [11, 14, 31].

Підвищення рівня холестерину і ліпопротеїдів низької щільності призводить до порушення синтезу NO і пригнічення NO-синтази, що є ключовим моментом в патогенезі атеросклерозу. Дисфункція ендотелію, яка при цьому розвивається, сприяє вазоконстрикції, вивільненню вазоактивних медіаторів, сприяє адгезії лейкоцитів, стимулює ремоделювання судинної стінки та експресію прозапальних генів, адгезію і агрегацію тромбоцитів, а також міграцію та проліферацію гладко-м'язових клітин [18, 19].

NO синтезується під впливом фермента NO-синтази (NOS) при метаболізмі L-аргініну до L-цитруліну і впливає не лише на гладенькі м'язи судин, але й на тонус сфінктера Оді, зокрема на його релаксацію за гуанілатциклазним механізмом [2], кінетику жовчного міхура, його скоротливу здатність.

В патогенезі ЕД важливу роль грає інсуліно-резистентність (ІР), яка супроводжує НАЖХП. Інсулін має здатність активувати NOS, тому при розвитку ІР виникає порушення синтезу NO. Крім того, є дані про зв'язок ЕД, зі зниженою продукцією оксиду азоту та прогресуванням цирозу печінки, внаслідок резистентності судинної стінки, що призводить до портальної гіпертензії, а також до розвитку фіброзу через активацію зірчастих клітин печінки [53].

В дослідженні М. Persico вивчалась функція NOS та її зв'язок із НАЖХП у 54 пацієнтів із гістологічно верифікованим стеатозом печінки. Всім пацієнтам було виміряно судинну реактивність, індуковану тромбоцитами. Для оцінки функції NOS в тромбоцитах та зразках печінки був проведений імуноблотинг для тромбоцитарної фосфорильованої eNOS та імуногістохімія для p-eNOS печінки. Додатково було проведено тест реактивної гіперемії на плечовій артерії. В ході досліджено виявлено, що у пацієнтів із

НАЖХП відмічається знижена судинна реактивність, індукована тромбоцитами ($p < 0,001$) в асоціації з порушенням p-eNOS як у тромбоцитах, так і в печінці ($p < 0,001$) [42].

Доведено пряму залежність між тяжкістю НАЖХП, порушенням функції ендотелію і серцево-судинним ризиком. Так як оксид азоту не можливо безпосередньо виміряти, тому про його рівень може свідчити опосередковано по вмісту асиметричного диметиларгініну, який є інгібітором NO-синтази [33].

Т. Doggu, у 2012 році наглядно продемонстрував кореляцію дисфункції ендотелію із НАЖХП [13].

За даними коронарографії тяжкість ІХС корелювала з проявами НАЖХП, але не з традиційними факторами ризику [7].

Гемодинамічні механізми СН:

Морфологічні зміни в печінці при загальних порушеннях кровообігу гострого і хронічного характеру умовно підрозділяють на 4 групи:

- 1) обумовлена утрудненим відтоком крові (правошлуночкова недостатність);
- 2) викликана зменшеним притоком крові (лівошлуночкова недостатність);
- 3) пов'язана із первинними внутрішньодольковими порушеннями кровообігу (внутрішньопечінковий блок, хвороба Бадда-Кіарі та ін.);
- 4) обумовлена бівентрикулярною недостатністю [4].

Як відомо, одним із провідних ланок патогенезу ушкодження печінки при ІХС є гіпоксія. Потреба печінки в кисні співставна з потребою мозку і серця, тому гіпоксія істотно впливає на її функції [26]. Додатковий пошкоджуючий ефект надає недостатня кількість субстратів і метаболічні порушення. При цьому спостерігається припинення окисного фосфорильовання в мітохондріях, порушення функції мембран і синтезу білка, іонного балансу гепатоцитів і надмірне утворення вільних радикалів.

При порушеннях кровообігу в печінці розвивається гепатоцелюлярна енергетична недостатність, яка морфологічно проявляється у вигляді дистрофії різного ступеня вираженості.

На більш пізніх стадіях розладів кровообігу відбувається збільшення дистрофічних змін аж до вогнищевих некрозів з подальшим розвитком склерозу центральних і збірних вен, портальних трактів, що називають "застійним фіброзом печінки" [50].



