

# Неалкогольная жировая болезнь печени и вероятность развития нарушений сердечного ритма

Профессор В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО «Омский ГМУ» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

В литературном обзоре представлены современные сведения о возможности формирования нарушений ритма, таких как фибрилляция предсердий, удлинение интервала QTc, желудочковые аритмии и блокада ножек пучка Гиса у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Показана широкая распространенность ожирения и НАЖБП во всем мире. Описаны возможные патогенетические механизмы формирования нарушений сердечного ритма у пациентов с НАЖБП, возможное участие целого ряда факторов, связанных с метаболическим синдромом, таких как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, трансформирующий фактор роста бета, эндотелин-1 в формировании ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах, повышении дифференциации фибробластов и развитии фиброза в миокарде, что приводит к формированию нарушений сердечного ритма. Отмечена связь толщины эпикардального жирового слоя с прогрессированием инсулинорезистентности, повышенным риском кардиальных катастроф и прогрессированием НАЖБП. Показано, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа отмечаются аналогичные механизмы формирования нарушений сердечного ритма, как и у больных НАЖБП без СД, и даже факторы, ассоциированные с СД, не оказывают значимого влияния на возникновение нарушений ритма сердца.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, нарушения сердечного ритма, фибрилляция предсердий, удлинение интервала QTc, желудочковые аритмии.

**Для цитирования:** Ахмедов В.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и вероятность развития нарушений сердечного ритма // РМЖ. 2017. № 20. С. 1486–1488.

## ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease and probability of development of heart rate diseases  
Akhmedov V.A.

Omsk State Medical University

The review presents modern information on the possibility of the formation of rhythm disturbances, such as atrial fibrillation, prolongation of the QTc interval, ventricular arrhythmias and HBB in patients with non-alcoholic fatty liver disease. The article shows a world-wide prevalence of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. Possible pathogenetic mechanisms of the formation of cardiac arrhythmias in patients with non-alcoholic fatty liver disease are considered. The article describes possible involvement of a number of factors associated with the metabolic syndrome, such as C reactive protein, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, transforming growth factor beta, endothelin-1 in the formation of ultrastructural changes in cardiomyocytes, increase in fibroblasts differentiation and myocardium fibrosis, which serves as a risk factor for the formation of cardiac arrhythmias. There is a connection between the thickness of epicardial fat layer and the progression of insulin resistance, increased risk of cardiac accidents and nonalcoholic fatty liver disease. It is shown that in patients with type 2 diabetes mellitus, the mechanisms of cardiac arrhythmias are similar to those in patients with nonalcoholic fatty liver disease without diabetes mellitus, and even factors associated with diabetes mellitus did not have such a significant influence on the occurrence of cardiac rhythm disturbances.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, heart rhythm disturbances, atrial fibrillation, QTc interval elongation, ventricular arrhythmias.

**For citation:** Akhmedov V.A. Non-alcoholic fatty liver disease and probability of development of heart rate diseases // RMJ. 2017. № 20. P. 1486–1488.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время в мире более 1,9 млрд людей старше 18 лет имеют избыточный вес, из них свыше 600 млн страдают ожирением, что в целом составляет около 13% всего взрослого населения (11% мужчин и 15% женщин) [1]. По прогнозам экспертов, при сохранении существующих темпов роста к 2030 г. 38% лиц будут иметь индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>, еще 20% – более 30 кг/м<sup>2</sup> [2].

Учитывая значительную частоту выявления патологии печени у больных с метаболическим синдромом (МС), экс-

перты Национального института здоровья США и американской Ассоциации клинических эндокринологов в 2006 г. официально дополнили критерии МС наличием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [3], а «печеночное звено атерогенеза» позже было признано одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф [4]. Установлено, что у пациентов с НАЖБП распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертность от них выше, чем у больных, не имеющих ее, вне зависимости от наличия других традиционных факторов риска [5]. Доказана связь повышенного систолического артериального давления (АД), регистрируемого в ран-

ние утренние часы, с наличием НАЖБП у пациентов с избыточной массой тела или ожирением [6].

По оценкам экспертов, у 95–100% лиц с ожирением диагностируется НАЖБП, при этом у 13–31% от этого количества выявляется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с характерным повышением уровня аминотрансфераз в биохимическом анализе крови [7].

