

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 616.036

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-22-30>

Нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: изучение состояния проблемы

М.Е. Стаценко, О.Ю. Свириденко, М.Н. Устинова ✉, В.С. Сергеев,
А.В. Тумаренко, А.М. Стрельцова, А.О. Свириденко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) связана с повышенным риском развития желудочковых аритмий (ЖА) и нарушений сердечной проводимости, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Связь между НАЖБП и повышенным риском возникновения фибрилляции предсердий (ФП) не зависит от общих кардиометаболических факторов риска и традиционных факторов риска ФП. Характерное для НАЖБП структурное, электрическое и вегетативное ремоделирование сердца является потенциальной причиной его аритмогенного повреждения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа

REVIEW ARTICLES

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-22-30>

Cardiac arrhythmias and conduction disorders of heart in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a study of the state of the problem

М.Е. Statsenko, O.Y. Sviridenko, M.N. Ustinova ✉, V.S. Sergeev,
A.V. Tumarenko, A.M. Streltsova, A.O. Sviridenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with an increased risk of ventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders, especially in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). The association between NAFLD and an increased risk of atrial fibrillation (AF) does not depend on common cardiometabolic risk factors and traditional AF risk factors. Structural, electrical and vegetative remodeling of the heart, characteristic of NAFLD, is a potential cause of its arrhythmogenic damage.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) охватывает широкий спектр заболеваний печени, начиная от изолированного стеатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и заканчивая выраженным фиброзом с возможным прогрессированием в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному. Более 25 % населения планеты страдают НАЖБП, в связи с чем данная патология стала наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире [1]. Имеются убедительные доказательства, что наличие и тяжесть НАЖБП тесно связаны с повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых событий и других сердечных осложнений [2, 3, 4, 5, 6].

Накопленные исследовательские данные указывают на то, что НАЖБП тесно связана с риском сердечных аритмий, независимо от других традиционных кардиометаболических сопутствующих заболеваний. Многими авторами выявлено, что аритмии, обнаруживающиеся наиболее часто в связи с НАЖБП, такие как фибрилляция предсердий (ФП) и желудочковые аритмии (ЖА),

могут предрасполагать этих пациентов к внезапной сердечной смерти [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Хотя точная причинно-следственная связь между НАЖБП и сердечными аритмиями не установлена, новые клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о нескольких предполагаемых механизмах, посредством которых НАЖБП может способствовать развитию аритмического синдрома. При НАЖБП в печени происходят изменения, которые потенциально могут влиять на взаимодействие между печенью и сердцем: нарушение регуляции метаболизма глюкозы и липидов, нарушение иммунологического гомеостаза и повышенное высвобождение провоспалительных, профиброгенных и прооксидантных молекул (например, цитокинов, гепатокинов, оксидантов). НАЖБП может также усугублять системную инсулинорезистентность (ИР) и способствовать накоплению эпикардального жира. Эти изменения, связанные с НАЖБП, потенциально могут действовать синергетически, вызывая структурное, электрическое и вегетативное ремоделирование сердца.

Доказано, что НАЖБП связана с таким повышенным риском структурного ремоделирования сердца, как диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), увеличение левого предсердия (ЛП). Van Wagner и соавт. провели популяционное исследование и обнаружили, что НАЖБП, диагностированная с помощью компьютерной томографии, была связана с повышенной систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ и ремоделированием миокарда, оцененным с помощью эхокардиографии, независимо от известных сердечно-сосудистых факторов риска [14]. Метаанализ 12 поперечных исследований, включающих 280 645 человек, показал в 2 раза более высокий риск диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с НАЖБП, чем у пациентов без НАЖБП [15, 16].

Kocabaу G. и соавт. провели небольшое перекрестное исследование с применением 2-мерной спекл-трекинговой эхокардиографии для оценки функции ЛП. По сравнению со здоровым контролем у пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП и с нормальной систолической функцией были нарушены параметры деформации ЛП, такие как пиковая скорость деформации ЛП во время систолы предсердий [17].

Известно также, что наличие системного и сердечного окислительного стресса связано с аритмическими состояниями. Различные показатели измененного окислительно-восстановительного статуса в сыворотке или плазме (например, малоновый диальдегид, нитротирозин и конечные продукты перекисного окисления липидов) повышены у пациентов с ФП. Окислительный стресс считается ключевым проаритмическим признаком при различных состояниях. Хронический окислительный стресс, наблюдаемый при НАЖБП, СД, сердечной недостаточности, связан с аритмогенезом посредством как структурного, так и электрического ремоделирования сердца [18, 19, 20, 21].

