

УДК [616.34-002+616.12-005.4]-002

Висвітлення спільних патогенетичних механізмів розвитку системного запалення при неалкогольній жировій хворобі печінки та ішемічній хворобі серця.

Ю.І. Мануша, Ю.М. Казаков

Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія”

Ulamanusa@gmail.com

Дана робота є фрагментом планової НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) ВДНЗУ УМСА на тему: «Особливості перебігу та прогнозу метаболічного синдрому з урахуванням генетичних, вікових, гендерних аспектів хворих, наявності в них різних компонентів метаболічного синдрому й конкретної супутньої патології та шляхи корекції виявлених порушень». № держ. реєстрації 0114U001909

Резюме

В огляді літератури розглянуто спільні ланцюги патогенетичних механізмів у розвитку ішемічної хвороби серця та неалкогольної жирової хвороби печінки. Істотний внесок у формуванні вищевказаних патологій вносять процеси атеросклерозу, які супроводжуються дисліпопротеїнемією. У результаті цього запускаються механізми системного запалення низької інтенсивності, ендотеліальної дисфункції та окислювального стресу, які спричиняють порушення процесів метаболізму в організмі та призводять до прогресування коморбідної патології, виникнення ускладнень та збільшення смертності населення.

Освещение общих патогенетических механизмов развития системного воспаления при неалкогольной жировой болезни печени и ишемической болезни сердца.

Резюме

В обзоре литературы рассмотрены общие цепи патогенетических механизмов в развитии ишемической болезни сердца и неалкогольной жировой болезни печени. Существенный вклад в формировании вышеуказанных патологий вносят атеросклеротические процессы, которые

сопровождается дислипотеинемией. В результате этого запускаются механизмы системного воспаления низкой интенсивности, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, которые вызывают нарушение процессов метаболизма в организме и приводят к прогрессированию коморбидной патологии, возникновению осложнений и увеличению смертности населения.

Lighting of the common pathogenetic mechanisms of systemic inflammation in nonalcohol fatty liver disease and coronary heart disease.

Summary

The literature review examines the General chain of pathogenetic mechanisms in development of ischemic heart disease and nonalcohol fatty liver disease. The atherosclerosis process make with accompanied diclypoproteinemia a significant contribution to the formation of the above pathologies . As a result, mechanisms of systemic inflammation of low intensity, endothelial dysfunction and oxidative stress triggered that cause violation of metabolic processes in the body and lead to the progression comorbide pathology, complications and increased mortality.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найбільш поширеною хронічною патологією гепатобіліарної системи в наш час. Її частота у світі в різних популяціях складає близько 30 % [1]. Якщо в загальній популяції патологія гепатобіліарної системи займає тринадцяте місце основної причини смертності, то в пацієнтів із НАЖХП вона є на третій сходинці. НАЖХП це стадійний процес, що включає доброякісну жирову інфільтрацію печінки з подальшим розвитком стеатогепатиту та найбільш важких станів – гепатоцелюлярної карциноми та цирозу печінки [2]. Дисліпідемія і гіперхолестеринемія, що супроводжує НАЖХП, сприяють підвищеному накопиченню жирової тканини в печінці, з одного боку, і прогресуванню атеросклеротичного процесу – основи макросудинних ускладнень, з іншого [21]. Зокрема, в Україні кількість хворих на цироз печінки щорічно зростає, що призводить до збільшення відсотка смертності від ускладнень даного захворювання [4].

Поряд з вищевказаним, одним з найбільш розповсюджених захворювань сьогодення - ішемічна хвороба серця (ІХС) та її ускладнення є однією з основних причин втрати працездатності та смертності населення у світі та в Україні зокрема . Найбільш тяжким її проявом є гостра коронарна випадок,

частота якого складає близько 20 %. Тому для лікарів – науковців актуальною проблемою в сучасній клінічній медичній практиці є вивчення спільних патогенетичних механізмів розвитку поєднаної патології гепатобіліарної системи та атеросклерозу, основною клінічною одиницею якого є формування ІХС. Зокрема, доведений тісний взаємозв'язок серцево-судинних захворювань і патології гепатобіліарної системи. Так, НАЖХП у поєднанні з ІХС, патогенетично зумовлюючи перебіг та прогресування один одного, значно збільшує відсоток кардіоваскулярної смертності серед населення у світі та в Україні зокрема. На сьогоднішній день в Україні немає чітких статистичних даних, які достовірно відображають поширеність НАЖХП, особливо серед осіб із серцево-судинною патологією [2].