З іншого боку, в літературі зустрічаються дані про вплив стеатозу печінки на розвиток ранньої серцевої недостатності [25, 47, 52]. Вчені із штату Массачусетс у 2017 році провели дослідження, в якому дослідили 65 пацієнтів із підтвердженим неалкогольним статогепатитом без серцевої недостатності, яким було проведено ехокардіографія. В ході дослідження було

виявлено, що у пацієнтів із НАЖХП був збільшений розмір лівого передсердя (28,6 мл/м² проти 24,8 мл/м², $p < 0,0001$) та маса лівого шлуночка (82,6 г/м² проти 78,6 г/м², $p < 0,0001$), крім того, у цих пацієнтів НАЖХП асоціювалась із діастолічною дисфункцією (індекс E:A, $r = -0,31$; $p = 0,037$) [59].

Висновки

Проблема коморбідності ІХС із хронічною патологією печінки викликає значний інтерес. У цьому випадку можливі запуск патогенетичних механізмів, виникнення та прогресування кожної патології, їх взаємний обтяжуючий вплив на клінічну динаміку один одного.

Ключовими ланками патогенезу цих захворювань є атерогенна дисліпідемія, хронічне сис-

темне запалення, ендотеліальна дисфункція та гемодинамічні порушення.

Отримані дані з огляду літератури по проблематиці коморбідності ІХС та хронічних дегенеративних захворювань печінки вказують на важливість оцінки гепато-кардіальних ризиків у таких хворих та оптимізацію фармакотерапії, що покращить перебіг та прогноз двох коморбідних станів.

References (список літератури)

1. Akın L. Fatty liver is a good indicator of subclinical atherosclerosis risk in obese children and adolescents regardless of liver enzyme elevation. *Acta Paediatr.* 2013;102:107–113.
2. Ampuero J, Gallego-Durán R, Romero-Gómez M. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: meta-analysis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2015;107(1):10–6.
3. Antopol'skaya YeV, Shveynov IA. [Morphological changes in the liver and organs of immunogenesis in cardiovascular diseases]. *Kursk Scient. and Pract. Bulletin "The Man and His Health"*. 2006;4:25–28.
4. Baharvand-Ahmadi B, Sharifi K, Namdari M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease on patients with coronary artery disease. *ARYA Atheroscler.* 2016;12(4):201–205.
5. Bailey KA, Haj FG, Simon SI, Passerini AG. Atherosusceptible Shear Stress Activates Endoplasmic Reticulum Stress to Promote Endothelial Inflammation. *Sci Rep.* 2017 Aug 15;7(1):8196. doi: 10.1038/s41598-017-08417-9.
6. Baumgartner R, Forteza MJ, Ketelhuth DFJ. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *Cytokine.* 2017 Sep 9. pii: S1043-4666(17)30259-4. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.004.
7. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(6):631–42.
8. Bories GFP, Leitinger N. Macrophage metabolism in atherosclerosis. *FEBS Lett.* 2017 Aug 10. doi: 10.1002/1873-3468.12786.
9. Bueverova EL, Drapkina OM, Ivashkin VT. [Atherogenic dyslipidemia and liver]. *Ros. med. News.* 2008;13(1):17–23.
10. Bugianesi E, Gastaldelli A. Hepatic and cardiac steatosis: Are they coupled? *Heart Fail. Clin.* 2012;8:663–670.
11. Colak Y, Senated E, Yesil A, et al. Assesment of endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrine.* 2013;43(1):100 – 107.
12. Damnjanović G, Jelić M, Dindić B, Ilić S. [Serum concentration of soluble adhesive molecules in patients with different forms of coronary artery disease]. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(4):265-70.
13. Dogru T, Genc H, Tapan S, et al. Elevated asymmetric dimethylarginine in plasma: An early marker for endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2012;96(1):47–52.
14. Drapkina OM, Korneeva ON [Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovas-