Имеются данные о связи между НАЖБП и вегетативной дисфункцией сердца. Сердечная вегетативная дисфункция считается мощным фактором риска сердечных аритмий и внезапной сердечной смерти. Повышение тонуса блуждающего нерва неравномерно укорачивает предсердный рефрактерный период по всему предсердию, в то время как повышение адренергического тонуса усиливает триггерную активность, которая активирует фибриллярную активность. Новые данные продемонстрировали значительную индукцию вегетативной дисфункции сердца у пациентов с НАЖБП [22, 23, 24, 25, 26, 27].

Хотя прямых доказательств связи НАЖБП с патологическими электрическими свойствами сердца недостаточно, установлено, что такие изменения, связанные с НАЖБП, как системное воспаление и окислительный стресс, могут запускать электрическое ремоделирование сердца. Вместе структурное, элек-

трическое и вегетативное ремоделирование, связанное с НАЖБП, потенциально может вызвать аритмогенное повреждение сердца [28, 29, 30].

Увеличение эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) также служит связью между НАЖБП и сердечными аритмиями. Клинические исследования показали, что объем или толщина перикардального жира связаны с более высокой распространенностью и тяжестью ФП независимо от других факторов риска ФП и стандартных показателей ожирения, таких как индекс массы тела (ИМТ) или площадь поверхности тела. Кроме того, связь между риском ФП и перикардальным жиром была больше, чем абдоминальной и общей жировой тканью [29, 31, 32].

Прилегая к подлежащему миокарду, ЭЖТ может непосредственно инфильтрировать его. ЭЖТ также способна активно секретировать многочисленные провоспалительные цитокины и адипокины, способные неблагоприятно воздействовать на миокард паракринным и эндокринным путем. Кроме того, ЭЖТ содержит большое количество ганглиозных сплетений, которые способствуют аритмогенезу посредством стимуляции вегетативной нервной системы (ВНС). Таким образом, ЭЖТ потенциально способствует развитию ФП через несколько механизмов, включая жировую инфильтрацию предсердий, воспаление, выработку и высвобождение активных форм кислорода (АФК) и дисфункцию ВНС [33].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Активные гетеротопии у пациентов с НАЖБП

В 2013 г. в исследовании, включавшем более 3700 взрослых без ФП на исходном уровне, авторы Framingham Heart Study обнаружили, что повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) были независимо связаны с повышением риска возникновения ФП в течение 10 лет наблюдения [34]. Интересно, что эти ассоциации оставались значимыми после поправки на множественные факторы риска ФП и другие потенциальные искажающие факторы [34]. Почти идентичные результаты были получены Alonso и соавт. [35] из другого крупного популяционного исследования; в частности, умеренно повышенные уровни гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) были тесно связаны с увеличением заболеваемости ФП в среднем за 12 лет. Эта связь также сохранялась после корректировки нескольких кардиометаболических факторов и других потенциально смешанных переменных [35].

В поперечном исследовании, включавшем 702 госпитализированных пациента с сахарным диабетом СД2 без рака и терминальной стадии заболевания, Targher и соавт. [36] показали, что пациенты с НАЖБП, выявленной с помощью УЗИ, имели более высокую распространенность постоянной/персистирующей ФП, чем без поражения печени. В многофакторном регрессионном анализе было обнаружено, что эта связь между НАЖБП

и риском распространенной постоянной/персистирующей ФП не зависит от нескольких сердечно-сосудистых факторов риска, связанных с СД переменных, и других потенциальных искажающих факторов. Когда пациенты были стратифицированы одновременно по среднему значению уровня ГГТ в сыворотке и статусу НАЖБП, у пациентов со стеатозом печени, независимо от уровня ГГТ в сыворотке, была самая высокая распространенность постоянной/персистирующей ФП [36].

В последующем лонгитюдном исследовании, включавшем 400 амбулаторных пациентов с СД2 и исходно отсутствующей ФП, при наблюдении в течение 10 лет у пациентов с НАЖБП был выявлен более высокий риск развития впервые выявленной ФП, чем у пациентов с СД2 без НАЖБП. Было также обнаружено, что эта связь не зависит от возраста, пола, АГ, интервала PR на электрокардиограмме (ЭКГ), гипертрофии левого желудочка и других соответствующих переменных, включенных в 10-летнюю оценку риска ФП, полученную в Framingham Heart Study [37].

В настоящее время нет точной информации о лежащих в основе биологических механизмах, которые связывают НАЖБП с повышенным риском ФП у пациентов с НАЖБП. Хорошо известно, что патологическая предсердная проводимость может играть решающую роль в патофизиологии ФП. Небольшое исследование Ozveren и соавт. [38] по оценке характеристик предсердной проводимости у пациентов с НАЖБП (случай – контроль) обнаружило, что пациенты с НАЖБП, у которых не было АГ, СД или известных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), имели более длинные межпредсердные и внутрипредсердные электромеханические интервалы задержки (по данным тканевой доплерэхокардиографии) и более высокую дисперсию зубца Р по сравнению с теми, у кого не было поражения печени, что позволяет предположить наличие нарушения предсердной проводимости у пациентов с НАЖБП. Важно подчеркнуть, что в недавнем перекрестном исследовании, включавшем более 300 амбулаторных пациентов с СД2, которым проводили 24-часовое холтеровское мониторирование, Mantovani и соавт. [39] обнаружили, что пациенты с НАЖБП имели более высокую распространенность ФП и большее количество преждевременных предсердных комплексов по сравнению с пациентами без поражения печени.