Істотний внесок у розвиток НАЖХП та ІХС роблять атеросклеротичні процеси на основі дисліпідемії. Дисфункція печінки та її клінічно визначені ознаки у вигляді підвищення специфічних ферментів, дисліпідемії та дифузного накопичення жирової тканини асоціюються з розвитком неалкогольною жировою хворобою печінки [20]. Обмін ліпідів багато в чому залежить від їх зв'язку з білками аполіпопротеїдами (АЛП), що визначають властивості ліпопротеїдного комплексу: сприяти або перешкоджати розвитку атеросклерозу, зокрема за рахунок можливості зв'язуватися зі специфічними рецепторами [3].

Природний перебіг НАЖХП, як правило, доброякісний, у поодиноких випадках розвиваються цироз печінки, печінкова недостатність, рак печінки. Однак при обстеженні пацієнтів необхідно враховувати, що НАЖХП відноситься до широкого спектру захворювань печінки, включаючи стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) з ознаками запальної інфільтрації тканини печінки, процесами фіброзу. Імовірність прогресування захворювання до прогресивних стадій фіброзу або смерті вищий у пацієнтів з НАСГ. Для даної групи хворих характерний високий ризик розвитку печінкових і системних ускладнень порівняно з стеатозом печінки. Запальна реакція, ендотеліальна дисфункція, ліпідний дистрес-синдром, який формується на фоні порушення ліпідного метаболізму (дисліпопротеїнемія) [5] та окислювальний стрес вважаються ключовими механізмами гепатоцелюлярного пошкодження та відіграють ключову роль у прогресуванні захворювання у пацієнтів з НАСГ. Так само можна стверджувати про те, що патогенетичними ланцюгами формування атеросклерозу та його найбільш показового клінічного маніфестанту ІХС є ті ж самі маркери запуску та прогресування патологічного стану. Можна передбачити, що запальний процес, який розвивається в тканині печінки при стеатогепатиту, відіграє важливу роль у загальних ланках

патогенезу НАЖХП і серцево-судинних захворювань. Цей зв'язок підтверджений результатами перехресних досліджень, які показують, що кількість серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з НАСГ збільшується з підвищенням ступеня гістологічних змін у тканинах печінки [6].

Отже, в основі розвитку стеатозу печінки лежать порушення ліпідного обміну, спричинені дисбалансом між підвищеним надходженням жирних кислот або їх попередників у печінку, порушеннями метаболізму ліпідів у гепатоцитах (посилення синтезу та зменшення окиснення жирних кислот у мітохондріях) та можливостями органу до елімінації тригліцеридів (ТГ). Зниження процесів виведення ТГ із печінки виникає внаслідок зменшення синтезу транспортних систем. При НАЖХП змінюється не лише цитоплазма гепатоцитів за типом жирової дистрофії та зміни цитоскелета гепатоцитів, а й вени, артерії та лімфатичні судини портальних трактів, виникають стази і тромби в судинах, надмірне нагромадження позаклітинних матриксних протеїнів, зокрема колагену [7].

Як відомо, що основними механізмами патогенезу ІХС, які приводять до розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), стабільної та нестабільної стенокардії і гострого інфаркту міокарда, є атеросклероз, тромбоз. Незважаючи на те, що атеросклеротичні бляшки, звужуючи просвіт коронарних артерій, служать причиною неадекватної перфузії міокарда і, отже, розвитку стабільної стенокардії, ГКС виникає лише при пошкодження і розриву цих бляшок з наступним тромбоутвореннями. Відомо багато факторів ризику розвитку і прогресування ІХС, проте досі не вдалося повністю пояснити, що є причиною і пусковим механізмом гострих коронарних ускладнень. Останнім часом широко обговорюється запальна теорія атеросклерозу. Взаємовідношення запалення і атеросклерозу є темою для наукової дискусії протягом 150 років. У 1825 р. зв'язок атеросклерозу і запалення зазначив Rayer, а кілька десятиліть потому R. L. S. Virchow поклав цей принцип в основу теорії атеросклерозу. Клініко-патологічні та експериментальні дослідження останніх років свідчать про те, що артеріальна стінка при атеросклерозі пошкоджується з участю імунних механізмів. У результаті запалення відбувається потовщення внутрішнього шару артерії, некроз серединного шару, сегментарна проліферація клітин внутрішнього і середнього шарів, відкладання ліпідів і кальцію, утворення тромбів на патологічно зміненій ділянці артерії. Властивості антигену можуть набувати продукти обміну – парапротеїди, параглікопротеїди. Запальна теорія атерогенезу підтверджується підвищенням в крові хворих на ІХС концентрації маркерів запальної відповіді – TNF- α , інтерлейкіну-6 (IL-6), фібриногену та ін.

