

# НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ: ВЛИЯНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА



**Бобров В.А., Долженко М.Н., Конопляник Л.И.**  
Национальная медицинская академия послыдипломного образования  
имени П.Л.Шупика  
кафедра кардиологии и функциональной диагностики

# Дифиниция понятия коморбидность

сочетание у одного больного нескольких,  
именно хронических заболеваний

- Факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут являться хроническая инфекция
- воспаление
- системные метаболические изменения
- ятрогении
- социальный статус
- экология
- генетическая предрасположенность

Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med* 1995; 14: 721–3.

Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name?

A review of the literature. *Eur J Gen Pract* 1996; 2: 65–7.

# Распространенность коморбидных состояний в клинике

Из 980 историй болезни семейного врача

69% - коморбидность у лиц 18-44 лет

93% - коморбидность у лиц 45-64 лет

98% - коморбидность у лиц старше 65 лет

Число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 у стариков

Fortin M, Bravo G, Hudon C et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005; 3: 223–8.

Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода.

Munoz E, Rosner F, Friedman R et al. Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups. *Am J Med* 1988; 84 (5): 933–9.

# Распространенность сочетания ИБС и НАЖБП

Частота НАЖХП достаточно велика и достигает **30%** в популяции, а у людей с избыточной массой тела — **50%**

У больных с кардиоваскулярной патологией, распространенным атеросклерозом, дислипидемией в **90%** случаев выявляется жировая инфильтрация печени с элементами фиброза, которая является предстадией стеатогепатита

*Мельникова Н.В., Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г. Клинико-биохимические изменения и морфологические особенности печени у больных с дислипидемией// Гепатология.-2004.-№3.-С.18-21*

Гиперлипидемию (гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию или их сочетание) часто отмечают при хроническом стеатогепатите — в **20–81%** случаев

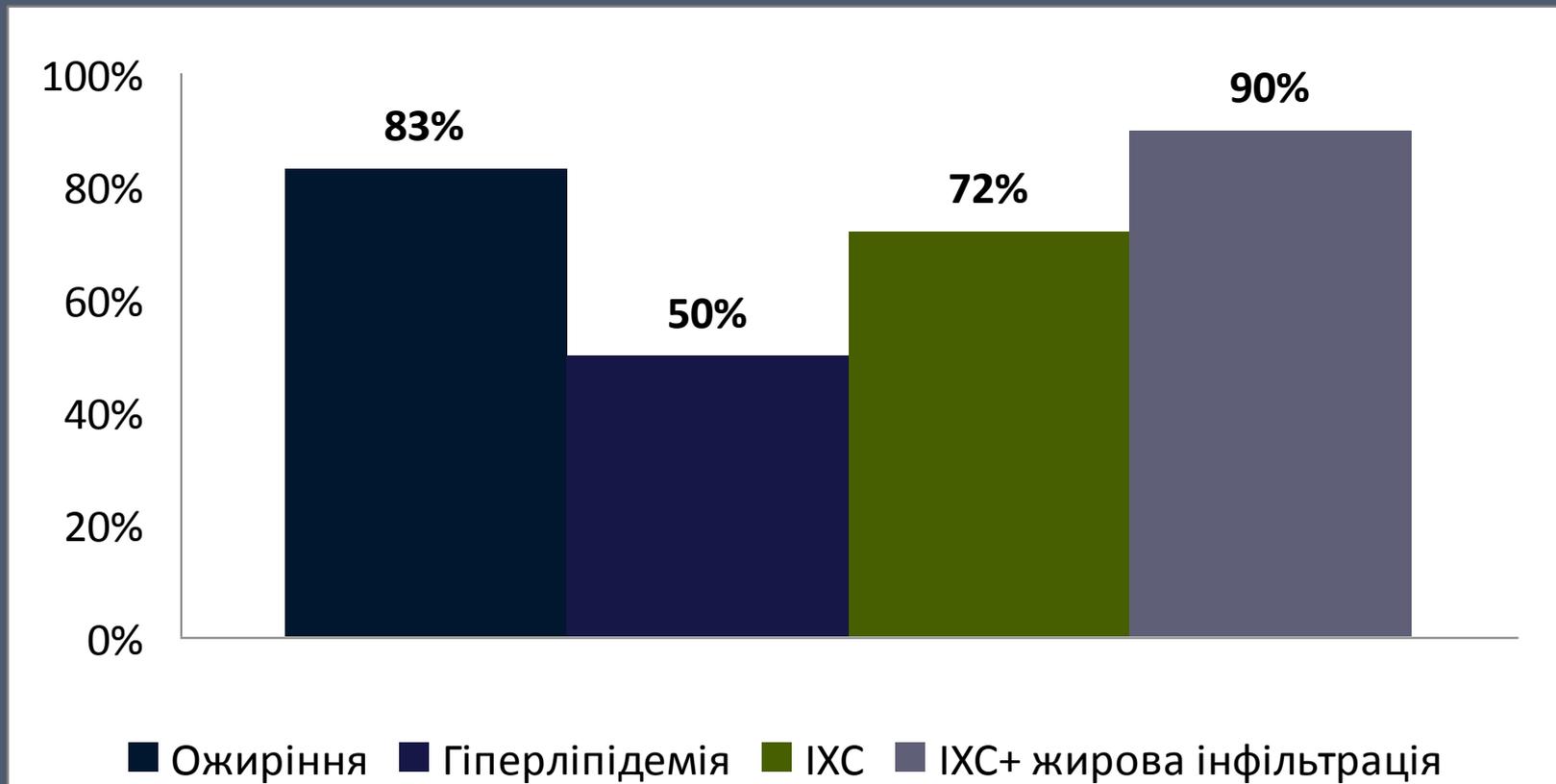
*Харченко Н.В., Анохіна С.В., Бойко С.В. (2006) Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом. Сучасна гастроентерол., 1(27): 36–39).*

# Влияние НАЖБП на сердечно-сосудистую систему:

- ◎ Утолщение ИМК
- ◎ Увеличение количества атером
- ◎ Увеличение плазменных факторов эндотелиальной дисфункции

*Fracanzani A., Burdick L., Raselli L., Pedotti P., Grigore L., Santorelli G., et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Med 2008;121:72-78.*

# Неалкогольний стеатогепатит и ИБС



*Долженко М.М., Базилевич А. Я., Перепельченко Н.А., Поташев С.В. Вплив на процеси атерогенеза: як можна зменшити дозу статинів при лікуванні хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу за допомогою урсодексохолової кислоти. // Ліки України. – 2008. - №117 1.-55-58.*

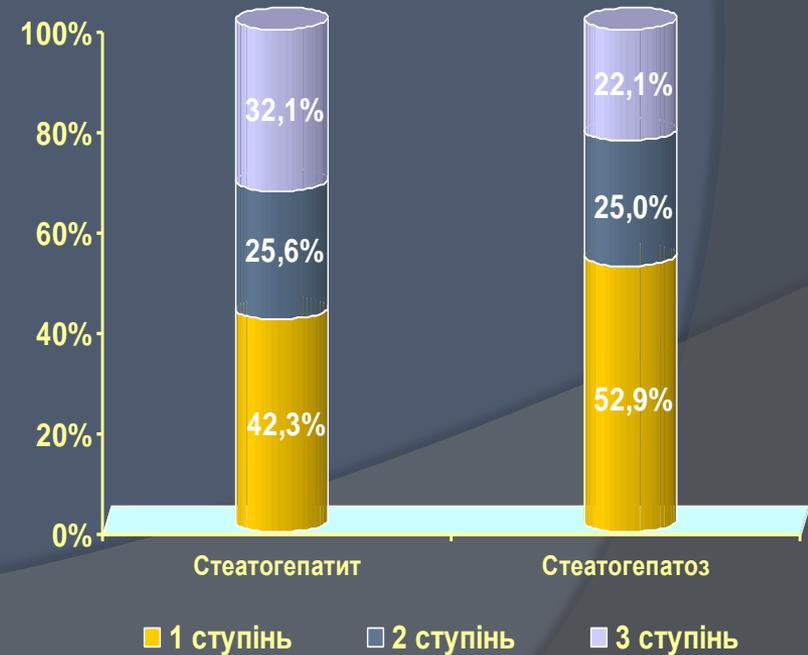
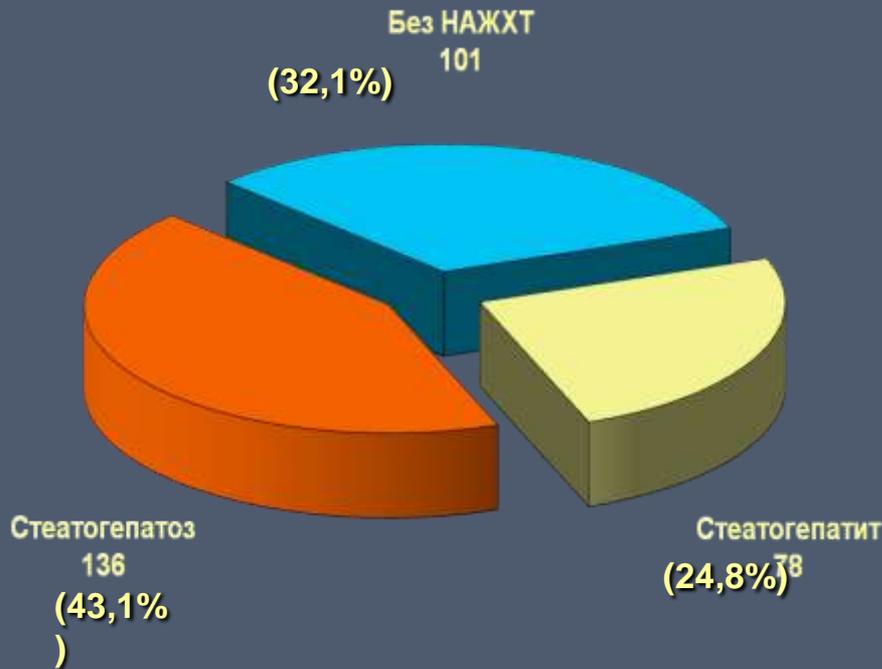
## **Цель исследования:**

