

УДК 616.36-007.1:616.12-008.331]-039

Т. М. БЕНЦА

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна/

## Неалкогольна жирова хвороба печінки та серцево-судинні захворювання: особливості коморбідного перебігу

### Резюме

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим захворюванням печінки у всьому світі. НАЖХП є континуумом гістологічних уражень печінки – від стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), НАСГ з фіброзом, цирозу печінки, до гепатоцелюлярної карциноми. Патолофізіологія охоплює дисфункцію жирової тканини (підшкірної і вісцеральної), пов'язану з резистентністю до інсуліну та метаболічним запаленням.

Пацієнти з НАЖХП мають вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Ця патологія негативно впливає не тільки на коронарні артерії (сприяє прискоренню коронарного атеросклерозу), а й на всі інші анатомічні структури серця, створює підвищений ризик кардіоміопатії (головним чином діастолічної дисфункції лівого шлуночка і гіпертрофії, що призводить до розвитку застійної серцевої недостатності), кальцифікації клапанів серця (головним чином, склероз аортального клапана), порушень ритму серця (головним чином, фібриляції передсердь) і деяких порушень серцевої провідності. Дослідження показали, що зв'язок між НАЖХП та атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями не залежить від загальних факторів ризику.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, серцево-судинні захворювання, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність, порушення ритму серця

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) належить до найпоширеніших захворювань печінки у світі. Вона трапляється у всіх вікових групах, у тому числі й у дітей (4,2–9,6 %) [14]. У загальній популяції населення індустріально розвинутих країн НАЖХП діагностована у 14–27 % [45]. Однак справжня поширеність захворювання невідома, оскільки значна частина пацієнтів за медичною допомогою не зверталась.

Для НАЖХП характерний малосимптомний перебіг, у більшості випадків її виявляють випадково, при обстеженні з приводу інших захворювань, таких як ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), при виявленні підвищених рівнів трансаміназ, гепатомегалії, ознак портальної гіпертензії тощо [39, 44].

У хворих на ожиріння поширеність різних клінічних форм НАЖХП значно вища, ніж у загальній популяції, і складає, за даними різних досліджень, 75–93 % [22]. При морбідному ожирінні частота НАЖХП підвищується до 95–100 %. Серед хворих на ЦД 2-го типу НАЖХП виявляють у 50–75 % пацієнтів [25], а за наявності ще й ожиріння – у 93–100 % обстежених [11].

НАЖХП являє собою патогенетично пов'язану групу уражень печінки, яка включає:

- стеатоз печінки, надлишкове накопичення тригліцеридів у цитоплазмі гепатоцитів (5 % від маси печінки або більше);
- неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), хронічне дифузне ураження печінки, некротично-запальні зміни якої призводять до формування фіброзу;
- фіброз печінки, розростання сполучної тканини без зміни її структури;

- цироз печінки (ЦП), незворотне заміщення паренхіматозної тканини печінки фіброзною сполучною тканиною з формуванням особливої вузлуватої анатомічної структури.

На стадії стеатозу НАЖХП має відносно доброякісний і повільно прогресуючий перебіг. А от НАСГ часто тривалий час залишається нерозпізнаним, і, за відсутності адекватного лікування, у 50 % випадків прогресує та може призводити до розвитку фіброзу і ЦП [45].

Діагноз НАЖХП – це діагноз виключення. Необхідно виключити зловживання алкоголем у анамнезі в гепатотоксичних дозах (більше 40 г/добу етанолу для чоловіків та більше 20 г/добу для жінок), а також хронічний вірусний гепатит, хворобу Вільсона–Коновалова, гемохроматоз, аутоімунні захворювання печінки, медикаментозний гепатит.

На стадії стеатозу скарги, як правило, відсутні. Клінічні прояви у пацієнтів з НАСГ неспецифічні: слабкість, підвищена втомлюваність, ниючий біль або дискомфорт у правій підреберній ділянці без чіткого зв'язку з прийомом їжі. Нерідко захворювання має безсимптомний перебіг, в такому випадку ознаки стеатозу печінки і НАСГ виявляють випадково при лабораторно-інструментальному обстеженні. На стадії ЦП скарги пов'язані з печінковоклітинною недостатністю і портальною гіпертензією: збільшення розмірів живота, набряки, підвищена кровоточивість, порушення сну. З'являються «печінкові знаки», помірна жовтяниця. При перкусії і пальпації виявляють помірне збільшення печінки, вона має заокруглений край, тістувату консистенцію. При вираженому фіброзі печінка стає щільною, на стадії цирозу спостерігаються збільшення селезінки і асцит [1, 45].