Чтобы лучше определить связь между НАЖБП и ФП, недавно было проведено 3 метаанализа [40, 41, 42].

Wijarnpreecha K. и соавт. провели метаанализ 5 исследований 2017 г. (2 перекрестных исследования и 3 когортных исследования) с участием 238 129 человек, который показал, что у людей с НАЖБП значительно более высокий риск ФП, чем без НАЖБП, с объединенным коэффициентом риска 2,06 (95%-й ДИ, 1,10–3,85) [40].

Sai X и соавт. провели метаанализ 6 когортных исследований, включающих 614 673 человека. Медиана

продолжительности наблюдения составила 10 лет с 7271 случаем возникновения ФП. По сравнению с моделями без НАЖБП минимально скорректированные модели без поправки на кардиометаболические факторы риска показали, что НАЖБП связана с повышенным риском ФП (ОР 1,65, 95%-й ДИ 1,23–2,20, $I^2 = 63,0\%$). После поправки на множественные кардиометаболические факторы риска связь между НАЖБП и риском ФП все еще была выше, чем при отсутствии НАЖБП (ОР 1,19, 95%-й ДИ 1,04–1,31, $I^2 = 54,0\%$). Отмечалась значительная неоднородность риска ФП между минимально и максимально скорректированными моделями ($I^2 = 77,1\%$, P неоднородности = 0,04). По сравнению с пациентами без НАЖБП абсолютное увеличение риска ФП при НАЖБП составило 1,3 (95%-й ДИ 0,5–2,1) на 1000 человеко-лет [41].

В 2019 г. Mantovani A. et al. провели еще один метаанализ, в который вошли 9 исследований (5 поперечных и 4 лонгитюдных) с участием 364 919 человек. Объединенный анализ 5 поперечных исследований показал, что НАЖБП была значительно связана с более высоким риском распространенной ФП (ОШ, 2,07 [95%-й ДИ, 1,38–3,10]), независимо от нескольких важных факторов риска ФП. Более того, этот риск особенно высок у лиц с СД (исследование $n = 1$; ОШ 5,17 [95% ДИ 2,05–13,02]). Объединенный анализ 4 лонгитюдных исследований показал, что НАЖБП была независимо связана с более высоким риском развития ФП у пациентов с СД2 (исследование $n = 1$; HR, 4,96 [95%-й ДИ, 1,42–17,28]), но эта связь была незначительной у пациентов без диабета (ОР, 1,16 [95%-й ДИ, 0,91–1,48]) [42].

Хотя уже установлено, что пациенты с заболеваниями печени имеют более высокий риск ФП, однако неизвестно, может ли индекс фиброза печени быть предиктором риска ФП. Медицинские записи здорового населения, проходящего плановые медицинские осмотры в Центре системы здравоохранения Каннам в больнице Сеульского национального университета, были рассмотрены ретроспективно исследователями Park H и соавт. После исключения субъектов с заболеваниями печени в анамнезе и известными ССЗ были оценены 74 946 пациентов с НАЖБП. ФП была обнаружена у 380 (0,5 %) человек. При однофакторном анализе с учетом показателей: возраст, мужской пол, ИМТ, артериальная гипертензия (АГ), НАЖБП и СД были значительно связаны с ФП. Индекс фиброза 4 (FIB 4) показал значительную корреляцию с ФП [нескорректированное отношение шансов (OR) 3,062 и 95%-й ДИ (CI) 2,605–3,600, $p = 0,000$; скорректированное ОШ 2,255 и 95%-й ДИ 1,744–2,915, $p = 0,000$, с поправкой на кардиометаболические факторы риска]. Пациенты с НАЖБП с более высоким индексом фиброза FIB 4 были связаны с повышенным риском ФП. Таким образом, неинвазивное определение показателей фиброза печени может иметь

клиническое значение для раннего выявления НАЖБП у пациентов с риском развития ФП [43].

