

# Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени

Профессор В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

## РЕЗЮМЕ

В представленной обзорной статье проводится анализ патогенетических механизмов формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Рассмотрена роль инсулинорезистентности, провоспалительных цитокинов, адипоцитокинов, генетических факторов формирования атеросклероза, диастолической дисфункции левого желудочка и хронической сердечной недостаточности. Отмечено, что эктопическое накопление жировой ткани может являться ключевым патогенетическим элементом формирования ССЗ, и, следовательно, пациенты с НАЖБП имеют высокий риск их развития. Показано, что лица с НАЖБП и более высокими уровнями С-реактивного белка имеют самый высокий риск формирования ССЗ. Продемонстрировано, что степень гистологических изменений в печени у пациентов с НАЖБП коррелировала с проявлениями атеросклеротических изменений в сонных артериях. Показано, что наличие у пациентов с НАЖБП повышения в биохимическом анализе крови уровня трансаминаз являлось независимым фактором риска формирования сердечной недостаточности. Отмечено, что эхокардиографические признаки склеротических изменений аортального клапана имеют четкую связь с наличием у пациентов НАЖБП. Показано, что наличие генотипа PNPLA3 GG связано с выраженностью атеросклеротических изменений в сонных артериях у молодых пациентов с НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, риск, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз.

**Для цитирования:** Ахмедов В.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 86–88.

## ABSTRACT

**Interrelation of cardiac-vascular complications and non-alcoholic fatty liver disease  
Akhmedov V.A.**

Omsk State Medical University

The review analyses the pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases formation in patients with non-alcoholic fatty liver disease. The article considers the role of insulin resistance, pro-inflammatory cytokines, adipocytokines, genetic factors in the formation of atherosclerosis, diastolic left ventricular dysfunction and chronic heart failure. It is noted that ectopic accumulation of adipose tissue can be a key pathogenetic element in the formation of cardiovascular diseases, and therefore patients with NAFLD have a high risk of their development. It is shown that individuals with NAFLD and higher C protein levels have the highest risk of cardiovascular disease. It is demonstrated, that the degree of histological changes in the liver in patients with NAFLD correlates with atherosclerotic changes in the carotid arteries. The increase of transaminases in the biochemical blood test of patients with NAFLD is an independent risk factor for the formation of heart failure. It is noted that the echocardiographic signs of sclerotic changes in the aortic valve have a clear connection with NAFLD. It is shown that PNPLA3 GG genotype is associated with the severity of atherosclerotic changes in the carotid arteries in young patients with NAFLD.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, risk, cardiovascular diseases, atherosclerosis.

**For citation:** Akhmedov V.A. Interrelation of cardiac-vascular complications and non-alcoholic fatty liver disease // RMJ. 2018. № 1(II). P. 86–88.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время стала одной из важнейших проблем здравоохранения во всех странах мира вследствие высокой распространенности данного заболевания [1]. Распространенность НАЖБП у жителей западных стран составляет от 20 до 30%, а в странах Азии – от 5 до 18%, и с возрастом частота заболеваемости увеличивается [2]. В настоящее время НАЖБП считается компонентом метаболического синдрома (МС) [3], который является значимым фактором риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4].

В представленной обзорной статье проводится анализ путей взаимосвязи формирования сердечно-сосудистых осложнений и НАЖБП.

В недавно проведенном исследовании было показано, что наличие НАЖБП было связано с риском повышенной жесткости артерий у женщин в постменопаузальном периоде, при этом интересной особенностью оказалось, что данные изменения выявлялись независимо от наличия признаков МС [5]. Аналогичные результаты по выявлению высокой частоты риска формирования ССЗ у пациентов с НАЖБП без избыточной массы тела были получены и в недавно проведенном когортном исследовании [6]. По результатам данного исследования было показано, что риск возникновения ССЗ у лиц с умеренно повышенной массой тела и наличием НАЖБП был выше, чем у лиц с избыточной массой тела, но без НАЖБП. Результаты дан-

ного исследования позволили предположить, что наличие у пациентов НАЖБП играет более значимую роль в формировании ССЗ, чем просто наличие избыточной массы тела. В настоящее время ведется активный поиск возможных патогенетических механизмов, лежащих в основе данного феномена. Известно, что НАЖБП сопровождается образованием эктопического жира в ткани печени [7]. Как оказалось, эпикардиальный жир, который является классическим эктопическим жиром, связан с повышенным риском формирования ССЗ [8]. Таким образом, эктопическое накопление жировой ткани может являться ключевым патогенетическим элементом формирования ССЗ, и, следовательно, пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск их развития [4].

