

# Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и фиброз: гепатокардиальные связи

О.М. ДРАПКИНА, профессор

/Московский государственный  
медицинский университет имени  
И.М. Сеченова, Россия/

## Резюме

### Ренін-ангіотензин-альдостеронова система і фіброз: гепатокардіальні зв'язки

О.М. Драпкина

У статті висвітлюється роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) організму, значення її активності у розвитку процесів фіброзу, зокрема міокардіального. Оскільки РААС бере участь у процесах фіброзу, найбільшу увагу дослідники приділяють препаратам, що не тільки знижують артеріальний тиск, але також дозволяють досягти регресу міокардіального фіброзу. Тому однією із задач дослідників було порівняння здатності різних антигіпертензивних препаратів зменшувати міокардіальний фіброз.

Ураження печінки є важливою патофізіологічною ланкою в розвитку і прогресуванні багатьох захворювань серцево-судинної системи і являє собою не тільки загальнотерапевтичну, але й кардіологічну проблему. Дані багатьох досліджень свідчать про те, що серцево-судинні захворювання і неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) значно поширені у загальній популяції, пов'язані загальними патогенетичними механізмами, тому їх поєднання є типовим при ожирінні та метаболічному синдромі. НАЖХП можна розглядати як одну з причин розвитку серцево-судинних захворювань, в тому числі артеріальної гіпертензії (АГ). Крім того, результати досліджень на тваринах показали, що інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензинових рецепторів (АРА) внаслідок пригнічення функції РААС виявляють антифібротичну дію.

У статті наведено результати дослідження з вивчення клінічних особливостей перебігу АГ у хворих з НАЖХП, зокрема неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). Крім того, проведено порівняння дії різних антигіпертензивних препаратів щодо зменшення міокардіального фіброзу. За результатами дослідження виявлено, що у хворих на АГ, поєднаної з НАСГ, лізиноприл (препарат Диротон) був більш ефективним і при цьому мав менш виражений вплив на функцію печінки. Таким чином, у якості антигіпертензивної терапії виправдано вибір інгібіторів АПФ, насамперед лізиноприлу (препарат Диротон), або комбінації лізиноприлу та гідрохлоротиазиду (препарат Ко-Диротон®), а також блокаторів кальцевих каналів.

**Ключові слова:** ренін-ангіотензин-альдостеронова система, міокардіальний фіброз, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, Диротон, Ко-Диротон

## Summary

### Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Fibrosis: Hepato-Cardiac Relation

O.M. Drapkina

The article elucidates the role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), the significance of its activation in development of fibrosis, specifically myocardial fibrosis. As the RAAS is involved in fibrosis processes, researchers are keen to find efficient medication with both hypotensive and anti-fibrosis action. So, the researchers' purpose was to compare the efficacy of various anti-hypertensive drugs in reduction of myocardial fibrosis.

Liver damage, which is an important pathophysiological link in development and progression of various cardiovascular diseases, presents the challenge for general practice, as well as for cardiology. The data of many studies suggest that cardiovascular diseases and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), both widespread in general population, have common pathogenetic mechanisms, so their comorbidity is typical for such conditions as obesity and metabolic syndrome. Moreover, NAFLD might be considered as one of the causes of cardiovascular diseases, including arterial hypertension (AH). As the studies on animal models showed, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) inhibited RAAS function, thus revealing their antifibrotic properties.

The article presents results of clinical study on arterial hypertension combined with NAFLD, specifically nonalcoholic steatohepatitis (NASH). The authors compared the efficacy of several anti-hypertensive drugs on reduction of myocardial fibrosis. The results showed that lisinopril (Diroton®) had higher efficacy and less apparent effect on liver function in patients with AH and NASH, compared to other drugs. Thus, the most reasonable therapy choice for such patients should be ACE inhibitors, namely lisinopril (Diroton®), or fixed-dose combination of lisinopril and hydrochlorothiazide (Co-Diroton®), as well as calcium channel blockers (CCB).

**Key words:** of renin-angiotensin-aldosterone system, myocardial fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, angiotensin converting enzyme inhibitors, Diroton, Co-Diroton

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) служит ключевым регулятором сосудистого тонуса, гомеостаза натрия и воды, а также ответа организма на повреждение тканей. Основным действующим компонентом РААС считается ангиотензин-II (АТ-II), представляющий собой пептид, состоящий из 8 аминокислот. АТ-II синтезируются

из более длинного (10 аминокислот) и биологически неактивного предшественника АТ-I, преимущественно под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Действие АТ-II опосредуется, в основном, через рецепторы к АТ-II 1-го типа. Вместе с АПФ, АТ-II представляет собой «классическую» ось регуляции РААС.

