

И.Ф. ЯКУПОВ

Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань

УДК 612.35:616.1

Влияние состояния печени на течение сердечно-сосудистых заболеваний

Якупов Искандер Файрузович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 2

420101, г. Казань, ул. Карбышева, д. 12а, тел. 8-987-273-31-35, e-mail: isyakup2000@mail.ru

В обзоре представлен анализ данных современной литературы, касающихся механизмов поражения печени при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Показана роль печени в жировом метаболизме, функции свертывания и противосвертывания, гормональном статусе. Существуют трудности коррекции функции печени без влияния на метаболизм организма в целом. Нарушения функции печени могут носить самый разнообразный характер. Правильная коррекция печеночных нарушений — задача ближайшего будущего.

Ключевые слова: сердце, печень, инфаркт миокарда.

I.F. YAKUPOV

Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

Influence state of the liver in the course of cardiovascular disease

This review presents an analysis of recent literature data concerning the mechanisms of liver injury in various cardiovascular diseases. It was shown the role of the liver in fat metabolism, coagulation and anticoagulation function, hormonal status. There are difficulties in the correction of the liver without affecting the metabolism of the organism as a whole. Liver function abnormalities may be the most diverse character. Proper correction of liver disorders is a problem the near future.

Keywords: heart, liver, myocardial infarction.

Тесная связь между поражениями печени и сердечно-сосудистыми заболеваниями не вызывает сомнений. Взаимосвязь изменений со стороны сердца и печени необходимо рассматривать с двух позиций: с одной стороны, в печени наступают изменения, обусловленные первичным поражением миокарда и связанные с этим расстройствами центральной гемодинамики, кислородным голоданием и гуморальными сдвигами [10], а с другой стороны, патология печени может являться важным фактором для возникновения или усугубления уже имеющихся сердечно-сосудистых нарушений [5] и оказывать влияние на прогноз. Снижение функциональных возможностей печени в связи с ее повреждением приводит к выпадению одного из важнейших механизмов гуморального звена сосудистой регуляции и гомеостаза, нарушается циркуляция биогенных аминов (медиаторов регуляции кровообращения), замедляется скорость инактивации альдостерона, повышается содержание вазодилаторной субстанции [4].

Как известно, нарушение функции печени может возникать при сердечной недостаточности, например, при ревматических

пороках сердца — митральном стенозе и трикуспидальной недостаточности, при констриктивном перикардите. Имеются несколько патогенетических факторов, ответственных за развитие нарушений структурно-функционального состояния печени при сердечной недостаточности. Одним из главных из них является снижение сердечного выброса левого желудочка (ЛЖ), приводящее к снижению печеночного кровотока. При снижении давления в печеночной артерии развивается компенсаторная ее дилатация, что опосредуется, по всей видимости, аденозином, продуцируемым в постоянном количестве неизвестными клетками в окружающее артериолы и венулы пространство. В отсутствие воздействия дополнительных факторов (повышенной физической активности, гипотонии, шока, сепсиса) описанные механизмы позволяют избежать повреждения [16].

Описаны ишемические гепатиты при острой левожелудочковой недостаточности вследствие шока, гипотензии, острого инфаркта миокарда, особенно осложненного кардиогенным шоком, при тромбозом легочной артерии. По-видимому, важна также роль венозного застоя в печени при сердечной



недостаточности. Рост венозного давления приводит к атрофии гепатоцитов. Застой крови в синусоидах способствует перисинусоидальному отеку, нарушает оксигенацию гепатоцитов. Что касается роли артериальной гипоксемии в повреждающем действии на печень, то здесь нет однозначного мнения. Хотя было показано, что снижение в целом насыщения тканей кислородом при ХСН имеет определенное значение в усугублении тяжести повреждения гепатоцитов [24], в то же время у большинства пациентов со стабильной ХСН нет значимой артериальной гипоксемии и степень повреждения печени не коррелирует с выраженностью гипоксемии [10]. Считается, что развитие центрлобулярного некроза гепатоцитов возможно только при развитии тяжелого шока, но достоверно судить о степени шока только по данным абсолютных цифр артериального давления не представляется возможным.

Печень является ключевым звеном поддержания гомеостаза организма, создавая единую систему метаболических процессов. Различают следующие синдромы поражения печени: цитолитический, холестатический, гепатодепрессивный, мезенхимально-воспалительный [9]. Исследование ферментов печени используют в основном для индикации цитолитического синдрома. Для «застойной» печени особую роль в его генезе играет гидростатический цитолит, обусловленный развитием желчной гипертензии и гипертензии в системе печеночных вен. При кардиоваскулярных поражениях печени повышение аминотрансфераз невелико и обычно не превышает нормальные величины в 2-3 раза [10]. Превышение в 5 и более раз характерно для ишемического гепатита, чаще наблюдаемого при острой сердечной недостаточности, шоке, гипотензии [15].