Кроме того, имеются результаты исследований, показавшие, что лица с НАЖБП обладают более высокой степенью инсулинорезистентности по сравнению с пациентами без НАЖБП, даже в том случае, если имеется нормальный показатель уровня глюкозы в плазме крови натощак и при нормальных значениях показателей инсулина и липидов в сыворотке крови [9].

Существуют исследования, объясняющие патогенетические механизмы формирования связи НАЖБП и ССЗ посредством накопления жировой ткани в печени с последующим развитием гипергликемии, дислипидемии и субклинического воспаления [10]. Данная гипотеза подтверждается тем, что вырабатываемые жировой тканью печени при стеатозе адипокины, такие как адипонектин, лептин, резистин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкин-6 [11, 12], активно принимают участие в формировании ССЗ у лиц с НАЖБП [13].

Кроме того, имеется гипотеза, что способность к хранению жировой ткани отличается у различных людей, при этом эктопический жировой слой может легко увеличиваться у тех лиц, у которых отмечается низкая способность к накоплению и хранению подкожной жировой клетчатки и висцеральной жировой ткани [14]. Таким образом, лица с наименьшим весом в сочетании с НАЖБП представляют собой представителей классического фенотипа с низкой способностью хранить подкожный и висцеральный жир. Таким образом, риск формирования ССЗ у пациентов с умеренной массой тела в сочетании с НАЖБП значительно выше, чем у представителей других фенотипов [14].

Риск развития ССЗ при НАЖБП отличался в зависимости от уровня системного воспаления, которое является известным медиатором и биомаркером неблагоприятных исходов у пациентов [15]. Лица с НАЖБП и более высокими уровнями С-реактивного белка имели самый высокий риск формирования ССЗ, что позволяет предположить, что одновременное существование НАЖБП и системного воспаления значительно увеличивает риск развития ССЗ [16]. Данные результаты требуют более пристального внимания к молодым лицам с асимптоматическим течением НАЖБП и повышенными показателями С-реактивного белка, отражающими наличие системного воспалительного процесса, в отношении комплекса мер по рациональному питанию и физической активности для предотвращения прогрессирования НАЖБП.

Недавние исследования показали, что НАЖБП ассоциируется с высоким риском ССЗ посредством эндотелиальной дисфункции [17, 18].

Было показано, что риск ССЗ у пациентов с НАЖБП связан с увеличением толщины комплекса интима – ме-

диа сонной артерии, которая отражает проявление субклинического атеросклероза и служит важным предиктором риска развития инфаркта миокарда и появления атеросклеротических бляшек в сонных артериях [19–21]. Выявленная взаимосвязь между увеличением толщины комплекса интима – медиа сонной артерии и наличием НАЖБП была независимо подтверждена в нескольких исследованиях, свидетельствующих о том, что наличие у пациента НАЖБП ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима – медиа, независимо от наличия традиционных кардиометаболических факторов риска [22–24]. В работе было показано, что степень гистологических изменений в печени у пациентов с НАЖБП имела сильную корреляционную связь с проявлениями атеросклеротических изменений в сонных артериях, независимо от классических факторов риска, что указывает на то, что степень изменений в ткани печени играет важную роль в прогрессировании атеросклероза [25].

В настоящее время доказано, что у пациентов со стеатогепатозом отмечается наличие стеатоза миокарда, который является предиктором дисфункции левого желудочка [26].

Немаловажное значение в повышении риска развития ССЗ принадлежит кальцификации коронарных артерий, определяемой с помощью компьютерной томографии [27], при этом наличие у пациентов НАЖБП служит независимым фактором риска кальцификации коронарных артерий [28].

Имеются сведения, что наличие у пациентов НАЖБП независимо коррелирует с нарушением диастолической функции левого желудочка, что было показано на пациентах с НАЖБП без ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, у которых были выявлены нарушения геометрии левого желудочка и признаки его диастолической дисфункции [29].

Определенное значение придается повышенному риску формирования у пациентов с НАЖБП застойной сердечной недостаточности. В 2 популяционных когортных исследованиях, включавших более 7000 человек, было показано, что наличие у пациентов НАЖБП с повышением уровня трансаминаз являлось независимым фактором риска формирования сердечной недостаточности [30, 31].