Дестабілізацію атеросклеротичної бляшки визначають високою активністю хронічного запального процесу [8].

Запалення в патогенезі атеросклерозу коронарних артерій та ІХС відіграє велику роль. Запалення - найпоширеніший типовий патологічний процес, що лежить в основі більшості хвороб людини. У патогенезі атеросклерозу та загострення ІХС роль основної ланки відводять запальній реакції. Запальний процес розвивається на місцевому рівні, що визначається базовими механізмами запалення, і системному - системна запальна відповідь (СЗВ). Атеросклероз коронарних артерій є патоморфологічною основою ІХС. При атеросклерозі ознаки локального і системного неспецифічного запального процесу спостерігаються вже на ранніх стадіях ураження стінки кровоносних судин. Відомо, що атеросклероз - хронічний запальний процес і навіть на ранніх стадіях атерогенезу - внутрішньо - і позаклітинного відкладення ліпідів і утворення ліпідних плям уже присутні запальні клітини (макрофаги і Т-лімфоцити). Ці клітини, активуючись, секретують велику кількість цитокінів, хемокінів і матриксних металопротеїназ, що викликають прогресування розвитку атеросклеротичних уражень. При атеросклерозі відзначається підвищення експресії молекул адгезії VCAM-1 на ендотеліоцитах, що під впливом прозапальних хемоаттрактантів призводить до міграції моноцитів у інтиму артерій і подальшої їх трансформації в пінисті клітини. Т-лімфоцити також мігрують, виділяючи цитокіни, підсилюють локальне запалення. Після формування бляшки постійна взаємодія лімфоцитів і макрофагів підтримує запальний процес. Відомо, що цитокіни мають різноспрямовані регуляторні впливи на атеросклеротичний процес. Так, прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-6) розглядаються як атерогенні, а протизапальні цитокіни (IL-10) — як антиатерогенні медіатори. У хворих на ІХС запальні реакції мають системний характер, супроводжуючись підвищенням у крові рівня маркерів і медіаторів запалення.

Згідно сучасних уявлень важливою складовою патогенезу ІХС є системна запальна активність. Системна запальна відповідь найчастіше протікає субклінічно і є головним чинником, що лежить в основі формування атеросклеротичної бляшки, її дестабілізації і подальшого розриву. Вираженість системної запальної відповіді, визначається за рівнем імунологічних біомаркерів. За результатами численних досліджень, асоційованими з атеросклерозом запальними маркерами є IL-6 та TNF- α .

Порушення синтезу цитокінів або експресії рецепторів до них проявляє шкідливу дію на міокард. Прозапальні цитокіни надають негативну інотропну

дію, викликають ремоделювання серця (незворотна дилатація порожнин і гіпертрофія КМЦ), порушення ендотеліозалежної дилатації артеріол, посилення процесу апоптозу КМЦ. Виникає слідом за пошкодженням міокарда падіння серцевого викиду, стимулює екстраміокардіальну продукцію цих медіаторів. У розвитку імуннозапальної активації беруть участь компоненти гуморального і клітинного імунітету. Крім того, функція серця, очевидно, може бути змінена не тільки у зв'язку з пошкодженням КМЦ, але й зміною активності кардіофібробластів. Кардіофібробласти забезпечують фізіологічне постстресове ремоделювання. Участь прозапальних цитокінів у встановленні хронічного запалення при ІХС підтверджено в експерименті. У залежності від впливу на запальний процес цитокіни поділяються на дві групи — прозапальні (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-12) і протизапальних (IL-4, IL-10).