В последние годы появилась серия научных публикаций о возможной связи НАЖБП с формированием у пациентов нарушений сердечного ритма, анализу которых посвящен представленный литературный обзор.

Возможная связь между НАЖБП и формированием фибрилляции предсердий (ФП) была описана в крупном исследовании, проведенном методом поперечного среза в 2013 г. и включавшем более 3700 взрослых пациентов-европеоидов [8]. По результатам данного исследования было показано, что повышение активности печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АлАт) и аспартатамино-трансферазы (АсАт) у пациентов с НАЖБП явилось независимым фактором риска формирования пароксизмов ФП в течение 10-летнего периода наблюдения за пациентами. Схожие результаты были получены в другом крупном популяционном исследовании, согласно результатам которого умеренное повышение активности гаммаглутамил-транспептидазы (ГГТП), являющейся маркером НАЖБП, имело сильную связь с повышенной частотой формирования пароксизмов ФП за 12-летний период наблюдения за пациентами [9]. В исследовании, проведенном совсем недавно и включавшем около 1000 жителей Финляндии средних лет (средний период наблюдения – 16 лет), было показано, что НАЖБП, определяемая по результатам УЗИ, ассоциировалась с 2-кратным увеличением риска формирования пароксизмов ФП, при этом данная ассоциация была независима от возраста, пола, ИМТ, окружности талии, употребления алкоголя и курения, уровня АД, наличия или отсутствия СД, уровня АлАт, уровня натрийуретического пептида, С-реактивного белка и эхокардиографических параметров у пациентов [10].

Почти аналогичная тенденция наблюдалась и у пациентов с СД 2-го типа (СД2). В исследовании, проведенном методом поперечного среза и включавшем 702 пациента, госпитализированных по поводу СД2, с отсутствием онкологической патологии и терминальной стадии почечной недостаточности, было показано, что при наличии у пациентов НАЖБП, выявляемой при сонографическом исследовании, отмечалось статистически значимое увеличение как пароксизмальной, так и постоянной формы ФП, по сравнению с пациентами с СД, но без наличия НАЖБП [11]. При дальнейшем проведении многофакторного регрессионного анализа в этом же исследовании было отмечено, что связь между наличием у пациентов НАЖБП и повышенной частоты формирования пароксизмальной и постоянной формы ФП оказалась независимой от сердечно-сосудистых факторов риска, осложнений, связанных с течением СД, и других потенциальных причин [11].

В крупном исследовании, включавшем 400 амбулаторных пациентов с СД2, у которых ранее не было зарегистрировано наличия пароксизмов ФП и наблюдение за которыми продолжалось 10 лет, было отмечено, что у пациентов с НАЖБП выявлялось статистически значимое увеличение впервые диагностированной ФП, по сравнению с пациентами без жировой болезни печени, при этом данная связь была независимой от возраста, пола, наличия гипертензии,

длины интервала PR на электрокардиограмме (ЭКГ), а также гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [12]. Оценке возможных патогенетических механизмов повышенной частоты формирования ФП у пациентов с НАЖБП было посвящено проведенное методом «случай – контроль» небольшое исследование [13]. По его результатам было отмечено, что у пациентов с НАЖБП, у которых не было артериальной гипертензии, СД, а также других заболеваний сердечно-сосудистой системы, отмечались наличие замедленной внутрипредсердной электромеханической проводимости, определяемой методом тканевой доплеровской эхокардиографии, а также наличие более высокой дисперсии зубца P, по сравнению с теми пациентами, у которых не отмечалось вовлечение в патологический процесс печени [13].

Определенное значение отводится НАЖБП в возможном формировании атриовентрикулярной (АВ) блокады и блокады ножек пучка Гиса. В исследовании, включавшем 2000 молодых мужчин, которым проводилось обычное ЭКГ-обследование в 12 стандартных отведениях при скрининге общего состояния здоровья, было отмечено, что наличие блокады правой ножки пучка Гиса статистически значимо чаще встречалось у лиц с выявленной по данным сонографии НАЖБП [14], однако точные патофизиологические механизмы данной ассоциации пока не изучены.