Епідеміологічні дослідження показали, що НАЖХП пов'язана з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Наявність згаданого захворювання печінки збільшує загальну смертність на 57 %, в основному за рахунок серцево-судинної патології [24, 27].

НАЖХП є не просто маркером серцево-судинної патології, а й фактором її патогенезу [32]. До потенційних патогенетичних механізмів належать ендотеліальна дисфункція, системне запалення, оксидативний стрес, атерогенна дисліпідемія, генетичні особливості тощо [15]. Ймовірно, існує патогенетичний «перехресний зв'язок» між печінкою та вісцеральною жировою тканиною, яка має прозапальний потенціал. Ця жирова тканина виділяє різноманітні фактори, що беруть участь у розвитку артерioskлерозу, інсулінорезистентності (ІР) та НАЖХП [3]. На розвиток і прогресування НАЖХП може впливати також змінена мікробіота кишечника внаслідок підвищення всмоктування різних продуктів життєдіяльності бактерій у кишці [28]. Печінка здатна не тільки відігравати роль органа-мішені системного запалення, але й бути джерелом деяких патогенних медіаторів, що викликають пошкодження серцево-судинної системи [29]. НАЖХП, особливо на стадії стеатогепатиту, може посилювати інсулінорезистентність, викликати атерогенну дисліпідемію та провокувати викид великої кількості прозапальних цитокінів, вазоактивних і тромбогенних молекул, які мають важливе значення у патофізіології ССЗ [6].

Встановлено, що біохімічні маркери атеросклерозу (холестерин, ліпопротеїди низької щільності, тригліцериди), хронічного системного запалення (С-реактивний білок), прокоагулянтно/протромботичні фактори у пацієнтів із НАЖХП суттєво вищі [7, 43].

Зміни товщини комплексу інтіма-медіа (КІМ) сонних артерій виникають уже на ранніх стадіях гістологічно доведеного стеатозу печінки і прогресують разом з гістологічними проявами НАЖХП, незалежно від класичних факторів серцево-судинного ризику, ІР та компонентів метаболічного синдрому [43]. Крім того, відмічались зміни жорсткості судин за даними оцінки швидкості поширення пульсової хвилі [42]. Більш виражені зміни товщини КІМ сонних артерій, коронарний атеросклероз та кальцифікація аортального клапана, ендотеліальна дисфункція корелювали з тяжкістю гістологічних змін у печінці [34, 37].

У пацієнтів з НАЖХП суттєво частіше трапляється коронарний атеросклероз. У великому популяційному дослідженні (21 335 здорових осіб, середній вік 41 рік) показано, що у 2385 (11,2 %) пацієнтів були ознаки субклінічного атеросклерозу за даними оцінки кальцієвого індексу методом мультиспіральної комп'ютерної томографії [18]. Спостерігалась кореляція високого кальцієвого індексу та абдомінального ожиріння.

У пацієнтів з діагностованою НАЖХП значно частіше визначається ІХС, ступінь тяжкості якої, за даними коронарної ангіографії, корелює із проявами НАЖХП, але не з традиційними факторами ризику [36].

У хворих на ЦД 2-го типу патологія коронарних і церебральних артерій частіше трапляється за наявності НАЖХП, ніж за відсутності жирової печінки, незалежно від традиційних факторів ризику ССЗ чи застосування лікарських засобів [17].

При НАЖХП відбуваються зміни метаболізму міокарда. ІР міокарда вища у хворих на ЦД 2-го типу з високим вмістом ліпідів у печінці, а стеатоз серця є предиктором діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) [26]. Ранні ознаки діастолічної дисфункції ЛШ при нормальній структурі серця і систолічній функції ЛШ виявлені у пацієнтів з ЦД 2-го типу і НАЖХП без ССЗ [33]. Встановлений зв'язок НАЖХП із діастолічною дисфункцією ЛШ, що не залежить від наявності ознак метаболічного синдрому та інших відомих факторів ризику ССЗ [4, 35].