Было показано, что широко используемые в настоящее время препараты, воздействующие на РААС посредством ингибирования АПФ или блокирования ангиотензиновых рецепторов (АРА), могут вмешиваться в процессы фиброза как в сердце, так и в печени, поскольку представления о РААС как об исключительно циркуляторной системе в последние годы несколько изменились. Доказано существование автономной внутриорганной или тканевой РААС в различных органах, в частности в сердце, почках, печени, поджелудочной железе. Секретируемые в этих органах фрагменты ангиотензина оказывают различные эффекты и участвуют в регуляции роста, пролиферации, апоптоза клеток, образования активных форм кислорода, воспаления и фиброгенеза.

В сердце при хронической перегрузке давлением происходит активация экспрессии генов проколлагена и синтеза коллагена, что приводит к избыточному накоплению коллагена, фиброзу и гипертрофии миокарда. При этом миокардиальный фиброз развивается под воздействием как гемодинамических, так и негемодинамических факторов. Активация РААС является одним из ключевых моментов развития миокардиального фиброза: именно АТ-II в наибольшей степени влияет на изменения фибробластов, происходящие при гипертрофии миокарда [1–4]. Действие АТ-II на миокард опосредуется двумя типами рецепторов: АТ-II 1-го типа и АТ-II 2-го типа. Стимуляция рецепторов АТ-II 1-го типа запускает процесс гипертрофии миокарда, накопления белков внеклеточного матрикса и фиброза; кроме этого, она может влиять на сократимость предсердий. Напротив, стимуляция рецепторов АТ-II 2-го типа ингибирует процесс пролиферации.

Помимо классического, в сердце существует и альтернативный путь синтеза АТ-II. При блокаде РААС и АПФ повышается активность химазы сериновой протеазы, одного из компонентов внутриклеточной РААС. В результате высвобождения химазы не только поддерживается уровень АТ-II, но также происходит образование ряда других субстратов эндотелина-1, а также про-ММП-9 и про-ММП-3, которые способствуют ремоделированию ткани и развитию воспаления.

При гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), возникающей на фоне системной гипертензии (АГ), фиброз миокарда служит фактором, определяющим дальнейшее течение заболевания.

Поскольку РААС участвует в процессах фиброза, наибольшее внимание привлекают препараты, не только снижающие артериальное давление, но также позволяющие добиться регресса миокардиального фиброза. Таким образом, одной из задач, которую в настоящее время пытаются решить исследователи, является сравнение способности различных антигипертензивных препаратов уменьшать миокардиальный фиброз.

Клинические исследования пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ показали достоверное снижение содержания коллагена в миокарде при терапии лозартаном (по сравнению с пациентами, получавшими терапию атенололом) [5]. В другом исследовании сравнивали действие лизиноприла и гидрохлоротиазида. Были получены данные о способности лизиноприла уменьшать миокардиальный фиброз за счет ингибирования РААС независимо от регресса гипертрофии ЛЖ и улучшать его диастолическую функцию.

Активация РААС, происходящая в рамках сердечно-сосудистого континуума, а также существование внутриорганной

тканевой системы влечет за собой не только исключительно кардиологические осложнения и изменения, но также оказывает воздействие на другие органы. Поражение печени является важным патофизиологическим звеном в развитии и прогрессировании многих заболеваний сердечно-сосудистой системы и представляет собой не только общетерапевтическую, но и кардиологическую проблему.

В последнее время все большее внимание уделяется неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома. Жировая дистрофия печени – первый шаг на пути фиброза, а затем, возможно, и цирроза печени. Иницируют фиброгенез звездчатые клетки печени [6].

При активации последних происходит их трансформация в миофибробласты – ключевое звено в патогенезе фиброза, клетки, опосредующие первичную выработку коллагена. Некоторое значение также могут играть клетки костного мозга, что важно учитывать при проведении лечения цирроза печени путем введения клеток костного мозга в связи с риском развития фиброза [7].