Имеются данные, показавшие, что эхокардиографические признаки склеротических изменений аортального клапана имели четкую связь с наличием у пациентов НАЖБП, которая являлась независимым фактором риска данных изменений клапана [32].

В последние годы было показано, что на ранних стадиях формирования НАЖБП у пациентов выявляется увеличенное содержание клеток – предшественников эндотелина, повышение количества которых напрямую определяется степенью тяжести НАЖБП [33]. Считается, что повышение количества данных клеток возникает как результат реакции организма на повреждение эндотелия для компенсации и восстановления поврежденного эндотелия, однако данный компенсаторный механизм нестойкий и быстро истощается, приводя к прогрессированию системного эндотелиального повреждения.

Имеется исследование, показавшее, что НАЖБП является серьезным стимулом для прогрессирования инсулинорезистентности и дислипидемии с повышением продукции триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, что является значимым фактором риска формирования и прогрессирования системных атеросклеротических проявлений [34].

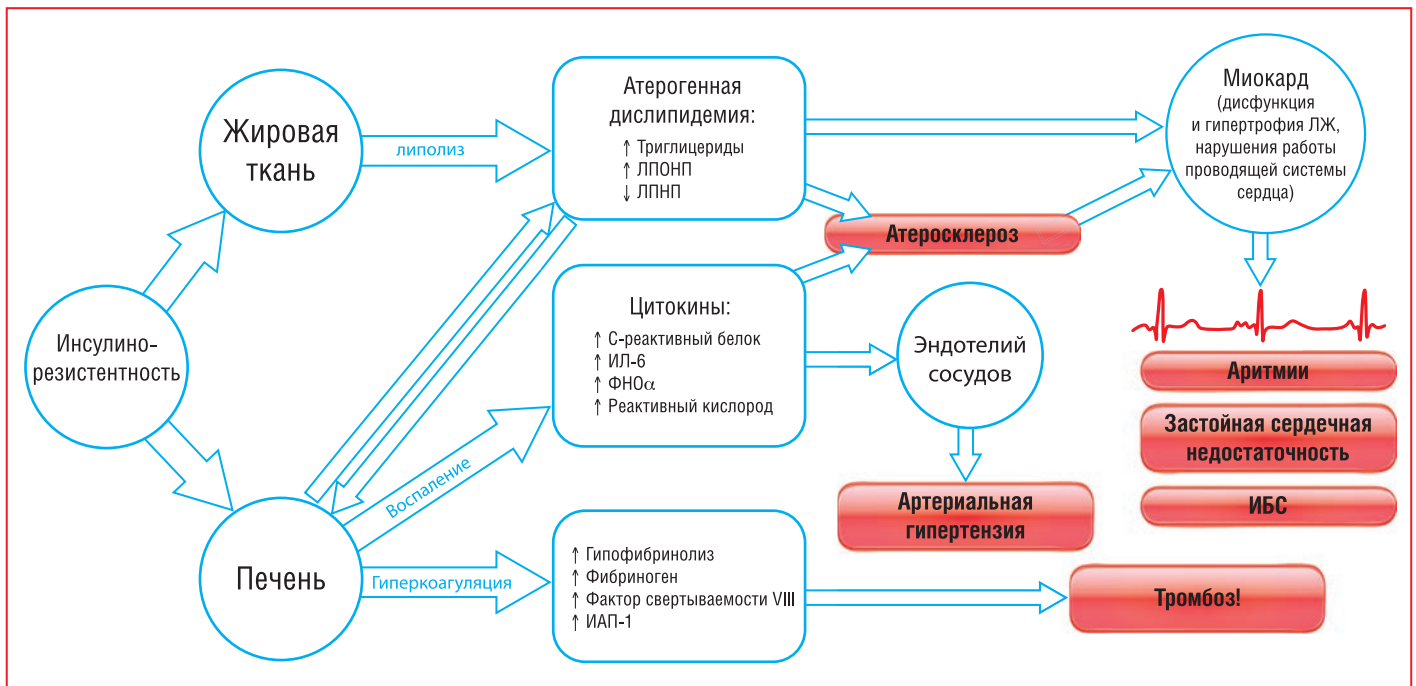


Рис. 1. Патогенез формирования сердечно-сосудистых осложнений при НАЖБП [37]

Снижение выработки адипонектина, обладающего антифибротическим, антиатерогенным и противовоспалительным действием, в сочетании с повышением выработки лептина, имеющего противоположные эффекты, способствует прогрессированию стеатогепатоза в стеатогепатит и повышению риска развития ССЗ у пациентов с НАЖБП [15].