**изучить влияние НАЖХП на индуцирование нарушений ритма сердца у больных с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом после операции АКШ**

### **Диагноз:**

**ИБС, стенокардия напряжения и покоя II-IV Ф.К., постинфарктный кардиосклероз, СН II А-Б, операция АКШ**

# Количество обследованных пациентов – 315 пациентов



# Характеристика хворих

Клінічна характеристика	Показник
Вік, роки	58,3±10,2
Чоловіки	259 (82,2%)
Жінки	56 (17,8%)
Курці	207 (65,7%)
Гіпертонічна хвороба	187 (59,4%)
Цукровий діабет 2 типу	91 (28,9%)
Стенокардія напруження	218 (69,2%)
Локалізація перенесеного ІМ, n (%):	
передньо-перетинково-верхівковий	165 (52,4%)
передньо-перетинково-верхівково-боковий	59 (18,7%)
циркулярне ураження	29 (9,2%)
ураження ЗСЛШ	62 (19,7%)
стенокардія напруження, n (%)	218 (69,2%)

# РОЗПОДІЛ ХВОРИХ НА ІХС, ПОСТІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ ЗА СУПУТНЬОЮ НОЗОЛОГІЄЮ

<b>Хворі на ІХС з постінфаркним кардіосклерозом</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>
<b>Всього обстежено</b>	<b>315</b>	<b>100</b>
<b>З неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки</b>	<b>214</b>	<b>67,9</b>
<b>➤ Неалкогольний стеатогепатит:</b>	<b>78</b>	<b>24,8</b>
• Цукровий діабет типу 2	<b>50</b>	<b>64,1</b>
• Метаболічний синдром	<b>28</b>	<b>35,9</b>
• Без порушень вуглеводного обміну	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>➤ Неалкогольний стеатогепатоз:</b>	<b>136</b>	<b>43,1</b>
• Цукровий діабет типу 2	<b>38</b>	<b>27,9</b>
• Метаболічний синдром	<b>78</b>	<b>57,4</b>
• Без порушень вуглеводного обміну	<b>20</b>	<b>14,7</b>
<b>Без неалкогольної жирОВОЇ хвороби печінки</b>	<b>101</b>	<b>32,1</b>
• Цукровий діабет типу 2	<b>3</b>	<b>2,95</b>
• Метаболічний синдром	<b>5</b>	<b>4,95</b>
• Без порушень вуглеводного обміну	<b>93</b>	<b>92,1</b>

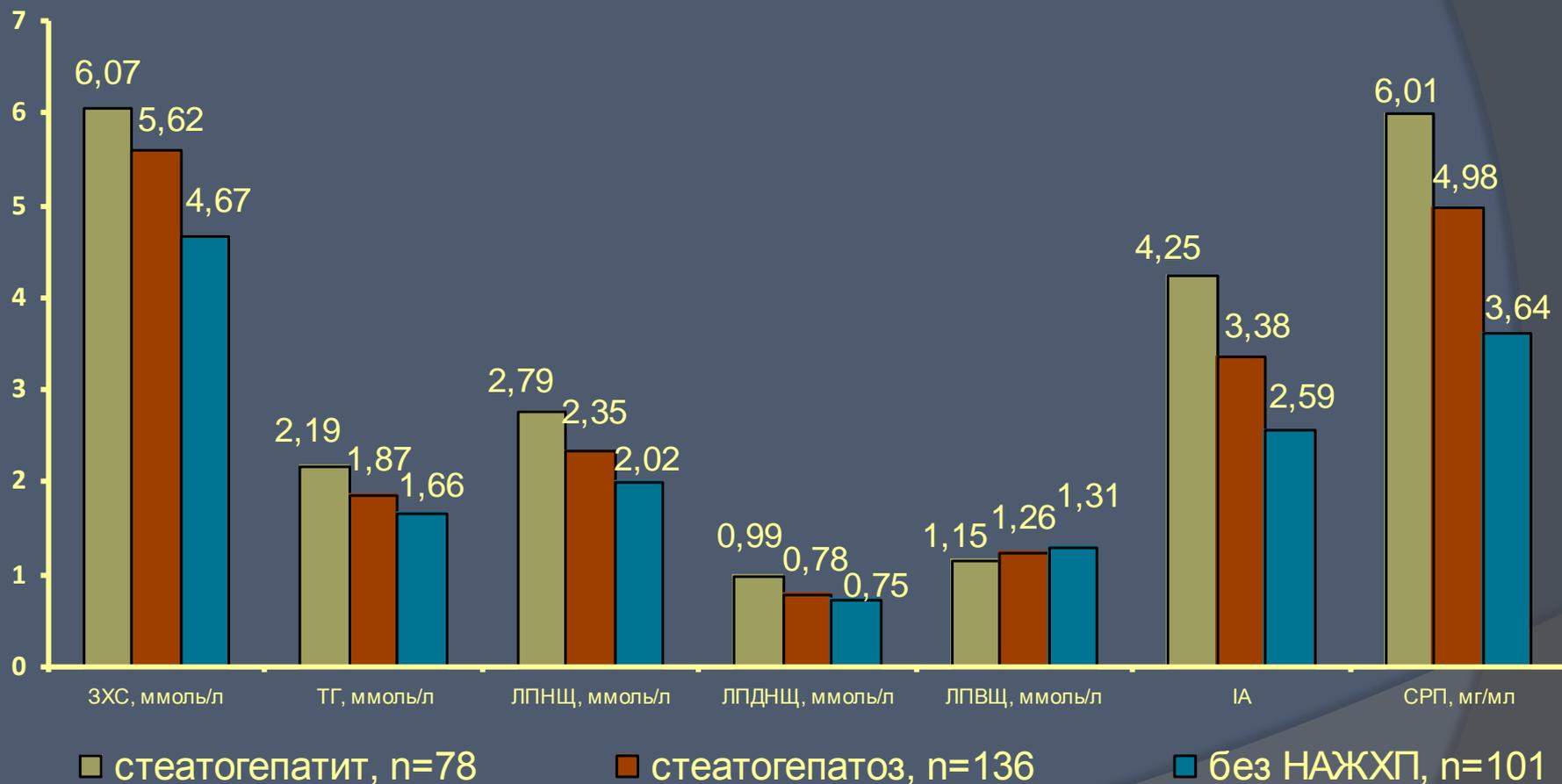
# Медикаментозне лікування хворих на ІХС

Препарати	Кількість хворих
Статини	315 (100%)
Інгібітори АПФ	305 (96,8%)
Бета-адреноблокатори	298 (94,6%)
Ацетилсаліцилова кислота	290 (92,1%)
Нітрати	280 (88,9%)
Діуретики	114 (36,2%)
Клопідогрель	65 (20,6%)
Ентеросгель	28 (8,9%)
Омепразол	26 (8,3%)
Аміодарон	13 (14,1%)