- cular risk: the influence of the female]. *Pharmateka*. 2010;15:28–33.
15. Dullaart RP, de Vries R, Sluiter WJ, et al. High plasma C-reactive protein (CRP) is related to low paraoxonase-I (PON-I) activity independently of high leptin and low adiponectin in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):221–6.
 16. Fadeyenko GD, Solomentseva GD, Fadeenko TA, Dovganiuk IE. [Early signs of atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Modern Gastroenterol*. 2014;4(78):32–37.
 17. Feitosa MF, Reiner AP, Wojczynski MK, Graff M, North KE, Carr JJ, Borecki IB. Sex-influenced association of nonalcoholic fatty liver disease with coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2013;227:420–424.
 18. Ferderbar S, Pereira EC, Apolinário E, et al. Cholesterol oxides as biomarkers of oxidative stress in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(1):35–42.
 19. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013;11:117. doi: 10.1186/1741-7015-11-117.
 20. Hadj Ahmed S, Kaoubaa N, Kharroubi W, Zarrouk A, Najjar MF, Batbout F, Gamra H, Lizard G, Hammami M. Association of plasma fatty acid alteration with the severity of coronary artery disease lesions in Tunisian patients. *Lipids Health Dis*. 2017 Aug 14;16(1):154. doi: 10.1186/s12944-017-0538-y.
 21. Hala el-Mesallamy H, Suwailem S, Hamdy N. Evaluation of C-reactive protein, endothelin-1, adhesion molecule(s), and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:73635.
 22. Handzyuk VA. [Analysis of the incidence of ischemic heart disease in Ukraine]. *Ukr. J. of Cardiol*. 2014;3:45–52.
 23. Hansson GK. Inflammation and Atherosclerosis - The End of a Controversy. *Circulation*. 2017 Sep 15. pii: CIRCULATIONAHA.117.030484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030484.
 24. Huhlina OS, Gorbatyuk IB, Bobyk NV, Syrota CA [Pathogenetic mechanisms and risk factors of interchange of chronic cholecystitis, gallbladder cholesterosis of obesity and coronary heart disease]. *Buk. Med. J*. 2015;5;2(52):267–271.
 25. Joseph P¹, Leong D², McKee M², Anand SS², Schwalm JD², Teo K², Mentz A², Yusuf S². Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res*. 2017 Sep 1;121(6):677–694. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.308903.
 26. Jung JY, Park SK, Ryoo JH, Oh CM, Kang JG, Lee JH, Choi JM. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on left ventricular diastolic function and geometry in the Korean general population. *Hepatol Res*. 2017 May;47(6):522–532. doi: 10.1111/hepr.12770.
 27. Kang HH, Kim IK, Lee HI, Joo H, Lim JU, Lee J, Lee SH, Moon HS. Chronic intermittent hypoxia induces liver fibrosis in mice with diet-induced obesity via TLR4/MyD88/MAPK/NF-κB signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Aug 19; 490(2):349–355.
 28. Kolesnikova EV. [Non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension: what have we achieved in understanding the problem]. *Ukr. med. J*. 2014;3:61–66.
 29. Kozakova M, Palombo C, Paterni M et al. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase and early carotid plaques. *Hepatology*. 2012;55(5):1406–1415.
 30. Kucukazman M, Ata N, Yavuz B, et al. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. of Gastr. and Hepat*. 2013;25:147–151.
 31. Kuriata AV, Grechanik MM. [Functional state of vascular endothelium in patients with coronary heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease depending on body weight and the effect of statin therapy]. *Zaporozhye Med. J*. 2015;1(88):14–19.
 32. Li X, Xia M, Ma H, et al. Liver fat content is associated with increased carotid atherosclerosis in a Chinese middle-aged and elderly population: the Shanghai



- Changfeng study. *Atherosclerosis*. 2012;224:480–485.
33. Long MT, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. The Association between Non-Invasive Hepatic Fibrosis Markers and Cardiometabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *PLoS One*. 2016 Jun 24;11(6):e0157517. doi: 10.1371/journal.pone.0157517.
 34. Lyadoshchuk VA, Denisenko AD. [The content of asymmetric dimethylarginine in the blood plasma of patients with coronary heart disease]. *Med. acad. J.* 2011;11(1):30–33.
 35. Mackness B, Hine D, McElduff P, et al. High C-reactive protein and low paraoxonase1 in diabetes as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2006;186(2):396-401.
 36. Mak KH, Bhatt DL, Shao M et al. The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease. *Eur. Heart J.* 2009;30(7):857–865.
 37. Mangge H, Almer G, Truschnig-Wilders M, et al. Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk. *Curr Med Chem.* 2010;17(36):4511–20.
 38. Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, Dehestani B, Hemasi GR, Khonsari MR, Maadi M, Saeedian FS, Zamani F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017 Feb;41(1):31–38. doi: 10.1016/j.clinre.2016.07.005.
 39. Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, Atanasov AG. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2017 Aug 31;8:1058. doi: 10.3389/fimmu.2017.01058.
 40. Öztürk H, Gümrükçüoğlu HA, Yaman M. Hepatosteatoz and carotid intima-media thickness in patients with myocardial infarction. *J Med Ultrason.* 2016;43(1):77–82. doi: 10.1007/s10396-015-0649-x.
 41. Pejkov H, Kedev S, Panov S, Srbinovska-Kostovska E, Lang I. Atherosclerosis of coronary blood vessels - local or systemic inflammation? *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2013;34(3):5–11.
 42. Perera N, Indrakumar J, Abeysinghe W. Non-alcoholic fatty liver disease increases the mortality from acute coronary syndrome: an observational study from Sri Lanka. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:37.
 43. [42] Persico M, Masarone M, Damato A, Ambrosio M, Federico A, Rosato V, Bucci T, Carrizzo A, Vecchione C. Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):35. doi: 10.1186/s12876-017-0592-y.
 44. Pilely K, Fumagalli S, Rosbjerg A, Genster N, Skjoedt MO, Perego C, Ferrante AMR, De Simoni MG, Garred P. C-Reactive Protein Binds to Cholesterol Crystals and Co-Localizes with the Terminal Complement Complex in Human Atherosclerotic Plaques. *Front Immunol.* 2017 Aug 29;8:1040. doi: 10.3389/fimmu.2017.01040.
 45. Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology.* 2015;274(3):693–701. doi: 10.1148/radiol.14140933.
 46. Rafiq N1, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, Younossi ZM. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Feb;7(2):234–8. doi: 10.1016/j.cgh.2008.11.005
 47. Sakhanda I, Nehoda T, Syatynya M. [Risk factors, the structure and dynamics of development of cardiovascular morbidity in Ukraine]. *Drugs of Ukraine.* 2015;4(25):116–118.
 48. Santoro N, Caprio S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Adolescents: A Looming Marker of Cardiac Dysfunction. *Hepatology.* 2014;59(2):372–374. doi: 10.1002/hep.26663.
 49. Shipulin VP. [Nonalcoholic steatohepatitis]. *Ukr. Med. J.* 2007;9:27–32.
 50. Siedlecka J, Gadzicka E, Szyjowska A, Siedlecki P, Szymczak W, Makowicz