Фактор некрозу пухлин α (TNF- α) — ендотоксин-індукований сироватковий фактор, відкритий у 1985 р., належить до цитокінів з вираженими прозапальними властивостями. Відіграє вирішальну роль у розвитку запалення, є активним учасником імунної відповіді, бере участь в регуляції апоптозу клітин. TNF- α синтезується головним чином в моноцитах і макрофагах, а також у тучних клітинах, фібробластах, клітинах ендотелію. Він стимулює експресію продукції IL-6. Цей цитокін впливає на функціональні властивості ендотелію, впливає на коагуляцію, порушує ліпідний обмін, стимулюючи процеси атерогенезу. TNF- α вважається одним з ключових факторів, що забезпечують взаємодію ендотелію і лейкоцитів. Vozkurt et al., з'ясували, що тривала інфузія TNF- α приводить не тільки до зниження скоротливості міокарда, але і до необоротної дилатації шлуночків серця щурів. Кардіодепресивний ефект TNF- α пов'язаний, імовірно, зі зміною кальцієвого гомеостазу клітин, активацією металопротеїназ, що індукують руйнування фібрилярного колагенового матриксу. Дослідники встановили, що у хворих на ІХС відзначається підвищення рівня TNF- α , поєднане з тяжкістю перебігу стенокардії [9]. Крім того, цей цитокін опосередковано пригнічує дію інсуліну внаслідок зростання вмісту ВЖК у сироватці крові. Розвиток прандіальної гіперглікемії у хворих також пов'язано із опосередкованою дією TNF- α та інших цитокінів на активацію процесів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, описано Tokushige K. et al. [10].

IL-6 прозапальний цитокін відіграє важливу роль у системному запаленні. За допомогою IL-6 активуються гепатоцити, клітини ендотелію, моноцити, гемопоетичні стовбурові клітини, остеокласти і відбуваються прокоагулянтні реакції. У деяких дослідженнях показано значення IL-6 як предиктора розвитку клінічних проявів атеросклеротичного ураження судин у здорових осіб без

ознак захворювання. ІЛ-6 продукується активованими моноцитами або макрофагами, фібробластами, ендотеліоцитів. При запаленні послідовно секретуються TNF- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6. Потім ІЛ-6 починає інгібувати секрецію TNF- α і ІЛ-1 β , активувати продукцію печінкою білків гострої фази запалення і стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, що сприяє регуляції запального процесу, у зв'язку з чим ІЛ-6 можна розглядати і як прозапальний, і як протизапальний цитокін. Основну дію ІЛ-6 пов'язано з його участю в якості кофактора при диференціюванні В-лімфоцитів, їх дозріванням та перетворенням у плазматичні клітини, що секретують імуноглобуліни. Крім цього, ІЛ-6 сприяє експресії рецепторів ІЛ-2 на активованих імуноцитах, а також індукує виробництво ІЛ-2 Т-клітинами. Даний цитокін стимулює проліферацію Т-лімфоцитів і реакції гемопоезу. У дослідженні *in vitro* підвищення рівня ІЛ-6 супроводжувалося зниженням контрактильної функції міоцитів. Показана також здатність ІЛ-6 переводити з гострої фази запалення в хронічну з залученням моноклеарів. Доведено, що високий рівень ІЛ-6 асоційований з несприятливим прогнозом, а підвищений рівень TNF- α – із збільшенням смертності хворих [9].

Отже, роль ІЛ-6 у патології печінки є дуже складною, і його участь у розвитку НАЖХП залишається недостатньо незрозумілою. ІЛ-6, спочатку розглядали як гепатопротектор при стеатозі печінки, який здатний зменшувати оксидативний стрес і запобігати мітохондріальній дисфункції. Крім того, цей потенційний гепатопротекторний ефект ІЛ-6 був підтверджений в інших моделях захворювань печінки, таких як моделі регенерації після часткової гепатектомії у мишей. Тим паче, ІЛ-6 є одним із ключових елементів гострої фази, стимулюючи синтез декількох білків гострої фази (с-реактивного білка і сироваткового амілоїду А). Таким чином, не можна виключати можливість того, що ІЛ-6 може також грати шкідливу роль у патогенезі НАЖХП. Крім того, ІЛ-6 розглядається як предиктор маркера інсулінорезистентності і серцево-судинних захворювань. У людей з НАСГ спостерігалася, позитивна кореляція між експресією ІЛ-6 в гепатоцитах і тяжкістю НАЖХП. Таким чином, хоча ІЛ-6 може поліпшити печінкову регенерації і відновлення, він може також підвищити чутливість печінки до ушкодження, стимулювати апоптоз гепатоцитів, викликати резистентність до інсуліну, і брати участь у розвитку НАЖХП. Недавні дослідження Yamaguchi проілюстрували цю парадоксальну роль ІЛ-6 в НАЖХП. Дійсно, ІЛ-6 шляхом нейтралізації за допомогою препарату тоцилізумаб, специфічних антитіл проти рецепторів ІЛ-6, підвищує стеатоз печінки, але покращує печінку при пошкодженні в мишей з НАСГ, спричиненої дієтою з дефіцитом метіонін-холіну. Крім того,