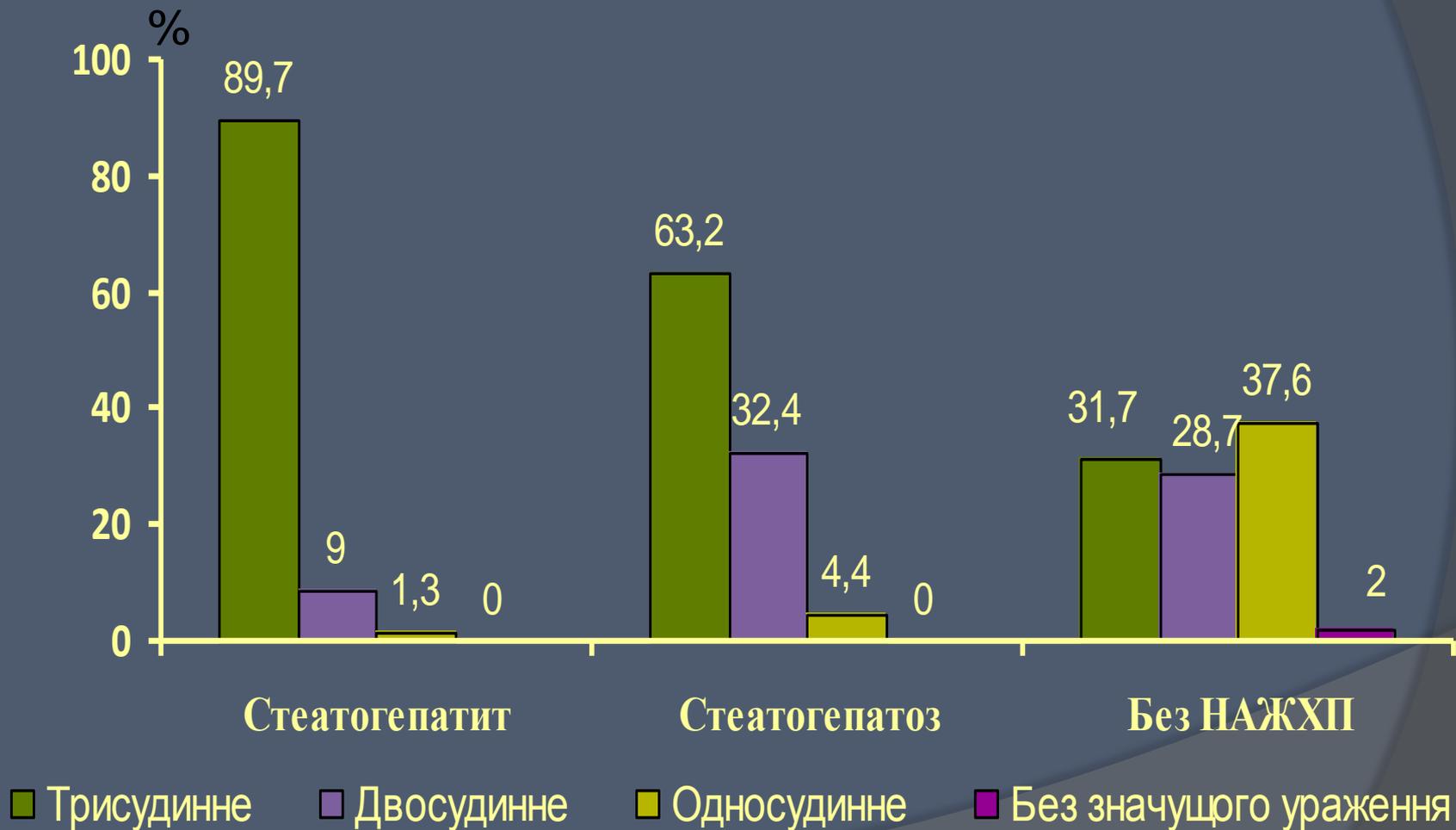
## УДХК дозі 10-12 мг/кг/добу

Всі хворі на ІХС у поєднанні з НАЖХП були розділені на 2 групи:  
група 1 – 100 (46,8%) хворих – до базової терапії додавали УДХК;  
група 2 – 114 (53,2%) хворих – отримувала тільки базову терапію

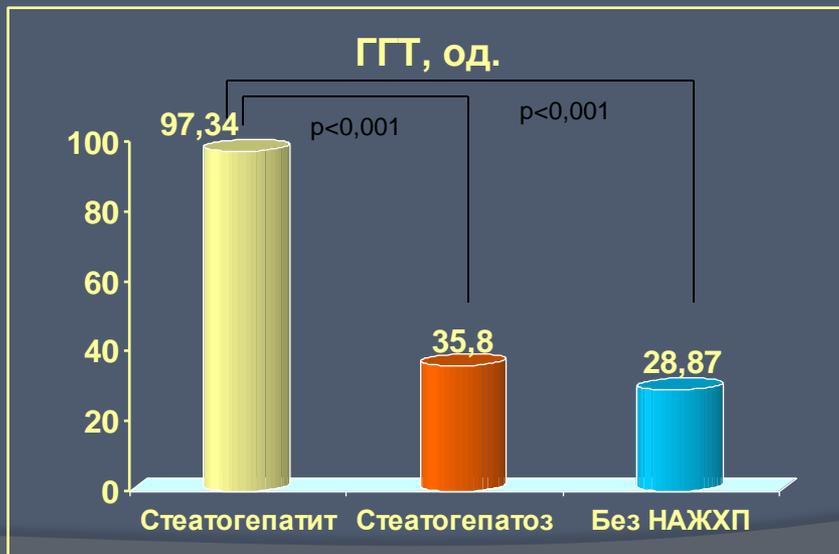
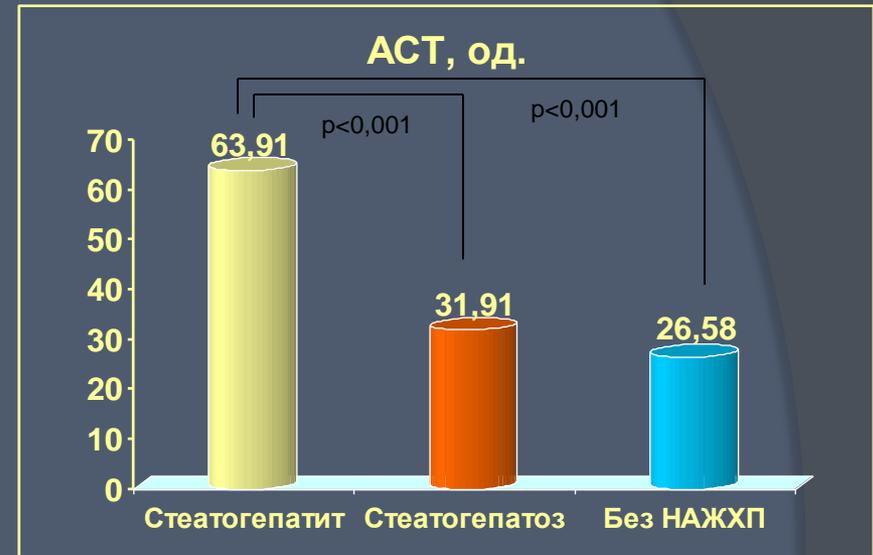
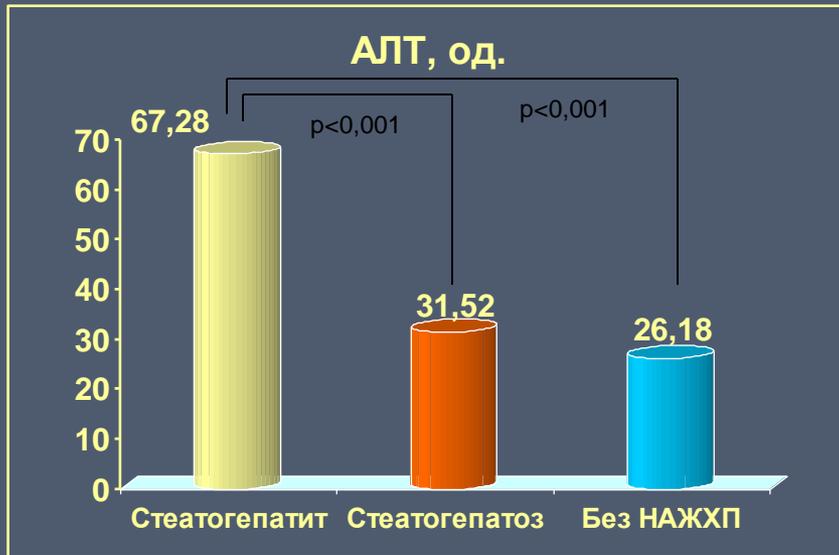
# СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ І РІВНЯ СРП У ХВОРИХ НА ІХС У ПОЄДНАННІ З НАЖХП ТА БЕЗ НЕЇ