Факторами, осуществляющими регуляцию процессов фиброза в тканях, служат различные цитокины (IL-12, IL-21, TGF- $\beta$ ), хемокины (MCP-1, MIP- $\beta$ ), ангиогенные факторы (VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста), факторы роста (PDGF – тромбоцитарный фактор роста), рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPARs), белки острой фазы, каспазы, а также компоненты РААС (АТ-II). Воздействие на эти отдельные активаторы фиброгенеза в печени лежит в основе возможной терапии антифибротическими препаратами [8].

Под воздействием АТ-II происходит активация звездчатых клеток, сокращение миофибробластов, их пролиферация и высвобождение провоспалительных цитокинов, а также накопление внеклеточного матрикса. В печени экспрессируются оба типа рецепторов к АТ-II – рецепторы АТ 1-го и 2-го типов, однако рецепторы АТ 1-го типа преобладают, и считается, что именно они играют решающую роль в фиброгенезе при воздействии АТ-II. В исследовании на мышцах с делецией генов было показано, что у мышей с недостаточностью АТ-рецепторов типа 1А менее выражена инфильтрация клетками воспаления и степень прогрессирования фиброза печени [9], тогда как у мышей с недостаточностью рецепторов АТ 2-го типа наблюдается развитие значительно более выраженного фиброза [10].

Неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) можно назвать дополнительным критерием метаболического синдрома [15]. По данным Bellentani и соавторов, НАЖБП обнаруживается при проведении УЗИ печени у 20–30% всех пациентов [11–13]. По результатам обследования с использованием более чувствительного метода магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) распространенность НАЖБП достигает 34%, причем у 79% лиц с обнаруженным указанным методом заболеванием отмечаются нормальные уровни аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансаминаз [14]. В России было проведено большое эпидемиологическое исследование по выявлению распространенности НАЖБП в российской популяции. Исследование проводилось под руководством академика РАМН В.Т. Ивашкина. Научным куратором выступала профессор О.М. Драпкина. В исследование было включено более 30 тысяч пациентов, обра-

тившихся за помощью к врачам поликлиник [16]. Оказалось, что у 27% пациентов выявлялась НАЖБП по данным УЗИ органов брюшной полости и уровню трансаминаз [15–17]. Таким образом, можно предположить, что и в российской популяции каждый третий житель имеет признаки НАЖБП. При этом более 80% пациентов страдают АГ, около половины имеют дислипидемию и в среднем у 20% имеются нарушения метаболизма глюкозы.

Считается, что НАЖБП – это проблема гастроэнтерологии. И действительно, жировая дистрофия исподволь переходит в неалкогольный стеатогепатит, который, в свою очередь, сменяется фиброзом, затем циррозом печени и, наконец, гепатоцеллюлярной карциномой. Однако оказалось, что у пациентов с НАЖБП мало шансов дожить до «своей гепатоцеллюлярной карциномы». Умирают эти пациенты от инсульта, инфаркта или жизнеугрожающих нарушений ритма. Таким образом, жировую дистрофию можно рассматривать как независимый предиктор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [13].

НАЖБП сопутствует не только абдоминальное ожирение, но и утолщение слоя эпикардальной жировой ткани. По данным Perseghin и соавторов, толщина этого слоя более 1 мм ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и ростом риска сердечно-сосудистых катастроф [13].

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является хроническим системным воспалительным процессом, способным обуславливать и усугублять такие патологические процессы, лежащие в основе ССЗ, как дисфункция эндотелия, атерогенез и тромбообразование.

Диагноз НАЖБП во многих случаях затруднителен в связи с отсутствием у пациентов жалоб и скудностью клинической симптоматики. Нередко симптомов вообще не наблюдается или они скрыты сопутствующей патологией. Поэтому заболевание, как правило, диагностируется случайно, при проведении УЗИ органов брюшной полости или биохимического анализа крови. У пациентов с ожирением, сахарным диабетом и метаболическим синдромом следует активно выявлять неспецифические симптомы НАЖБП, такие как ощущение тяжести и боли слабой интенсивности в правом подреберье, диспептические явления, слабость, быстрая утомляемость. Обнаруженное при перкуссии и пальпации увеличение печени также должно насторожить врача. В далеко зашедших стадиях заболевания могут присоединяться симптомы холестаза и печеночной недостаточности: кожный зуд, иктеричность уздечки языка и склер, кожного покрова.