Ранні зміни субстратного метаболізму міокарда (порушення метаболізму високоенергетичних фосфатів, ІР), що відбуваються при НАЖХП, викликають дисфункцію і гіпертрофію ЛШ, які підвищують ризик розвитку застійної серцевої недостатності [16].

НАЖХП призводить до тяжкого перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН). Визначається вищий функціональний клас за шкалою клінічного стану, більша частота периферійних набряків, гірші результати тесту шестихвилинної ходьби. Виявлено виражене ремоделювання серця у пацієнтів з ХСН за наявності НАЖХП: достовірно більша товщина епікардіального жиру, помітніше збільшення розмірів камер серця і товщини їх стінок, більша маса міокарда, порівняно з пацієнтами з ХСН без НАЖХП та метаболічного синдрому [8]. Крім того, у групі пацієнтів з ХСН та метаболічним синдромом значення індексу стеатозу печінки FLI (Fatty Liver Index) складало  $73,3 \pm 20,1$ , що з високою імовірністю свідчить про наявність стеатозу, на відміну від групи контролю, в якій значення FLI становило  $27,5 \pm 18,8$ , що свідчить про відсутність стеатозу. Аналіз результатів дослідження дозволив встановити наявність кореляцій у хворих з метаболічним синдромом між FLI з товщиною епікардіального жиру та показниками ремоделювання міокарда (товщиною задньої стінки ЛШ, товщиною міжшлуночкової перетинки, масою міокарда ЛШ) [2].

Індекс стеатозу печінки (FLI) вважають сурогатним маркером НАЖХП. FLI, пов'язаний з ІР, товщиною КІМ, підвищеним ризиком ІХС, є незалежним предиктором розвитку ЦД. Високі значення FLI асоціюються з високим ризиком смертності як від ССЗ, так і від патології печінки [13].

Встановлений зв'язок між підвищенням рівня трансаміназ і ризиком розвитку фібриляції передсердь (ФП) [9, 40]. ФП частіше виникає у пацієнтів з ЦД 2-го типу за наявності НАЖХП. Це пояснюється роллю збільшення активності процесів хронічного системного запалення і вегетативної дисфункції у розвитку ФП у пацієнтів з НАЖХП [20]. Ризик розвитку ФП при НАЖХП збільшується у 5 разів, незалежно від наявності ознак метаболічного синдрому та інших факторів ризику ФП [33].

Добре відомо, що подовження інтервалу QT супроводжується підвищенням ризику розвитку зловідомих шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті [5]. Крім того, тривалість інтервалу QT є предиктором серцево-судинної смертності у загальній популяції [38]. Спостерігається незалежний зв'язок між НАЖХП та подовженням інтервалу QT. Результати обстеження 400 пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2-го типу (випадкова вибірка) показали, що наявність захворювання печінки була пов'язана з подовженням QT та асоціювалася з тяжкістю НАЖХП. Корегування за віком, статтю, вживанням алкоголю, курінням, індексом маси тіла, наявністю АГ, електрокардіографічних ознак гіпертрофії ЛШ тощо не послабило зв'язку між НАЖХП та подовженням інтервалу QT [5].

Виникненню порушень серцевого ритму, імовірно, сприяє кардіальна вегетативна дисфункція, яка опосередковується дисметаболічним статусом. Тим не менше, у цьому небезпечному сценарії, який потенційно може пояснити формування ранньої ІХС і підвищений ризик розвитку аритмій, НАЖХП відіграє певну роль у патогенезі серцевих і аритмогенних ускладнень (можливо, за допомогою атерогенної дисліпідемії і печінкової секреції біологічно активних медіаторів у кровотік) [41].

Ключові патогенетичні фактори формування НАЖХП – IP та компенсаторна гіперінсулінемія, – відіграють також важливу роль у механізмі розвитку АГ. Гіперінсулінемія стимулює продукцію факторів росту (тромбоцитарного, інсуліноподібного, фактора росту фібробластів), що призводить до проліферації гладком'язових клітин та фібробластів і, як наслідок, до вазоконстрикції і підвищення артеріального тиску (АТ) [30]. У таких умовах активується синтез ендотеліну, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, до процесу долучаються симпатoadрєналова і ренін-ангіотензин-альдостеронова системи, підвищується реабсорбція натрію у проксимальних та дистальних канальцях нефрона, і все це створює передумови для формування АГ [31].