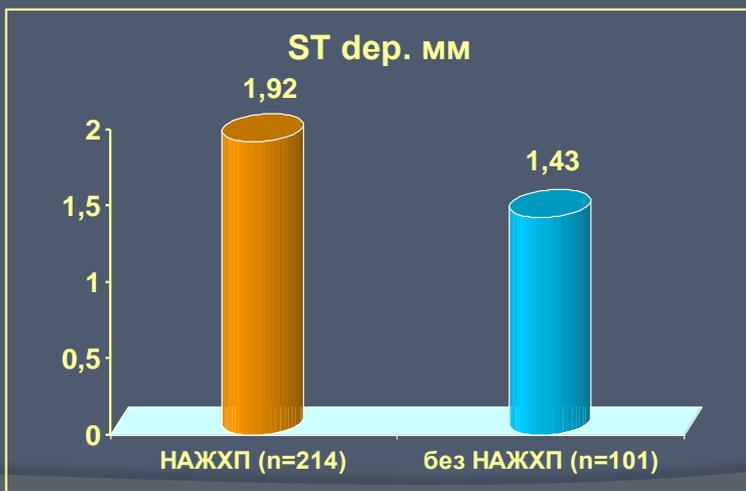
# СТАН КОРОНАРНОГО РУСЛА У ХВОРИХ НА ІХС У ПОЄДНАННІ З НАЖХП ТА БЕЗ НЕЇ



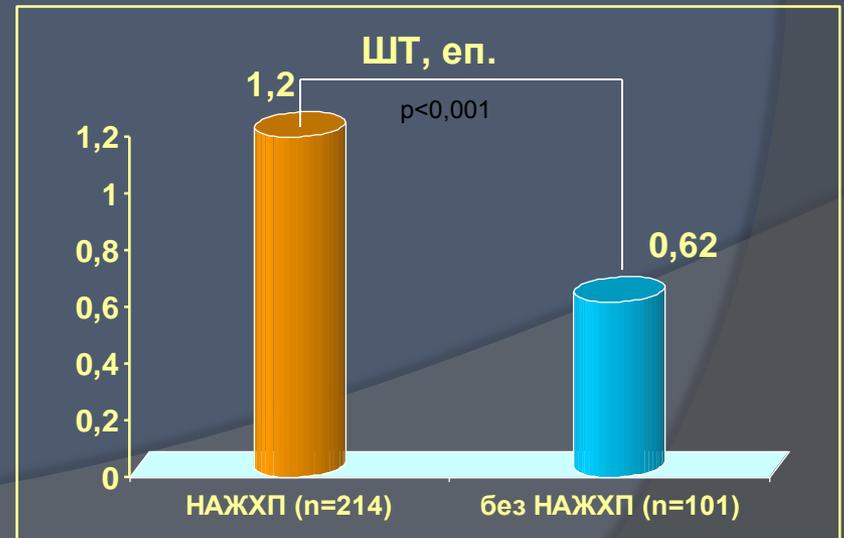
# Показники функції печінки у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП та без неї



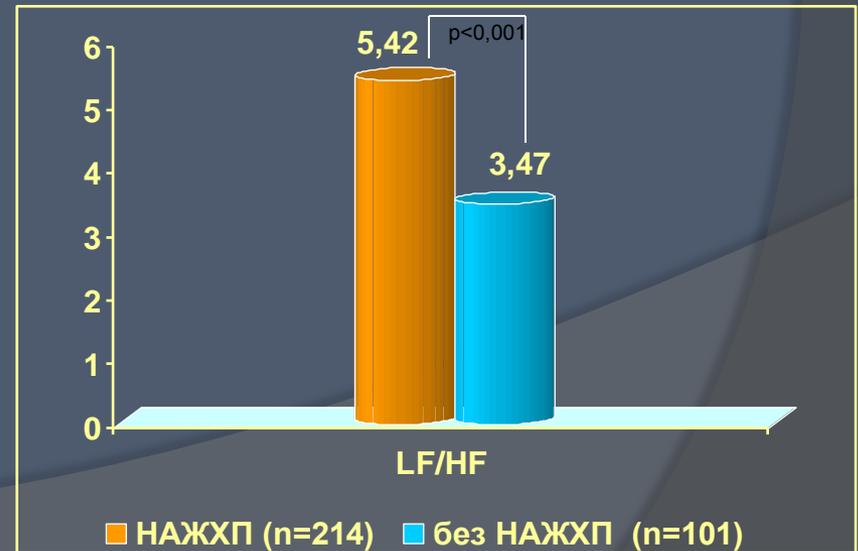
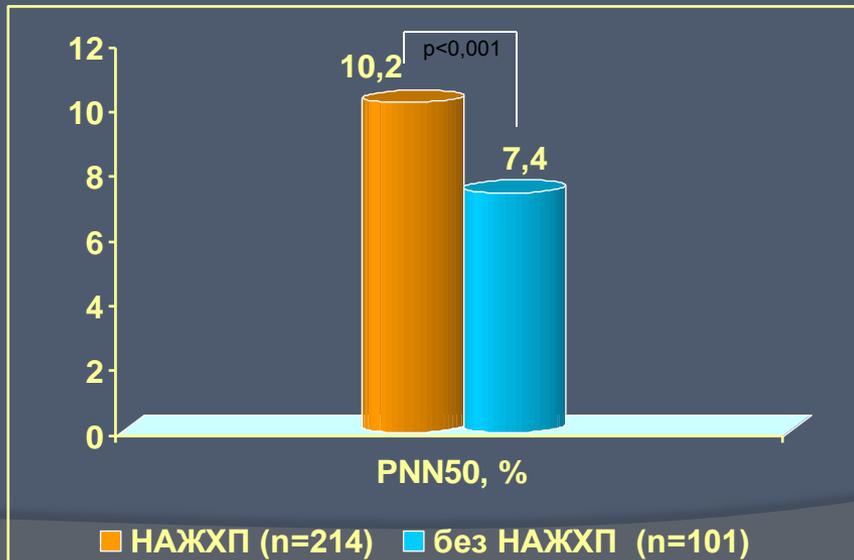
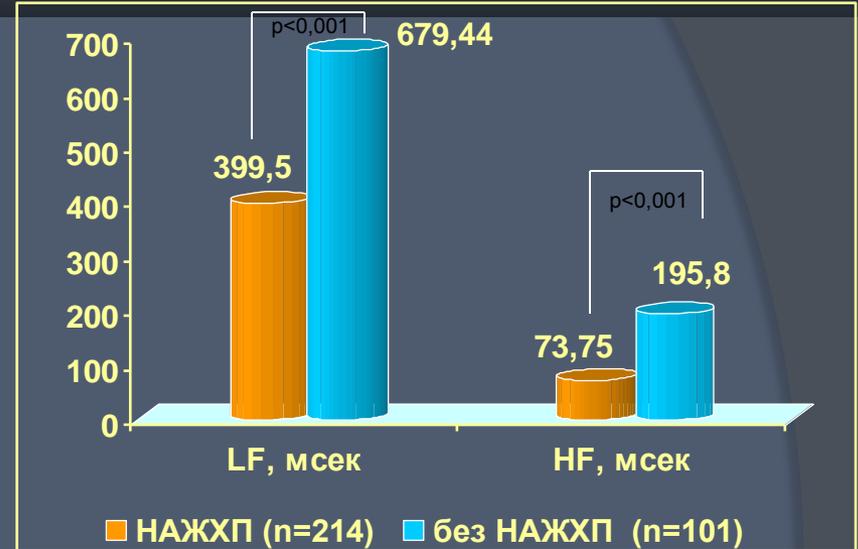
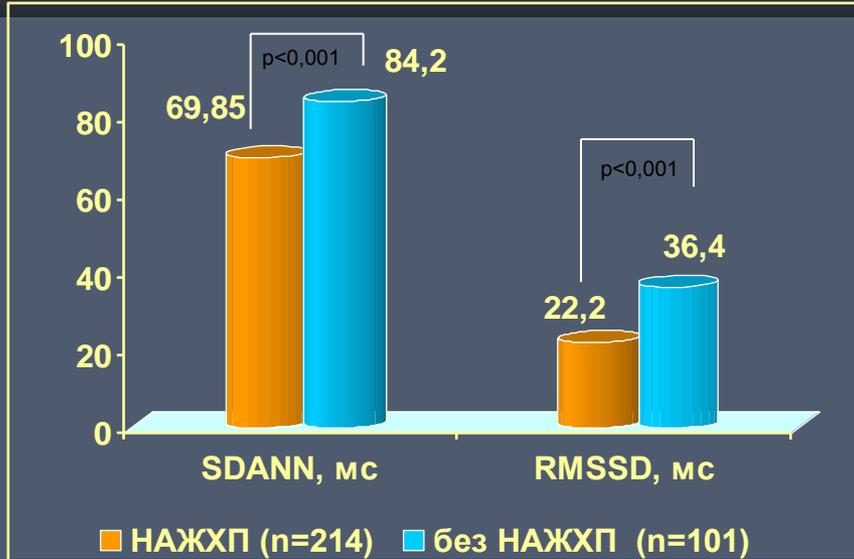
# ДИНАМІКА СЕГМЕНТУ ST У ХВОРИХ НА ІХС ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ НАЖХП ЗА ДАНИМИ ХМ ЕКГ



