

Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск

Мосина Лариса Михайловна, доктор медицинских наук, профессор
Титойкина Юлия Васильевна, ординатор
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Аннотация. Актуальность проблемы неалкогольной жировой болезни печени в настоящее время связана с тем, что данное заболевание связано с риском развития сердечно-сосудистой патологии, учитывая факт их общих патогенетических механизмов развития. Вариабельность сердечного ритма является информативным и перспективным показателем в оценке вегетативной регуляции сердечного ритма. В исследовании авторами выявлено снижение вариабельности сердечного ритма у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и отмечено уменьшение парасимпатических влияний на сердце, что является важными патогенетическими факторами, способствующими развитию электрической нестабильности миокарда.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, вариабельность сердечного ритма, атерогенная дислипидемия.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) – заболевание, характеризующееся наличием жировой инфильтрации печени, верифицированной по данным визуальных тестов или гистологии в отсутствии злоупотребления алкоголем (<40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и 20 граммов – для женщин), использования стеатогенных лекарственных препаратов или наследственных заболеваний [1].

НАЖБП относится к самым наиболее распространенным заболеваниям печени в мире. Заболевание встречается у 20–30% населения, а у пациентов сахарным диабетом (СД) 2 типа – в 70–80% случаев [2]. Многие исследователи рассматривают НЖБП как один из компонентов метаболического синдрома и предлагают проводить скрининг для выявления данного заболевания пациентам с ожирением, СД 2 типа, дислипидемией [3].

Актуальность проблемы НЖБП связана с тем, что данное заболевание сопряжено с риском развития сердечно-сосудистой патологии, учитывая факт их общих патогенетических механизмов развития [4]. Пациенты с НАЖБП наряду с наличием традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии: (ожирение, СД 2 типа) имеют и «новые» факторы риска: увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, С-реактивный белок, диастолическая дисфункция, ремоделирование сердца, удлинение интервала QT, а также факторы риска, объединенные Фремингемской шкалой (пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, курение) [5].

Когортное исследование (Zhou Y.J. с соавтр., 2012 г.) [6], проводимое среди 3343 жителей Китая в течение 4 лет, выявило, что смертность общая и от сердечно - сосудистых заболеваний при НЖБП в 3 раза выше, чем без НЖБП.

В исследовании [7] было обнаружено, что, вне зависимости от клинических факторов риска, НАЖБП связана с повышенной частотой фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 типа. Существует прямая корреляционная связь между НЖБП и удлинением интервала QT – важного прогностического фактора

желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [8].

Мета-анализ G. Targher и соавт., 2016 г., обобщил данные 16 проспективных и ретроспективных исследований с числом участников более 34 тыс. человек (36,3% с НАЖБП, медиана наблюдения – 6,9 лет) [9]. Установлено, что НАЖБП связана с увеличением числа сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) как со смертельным исходом, так и без такового.

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире умирает около 17 миллионов человек, причем 25 % смертей приходится на долю ВСС, к основным причинам которой относятся нарушения ритма сердца: фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия и асистолия сердца [10]. Маркерами электрической нестабильности миокарда являются: фракция выброса <40%, увеличение продолжительности интервала QT, снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), наличие поздних потенциалов желудочков [11].

ВСР является информативным и перспективным показателем в оценке вегетативной регуляции сердечного ритма [12]. Снижение ВСР – один из предикторов ВСС, возникновения жизнеугрожающих аритмий, а также количественный показатель вегетативной активности [13]. В литературе достаточно широко описана комплексная оценка показателей электрической нестабильности миокарда при ИБС, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии, СД [14,15]. У пациентов с НЖБП ВСР остается малоизученной. Имеются немногочисленные исследования, которые отмечают изменение ВСР у больных с НЖБП [16].

Материалы и методы

В исследование были включены 103 пациента, подтвердившие информированное согласие на проведение исследования. Все пациенты были разделены на три группы.

Первая группа – 34 здоровых пациента (16 мужчин (47%), 18 женщин (53%)), проходивших профилактический медицинский осмотр в ГБУЗ РМ «Поликлиника №4», г. Саранска. Средний возраст составил 50,2±0,8 лет.

Вторая группа – 34 пациента (17 мужчин (50%), 17

женщин (50%)) с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца: Стенокардия напряжения II – III ФК, находившихся на лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ РМ «РКБ №4», г. Саранска. Средний возраст составил $59,8 \pm 0,9$ лет, длительность заболевания – $6,2 \pm 0,8$ лет. Критерии исключения: больные с хроническими заболеваниями в стадии обострения; онкологическими заболеваниями; тяжелой патологией легких, печени и почек в стадии декомпенсации; СД; ХСН – IIб-III ст., III – IV функциональный класс (ФК), ФВ < 50%, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) > 1,4 см, интервалом QT более 450 мс, клапанной патологией сердца.