Yamaguchi et al, у другому дослідженні, показало, що не тільки підвищення експресії ІЛ-6, але й різке пригнічення печінкового ІЛ-6 може призвести до прогресування НАСГ [10].

Протизапальний цитокін ІЛ-10 пригнічує секрецію прозапальних цитокінів, пригнічує активність макрофагів, зменшує експресію молекул адгезії і знижує цитотоксичність. ІЛ-10, основний протизапальний цитокін і один з найбільш чутливих маркерів запалення при ССЗ, знижує секрецію прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, TNF- α), обмежує надмірну імунну відповідь [11]. ІЛ-10 здатний гальмувати пошкодження і тромбоз атеросклеротичної бляшки завдяки тому, що він пригноблює активність макрофагів, які є основними тригерами гіперкоагуляції. ІЛ-10 відображає резервні можливості організму. Згідно з літературними даними, вміст ІЛ-10 в крові пацієнтів з ССЗ знижується. Стабільна стенокардія ІV характеризується мінімальними концентраціями ІЛ-10, при максимально підвищеному рівні прозапальних цитокінів. Клінічні дослідження показали, що зниження у плазмі крові рівня протизапальних цитокінів ІЛ-10 та підвищений вміст прозапальних цитокінів ІЛ-6 свідчать про більш високий ризик та несприятливий прогноз ССЗ [9].

У свою чергу розвиток стеатозу печінки супроводжується підвищеною продукцією ІЛ-6, TNF- α та інших прозапальних цитокінів гепатоцитами і непаренхиматозними клітинами, включаючи Купферовські і зірчасті клітини печінки, які відіграють головну роль у формуванні фіброзу та цирозу. Прозапальні цитокіни є посередниками міжклітинної взаємодії і підтримують місцеве запалення в атеросклеротичній бляшці, активують клітини ендотелію та індукують експресію молекул адгезії, протромботичну активність ендотелію, здатні проявити кардіодепресивну дію, посилити ішемію міокарда і, таким чином, суттєво змінити клінічний перебіг захворювання, будучи маркером несприятливого прогнозу й високого кардіоваскулярного ризику [12].

Однією з терапевтичних мішеней, яка визначає вплив на загальні патогенетичні механізми розвитку і прогресування захворювань печінки й патології серцево-судинної системи, є ендотеліальна дисфункція. За даними ряду джерел в розвитку її визначальну роль відіграє системне запалення. Одним зі свідчень цього є підвищення при ендотеліальній дисфункції циркулюючих мікрочастинок з маркерами запальної активації CD32⁺ CD40⁺, що виявлено при цукровому діабеті, метаболічному синдромі, ішемічній хворобі серця, тощо [19].

Її роль у прогресуванні захворювань печінки, незалежно від етіологічного фактора, пов'язана з збільшенням кровотоку в порталній системі та

підвищенням резистентності до току крові в печінці, що призводить до формування портальної гіпертензії та фіброзу печінки. Дисбаланс між вазоконстрикторами і вазодилататорами веде до функціонального підвищення внутрішньопечінкового опору току крові. При цьому збільшується портальний кровотік, який тісно пов'язаний з артеріальною вазодилатацією, формуванням надлишку вазодилататорів та зниженням відповіді на них. У свою чергу артеріальна вазодилатація супроводжується ендотеліальною дисфункцією, що призводить до гіперпродукції оксиду азоту та інших вазодилататорів. При цьому треба враховувати, що портальна і системна циркуляції взаємопов'язані [13, 14, 15].