В современной литературе имеется ряд исследований, посвященных связи НАЖБП с развитием желудочковых аритмий. В исследовании, включавшем 400 амбулаторных пациентов с СД2 без документированных эпизодов ФП, было отмечено, что наличие у пациентов со среднетяжелым поражением клапанов сердца НАЖБП, определяемой по данным сонографического исследования, а также употребляющих алкоголь отмечалось почти 2-кратное увеличение частоты удлинения интервала QTc вне зависимости от возраста, пола, гипертензии, связанных с СД причин, а также хорошо известных кардиальных факторов риска [15]. Аналогичные результаты были получены и в недавно проведенном исследовании, показавшем связь между наличием НАЖБП и удлинением интервала QTc в популяции взрослого населения, при этом более тяжелое течение НАЖБП ассоциировалось с более высоким риском удлинения интервала QTc даже после исключения другой сопутствующей патологии [16]. В недавно проведенном исследовании, включавшем 330 пациентов с СД2, у которых ранее не было зарегистрировано наличия пароксизмов ФП, а также с отсутствием онкологической патологии, терминальной стадии почечной недостаточности и документированных заболеваний печени, проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ [17]. По результатам данного исследования было показано, что выявление по данным сонографии НАЖБП ассоциировалось с почти 3-кратным риском увеличения частоты желудочковых аритмий, при этом данная связь сохраняла свою статистическую значимость вне зависимости от возраста, пола, ИМТ, наличия гипертензии, курения, показателей фракции выброса ЛЖ, приема медикаментов, наличия в анамнезе ишемической болезни сердца, диабетической полинейропатии, хронической болезни почек, а также других сопутствующих заболеваний [17].

В настоящее время активно ведется поиск возможных патофизиологических механизмов выявленной связи между НАЖБП и повышенным риском суправентрикулярных, желудочковых аритмий, а также блокад.

Абдоминальное ожирение и связанная с ним инсулинорезистентность запускают избыточное отложение триглицеридов (ТГ) в клетках печени [18]. Висцеральная жировая ткань по сравнению с подкожной жировой тканью богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с системной воротной вены. Висцеральные адипоциты имеют более высокую плотность  $\beta$ -адренорецепторов (особенно  $\beta_3$ -типа), рецепторов к андрогенам, кортикостероидам и обладают низкой плотностью  $\alpha_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину [19]. Все это определяет низкую чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина и высокую – к липолитическому действию катехоламинов [20].

В настоящее время все большее внимание в современной литературе уделяется взаимосвязи НАЖБП и толщины эпикардиального жирового слоя. Данный интерес обусловлен выявленными особенностями в виде более выраженной толщины эпикардиального жира у больных с тяжелым стеатозом по сравнению с лицами с умеренно выраженным стеатозом печени –  $9,7 \pm 0,2$  мм и  $8 \pm 0,7$  мм соответственно ( $p < 0,01$ ) [21]. При этом эпикардиальный жир характеризуется формированием прогностически серьезных особенностей у пациентов. Помимо того, что он выступает в роли постоянного депо висцерального жира сердца, его наличие еще связано с формированием и прогрессированием инсулинорезистентности, повышенным риском кардиальных катастроф и прогрессированием НАЖБП [22]. Данный факт нашел подтверждение в выявлении взаимосвязи толщины эпикардиального жира, значимо коррелирующей с толщиной висцерального жирового слоя, атеросклерозом коронарных и сонных артерий, а также параметрами жесткости сосудов [23]. В настоящее время считается, что толщина эпикардиального жирового слоя является независимым фактором риска развития ССЗ.

Как известно, у лиц с избыточной массой тела в адипоцитах сальника и брыжейки происходит усиленный распад ТГ до свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (НЭЖК), которые попадают прямо в печень по типу облегченной диффузии через портальную вену [24]. НЭЖК усиливают секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, уменьшают его печеночный клиренс и ухудшают чувствительность периферических тканей к инсулину, что приводит к прогрессированию гиперинсулинемии [25]. Избыточное поступление НЭЖК в гепатоциты приводит к усилению синтеза ТГ *de novo*, большая часть из которых связывается с апопротеинами и в виде липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяется в кровь [26]. При этом часть НЭЖК вовлекается в глюконеогенез, в результате чего в печени синтезируется избыточное количество глюкозы, тормозятся захват и разрушению инсулина гепатоцитами. Все это способствует поддержанию гиперинсулинемии и развитию инсулинорезистентности уже на уровне печеночной ткани [27]. Кроме того, НЭЖК запускают синтез провоспалительных субстанций, в частности С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста бета, эндотелина-1 [28–31]. Данные провоспалительные субстанции оказывают доказанное влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений и, в частности, аритмий, приводя к формированию ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах, повышенной дифференциации фибробластов и развитию фиброза в миокарде, что служит пусковым фактором риска развития различных нарушений ритма у боль-