Некоторые трудности могут возникнуть и при проведении лабораторно-инструментального обследования пациентов с НАЖБП. В первую очередь, это связано с неоднозначностью оценки уровня печеночных ферментов в сыворотке крови, в особенности АлАТ и АсАТ как основных маркеров воспалительной реакции, подтверждающих наличие у пациента НАСГ. Повышение активности АлАТ и АсАТ не всегда отражает истинный масштаб поражения печеночной паренхимы [14], в частности, нередки случаи, когда НАСГ вообще протекает без повышения уровня печеночных трансаминаз. Поэтому некоторыми авторами поднимается вопрос о пересмотре верхнего значения их нормы и снижении ее до 30 МЕ/мл для мужчин и 19 МЕ/мл для женщин [17].

При трактовке значения уровня  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы следует учитывать, что это неспецифический маркер, повышающийся при заболеваниях сердца, поражениях печени и, кроме того, мощный независимый предиктор смерти от сердечно-сосудистых осложнений [18].

При проведении УЗИ характерными для стеатоза печени считаются следующие признаки: увеличение «яркости» паренхимы (эхогенность паренхимы печени превышает эхогенность почек), которая носит диффузный характер, нечеткость сосудистого рисунка. Как правило, специалисты по УЗИ определяют степень эхогенности паренхимы печени визуально, «на глаз», однако этот способ имеет ряд недостатков: во-первых, правильная визуальная оценка эхогенности паренхимы возможна только при наличии опыта проведения УЗИ; во-вторых, при содержании жира менее 30%, что имеет место при умеренном стеатозе и фиброзе, диагностическая ценность метода заметно снижается [19]; в-третьих, визуальный метод не может быть использован для оценки состояния печени в динамике. В этой связи все большее распространение получает метод количественной оценки глубины затухания «столба» эхо-сигнала, измеренного в режимах с усилением и без усиления. Немаловажно, что этот метод позволяет динамически оценивать изменения печеночной паренхимы.

При оценке прогрессирующих форм НАЖБП, таких как фиброз и цирроз, в настоящее время большие надежды возлагаются на метод эластометрии. Он позволяет оценить наличие фиброза печени неинвазивным способом, генерируя вибрационные импульсы и осуществляя компьютерный анализ их отраженных волн, что дает возможность судить об изменении эластических свойств печени и прогрессировании фиброза.

Совершенствование знаний и понимания клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе фиброгенеза печени, на протяжении последних лет способствовало появлению ряда препаратов, которые, как предполагается, способны замедлять прогрессирование фиброза и развитие осложнений различных хронических заболеваний печени [20].

Роль РААС в развитии фиброза печени была подтверждена в результате исследований на животных, в ходе которых изучалось воздействие ингибиторов АПФ и АРА на фиброз и было продемонстрировано их антифибротическое действие.

Учитывая общность патогенетических механизмов, приводящих к развитию фиброза сердца и печени у тучного пациента с АГ, можно предположить, что хорошо изученный класс препаратов ингибиторов АПФ будет полезен не только для сердца, но и для печени [21].

Ингибиторов АПФ много. Они различаются по гидро- и липофильности, продолжительности действия, фармакокинетике. У тучного больного АГ с жировой дистрофией печени наиболее предпочтительным оказывается лизиноприл. Во-первых, он является активным препаратом, а не пролекарством, следовательно, не требуется его трансформация в печени. Во-вторых, лизиноприл – гидрофильный ингибитор АПФ. Это приводит к тому, что препарат не накапливается в жировой ткани и не утрачивает своей эффективности у пациента с избыточной массой тела. И, наконец, надежный контроль гемодинамики обеспечивается однократным приемом, поскольку период полувыведения у лизи-

ноприла большой. Из этого следует, что комплаиенс пациента, принимающего лизиноприл, будет высоким.

В клинической практике хорошо зарекомендовал себя препарат Диротон (лизиноприл компании Рихтер Гедон, Венгрия). Во многих клинических ситуациях он служит надежным помощником в комплексной терапии пациентов с АГ, избыточной массой тела и НАЖБП. Следует учитывать, что в патогенезе АГ у больного с избыточной массой тела нельзя недооценивать вклад объем-зависимого компонента. Таким пациентам часто необходимы диуретики. В этом случае на первый план выступает комбинация лизиноприла с гидрохлоротиазидом. Предпочтение отдается фиксированным комбинациям, какой является препарат Ко-Диротон®.