- Dąbrowska T, Bortkiewicz A. [Prevention of cardiovascular diseases - Prophylactic program in a selected enterprise]. *Med Pr.* 2017 Sep 18. pii: 70529. doi: 10.13075/mp.5893.00548.
51. Simon TG, Bamira DG, Chung RT, Weiner RB, Corey KE. Nonalcoholic Steatohepatitis is Associated with Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(8):1313-1316. doi: 10.1002/oby.21879.
52. Stanek A, Cholewka A, Wielkoszyński T, Romuk E, Sieroń K, Sieroń A. Increased Levels of Oxidative Stress Markers, Soluble CD40 Ligand, and Carotid Intima-Media Thickness Reflect Acceleration of Atherosclerosis in Male Patients with Ankylosing Spondylitis in Active Phase and without the Classical Cardiovascular Risk Factors. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9712536. doi: 10.1155/2017/9712536.
53. Suzuki T, Katz R, Jenny NS, et al. Metabolic syndrome, inflammation, and incident heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Circ Heart Fail.* 2008;1(4):242–8.
54. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(1):61–74.
55. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1325–1330.
56. Teague HL, Ahlman MA, Alavi A, Wagner DD, Lichtman AH, Nahrendorf M, Swirski FK, Nestle F, Gelfand JM, Kaplan MJ, Grinspoon S, Ridker PM, Newby DE, Tawakol A, Fayad ZA, Mehta NN. Unraveling Vascular Inflammation: From Immunology to Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Sep 12;70(11):1403–1412. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.750.
57. Thakur ML, Sharma S, Kumar A et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. *Atherosclerosis.* 2012;223:507–511.
58. Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Assessing inflammatory status in cardiovascular disease. *Heart.* 2007;93(8):1001–7.
59. Tu WJ, Liu Q, Cao JL, Zhao SJ, Zeng XW, Deng AJ. γ -Glutamyl Transferase as a Risk Factor for All-Cause or Cardiovascular Disease Mortality Among 5912 Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017 Sep 13. pii: STROKEAHA.117.017776. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017776.
60. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology.* 2015;62(3):773–783.
61. Velichko VI, Kolotvina LI, Guriev AM. [Obesity and nonalcoholic fatty liver disease with cardiovascular risk positions in the practice of family doctor]. *Health Transport of Ukraine.* 2014;1:79–82.
62. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *American Journal of Epidemiology.* 1995;142(7):699–708.
63. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European Heart Network*, Brussels.
64. Zvyagintseva TD, Chernobay AI. [Chronic diffuse liver diseases of a combined etiology: approaches to treatment from the perspective of evidence-based medicine]. *Health of Ukraine.* 2011;11-12:50-51.
65. Titov VN. [The generality of atherosclerosis and inflammation: the specificity of atherosclerosis as an inflammatory process (hypothesis)]. *Biochemistry.* 2000;4:3–10.

(received 09.08.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 09.08.2017, опубліковано 29.09.2017)