Определенное значение в развитии и прогрессировании ССЗ у пациентов с НАЖБП отводится генетическим механизмам. В частности, было показано, что наличие генотипа PNPLA3 GG (пататин-подобный домен, содержащий 3 фосфолипазу) связан с выраженностью атеросклеротических изменений в сонных артериях у молодых пациентов с НАЖБП [35]. Варианты гена PNPLA3 могут быть связаны с увеличением накопления липидов в артериальной стенке, а также индуцировать высвобождение молекулы адгезии – ICAM-1, приводя к повышению риска развития инфаркта миокарда и инсульта [36].

Кратко патогенетический механизм формирования сердечно-сосудистых осложнений представлен на рисунке 1.

Таким образом, данные современной литературы свидетельствуют о том, что НАЖБП является независимым фактором повышенного риска формирования ССЗ, при этом риск смерти от кардиальной патологии может быть выше у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и выраженным фиброзом по сравнению с лицами с начальной стадией заболевания – стеатозом. Принимая во внимание столь высокий риск развития ССЗ, следует проводить пациентам с НАЖБП скрининг на наличие заболевания сердечно-сосудистой системы. И наоборот, наблюдая пациента с ССЗ, нельзя забывать о возможности наличия у него НАЖБП, котораяотягощает течение кардиоваскулярной патологии. Не зря подобный «перекрестный» скрининг (у пациентов с НАЖБП на МС и ССЗ, а у пациентов с МС и/или ССЗ на НАЖБП) входит в современные международные рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП [38]. Поэтому немедикаментозная и медикаментозная терапия пациентов с НАЖБП, особен-

но на этапе стеатоза, является крайне значимой в плане снижения у них риска формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

### Литература

1. Hashimoto E., Taniai M., Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH // J Gastroenterol Hepatol. 2013. Vol. 28. P. 64–70.
2. Masarone M., Federico A., Abenavoli L. et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history // Rev Recent Clin Trials. 2014. Vol. 9. P. 126–133.
3. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // Ann Intern Med. 2005. Vol. 143. P. 722–728.
4. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // World J Gastroenterol. 2007. Vol. 13. P. 1579–1584.
5. Li X., Shi H., Wang Z. et al. Arterial stiffness is increased in nondiabetic, nonhypertensive postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease // J Hypertens. 2017. Vol. 35(6). P. 1226–1234.
6. Yoshitaka H., Hamaguchi M., Kojima T. et al. Nonoverweight nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiovascular disease. A post hoc analysis of a cohort study // Medicine. 2017. Vol. 96. P. 18.
7. Byrne C.D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease // Proc Nutr Soc. 2013. Vol. 72. P. 412–419.
8. Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N. et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study // J Am Coll Cardiol. 2013. Vol. 61. P. 1388–1395.
9. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. et al. Insulin resistance in nondiabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // Diabetologia. 2005. Vol. 48. P. 634–642.
10. Stefan N., Kantartzis K., Häring H.U. Causes and metabolic consequences of fatty liver // Endocr Rev. 2008. Vol. 29. P. 939–960.
11. Abenavoli L., Milic N., Di Renzo L. et al. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. 2016. Vol. 22. P. 7006–7016.
12. Abenavoli L., Peta V. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease // Rev Recent Clin Trials. 2014. Vol. 9. P. 134–140.
13. Ruscica M., Baragetti A., Catapano A.L. et al. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: gaps and open questions // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016. Vol. S0939-4753(16). P. 30350–30357.
14. Taylor R., Holman R.R. Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold // Clin Sci (Lond). 2015. Vol. 128. P. 405–410.
15. Fargion S., Porzio M., Fracanzani A.L. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art // World J Gastroenterology. 2014. Vol. 20. P. 13306–13324.
16. Kim J., Lee D.Y., Park S.E. et al. Increased risk for development of coronary artery calcification in subjects with non-alcoholic fatty liver disease and systemic inflammation // PLoS ONE. 2017. Vol. 12(7). P. e0180118.
17. Federico A., Dallio M., Masarone M. et al. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016. Vol. 20. P. 4731–4741.

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