Особенности клинического течения АГ у больных с НАЖБП интересны. Для более детального изучения этого вопроса на кафедре пропедевтики внутренних болезней 1 МГМУ имени И.М. Сеченова было проведено исследование [22], задачами которого являлись:

- изучение клинических особенностей течения АГ у больных с НАСГ;
- оценка размеров камер сердца, степени гипертрофии стенок миокарда и основных показателей нарушения диастолической функции у больных АГ с НАСГ;
- разработка оптимального алгоритма лечения АГ у больных НАСГ.

## Материалы и методы исследования

В исследование было включено 60 пациентов с АГ в сочетании с НАСГ (группа I) и 44 больных АГ без указаний на НАЖБП (группа II).

У всех пациентов, включенных в исследование, определялись основные показатели диастолической и систолической функции ЛЖ с проведением доплеровского анализа, им также проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

В рамках исследования пациенты были рандомизированы в группы с различными режимами антигипертензивной терапии (основанные на ингибиторах АПФ или других антигипертензивных препаратах) для оценки их сравнительной эффективности и безопасности.

Группа больных АГ в сочетании с НАСГ была разделена на 3 подгруппы:

- применения лизиноприла (Диротон) в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами (подгруппа 1.1);
- применения каптоприла в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами (подгруппа 1.2);
- применения других антигипертензивных препаратов, кроме ингибиторов АПФ (подгруппа 1.3).

Пациенты из группы II получали аналогичные антигипертензивные препараты.

Больные, находившиеся на стационарном лечении, получали назначенные антигипертензивные средства в условиях отделения кардиологии как минимум в течение 2 недель, затем продолжали прием препаратов амбулаторно, как минимум до контрольного визита спустя 12 недель. Всем больным до начала лечения и через

12 недель после назначения антигипертензивной терапии в соответствии с протоколом исследования проводили СМАД и биохимическое исследование крови, включая определение липидного спектра.

## Результаты и их обсуждение

В ходе работы было показано, что для больных АГ в сочетании с НАСГ по сравнению с группой контроля более характерны такие клинически значимые показатели, как увеличение печени ( $p < 0,001$ ), одышка ( $p < 0,001$ ), тахикардия ( $p = 0,04$ ). При этом, как и ожидалось, у пациентов со стеатогепатитом, по сравнению с контрольной группой без болезни печени (БП), были значительно выше уровни АЛАТ ( $71 \pm 34$  против  $22 \pm 9$  МЕ/л;  $p < 0,001$ ), АсАТ ( $68 \pm 33$  против  $20 \pm 9$  МЕ/л;  $p < 0,001$ ).

Кроме того, в ходе работы было показано, что у пациентов с НАСГ отмечается более тяжелое течение АГ с более высокими показателями систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, чем у больных без БП ( $181 \pm 25$  против  $154 \pm 25$  и  $131 \pm 14,5$  против  $116 \pm 13$  мм рт.ст. соответственно;  $p < 0,001$ ).

У больных АГ в сочетании с НАСГ также отмечались более высокие значения показателей, отражающих ИР: уровень глюкозы крови ( $5,9 \pm 2,0$  против  $4,8 \pm 2,5$  ммоль/л), инсулина ( $25 \pm 13$  против  $17 \pm 10$  мкМЕ/мл) и С-пептида ( $1,97 \pm 5,7$  против  $1,48 \pm 4,8$  нмоль/мл), в отношении различий указанных параметров был достигнут уровень высокой статистической достоверности ( $p < 0,001$ ).

В группе больных со стеатогепатитом были обнаружены значимые корреляции между уровнем инсулина и С-пептида ( $p = 0,80$ ). Уровни С-пептида, инсулина и глюкозы тесно коррелировали с индексом массы тела ( $p = 0,71$ ,  $p = 0,65$  и  $p = 0,52$  соответственно) и отношением окружность талии/окружность бедер ( $p = 0,61$ ,  $p = 0,52$  и  $p = 0,70$  соответственно). Также были выявлены тесные положительные корреляционные связи между уровнем трансаминаз и показателями ИР: АсАТ и С-пептидом ( $p = 0,62$ ), АсАТ и инсулином ( $p = 0,39$ ), АЛАТ и С-пептидом ( $p = 0,30$ ), свидетельствующие, что ИР является одним из определяющих факторов развития стеатогепатита. Эти зависимости раскрывают значение ИР в развитии заболеваний печени, которая оказывается главным «органом-мишенью» при метаболическом синдроме, ассоциирующемся с развитием НАСГ.