При поєднанні НАЖХП та АГ печінка стає органом-мішенню, де запускається каскад запальних реакцій з безпосередньою секрецією прозапальних цитокінів та формуванням системної запальної відповіді. У жировій тканині також може розвиватися хронічне запалення внаслідок впливу прозапальних адипоцитокінів, зокрема адипонектину, лептину, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну IL-6 та резистину [19].

Частота НАЖХП у пацієнтів з АГ без ожиріння і ЦД у 3 рази вища, ніж у здорових осіб, зіставних за статтю та віком. Крім того, згадана патологія печінки пов'язана з діастолічною дисфункцією ЛШ у пацієнтів з АГ [23].

Доведено, що наявність АГ посилює або провокує розвиток НАСГ. У пацієнтів з АГ більш ніж у 50% випадків виявлена НАЖХП без інших факторів ризику розвитку захворювань печінки. Найбільша кількість випадків НАЖХП (близько 80%) діагностована у групі non-dippers – осіб із недостатнім нічним зниженням АТ (добовий індекс (ДІ) <10%), що асоціюється з високими рівнями інсуліну та адипонектину [30]. Ці дані підтверджені в іншому дослідженні, за результатами якого у пацієнтів з НАЖХП переважали такі добові профілі, як non-dippers, reverse dippers (особи з нічним підвищенням АТ, ДІ <0) та extreme dippers (особи з надмірним нічним зниженням АТ, ДІ >22%). При цьому поширеність НАЖХП у групах non-dippers, reverse dippers та extreme dippers перевищувала таку в групі dippers (особи з нормальним зниженням нічного АТ, ДІ 10–22%). Ступінь тяжкості НАСГ був вищим у групі reverse dippers з АГ (від помірної до тяжкої) [21].

Отримані докази того, що АГ, особливо систолічна, є незалежним предиктором неспецифічного портального фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП [10]. Незаперечним є факт, що у формуванні процесів фіброгенезу провідна роль належить ангіотензину II. Можливим механізмом реалізації цього ефекту вважають підвищення вироблення профіброгенного цитокіну – трансформуючого фактора росту (TGF- $\beta_1$ ), який активує зірчасті клітини. Ангіотензин-II виявляє не тільки судинозвужувальну і протромбогенну дію, а й спроможний індукувати оксидативний стрес. Експериментально підтверджено збільшення утворення активних форм кисню (супероксид-аніон) під дією ангіотензину-II. Продукти оксидативного стресу знижують активність оксиду азоту. Ангіотензин-II має протилежну по відношенню до NO дію і на сьогодні вважається його антагоністом. У зв'язку з цим очевидно є необхідність патогенетичної терапії пацієнтів з АГ у поєднанні з НАЖХП із застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, які блокують ефекти альдостерону.

Зважаючи на вищевикладене, у клінічних рекомендаціях EASL-EASD-EASO з діагностики та лікування НАЖХП зазначено, що наяв-

ність цієї патології зумовлює обов'язкове проведення скринінгу ССЗ у цих пацієнтів (рівень доказовості 1A) [12]. Враховуючи те, що фіброз печінки є маркером серцево-судинного ризику і смертності від ССЗ, у скринінгу необхідно використовувати оцінку неінвазивних сурогатних маркерів фіброзу печінки (наприклад, Фібротесту).