Kang M.K. и соавт. [44] в перекрестном ретроспективном поперечном исследовании 53 704 больных, проведенном под контролем Институционального наблюдательного совета больницы Юннамского университета, оценили связь между ФП и прогрессирующим фиброзом печени у пациентов с НАЖБП с января 2010 г. по декабрь 2017 г. Жировая дистрофия печени определялась с помощью ультразвукового аппарата EPIQ 5 и EPIQ 7 (Philips, Амстердам, Нидерланды). Расширенный фиброз у пациентов с НАЖБП был выявлен с использованием неинвазивных систем оценки, основанных на клинических лабораторных тестах: NFS (NAFLD fibrosis score) и индексе Fib-4 с пороговыми значениями (COV), которые были получены для определения риска прогрессирующего фиброза, классифицированный как низкий, промежуточный и высокий риск в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации исследований по НАЖБП [1]. Данное исследование показало взаимосвязь между ФП и прогрессирующим фиброзом печени Fib-4, определяемым двойными пороговыми значениями (COV). Скорректированная модель не была стратифицирована по возрасту, АСТ, АЛТ и количеству тромбоцитов, которые являются компонентами индекса Fib-4. Корректировка по полу, СД, АГ и ожирению (ОШ 2,67; 95%-й ДИ 1,58–4,49; $p < 0,001$) после дальнейшей корректировки профилей липидов, включая общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности (ОШ, 2,67; 95%-й ДИ, 1,58–4,49; $p < 0,001$) и после дополнительной корректировки на сывороточный альбумин, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ) и С-реактивный белок (СРБ) (ОШ, 2,49; 95%-й ДИ, 1,47–4,21, $n = 0,001$), не ослабляла связь между ФП и прогрессирующим фиброзом печени, классифицируемым по низкому COV. Связь между ФП и выраженным фиброзом при использовании COV с высоким NFS также сохранялась после последовательной корректировки на основе модели 1 (ОШ 5,53; 95%-й ДИ 1,93–15,85; $p = 0,001$), модели 2 (ОШ 5,53; 95%-й ДИ, 1,93–15,85; $p = 0,001$) и модели 3 (ОШ 3,84; 95%-й ДИ 1,29–11,43; $p = 0,016$) [44].

Wang Z. и соавт. включили в исследование 345 пациентов с ФП и НАЖБП, перенесших аблацию *de novo* в период с 2019 по 2020 г. в двух больницах Китая. Рецидив ФП определяли как возникновение предсердной аритмии более 30 с по данным ЭКГ или 24-часового мониторинга по Холтеру после первых 3 мес. аблации. Были оценены прогностические значения шкалы фиброза неалкогольной жировой болезни печени (NFS) и шкалы Fibrosis-4 (FIB-4) для ФП и рецидива после аблации. Через 1 год после аблации у 38,8% пациентов наблюдался рецидив ФП. Пациенты с рецидивом, которые имели более высокие баллы FIB-4 и NFS, с большей вероятностью имели перси-

стирующую ФП и продолжительность ФП ≥ 3 лет. В анализе Каплана – Мейера пациенты с промежуточной и высокой категориями риска NFS и FIB-4 имели более высокий риск рецидива ФП. По сравнению с пациентами с низким риском, средний и высокий риск NFS и FIB-4 были независимо связаны с рецидивом ФП в многомерном регрессионном анализе Кокса (высокий риск: NFS, отношение рисков (ОР): 3,11, 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,68 ~ 5,76, $p < 0,001$, FIB-4, HR: 3,91, 95%-й ДИ: 2,19 ~ 6,98, $p < 0,001$, промежуточный риск: NFS, HR: 1,85, 95%-й ДИ: 1,10 ~ 3,10, $p = 0,020$; FIB-4, ОР: 2,08, 95%-й ДИ: 1,27 ~ 3,41, $p = 0,003$). Авторы делают вывод, что шкалы NFS и FIB-4 для распространенного фиброза печени связаны с ФП. Прогрессирующий фиброз печени независимо связан с рецидивом ФП после аблации. Расширенный фиброз печени может иметь значение для классификации риска у пациентов после аблации относительно ФП [45].

В настоящее время прямых доказательств связи стеатоза сердца в кардиомиоцитах человека с клинически значимыми изменениями морфологии миокарда или сердечной дисфункции все еще недостаточно. Более того, остается неясным, связана ли НАЖБП со стеатозом кардиомиоцитов человека независимо от кардиометаболических факторов риска. Новые клинические данные указывают на то, что пациенты с НАЖБП (с СД или без него) имеют аномальный метаболизм миокарда, проявляющийся снижением поглощения миокардом глюкозы и снижением энергетического метаболизма миокарда по данным ^{31}P -магнитно-резонансной спектроскопии. Содержание триглицеридов в печени, измеренное с помощью ^1H -магнитно-резонансной спектроскопии, может точно предсказать наличие аномального метаболизма миокарда, независимо от сопутствующих кардиометаболических факторов риска, включая висцеральную жировую ткань у пациентов с СД2. Предполагается, что нарушение метаболизма миокарда вызывает функциональные и структурные последствия в миокарде, которые могут повышать аритмогенность. Одним из предполагаемых механизмов, лежащих в основе аномального метаболизма миокарда при НАЖБП, является то, что ИР кардиомиоцитов может вызывать снижение поглощения и утилизации глюкозы и нарушение регулируемой инсулином метаболической передачи сигналов в связи с регуляцией жирных кислот с отрицательной обратной связью в метаболизме глюкозы [46].