Полученные результаты позволяют утверждать, что при АГ, сочетающейся со стеатогепатитом, чаще, чем при АГ без указаний на заболевания печени, отмечаются такие компоненты метаболического синдрома, как:

- гипертриглицеридемия;
- гипергликемия натощак;
- ИР/гиперинсулинемия.

Таким образом, ИР принадлежит одна из центральных ролей в прогрессировании сердечно-сосудистой и печеночной патологии у пациентов с АГ в сочетании с НАСГ. Наличие в данной выборке тесной корреляции между уровнем инсулина и С-пептида свидетельствует о развитии у пациентов со стеатогепатитом «истинной» ИР, при которой синтез и секреция инсулина в кровь не нарушаются, но чувствительность тканей к эффектам инсулина прогрессивно снижается. При конверсии этого состояния в мани-

фестный сахарный диабет 2-го типа наблюдается снижение концентрации и активности инсулина ввиду повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

По данным эхокардиографического исследования у пациентов со стеатогепатитом по сравнению с группой контроля достоверно чаще выявлялось сужение просвета аорты ( $2,44 \pm 0,55$  против  $3,25 \pm 0,41$  см), обусловленное атеросклерозом, и изменения митрального и аортального клапанов атеросклеротической этиологии. Также у пациентов с НАСГ были большими конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ ( $5,68 \pm 0,60$  против  $5,01 \pm 0,46$  и  $4,89 \pm 0,41$  против  $4,17 \pm 0,52$  см соответственно), а также размеры правого желудочка ( $2,06 \pm 0,40$  против  $1,87 \pm 0,19$  см), левого предсердия ( $3,73 \pm 0,37$  против  $3,09 \pm 0,46$  см) и толщина межжелудочковой перегородки ( $1,21 \pm 0,09$  против  $1,16 \pm 0,07$  см). Диастолическая дисфункция ЛЖ достоверно чаще выявлялась у пациентов с АГ и НАСГ, чем в группе контроля (15,67% против 2,27%). Для всех указанных различий между группами был отмечен уровень достоверности  $p < 0,05$ .

По данным СМАД для больных со стеатогепатитом был характерен прогностически более неблагоприятный характер суточной динамики АД, а именно:

- систоло-диастолический характер АГ днем;
- увеличение индекса времени повышенного САД и ДАД в дневное время суток;
- увеличение индекса времени повышенного САД в ночное время суток;
- повышение пульсового АД;
- нарушение суточного профиля АД с недостаточным его снижением («non-dippers») или даже относительным повышением в ночные часы («night-peakers»).

При сравнении трех различных режимов антигипертензивной терапии, базирующихся на лизиноприле (Диротон), каптоприле или других антигипертензивных препаратах, степень снижения АД по данным СМАД достоверно не различалась, однако в подгруппе лизиноприла (Диротон) отмечалось значимое достоверное снижение уровня печеночных трансаминаз и общего билирубина. При этом в группе контроля статистически значимого изменения уровня трансаминаз и билирубина выявлено не было.

Таким образом, у больных АГ в сочетании с НАСГ лизиноприл (Диротон) был эффективен и при этом обладал менее выраженным влиянием на функцию печени.

Результаты исследования показали, что наиболее оправданным у пациентов с АГ в сочетании с НАСГ является комплексный подход к лечению, включающий в себя применение антигипертензивной терапии (лизиноприл, небольшие дозы диуретика – гидрохлортиазида), препаратов, направленных на улучшение функции печени (эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота), гиполипидемических средств (статины), а при необходимости и гипогликемических препаратов (метформин). Такое лечение оказывает достоверный положительный эффект и приводит к нормализации профиля суточного АД, липидного спектра крови и уровня гликемии.

## Выводы

Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что ССЗ и НАЖБП, широко распространенные в общей популяции, связаны общими патогенетическими механизмами, поэтому их сочетание типично при ожирении и метаболическом синдроме. При жировом перерождении печени формируются сигналы (изменение уровня цитокинов, гормонов и нейротрансмиттеров), направленные на нормализацию жирового обмена в печени и других органах и тканях. В результате дезадаптации на фоне постоянной высоколипидной диеты и действия других факторов риска могут развиваться нейрогуморальные и иммунные нарушения. Таким образом, НАЖБП можно рассматривать как одну из причин развития ССЗ, включая АГ. В качестве антигипертензивной терапии оправдан выбор ингибиторов АПФ, в первую очередь – лизиноприла (Диротон), или комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида (Ко-Диротон®), блокаторов кальциевых каналов.

*Список литературы находится в редакции*