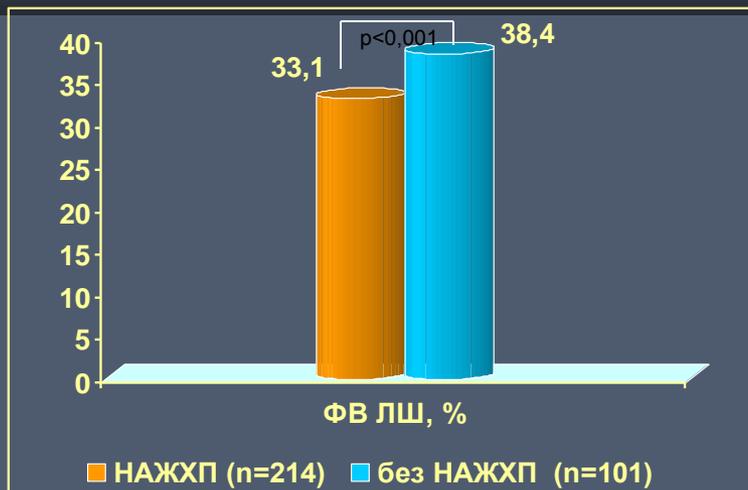
# ВПЛИВ НАЖХП НА ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ІХС ЗА ДАНИМИ ХМ ЕКГ



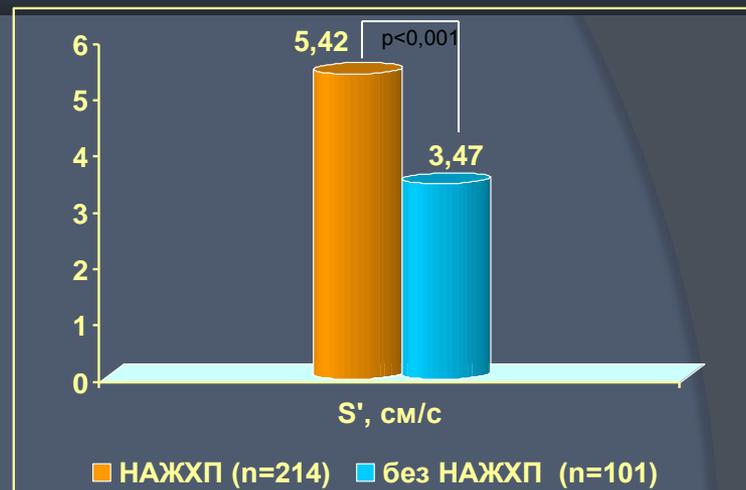
# СТАН ВСР У ХВОРИХ НА ІХС ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ НАЖХП



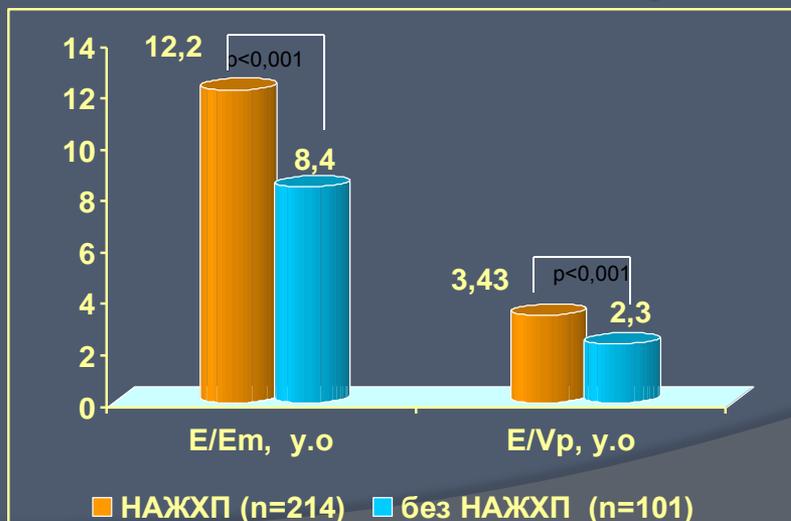
# СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА МІОКАРДІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ЛШ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ НАЖХП У ХВОРИХ З ІХС



ФВ ЛШ (%)



Швидкість поздовжньої скоротливості МК (хвиля S')

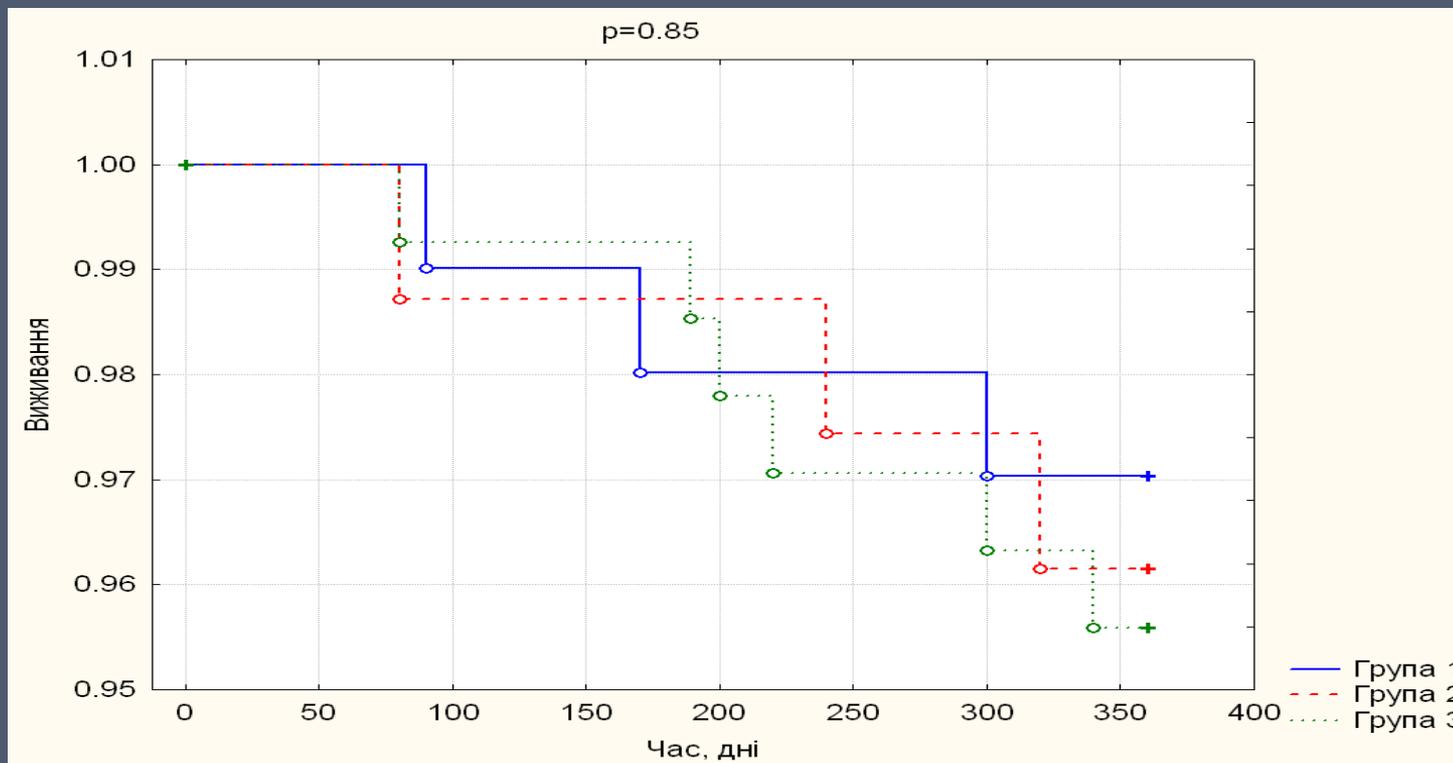


Показники передвантаження

# ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ІХС ЗАЛЕЖНО

## ВІД НАЯВНОСТІ НАЖХП

(метод Каплан–Мейєра)



Група 1 – хворі на ІХС без НАЖХП

Група 2 – хворі на ІХС і стеатогепатит

Група 3 – хворі на ІХС і стеатогепатоз

# Основные направления лечения НАЖБП

- ❖ Полностью исключается употребление алкоголя
- ❖ **СНИЖЕНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА**  
не более 1 кг в неделю  
диета, физическая нагрузка
- ❖ **СНИЖЕНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ  
ТКАНЕЙ**
- ❖ Пробиотики, пентоксифиллин

**УРСОДЕКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА**

# какое возможно теоретическое обоснование кардиопротективного эффекта УДХК?

**НО является одним из производных УДХК, т.е. можно предположить, что именно данным фактом и обуславливается дополнительный кардиопротективный эффект этого препарата**

Лауреат Нобелевской премии  
**L. Ignaro**

**При добавлении УДХК происходит уменьшение секреции цитохрома С из митохондриального пространства в цитозоль при повреждении митохондриальной проницаемости и уменьшение зоны некроза**

Rajesh KG, Suzuki R, Maeda H et al Hydrophilic bile salt ursodeoxycholic acid protects myocardium against reperfusion injury in a PI3K/Akt dependent pathway //

J Mol Cell Cardiol. 2005 Nov;39(5):766-76.