Ендотелій відіграє ключову роль у підтриманні судинного тону та структури. Одним з вазоактивних посередників ендотелію є оксид азоту (NO), який утворюється з амінокислоти — попередника L-аргініну за допомогою ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). NO бере участь у регуляторних механізмах серцево-судинної системи, у тому числі судинного тону (це є основним медіатором ендотелій-залежної вазодилатації), судинної структури (інгібування проліферації клітин гладких м'язів) і міжклітинних взаємодій в кровоносних судинах (інгібування адгезії і агрегації тромбоцитів; інгібування адгезії моноцитів).

Важливо відмітити, що прогресування ендотеліальної дисфункції в значній мірі сприяє формуванню серцево-судинної патології. Вона активує дію на ендотеліальні клітини окислених ліпопротеїдів плазми, обумовлює підвищення високого гідростатичного тиску всередині вистелених ними судин і призводить до формування інших пошкоджуючих факторів. Ендотеліоцити реагують на зміни у фізичному, хімічному та гуморальному оточенні продукцією біологічно активних речовин, впливаючи на тонус гладком'язових клітин судин, підтримують неадгезивність інтими, що впливає на клітинну проліферацію, запальні і імунні механізми в судинній стінці [16].

Регуляція судинного тону визначається балансом вироблених ендотелієм судинно-розширюючих і судиннозвужуючих факторів. Ендотелій судин - це багатофункціональна система, яка перешкоджає виникненню тромбозу та атерогенезу і регулює кровообіг, продукуючи NO - головний медіатор реактивності судин. У нормі NO інгібує адгезію та агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладком'язових клітин судин, що відіграє ключову роль у взаємодії клітин ендотелію і циркулюючих у крові лейкоцитів, а також впливає на проникність ендотеліальних клітин і ліпопротеїдів інших атерогенних макромолекул. Оксид азоту є основним чинником, що визначає судинний

тонус, і може регулювати і розподіляти кровоток у різних судинних басейнах, змінюючи діаметр великих і дрібних артерій і артеріол. При кардіоваскулярних захворюваннях функція ендотелію порушується опосередковано через ряд доведених механізмів (окислення ліпопротеїдів низької щільності, оксидативний стрес, підвищений рівень ВЖК) [17].

На сьогоднішній день у сучасній літературі недостатньо вивчені дані впливу патогенетичних механізми НАЖХП на розвиток та прогресування ІХС, які обтяжують один одного. Крім того, порушення функції печінки може значно обмежувати проведення адекватної терапії ІХС, її ускладнень, супутніх захворювань. Тривалий безсимптомний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки зменшують імовірність раннього втручання, коли патологічні процеси ще є зворотніми і коли можна отримати найбільш значний органопротективний ефект під час лікування. Лікування НАЖХП у даний час продовжує активно розроблятися. Вітчизняні й зарубіжні автори для цього пропонують різні лікарські засоби. При їх застосуванні завжди необхідно співставляти ступінь ефективності препарату й потенційну небезпеку його побічної дії, урахувувати весь спектр наявної патології [18]. Однак даних про ефективність лікування НАЖХП недостатньо, що й послужило основою для проведення досліджень у цьому напрямку. Розуміння ролі НАЖХП у розвитку серцево-судинних ускладнень становить інтерес у плані розробки нових терапевтичних стратегій лікування, які будуть сприяти нормалізації функціонального стану печінки й призведуть до покращення клінічного перебігу й стабілізації ІХС. Виявлення НАЖХП на стадії ультразвукових змін пов'язане з високим ризиком ССЗ і обґрунтовує необхідність проведення скринінгу й ретельного моніторингу оцінки ризику ССЗ у всіх пацієнтів з НАЖХП. У таких пацієнтів важливе значення має не тільки раннє лікування захворювання печінки, але й пов'язаних з ним факторів серцево-судинного ризику [12].

Таким чином, актуальним питанням клінічної медицини являється подальший пошук і впровадження інформативних маркерів лабораторно-інструментальної діагностики та ефективних засобів медикаментозного впливу крізь призму сучасних уявлень про патогенез коморбідної патології.