Поперечное исследование, включающее 400 амбулаторных пациентов с СД2 и без документально подтвержденной истории ФП, показало, что умеренные или тяжелые пороки сердца, заболевания печени, употребление алкоголя, а также наличие и тяжесть НАЖБП на УЗИ были связаны примерно с двухкратно более высоким риском удлинения интервала QTc (скорректированного по частоте сердечных сокращений QT), независимо от возраста, пола, гипертонии,

переменных, связанных с диабетом, и других известных сердечно-сосудистых факторов риска. Кроме того, авторы продемонстрировали значительную и градуированную взаимосвязь между тяжестью НАЖБП и частотой пациентов с удлинением интервала QTc (QT) [47].

В недавнем исследовании Hung et al. [48] выявили связь между НАЖБП и удлинением интервала QTc в общей взрослой популяции. Авторы сообщили, что тяжесть НАЖБП была связана с более высоким риском удлинения интервала QTc, даже после поправки на несколько кардиометаболических факторов риска и других важных сопутствующих заболеваний. Примечательно, что такая ассоциация была обнаружена во всех проанализированных подгруппах пациентов, включая пациентов с СД2 [48].

Поскольку НАЖБП характеризуется вялотекущим воспалением с повышенной продукцией провоспалительных медиаторов, цитокинов либо из системного кровообращения, либо локально продуцируемых в перикардиальной жировой ткани, она может влиять на миокард, модулируя специфические ионные каналы, что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия, что, в свою очередь, увеличивает продолжительность интервала QTc. Удлинение интервала QTc стандартной ЭКГ в 12 отведениях является общепризнанным фактором риска желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти [49, 50].

Имеющиеся научные данные связывают НАЖБП с удлинением интервала QTc у людей с СД2 и в общей популяции. В 2014 г. перекрестное исследование 400 амбулаторных пациентов с СД2 впервые показало, что наличие НАЖБП, диагностированной с помощью УЗИ, было значимо связано с увеличением интервала QTc (ОШ, 2,26 [95%-й ДИ, 1,4–3,7]) после корректировки для нескольких установленных факторов риска и потенциальных искажающих факторов, таких как индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническое заболевание почек (ХБП), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) [48, 49].

В поперечном исследовании, включавшем 330 амбулаторных пациентов с СД2 и без предшествующей ФП, терминальной стадии почечной недостаточности или известных заболеваний печени, которым по клиническим показаниям было проведено 24-часовое амбулаторное холтеровское мониторирование, Mantovani и соавт. [51] установили, что НАЖБП (диагностированная с помощью УЗИ) была связана с 3-кратным увеличением риска желудочковых аритмий (определяемых как наличие неустойчивой желудочковой тахикардии, ≥ 30 преждевременных желудочковых комплексов в час или и то, и другое). Примечательно, что эта связь оставалась значимой даже после поправки на возраст, пол, ИМТ, АГ, курение, фракцию выброса ЛЖ, прием лекарств, ИБС в анамнезе, диабетическую невропатию, ХБП и другие

важные сопутствующие заболевания. Авторы обнаружили, что у пациентов с НАЖБП отмечается повышенная распространенность желудочковой экстрасистолии (19,3 % против 6,5 % у пациентов без НАЖБП, $p < 0,005$) и неустойчивой желудочковой тахикардии (14,7 % против 4,3 %, $p < 0,005$). Повышенный риск желудочковой тахикардии оставался значительным после поправки на другие факторы риска (скорректированное ОШ 3,01, 95%-й ДИ 1,26–7,17; $p = 0,013$) [51].

Chen X. и соавт. в недавнем исследовании 358 стационарных пациентов с ИМ, которым проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование после чрескожного коронарного вмешательства, обнаружили взаимосвязь между НАЖБП и ЖА. По сравнению с группой без НАЖБП, в группе НАЖБП была значительно более высокая частота желудочковых экстрасистол в час > 5 (32,0 против 9,3 %, $p < 0,001$), желудочковая тахикардия (22,1 против 5,9 %, $p < 0,001$) и остановка синусового узла (7,4 против 1,3 %, $p = 0,002$). Авторы обнаружили, что НАЖБП была тесно связана с возникновением желудочковой тахикардии [нескорректированное отношение шансов (ОШ) 4,507, 95%-й ДИ 2,263–8,974, $p < 0,001$] и SA (ОШ 6,186, 95%-й ДИ 1,643–23,291, $p = 0,007$). После поправки на возраст, пол, ИМТ и другие смешанные факторы вышеуказанные различия по-прежнему оставались статистически значимыми (VT: ОШ 4,808, 95%-й ДИ 2,254–10,253, $p < 0,001$; SA: ОШ 9,589, 95%-й ДИ 2,027–45,367, $p = 0,004$) [52].