Таким чином, зв'язок НАЖХП та ССЗ пояснюється комплексною взаємодією метаболічних факторів, ліполізу в жировій тканині, оксидативного стресу та IP. НАЖХП є незалежним фактором формування структурно-функціональних порушень серця (дисфункція і гіпертрофія ЛШ, розвиток ФП та кальцифікація клапанів серця). Більшість досліджень свідчить про те, що ризик розвитку ССЗ збільшується з прогресуванням захворювання печінки. Очевидно, що адекватна комплексна терапія НАЖХП позитивно впливатиме не тільки на перебіг захворювання печінки, а й серцево-судинної патології, тим самим покращуючи прогноз для пацієнта.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Біалова А. Р. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии / А. Р. Біалова, В. В. Макашова // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 2 (22). – С. 8–14.
2. Драпкина О. М. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, Е. В. Зятемова // Терапевтический архив. – 2016. – № 88 (2). – С. 64–70.
3. Anty R. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / R. Anty, P. Gual // Presse Med. – 2019. – Vol. 48 (12). – P. 1468–1483.
4. Association Between Diastolic Cardiac Dysfunction and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Wijarnpreecha, S. Lou, P. Panjawanatan [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2018. – Vol. 50 (11). – P. 1166–1175.
5. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QT interval in patients with type 2 diabetes / G. Targher, F. Valbusa, S. Bonapace [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2014. – Vol. 24. – P. 663–669.
6. Byrne C. D. NAFLD: A multisystem disease / C. D. Byrne, G. Targher // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 62. – S47–S64.
7. Choudhary N. S. Screening of Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Whom and How? / N. S. Choudhary, A. Duseja // J. Clin. Exp. Hepatol. – 2019. – Vol. 9 (4). – P. 506–514.
8. Chronic Heart Failure in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Prevalence, Clinical Features, and Relevance / Z. Zhang, P. Wang, F. Guo [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2018. – Vol. 46 (9). – P. 3959–3969.
9. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort / A. Alonso, J. R. Misialek, M. A. Armiin [et al.] // Heart. – 2014. – Vol. 100. – P. 1151–1156.
10. Dixon J. B. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese / J. B. Dixon, P. S. Bhathal, P. E. O'Brien // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121 (1). – P. 91–100.
11. Duseja A. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease / A. Duseja, N. S. Chalasani // Hepatol. Int. – 2013. – Vol. 7 (2). – P. 755–764.
12. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 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) // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 64 (6). – P. 1388–1402.
13. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up / G. Calori, G. Lattuada, F. Ragogna [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 54. – P. 145–152.
14. Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? / G. Firneisz // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20 (27). – P. 9072–9089.
15. Francque S. M. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications / S. M. Francque, D. van der Graaf, W. J. Kwanten // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 65. – P. 425–443.
16. Gammaglutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men / S. G. Wannamethee, P. H. Whincup, A. G. Shaper [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – Vol. 32. – P. 830–835.
17. Gastaldelli A. From NASH to Diabetes and From Diabetes to NASH: Mechanisms and Treatment Options / A. Gastaldelli, K. Cusi // JHEP Rep. – 2019. – Vol. 1(4). – P. 312–328.

18. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study / Min-Kyung Lee, Hue-Jeong Park, Won Seon Jeon [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2015. – Vol. 14. – P. 88.
19. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wiecekowska, B. G. Papouchado, Z. Li [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103 (6). – P. 1372–1379.
20. Käräjämäki A.J. The Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Atrial Fibrillation: A Review / A. J. Käräjämäki, J. Hukkanen, O. Ukkola // *Ann. Med.* – 2018. – Vol. 50 (5). – P. 371–380.
21. Latea L. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients / L. Latea, S. Negrea, S. Bolboaca // *Australas. Med. J.* – 2013. – Vol. 6(6). – P. 325–330.
22. Lazo M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective / M. Lazo, J. Clark // *Semin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28(4). – P. 339–350.
23. Lewis J. R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update / J. R. Lewis, S. R. Mohanty // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55(3). – P. 560–578.
24. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader [et al.] // *Ann. Med.* – 2011. – Vol. 43. – P. 617–649.
25. Musso G. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management an update / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader // *Obesity Reviews.* – 2010. – Vol. 11 (6). – P. 430–445.
26. Myocardial Fat Accumulation Is Independent of Measures of Insulin Sensitivity / R. Muniyappa, R. Noureldin, R. Ouwerkerk [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100 (8). – P. 3060–3068.
27. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome / V. Rosato, M. Masarone, M. Dallio [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16 (18). – P. 3415.
28. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Implications for Clinical Practice and an Individualized Approach / I. Grgurevic, K. Podrug, I. Mikolasevic [et al.] // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – DOI: 10.1155/2020/9181368.
29. Nonalcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? / L. S. Bhatia, N. P. Curzen, P. C. Calder [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1190–1200.
30. Nonalcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients / F. Fallo, A. Dalla Pozza, N. Sonino [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26 (11). – P. 2191–2197.
31. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Hypertension: Coprevalent or Correlated? / D. Oikonomou, G. Georgiopoulos, V. Katsi [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 30 (9). – P. 979–985.
32. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Links With Inflammation and Atherosclerosis / L. R. Abdallah, R. C. de Matos, Y. P. Dias [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2020. – Vol. 22 (1). – P. 7.
33. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes / G. Targher, A. Mantovani, I. Pichiri [et al.] // *Clin. Sci (Lond).* – 2013. – Vol. 125. – P. 301–309.
34. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes / S. Bonapace, G. Perseghin, G. Malon [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35. – P. 389–395.
35. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population / N.H. Kim, J. Park, S.H. Kim [et al.] // *Heart.* – 2014. – Vol. 100. – P. 938–943.
36. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease / M. Gaggini, M. Morelli, E. Buzzigoli [et al.] // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5(5). – P. 1544–1560.
37. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Relationship With Cardiovascular Risk Markers and Clinical Endpoints / A.J. Buckley, E.L. Thomas, N. Lessan [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 144. – P. 144–152.
38. QT Interval Variations and Mortality Risk: Is There Any Relationship? / C. Rezus, V. Dan Moga, A. Ouatu [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 15(3). – P. 255–258.
39. Rau M. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / M. Rau, J. Weiss, A. Geier // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2015. – Vol. 140 (14). – P. 1051–1055.
40. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new onset atrial fibrillation / M. F. Sinner, N. Wang, C. S. Fox [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 111. – P. 219–224.
41. Risk of Cardiomyopathy and Cardiac Arrhythmias in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Q. M. Anstee, A. Mantovani, H. Tilg [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 15 (7). – P. 425–439.
42. Sao R. Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Cardiovascular Disease and Subclinical Atherosclerosis / R. Sao, W.S. Aronow // *Arch. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 14 (6). – P. 1233–1244.
43. Targher G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C. P. Day, E. Bonora // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1341–1350.
44. Tariq R. Extra-Hepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review / R. Tariq, P. Axley, A. K. Singal // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 81–87.
45. Weiß J. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment / J. Weiß, M. Rau, A. Geier // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2014. – Vol. 111 (26). – P. 447–452.

## Резюме

### Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: особенности коморбидного течения

T. M. Бенца

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире. НАЖБП является континуумом гистологических поражений печени от стеатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), НАСГ с фиброзом, цирроза печени до гепатоцеллюлярной карциномы. Патофизиология охватывает дисфункцию жировой ткани (подкожной и висцеральной), связанную с резистентностью к инсулину и метаболическим воспалением.

Пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эта патология негативно влияет не только на коронарные артерии (способствуя ускоренному коронарному атеросклерозу), но также на все другие анатомические структуры сердца, что создает повышенный риск кардиомиопатии (главным образом диастолической дисфункции левого желудочка и гипертрофии, приводящей к развитию застойной сердечной недостаточности), кальцификации клапанов сердца (главным образом, склероз аортального клапана), нарушений ритма сердца (главным образом, фибрилляция предсердий) и некоторых нарушений сердечной проводимости. Исследования показали, что связь между НАЖБП и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями не зависит от общих факторов риска.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца

## Summary

### Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: features of the comorbid course

T. M. Bentsa

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease worldwide. NAFLD is a continuum of histological lesions of the liver from steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), NASH with fibrosis, cirrhosis to hepatocellular carcinoma. The pathophysiology encompasses a dysfunction in fatty tissue (sub-cutaneous and visceral) associated with insulin-resistance and metabolic inflammation.

Patients with NAFLD are at a higher risk of developing cardiovascular disease. NAFLD adversely affects not only the coronary arteries (promoting accelerated coronary atherosclerosis) but also all other anatomical structures of the heart, conferring an increased risk of cardiomyopathy (mainly left ventricular diastolic dysfunction and hypertrophy, leading to the development of congestive heart failure), cardiac valvular calcification (mainly aortic-valve sclerosis), cardiac arrhythmias (mainly atrial fibrillation) and some cardiac conduction defects. Studies have shown that the association between NAFLD and atherosclerotic cardiovascular diseases is independent of shared risk factors.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, atherosclerosis, arterial hypertension, congestive heart failure, cardiac arrhythmias