# Какое возможно теоретическое обоснование кардиопротективного эффекта УДХК?

Br J Clin Pharmacol. 1999 Jun;47(6):661-5.

Ursodeoxycholic acid and endothelial-dependent, nitric oxide-independent vasodilatation of forearm resistance arteries in patients with coronary heart disease.

Sinisalo J, Vanhanen H, Pajunen P, Vapaatalo H, Nieminen MS.

Helsinki University Central Hospital, Department of Medicine, Division of Cardiology, Helsinki, Finland.

**После терапии УДХК в течение шести недель улучшилась эндотелий-зависимая вазодилатация, которая могла бы поддерживать артериальный кровоток у больных ИБС в условиях нарушенной продукции оксида азота**

Lee WY, Han SH, Cho TS et al. Effect of ursodeoxycholic acid on ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart. //Arch Pharm Res. 1999 Oct;22(5):479-84.

**При изучении влияния УДХК на реперфузионное повреждение миокарда в модели изолированного сердца по Лангендорфу было доказано уменьшение выделения лактатдегидрогеназы и возобновление сократительной функции миокарда при применении УДХК**

## Administration of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) reduces apoptosis following myocardial infarction in rat.

Rivard AL, Steer CJ, Kren BT, Rodrigues CM, Castro RE, Bianco RW, Low WC.  
Department of Surgery, Experimental Surgical Services, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455, USA. rivar011@umn.edu

The results provide evidence for TUDCA as a viable treatment for reducing apoptosis in a model of myocardial infarction. Additional studies will distinguish the functional result of improved cell survival following infarction, suggesting the potential for clinical application of this anti-apoptotic drug in treatment of acute MI.

Результаты свидетельствуют об эффективности ТУДХК для повышения выживаемости в модели инфаркта миокарда через снижение активности процессов апоптоза. Дополнительные исследования покажут функциональное выживание клеток после инфаркта миокарда, предполагая потенциальную возможность для клинического применения этого антиапоптотического препарата в лечении острого инфаркта миокарда.

Curr Treat Options Gastroenterol. 2001 Apr;4(2):111-114. Links  
Hyperlipidemia in Chronic Cholestatic Liver Disease.

[Longo M](#), [Crosignani A](#), [Podda M](#).

Division of Internal Medicine, Department of Medicine, Surgery, and Dentistry,  
San Paolo School of Medicine, University of Milan, Via di Rudini, 8, Milano 20142, Italy.

Ursodeoxycholic acid, the only drug approved for the treatment of chronic cholestatic liver diseases, has been shown to slightly decrease serum cholesterol concentrations. However, the extent of LDL reduction by ursodeoxycholic acid may be insufficient to protect this subgroup of patients from increased cardiovascular risk.

При лечении УДХК - единственный препарат при котором было показано небольшое снижение сывороточных концентраций холестерина в крови. Тем не менее, для снижения уровня ЛПНП назначение только УДХК может быть недостаточным у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском

J Pharmacobiodyn. 1992 Oct;15(10):573-80. Links

Hypocholesterolemic effect of ursodeoxycholylcysteic acid in hamsters fed a high cholesterol diet. [Shimizu H](#), [Yoshii M](#), [Seki A](#), [Une M](#), [Hoshita T](#).

Institute of Pharmaceutical Science, Hiroshima University School of Medicine, Japan.

the hypocholesterolemic activity of dietary ursodeoxycholylcysteic acid is thought to be the effect on intestinal absorption of cholesterol but not to be the interruption of the enterohepatic circulation of bile salts.

Гипохолестеролемическая эффективность УДХК заключается во влиянии на кишечную абсорбцию холестерина без прерывания энтерогепатической циркуляции желчных солей.

Hepatology. 1992 Jun;15(6):1072-8.

Effect of simvastatin, ursodeoxycholic acid and simvastatin plus ursodeoxycholic acid on biliary lipid secretion and cholic acid kinetics in nonfamilial hypercholesterolemia.

[Mazzella G](#), [Parini P](#), [Festi D](#), [Bazzoli F](#), [Aldini R](#), [Roda A](#), [Tonelli D](#), [Cipolla A](#), [Salzetta A](#), [Roda E](#).

Cattedra di Gastroenterologia, University of Bologna, Italy.

The cholesterol saturation index during combination therapy was significantly lower (p less than 0.02) than that reached during the use of simvastatin and ursodeoxycholic acid.

**Наблюдалось значительное снижение ОХС при совместном назначении симвастатина и УДХК , чем при назначении по отдельности**

Effects of ursodeoxycholic acid and/or low-calorie diet on steatohepatitis in rats with obesity and hyperlipidemia.

[Fan JG](#), [Zhong L](#), [Tia LY](#), [Xu ZJ](#), [Li MS](#), [Wang GL](#).

Department of Gastroenterology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200080, China.

fanjg@citiz.net

UDCA may enhance the therapeutic effects of LCD on steatohepatitis accompanied by obesity and

**УДХК может усилить терапевтический эффект жирных кислот при стеатогепатите**



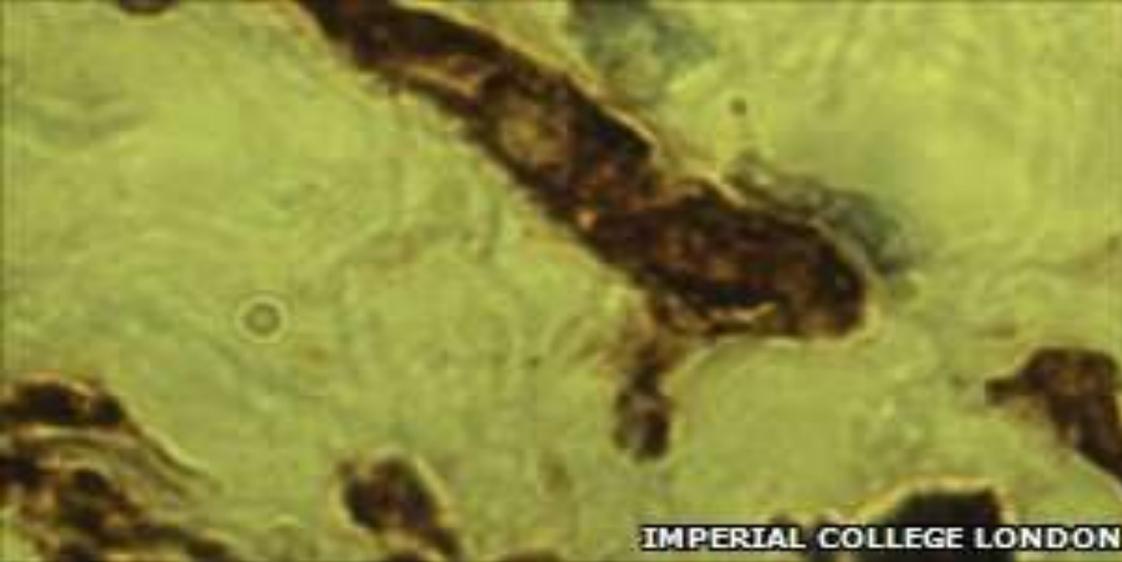
## Уросодексихолевая кислота в кардиологии: за и против?

**Peter Weissberg, medical director at the British Heart Foundation**

"This study provides some insight into how bile acids might cause fatal rhythm disturbances in foetal hearts. If the same mechanism applies to adult hearts after a heart attack, this could prove to be a useful treatment to prevent serious heart rhythm disorders."

«Это исследование дает некоторое представление о том, как желчные кислоты могут привести к фатальным нарушениям ритма сердца плода. Однако тот же механизм применяемый к лечению сердечного приступа у взрослых может оказаться полезным в предотвращении серьезных нарушений ритма сердца».