Для оценки функциональной полноценности печени и глубины поражения чрезвычайно важным представляется анализ ее синтетической функции. Тесты этой группы используются в практике редко и оцениваются большей частью только белковый спектр и протромбиновый индекс [25]. Отмечено, что выраженное снижение протромбиновой активности наблюдается при некрозе печени или вторичном внутрипеченочном холестаза, ведущем к вторичному дефициту витамина К. Изменяются и другие факторы свертывающей системы крови в сторону гипокоагуляции, объясняя тенденцию к кровоточивости у больных с циррозами. Таким образом, многие биохимические показатели подвержены влиянию извне и могут меняться при других, внепеченочных патологических процессах, особенно у больных с миокардиальными повреждениями, сопутствующими заболеваниями.

Другой особенностью взаимодействия функций печени и сердца можно считать изменения, которые происходят при патологии сердечно-сосудистой системы у лиц с заранее скомпрометированной печенью. Прежде всего это касается ситуаций, когда метаболизм жировой в целом и печени, в частности «перенастроен» на патологический лад.

В 1980 году, когда Ludwig впервые ввел новое понятие «неалкогольный стеатогепатит», было впервые сформулировано его определение [11]. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) расценивается как самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите, однако больные с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызывать повреждение печени [6]. В последние годы ученые придают большое значение не только жировой болезни печени в целом, но и ее варианту — неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Понятие НАЖБП включает в себя жировую дистрофию, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольный (метаболический) стеатогепатит и фиброзом [2].

НАЖБП необходимо всегда рассматривать в тесной связи с понятием «метаболический синдром» и с такими его проявлениями, как инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и сопутствующей артериальной гипертензией. Согласно определению, данному в Национальных клинических рекомендациях ВНОК, метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ.

Изменения в организме, констатируемые при метаболическом синдроме, стимулировали интерес к изучению их роли в прогрессировании СС заболеваний [23]. В исследовании было показано, что больные с висцеральным ожирением, высоким уровнем лептина и низким уровнем адипонектина имеют высокий риск развития рестенозов коронарных артерий после их стентирования, а также более высокий риск развития и прогрессирования атеросклероза в ранее интактных участках КА [12]. Кроме того, пациенты с ультрасонографически диагностированной НАЖБП имеют большую распространенность клинически манифестированных ССЗ по сравнению с контрольной группой без стеатоза [22, 17].

В ретроспективном когортном исследовании 420 пациентов с НАЖБП, которых наблюдали 7,6 лет, частота смерти от любых причин (но наиболее частыми были ССЗ или рак) была выше у пациентов с НА стеатогепатитом или циррозом, чем в общей популяции [12]. Связь дисфункции ССС и печени доказывает тот факт, что у 100% больных с циррозом печени были выявлены нарушения диастолического расслабления левого желудочка (диастолическая дисфункция), повышение уровня NT-proBNP [7].

Нарушения функции печени при инфаркте миокарда, по-видимому, могут носить различный характер, от легких форм, проявляющихся незначительным ростом печеночных ферментов до грубых нарушений, проявляющихся «сбоями» всех функций печени.

Крайним вариантом нарушения функции печени при наличии острой сердечной патологии является печеночно-клеточная недостаточность. Она встречается при остром инфаркте миокарда, осложненном затянувшимся кардиогенным шоком. Печеночно-клеточная недостаточность — это истинная эндогенная первичная недостаточность печени. Летальность при печеночно-клеточной недостаточности достигает 50-85% [20, 18]. Печеночная коагулопатия при дисфункции печени может быть обусловлена многими причинами [14]. Это главный орган синтеза большинства факторов свертывания, как внешнего, так и внутреннего пути коагуляции. Наряду с другими органами печень участвует в образовании гепарина [19]. Гепатокит является основным местом синтеза белков свертывающей системы, таких, как витамин К-зависимые факторы II, VII, IX, X, лабильный фактор V, контактные факторы XI, XII, фибриноген и фибринстабилизирующий фактор XIII. Период полураспада всех вышеперечисленных белков свертывающей системы довольно короткий. Следовательно, острый некроз печеночных клеток может привести к снижению уровня этих белков. Наиболее заметно падает концентрация фактора VII, период полураспада которого составляет 100-300 минут [1]. Он первым снижается при печеночной недостаточности и первым восстанавливается при коррекции.

Сложность многих процессов взаимного влияния сердечно-сосудистой системы и печени требует осторожного и эффективного подбора лекарственных средств, действие которых направлено на стабилизацию состояния этих систем. Коррекцию функции печени, по-видимому, надо рассматривать в тесной связи с коррекцией метаболизма в целом и, в частности, са-



харного диабета. Одним из таких средств являются бигуаниды. Метформин — единственный лекарственный препарат из данной группы, который является в настоящее время основным в лечении СД 2-го типа [24]. Установлено, что бигуаниды не оказывают влияния на секрецию инсулина, а в присутствии инсулина они увеличивают периферическую утилизацию глюкозы, уменьшают глюконеогенез, повышают утилизацию глюкозы кишечником, а также снижают повышенное содержание инсулина в сыворотке крови у больных, страдающих ожирением и СД2. По данным некоторых авторов, бигуаниды оказывают незначительное аноректическое действие, а их применение в течение длительного периода положительно влияет на липидный обмен (снижение уровня холестерина, триглицеридов).