Пассивные гетеротопии у пациентов с НАЖБП

Имеются несколько исследований относительно ассоциации НАЖБП с дефектами проводимости. В опорном перекрестном исследовании с участием более 2000 молодых мужчин, которым была проведена стандартная ЭКГ в 12 отведениях для общего скрининга здоровья молодых людей, Işcen и соавт. [53] обнаружили, что наличие блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) было значимо связано с повышенной распространенностью НАЖБП.

В недавнем ретроспективном исследовании Mangi M.A. и соавт. было описано увеличение распространенности дефектов проводимости у пациентов с НАЖБП (ОШ 2,38, 95%-й ДИ 1,51–3,73, $p < 0,0001$). Авторы этого исследования предположили, что пациенты с НАЖБП, определяемой при визуализации, имеют более высокий риск отложения жира в сердечных мышцах и сосудах, что приводит к дефектам проводимости [54].

Получены доказательства связи между НАЖБП и выявленными на ЭКГ нарушениями сердечной проводимости, включая АВ-блокаду, полную блокаду левой ножки пучка Гиса, блокаду правой ножки пучка Гиса, левую переднюю или левую заднюю гемиблокаду. В 2017 г. Mantovani и соавт. провели перекрестное исследование 751 госпитализированного пациента с СД2. Авторы продемонстрировали, что диагностиро-

ванная с помощью ультразвука НАЖБП и ее тяжесть были связаны с почти в 3 раза более высоким риском нарушений сердечной проводимости на ЭКГ (особенно персистирующей левой передней гемблокадой, АВ-блокадой I степени или блокадой правой ножки пучка Гиса). Следует отметить, что связь между НАЖБП и риском любых стойких нарушений сердечной проводимости оставалась статистически значимой после поправки на потенциальные искажающие факторы, такие как возраст, пол, связанные с диабетом переменные. В соответствии с этим выводом ретроспективное исследование случай – контроль выявило НАЖБП (диагностированную с помощью УЗИ или компьютерной томографии) как фактор риска дефектов проводимости на ЭКГ (ОШ 2,38 95%-й ДИ 1,51–3,73) у 700 госпитализированных пациентов без известного заболевания сердца или печени. Более того, эта ассоциация не зависела от факторов риска дефектов проводимости, включая возраст, пол, сахарный диабет, застойную сердечную недостаточность и гипертрофию желудочков [55, 56].

Важно отметить, что имеющиеся в настоящее время данные о взаимосвязи НАЖБП и нарушений ритма сердца ограничивают возможность определения НАЖБП как непосредственной причины сердечных аритмий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что НАЖБП является фактором риска развития ФП, особенно у пациентов с СД. Связь между НАЖБП и повышенным риском возникновения ФП, по-видимому, не зависит от общих кардиометаболических факторов риска и традиционных факторов риска ФП. Кроме того, НАЖБП связана с повышенным риском удлинения интервала QTc, желудочковыми аритмиями и нарушениями сердечной проводимости. Необходимы крупномасштабные проспективные исследования с соответствующим дизайном и достаточной мощностью, чтобы получить более убедительные доказательства полученных предварительных результатов.

Следует упомянуть ограниченность проведенных исследований, где оценивался стеатоз печени с использованием различных диагностических методов, включая УЗИ, КТ, индексы стеатоза и фиброза печени, что могло внести неоднородность в анализ исследований. В дальнейших исследованиях целесообразно будет проследить взаимосвязь выраженности стадийных изменений в печени при НАЖБП по данным биопсии с нарушениями сердечного ритма.

Необходимо отметить, что в большинстве исследований для диагностики аритмий использовалась стандартная ЭКГ покоя, а не 24-часовое холтеровское мониторирование; поэтому у некоторых участников могли быть пропущены пароксизмальные сердечные аритмии, нарушения проводимости сердца.

Таким образом, НАЖБП является достаточно перспективной областью исследований для изучения путей, участвующих в возникновении сердечных аритмий, которые могли бы стать терапевтической целью для лечения в аспекте предотвращения ремоделирования сердца и электрофизиологических нарушений.