ных НАЖБП [32, 33]. Более того, имеется ряд исследований, показавших, что НАЖБП может приводить и к повышенному риску развития кальцификации клапанов сердца, диастолической дисфункции ЛЖ и гипертрофии миокарда ЛЖ, что может обладать дополнительным риском запуска нарушений ритма через механизм re-entry [34–39]. Кроме того, толщина эпикардиального жирового слоя может являться независимым фактором риска развития ССЗ, в т. ч. и нарушений ритма сердца.

Таким образом, результаты представленного литературного обзора демонстрируют, что помимо многочисленных доказанных полиорганных изменений НАЖБП может быть патогенетически связана с формированием нарушений ритма у пациентов, страдающих этим заболеванием. Это необходимо учитывать гастроэнтерологам, кардиологам и терапевтам при работе с такими пациентами с целью своевременного выявления, коррекции и профилактики формирования рецидивов нарушений ритма, проводить активную немедикаментозную и медикаментозную терапию пациентов с НАЖБП с применением препаратов, оказывающих влияние на проаритмогенные факторы патогенеза.

### Литература

1. World Health Organization. Obesity and overweight (2015) [Electronic resource]. Электронный ресурс <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (дата обращения 14.07.2017).
2. Smith K. B. Obesity Statistics // Prim. Care. 2016. Vol. 43 (1). P. 121–135.
3. Tarantino G, Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19 (22). P. 3375–3384.
4. Choi D. H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease in Koreans // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19 (38). P. 6453–6457.
5. Rinella M. E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review // JAMA. 2015. Vol. 313 (22). P. 2263–2273.
6. Michopoulos S. et al. Untreated newly diagnosed essential hypertension is associated with nonalcoholic fatty liver disease in a population of a hypertensive center // Clin. Exp. Gastroenterol. 2016. Vol. 13 (9). P. 1–9.
7. Karim M.F., Al-Mahtab M., Rahman S., Debnath C.R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) - A Review // Mymensingh Med. J. 2015. Vol. 24 (4). P. 873–880.
8. Sinner M.F., Wang N., Fox C.S. et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of newonset atrial fibrillation // Am J Cardiol. 2013. Vol. 111. P. 219–224.
9. Alonso A., Misialek J.R., Amiin M.A. et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort // Heart 2014. Vol. 100. P. 1511–1516.
10. Käräjämäki A.J., Pätsi O.P., Savolainen M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middleaged population (OPERA study) // PLoS One. 2015. Vol. 10. E 0142937.
11. Targher G., Mantovani A., Piccoli I. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes // Clin Sci (Lond). 2013. Vol. 125. P. 301–309.
12. Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes // PLoS One. 2013. Vol. 8. E 57183.
13. Ozveren O., Izgi C., Eroglu E. et al. Doppler tissue evaluation of atrial conduction properties in patients with non-alcoholic fatty-liver disease // Ultrason Imaging. 2016. Vol. 38. P. 225–235.
14. Iscen S. RBBB is associated with an increased risk of NAFLD in young healthy individuals // Int J Cardiol. 2013. Vol. 168. P. 4056–4057.
15. Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014. Vol. 24. P. 663–669.
16. Hung C.S., Tseng P.H., Tu C.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with QT prolongation in the general population // J Am Heart Assoc. 2015. Vol. 4. E 001820.
17. Mantovani A., Rigamonti A., Bonapace S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-hour holter monitoring // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. P. 1416–1423.
18. Jiang ZG., de Boer IH., Mackey R.H. et al. Associations of insulin resistance, inflammation and liver synthetic function with very low-density lipoprotein: The Cardiovascular Health Study // Metabolism. 2016. Vol. 65 (3). P. 92–99.
19. Boucher J., Kleinriders A., Kahn C.R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2014. Vol. 6 (1). P. 1–23.
20. Haas J.T., Franque S., Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Annu. Rev. Physiol. 2016. Vol. 78. P. 181–205.
21. Iacobellis G., Barbarini G., Letizia C., Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects // Obesity. 2014. Vol. 22 (2). P. 332–336.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>