# Уросодексихолевая кислота в аритмологии: за и против?

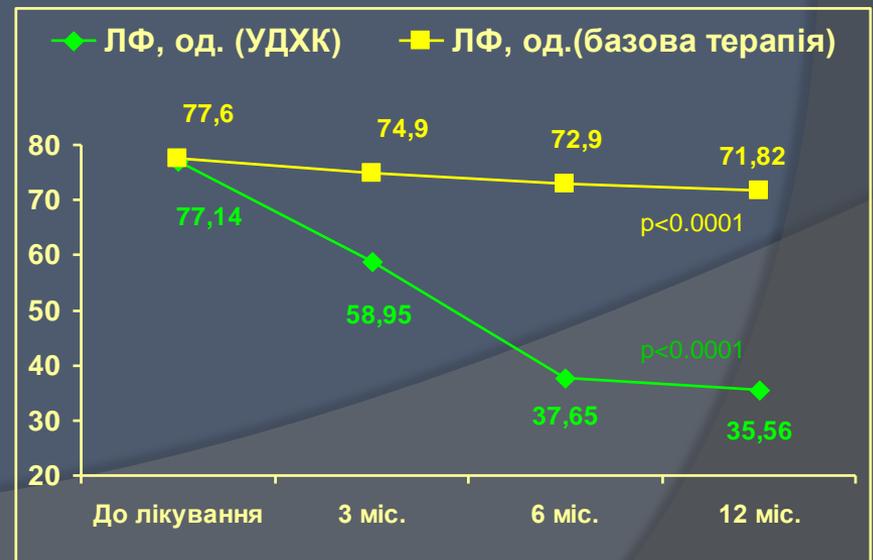
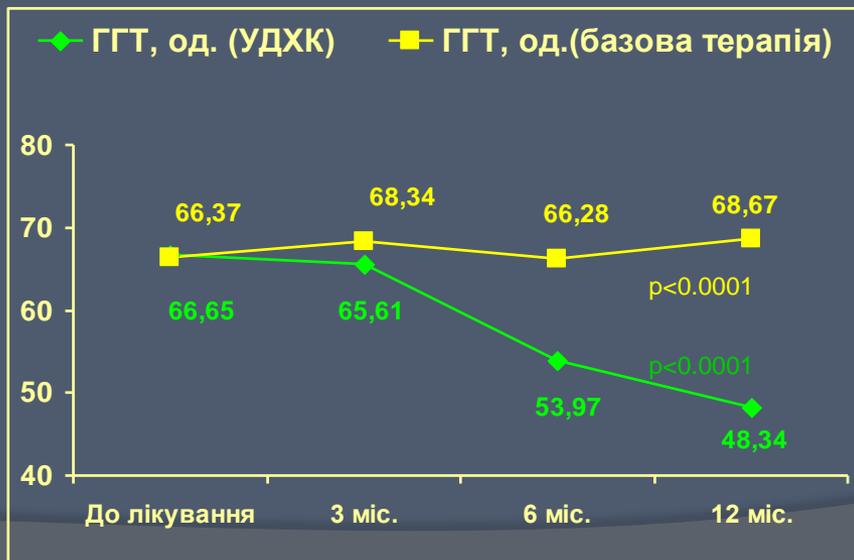
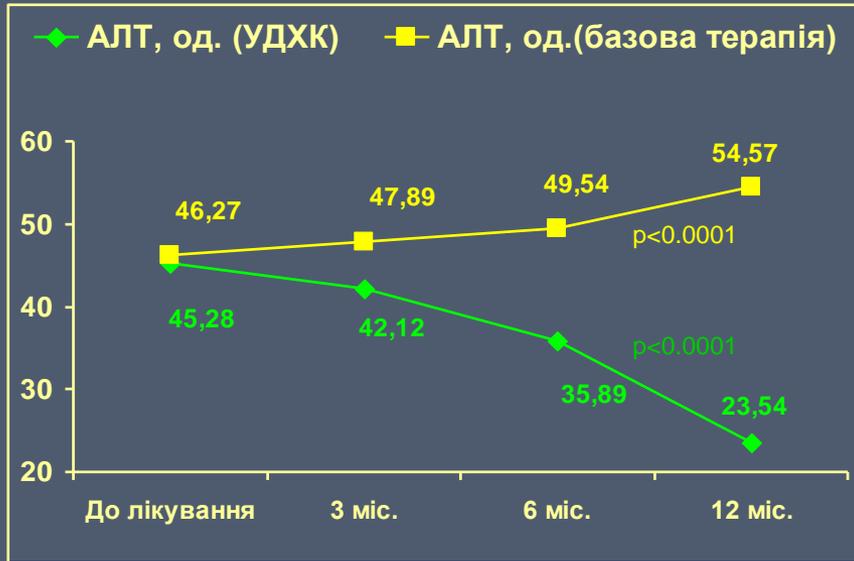


Последние исследования показывают, что УДХК может предотвратить нарушения сердечного ритма (предотвращать механизм ре-ентри гиперполяризуя миофибриллы путем модуляцией проводимости калия), как у людей, которые имели сердечный приступ, так и у плода. УДХК изменяет электрические свойства миофибробластов клетки, которые присутствуют в сердце плода и у пациентов, которые перенесли сердечный приступ.

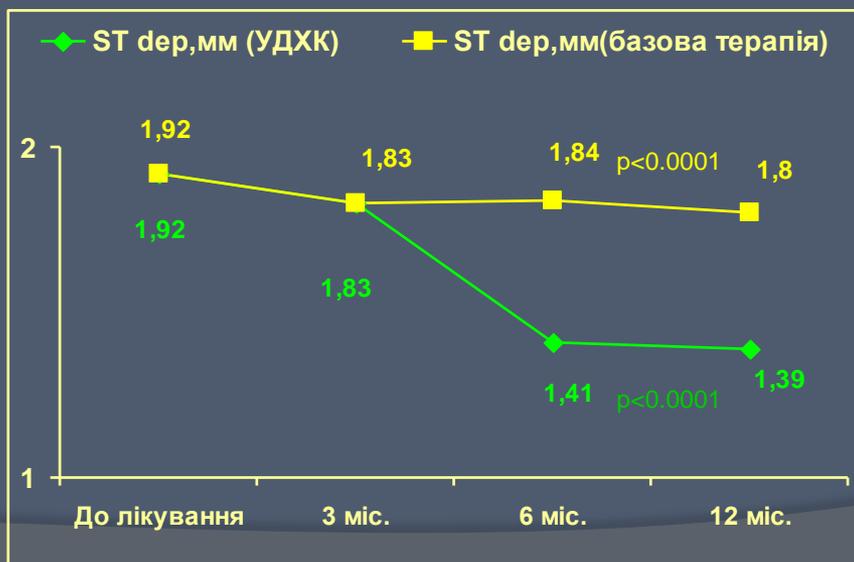
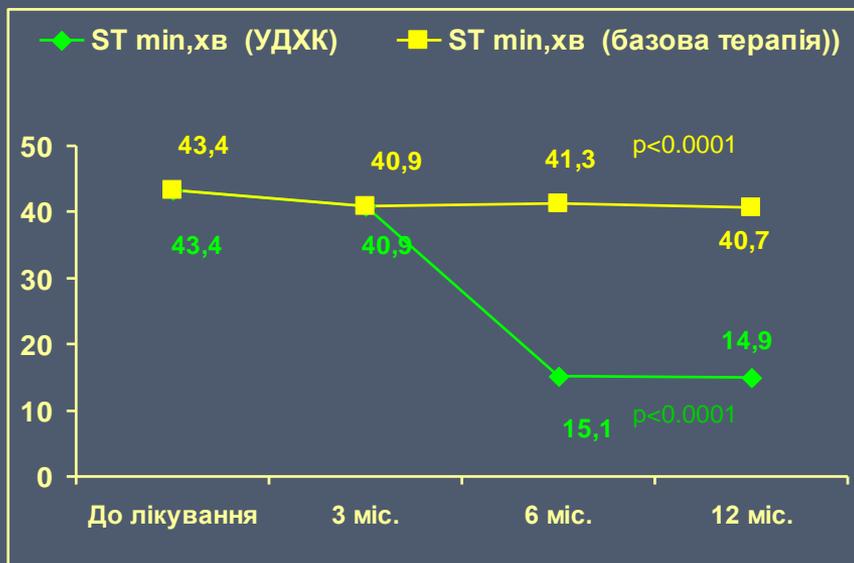
Исследование показало, что миофибробласты нарушают передачу электрических сигналов, которые контролируют ритм сердца.

"Our results from the lab suggest that UDCA could help the heart muscle conduct electrical signals more normally."