По имеющимся литературным данным наиболее часто в практике встречается ассоциация НАЖБП с активными аритмиями, среди которых превалирует ФП. Большинство исследователей отмечает зависимость аритмогенного аспекта НАЖБП с увеличением продолжительности QT, что может потенцироваться многими лекарственными препаратами и должно учитываться в группах риска.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). Easl-easd-easo clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64(1):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. et al. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69:1691–1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
3. Anstee Q.M., Mantovani A., Tilg H., Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15:425–439. doi: 10.1038/s41575-018-0010-0.
4. Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:948–963. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.050/
5. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2016;65:589–600.
6. Kasper P., Martin A., Lang S. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(7):921–937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7. PMID: 32696080; PMCID: PMC8238775.
7. Adams L., Anstee Q., Targher G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66:1138–1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884.
8. Sinn D., Kang D., Chang Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut*. 2017;66:323–329. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311854.
9. Mantovani A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of cardiac arrhythmias: a new aspect of the liver-heart axis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017;5:134–141. doi: 10.14218/JCTH.2017.00005.
10. Käräjämäki A.J., Hukkanen J., Ukkola O. The association of non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: a review. *Annals of Internal Medicine*. 2018;50:371–380.

11. Lazerini P., Capocchi P., Laghi-Pasini F. Long QT syndrome: an emerging role for inflammation and immunity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2015;2:26. doi: 10.3389/fcvm.2015.00026.
12. Kim H., Lee D., Lee S., Koh G. A relationship between serum potassium concentration and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Urology and Nephrology*. 2015;47:991–999. doi: 10.1007/s11255-015-1001-5.
13. Mangi M.A., Rehman H., Minhas A.M. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Association with Cardiac Arrhythmias. *Cureus*. 2017;9(4):e1165. doi: 10.7759/cureus.1165. PMID: 28507837; PMCID: PMC5429146.
14. VanWagner L.B., Wilcox J.E., Colangelo L.A. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology*. 2015;62:773–783. doi: 10.1002/hep.27869.
15. Wijampreecha K., Lou S., Panjawan P. et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2018;50:1166–1175. doi: 10.1016/j.dld.2018.09.004.
16. Kocabay G., Karabay C.Y., Colak Y. et al. Left atrial deformation parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a 2D speckle tracking imaging study. *Clinical science (London)*. 2014;126:297–304. doi: 10.1042/CS20130298.
17. Jeong E.M., Liu M., Sturdy M. et al. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52:454–463. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.018.
18. Sovari A.A. Cellular and molecular mechanisms of arrhythmia by oxidative stress. *Cardiology Research and Practice*. 2016;2016:9656078. doi: 10.1155/2016/9656078.
19. Adameova A., Shah A.K., Dhalla N.S. Role of oxidative stress in the genesis of ventricular arrhythmias. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:4200.
20. Zhang P., Zhang X.J., Zhao Y.C. et al. The ubiquitin E3 ligase TRAF6 exacerbates pathological cardiac hypertrophy via TAK1-dependent signalling. *Nature Communications*. 2016;7:11267. doi: 10.1038/ncomms11267.
21. Shen M.J., Zipes D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circulation Research*. 2014;114:1004–1021. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302549.
22. Liu L., Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *American Journal of Physiology*. 1997;273:H805–H816. doi: 10.1152/ajpheart.1997.273.2.H805.
23. Newton J.L., Jones D.E., Henderson E. et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut*. 2008;57:807–813. doi: 10.1136/gut.2007.139303.
24. Liu Y.C., Hung C.S., Wu Y.W. et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on autonomic changes evaluated by the time domain, frequency domain, and symbolic dynamics of heart rate variability. *PLoS One*. 2013;8:e61803. doi: 10.1371/journal.pone.0061803.
25. Cho K.I., Jo E.A., Cho S.H., Kim B.H. The influence of epicardial fat and nonalcoholic fatty liver disease on heart rate recovery in metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2017;15:226–232. doi: 10.1089/met.2016.0132.
26. Houghton D., Zalewski P., Hallsworth K. et al. The degree of hepatic steatosis associates with impaired cardiac and autonomic function. *Journal of Hepatology*. 2019;70:1203–1213. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.035.
27. Targher G., Mantovani A., Grandi C. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and impaired cardiac sympathetic/parasympathetic balance in subjects with and without type 2 diabetes-The Cooperative Health Research in South Tyrol (CHRIS)-NAFLD sub-study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2021;31(12):3464–3473. doi: 10.1016/j.numecd.2021.08.037. PMID: 34627696.
28. Cai J., Zhang X.J., Ji Y.X. et al. Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases. *Circulation research*. 2020;126:679–704. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316337.
29. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69:1691–1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
30. Anstee Q.M., Mantovani A., Tilg H., Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15:425–439. doi: 10.1038/s41575-018-0010-0.
31. Wong C.X., Abed H.S., Molaee P. et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:1745–1751. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.045.
32. Wong C.X., Sun M.T., Oduyayo A. et al. Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation. *Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9:e004378.
33. Goudis C.A., Vasileiadis I.E., Liu T. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms, clinical implications and potential therapies. *Current medical research and opinion*. 2018;34:1933–1943. doi: 10.1080/03007995.2018.146278.
34. Sinner M.F., Wang N., Fox C.S. et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2013;111:219–224.
35. 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;100:1511–1516.
36. Targher G., Mantovani A., Pichiri I. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clinical science (London)*. 2013;125:301–309.
37. Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e57183.
38. 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;38:225–235.