Література

1. Фадєєнко Г. Д. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих / Г. Д. Фадєєнко, В. А. Чернишов // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 2. – с. 11–20.
2. Вакалюк І.І. Перебіг стабільної ішемічної хвороби серця на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки в реабілітаційному періоді після реваскуляризаційних втручань / І.І. Вакалюк, Н.Г. Вірстюк // Вісник наукових досліджень. -2016.- № 4.- С.23-25
3. Емельянов Е.С. Фармакогенетическое и фармакоэпидемиологическое исследование неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» / Е.С. Емельянов. – К., 2014. - 7-8 с.
4. Долженко М. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки як новий фактор ризику ішемічної хвороби серця / М.М. Долженко, А.Я. Базилевич, Ю.В. Лимар, Л.І. Конопляник, І.О. Волошенюк // Ліки України. - 2011. - № 8 (154). - С. 73-77
5. Вдовиченко В. І. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки серед померлих, які страждали на цукровий діабет 2 типу / В. І. Вдовиченко, Х. Б. Аксентійчук // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 1 (69). – С. 41–46
6. Фадєєнко Г.Д. Ранніе признаи атеросклероза у больних с неалкогольной жировой болезнью печени / Г. Д. Фадєєнко, Т. А. Соломенцева, И. Э. Довганюк, К. А. Сытник // Сучасна гастроентерологія. – 2014. - №4 (78). - С. 32-36
7. Харченко В.В. Вплив L-аргініну та бетаїну на структурно- функціональний стан еритроцитів, вміст ліпідів та гомо цистеїну в крові хворих на неалкогольний стеатогепатит / В.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - №4 (90). – С. 69-75
8. Палеев Ф.Н. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев, И. С. Белокопытова, Б. И. Минченко, О. В. Москалец // Креативная кардіологія. – 2011. - №1. – С. 75-80
9. Гордеева Е.К. Изменение цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения / Е.К. Гордеева, А.Х. Каде // Медицинский весник Юга России. – 2015. – С. 15-20

10. Vincent Braunersreuther Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease / Vincent Braunersreuther, Giorgio Luciano Viviani, François Mach, Fabrizio Montecucco // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – V. 18. – P. 727-735
11. Krishnamurthy P. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR / P. Krishnamurthy, J. Rajasingh, E. Lambers et al / *Circ Res*. - 2009. -Vol.104. - P.9-18.
12. Колесникова Е.В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? / Е. В. Колесникова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2014. - № 2 (76). – 85-94
13. Betaine. Monograph // *Altern. Med. Rev.* - 2003. - N 8. - P. 193 - 196
14. Henderson N. C. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution / Henderson N. C., Iredale J. P. // *Clin. Sci.* - 2007. - Vol. 112. - P. 265 - 280.
15. Ikegami T. Liver fibrosis. Possible involvement of EMT/ Ikegami T., Zhang Y., Matsuzaki Y. // *Cells Tissues Organs*. - 2007. - Vol. 185. - P. 213 - 221
16. Hamburg N. M. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study / Hamburg N. M., Keyes M. J., Larson M. G. et al. // *Circulation*. - 2008. - Vol. 117. - P. 2467.
17. Suzuki T. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS)/ Suzuki T., Hirata K., Elkind M. S. et al. // *Am. Heart. J.* - 2008. - Vol. 156. - P. 405
18. Вялов С.С. Поражение печени и сопутствующая патология: рациональная комбинация гепатопротекторов/ С.С.Вялов // *Русский медицинский журнал*. - 2013.- № 31.- С. 1621
19. Куценко Н.Л. Определение содержания циркулирующих CD32⁺ CD40⁺ - микрочастиц – модификация метода оценки деструкции эндотелиальных клеток / Н.Л. Куценко, Л.Г. Савченко, Э.И. Кайдашева, Л.А. Куценко, И.Л. Солохина, И.П. Кайдашев // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 2011. - № 7. - С. 20-23
20. Cohen, J.C. Human fatty liver disease: old questions and new insights/ J.C.Cohen, J.D.Horton, H.H.Hobbs// *Science*.- 2011.- Vol.332(6037).-P.1519–1523.

21. Johnson, L.A. Macrovascular complications of diabetes in atherosclerosis prone mice / L.A.Johnson, N.Maeda // Expert Rev. Endocrinol Metab.- 2010.-Vol.5.- P. 89–98.