Третья группа – 35 пациентов (18 мужчин (51%), 17 женщин (49%)), с диагнозом НЖБП и СД 2 типа, находившиеся на лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РМ «РКБ №4», г. Саранска. Средний возраст составил $54,2 \pm 1,3$ года, длительность заболевания – $7,6 \pm 0,7$ лет. Критерии исключения: больные с ИБС; онкологическими заболеваниями; тяжелой патологией легких, печени и почек в стадии декомпенсации; алкогольной болезнью печени.

Всем пациентам проводилась оценка окружности живота, индекса массы тела (ИМТ)), оценивались: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), содержание холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c). Всем проводилось ультразвуковое исследование печени (УЗИ) и суточное мониторирование ЭКГ с определением ВСР на системе «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, кардиостимулятор – КР – 07 – 3/12Р). Оценивали ВСР с помощью статистического анализа: avNN мс, pNN 50%, SDNNid мс (оценивают парасимпатическое влияние); SDNN мс, SDNNid мс (отражают общую ВСР); RMSSD мс (показатель увеличивается при усилении парасимпатических влияний и снижается при активации симпатического тонуса). Оценивали спектральные характе-

ристики ВСР: VLF, LF, HF, LF/HF. VLF отражает активность симпатического подкоркового центра регуляции; LF – маркер симпатической модуляции; HF – маркер активности парасимпатической системы; LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия, характеризует баланс влияния на сердце парасимпатического и симпатического отделов.

Данные, полученные в ходе исследования, подверглись статистической обработке, которая выполнялась в Microsoft Excel, «Statistics 8,0». Вычисляли статистическое значение (M), ошибку среднего значения (m) и коэффициент t-Стюдента. В качестве границ статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ результатов проведенного исследования показал, что пациенты в 1 группе имели нормальную массу тела (ИМТ $23,08 \pm 0,21$ кг/м²), пациенты ИБС и пациенты НЖБП на фоне СД 2 типа имели избыточный вес, по сравнению со здоровыми пациентами на 34,6% (ИМТ $31,07 \pm 1,03$ кг/м²) и 41,9% (ИМТ $32,75 \pm 1,17$ кг/м²) соответственно ($p < 0,05$).

У пациентов 2-й и 3-й групп выявлены атерогенные изменения в липидном обмене. По сравнению с 1-й группой повышение ХС у пациентов во 2-й группе отмечалось на 38,8%, в 3-й группе – на 43,7%, ТГ – на 34,6% и 41,9,5%, ЛПНП – на 115,8% и 107,6% соответственно, ЛПВП снижались на 10% и 16% соответственно.

У пациентов в 3-й группе отсутствовало повышение активности АСТ и АЛТ (также как и во 2 группе), но имелись признаки стеатоза печени по данным УЗИ, поэтому они были оценены как категория пациентов с неалкогольным стеатогепатозом.

Показатели глюкозы и HbA1c у пациентов с ИБС были выше, чем у здоровых пациентов, однако находились в пределах нормы (табл. 1). По сравнению с показателями у здоровых пациентов уровень глюкозы и HbA1c в группе с НЖБП на фоне СД2 был достоверно выше на 115,3% и 84% соответственно.

Таблица 1. Результаты биохимического анализа крови

Показатель	Здоровые пациенты	Пациенты с ИБС	Пациенты с НЖБП+СД2
АЛТ	$23 \pm 0,6$	$32,1 \pm 3,2$	$35,6 \pm 5,1$
АСТ	$21 \pm 0,4$	$27,1 \pm 2,2$	$31,5 \pm 4,7$
ХС	$4,34 \pm 0,08$	$6,02 \pm 0,27^*$	$6,24 \pm 0,41^*$
ТГ	$1,18 \pm 0,05$	$2,8 \pm 0,39^*$	$3,5 \pm 0,57^*$
ЛПВП	$1,28 \pm 0,02$	$1,15 \pm 0,03^*$	$1,08 \pm 0,04^*$
ЛПНП	$1,88 \pm 0,03$	$4,06 \pm 0,17^*$	$3,9 \pm 0,15^*$
Глюкоза	$4,6 \pm 0,07$	$4,98 \pm 0,06^*$	$10,7 \pm 0,6^* \#$
HbA1c	$5,34 \pm 0,07$	$5,88 \pm 0,1^*$	$9,83 \pm 0,41^* \#$

Примечание: * – достоверность отличий показателей по отношению к группе здоровых пациентов при $p < 0,05$; # – достоверность отличий показателей по отношению к группе пациентов с ИБС при $p < 0,05$.

Группы не отличались по среднесуточной частоте сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 2), что исключает влияние этого показателя на ВСР.

По данным суточной записи ЭКГ у пациентов с НЖБП+СД2 временные показатели суточной ВСР: SDNN и SDNNid снижались, по сравнению с показателями здоровых пациентов, на 15% ($p < 0,05$) и 14,7%

($p < 0,05$) соответственно.

Показатели, отражающие общую ВСР, в группе НЖБП+СД2 не отличались от данных пациентов с ИБС, а показатель SDANN , по сравнению с показателями здоровых пациентов, уменьшался на 16,5% ($p < 0,05$). По сравнению с группой ИБС достоверных изменений SDANN не было выявлено (табл. 2).