Проведенными исследованиями доказано, что метформин достоверно уменьшает зону некроза после перевязки левой коронарной артерии у экспериментальных животных, улучшает постишемическую реперфузию не только в эксперименте, но и у больных после острой транзиторной ишемии, а при его длительном применении четко выявляется положительный эффект, подтверждаемый улучшением гемодинамики в мелких кровеносных и лимфатических сосудах [21].

Изложенные выше данные литературы позволяют сделать вывод, что нарушения функции печени могут носить самый разнообразный характер, они взаимно влияют на сердечно-сосудистую систему. С другой стороны, последние данные позволяют говорить, что эти влияния могут быть очень сложными, связанными с тем, что печень является важным звеном многих метаболических процессов в организме. По-видимому, трудно найти эффективный лекарственный препарат, влияющий только на печень, без положительного влияния на метаболизм в целом. И правильная, с этой точки зрения, коррекция функции печени — задача ближайшего будущего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед; 2001.
2. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению. — Фарматека. — 2003. — Т. 73, № 10. — С. 12-15.
3. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Многофакторный генез жировой болезни печени. — Гепатологический форум, 2006. — С. 6-12.
4. Воробьев Л.П., Маев И.В. Состояние гемодинамики малого круга кровообращения при болезнях печени // Врачеб. дело. — 1990. — № 7. — С. 16-19.
5. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени // Терапевт. арх. — 2007. — № 2. — С. 73-76.
6. Карнейро де Мура М. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 3. — С. 12-15.
7. Комиссаренко И.А., Голованова Е.В., Ханина Е.А., Гусейнадзе М.Г. Прединдикторы хронической сердечной недостаточности у больных с алкогольным циррозом печени // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 9 (6), Приложение 1.
8. Логинов А.С., Звенигородская Л.А., Сперанская И.Е. и др. К вопросу о кардиальном фиброзе печени // Кардиология. — 1984. — № 9. — С. 111-113.
9. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
10. Сторожаков Г.И., Эттинер О.А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности // Журн. «Сердечная недостаточность». — 2005. — № 6. — С. 28-31.
11. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение. Ю.М. Степанов, д.м.н., профессор, А.Ю. Филиппова, к.м.н.; кафедра гастроэнтерологии и терапии факультета последипломного образования Днепропетровской государственной медицинской академии, 2004 г.
12. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Активность локальных жировых депо при тяжелой стенокардии до и после стентирования коронарных артерий. — Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 9 (6), Приложение 1.
13. Adams L.A., Lymp J.F., St. Sauver J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterology*, 2005; 129: 113-21.
14. Amitrano L., Guardascione M. A., Brancaccio V., Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin. Liver Dis.* 2002; 22 (1): 83-96.
15. De la Monte S.M., Arcidi J.M., Moore G.N. et al. Midzonal necrosis as a pattern of hepatocellular injury after shock // *Gastroenterology*. — 1984. — Vol. 86. — P. 627-631.
16. Ezzat W.R., Lauth W.W. Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated // *Am. J. Physiol.* — 1987. — Vol. 252, № 4. — P. 836-845.
17. Lin Y.C., Lo H.M., Chen J.D. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4838-42.
18. Marudanayagam R., Shanmugam V., Gunson B. et al. Aetiology and outcome of acute liver failure. *HPB (Oxford)* 2009; 11 (5): 429-434.
19. Panasiuk A., Prokopowicz D., Zak J., Panasiuk B. Reticulated platelets as a marker of megakaryopoiesis in liver cirrhosis. Relation to thrombopoietin and hepatocyte growth factor serum concentration. *Hepatogastroenterology* 2004; 51(58): 1124-1128.
20. Rusu E.E., Voiculescu M., Zilisteanu D.S., Ismail G. Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian Centre. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2009; 18 (3): 311-316.
21. Sirtori C.R., Pasik C., Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability // *Pharmacol Res.* — 1994. — Vol. 30. — P. 197-228.
22. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010; 53: 713-8.
23. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51: 1947-53.
24. Wiernsperger N., Membrane physiology as a basis for the cellular effects of metformin in insulin resistance and diabetes // *Diabetes Metab.* — 1999. — Vol. 25. — P. 110-127.
25. Wolke A.M., Brooks K.M., Schaffner F. The liver in congestive heart failure // *Primary cardiology*. — 1982. — № 12. — P. 130-140.