39. Hu Y.F., Chen Y.J., Lin Y.J., Chen S.A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nature reviews. Cardiology*. 2015;12:230–243. doi: 10.1038/nrcardio.2015.2.
40. Käräjämäki A., Päätsi O., Savolainen M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middle-aged population (opera study). *PLoS ONE*. 2015;10:e0142937. doi: 10.1371/journal.pone.0142937.
41. Cai X., Zheng S., Liu Y. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation. *Liver international*. 2020;40:1594–1600. doi: 10.1111/liv.14461.
42. Mantovani A., Dauriz M., Sandri D. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: an updated meta-analysis. *Liver international*. 2019;39:758–769. doi: 10.1111/liv.14044.
43. Park H.E., Lee H., Choi S.Y. et al. The risk of atrial fibrillation in patients with non-alcoholic fatty liver disease and a high hepatic fibrosis index. *Scientific reports*. 2020;10(1):5023. doi: 10.1038/s41598-020-61750-4. PMID: 32193478; PMCID: PMC7081198.
44. Kang M.K., Park J.G., Kim M.C. Association between Atrial Fibrillation and Advanced Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Yonsei medical journal*. 2020;61(10):860–867. doi: 10.3349/ymj.2020.61.10.860. PMID: 32975060; PMCID: PMC7515788.
45. Wang Z., Wang Y., Luo F. et al. Impact of advanced liver fibrosis on atrial fibrillation recurrence after ablation in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:960259. doi: 10.3389/fcvm.2022.960259. PMID: 36277780; PMCID: PMC9583404.
46. Lautamäki R., Borra R., Iozzo P. et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2006;291:E282–E290. doi: 10.1152/ajpendo.00604.2005.
47. Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2014;24:663–669.
48. Hung C.S., Tseng P.H., Tu C.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with QT prolongation in the general population. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4:e001820.
49. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L. et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:362–367. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.067.
50. Wijarnpreecha K., Boonpheng B., Thongprayoon C. et al. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2017;41:525–532. doi: 10.1016/j.clinre.2017.08.001.
51. Mantovani A., Rigamonti A., Bonapas S. et al. Non-alcoholic inflammatory liver disease with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes, aimed at identifying 24-hour Holter monitoring. *Diabetes care*. 2016;39:1416–1423. doi: 10.2337/dc16-0091.
52. Chen X., Zhao X., Wu H. et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Ventricular Tachycardia and Sinus Arrest in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *International heart journal*. 2022;63(5):814–820. doi: 10.1536/ihj.22-113. PMID: 36104232.
53. İçsen S. RBBB is associated with an increased risk of NAFLD in young healthy individuals. *International journal of cardiology*. 2013;168:4056–4057.
54. Mangi M.A., Minhas A.M., Rehman H. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with conduction defects on the electrocardiogram. *Cureus*. 2017;9:1107.
55. Mantovani A., Rigolon R., Pichiri I. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased risk of heart block in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12:e0185459. doi: 10.1371/journal.pone.0185459.
56. Mangi M.A., Minhas A.M., Rehman H. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with conduction defects on electrocardiogram. *Cureus*. 2017; 9:e1107.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Михаил Евгеньевич Стаценко – заведующий кафедрой внутренних болезней, доктор медицинских наук, профессор, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mestatsenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Маргарита Николаевна Устинова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ustinovavolgmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7161-0381>,

Олег Юрьевич Свириденко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sviridenko_53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1564-0599>

Александр Владимирович Тумаренко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; al.volga2017@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5947-7992>

Владимир Станиславович Сергеев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; Sergeev_V@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3594-0820>

Анастасия Михайловна Стрельцова – ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; nastyc03@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>

Антон Олегович Свириденко – ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sviridenko.antVOKB@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1077-5489>

Статья поступила в редакцию 14.07.2023; одобрена после рецензирования 10.08.2023; принята к публикации 14.08.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Mikhail E. Statsenko – Head of the Department of Internal Medicine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mestatsenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Margarita N. Ustinova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ustinovavolgmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7161-0381>

Oleg Yu. Sviridenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sviridenko_53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1564-0599>

Alexander V. Tumarenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; al.volga2017@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5947-7992>

Vladimir S. Sergeev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Sergeev_V@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3594-0820>

Anastasia M. Streltsova – Assistant of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; nastyc03@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>

Anton O. Sviridenko – Assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sviridenko.antVOKB@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1077-5489>

The article was submitted 14.07.2023; approved after reviewing 10.08.2023; accepted for publication 14.08.2023.