Таблица 2. Показатели временного и спектрального анализа ВРС в сравниваемых группах

Показатель	Здоровые	Пациенты с ИБС	Пациенты с НЖБП+СД2
Среднесуточная ЧСС, (уд/ мин)	74,3±8,5	76,6±7,9	78,8±8,0
avNN (мс)	792,1±24,1	844,9±28,7	842,2±18,8
SDNN (мс)	156,4±9,2	159,5±9,4	132,9±7,2*#
SDNNidx(мс)	59,82±3,39	57,09±6,29	51,00±2,27*
rMSSD(мс)	36,62±5,19	36,58±6,57	35,71±4,49
SDANN(мс)	138,0±8,9	126,5±7,8	115,3±7,0*
VLF	2539,3±312,2	2464,7±412,4	2448,2±225,9
LF	1330,8±143,1	1005,4±215,7	1328,3±181,3
HF	563,7±106,1	397,7±115,1	346,2±44,2*
nHF%	24,14±2,3	26,81±2,4	19,37±1,5#&
LF/HF	3,49±0,56	3,34±0,72	4,69±0,52&\$

Примечание: * - достоверность отличий показателей по отношению к группе здоровых пациентов при $p < 0,05$; # - достоверность отличий показателей по отношению к группе пациентов с ИБС при $p < 0,05$; & - достоверность отличий показателей по отношению к группе здоровых $p < 0,1$, \$ - достоверность отличий показателей по отношению к группе ИБС $p < 0,1$.

По данным спектрального анализа ВРС в группе НЖБП+СД2 отмечено снижение, по сравнению с данными здоровых пациентов, показателя HF (высокочастотная вагусная составляющая суточной ВРС) на 38,6% ($p < 0,05$), значение HF во 2-й и 3-й группах не отличалось. Показатель nHF% в группе НЖБП+СД2 был меньше на 28% ($p < 0,05$), по сравнению с группой ИБС, и на 20% ($p < 0,1$) по сравнению со здоровыми пациентами. Низкочастотная составляющая ВРС - LF не изменялась во всех группах. Выявлена тенденция к симпатовагальному смещению баланса LF/HF в группе НЖБП+СД2 в сторону относительного преобладания симпатoadренальных влияний по сравнению с группой здоровых и пациентов с ИБС на 34% и 40% ($p < 0,1$) соответственно (табл. 2).

Выводы

По данным исследования у пациентов с НЖБП и СД 2 типа выявлено снижение общей variability сердечного ритма, что свидетельствует об увеличении у них риска внезапной сердечной смерти. Таким

образом, снижение variability сердечного ритма при НЖБП и СД 2 типа может являться предиктором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, у данных пациентов отмечено уменьшение парасимпатических влияний на сердце при тенденции к увеличению симпатoadренальных, являющихся важными патогенетическими факторами, способствующими развитию электрической нестабильности миокарда.

Полученные данные подтверждают, что патогенетические составляющие НЖБП - инсулинорезистентность, сопровождающаяся гипергликемией и/или гиперинсулинемией на фоне ожирения и присутствующей активации симпато-адренальной системы, а также атерогенная дислипидемия являются крайне неблагоприятными в плане повышения риска внезапной сердечной смерти.

Литература:

1. Ардашев А.В., Арутюнов Г.П., Желяков Е.Г., Беленков Ю.Н. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины. Клиническая практика, 2014. - №4. - С. 3 - 12.
2. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Базарсадаева Т. С. Новые предикторы внезапной сердечной смерти. Анналы аритмологии. - № 4. - 2009. - С. 41-49.
3. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Волковская И.В. Variability сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. Анналы аритмологии, 2009. - № 4. - С. 21-32.
4. Дедов Д.В., Масюков С.А., Дедов Д.В., Эльгардт И.А. Предикторы кардиоваскулярных осложнений по данным суточной variability сердечного ритма // Современные проблемы науки и образования, 2015. - № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=227>
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2016; - 26 (2): 24-42.
6. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия), Утверждены XVI съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и XI Национальным конгрессом терапевтов 25 ноября 2016.
7. Широкова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. Consilium Medicum, 2017; - 8.2: 74-76.
8. Широкова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск. Фарматека, 2017. - №2 (335). - С. 24-29.
9. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Архив внутренней медицины, 2013. - (4):5-15.

10. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013; – 10: 330–44.
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012; – P.55:2005–2023.
12. Kumar M.S, Singh A., Jaryal A. K. et el. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Hepatology «Hindawi» Volume*, 2016, Article ID 5160754. – 8 pages.
13. Targher G., Mantovani A., Pichiri I., Rigolon R., 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. – 125:301–9.
14. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., Bertolini L., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*, 2014. – 24:663–69.
15. Targher G., Byrne C., Lonardo A., Zoppini G., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a metaanalysis. *J. Hepatol*, 2016. – 5:589–600.
16. Xhyheri B., Manfrini, O., Mazzolini, M., Pizzi C., et al. Heart Rate Variability Today. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2012. – 55(3): 321–331.