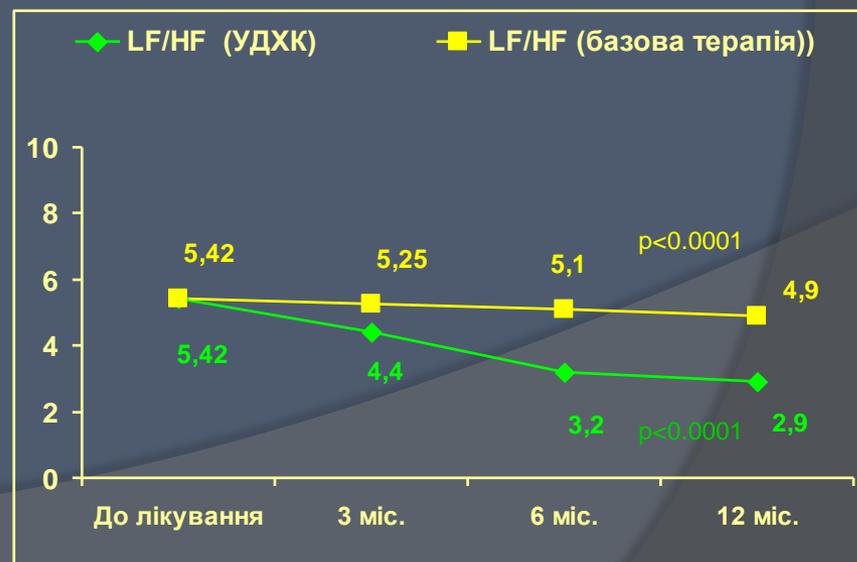
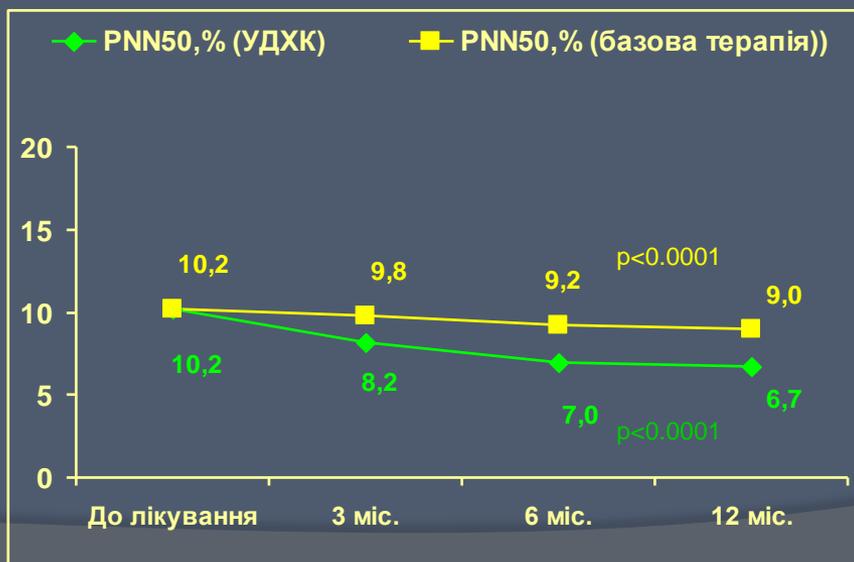
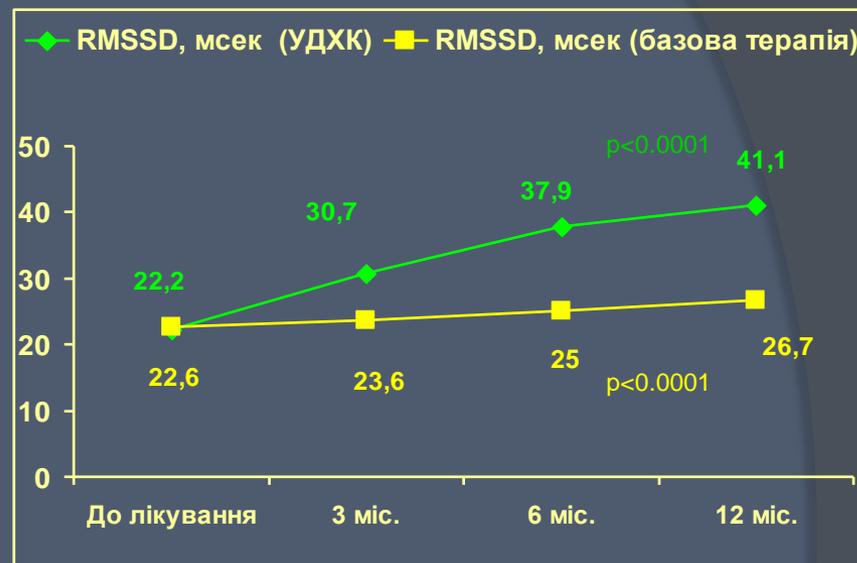
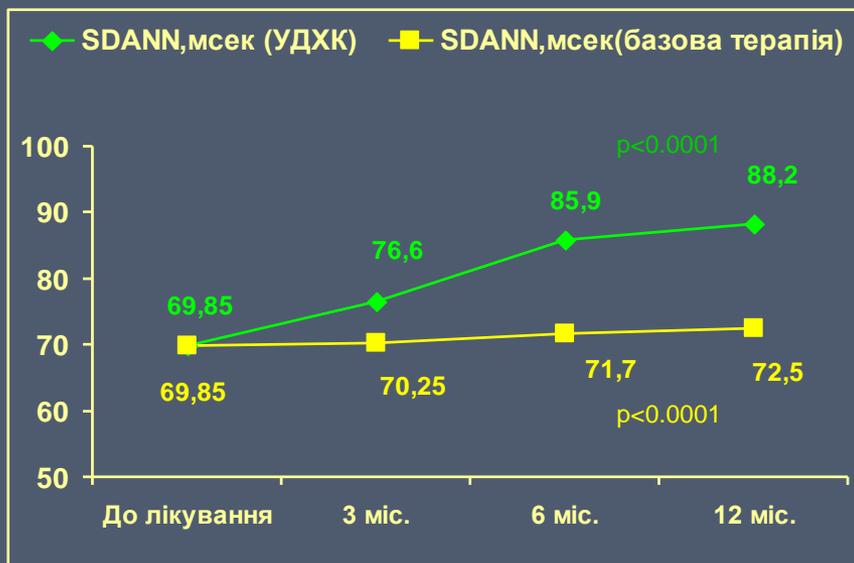
# ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ІХС ТА НАЖХП ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАСТОСУВАННЯ УДХК



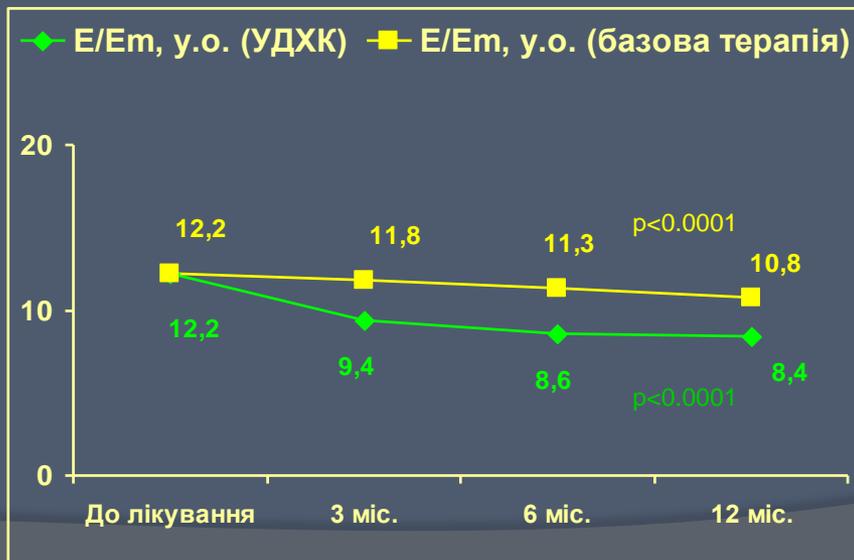
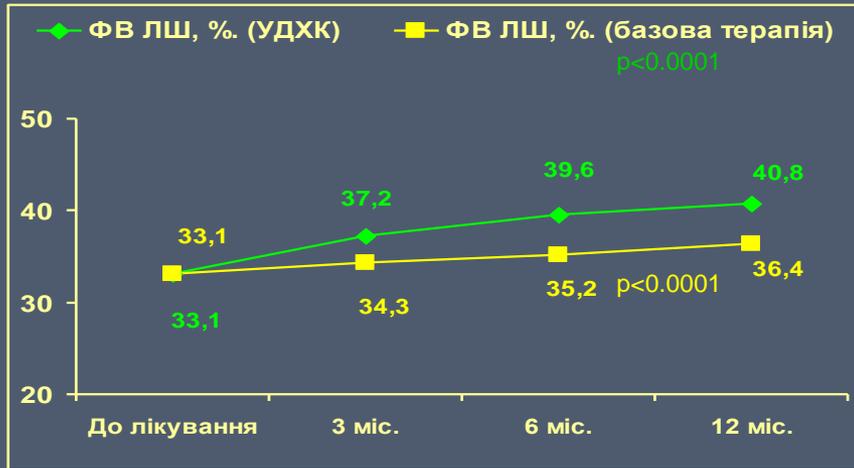
# ДИНАМІКА СТУПЕНЮ ІШЕМІЇ У ХВОРИХ НА ІХС ТА НАЖХП В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЗАСТОСУВАННЯ УДХК



# ДИНАМІКА СТАНУ ВРС У ХВОРИХ НА ІХС З НАЖХП ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАСТОСУВАННЯ УДХК



# ДИНАМІКА СТАНУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА МІОКАРДІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ЛШ У ХВОРИХ НА ІХС З НАЖХП ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАСТОСУВАННЯ УДХК



# ВЫВОДЫ

У больных ИБС, постинфарктный кардиосклероз наличие НАЖБП потенцирует проявление ишемии миокарда при наблюдении в течении 2-х лет, а также частоту возникновения желудочковых аритмий на фоне ухудшения показателей вегетативной регуляции сердечной деятельности, которые коррелируют с показателями интегральной миокардиальной функции.

**Длительное в течении 1 года применение УДХК способствуют уменьшению проявлений ишемии и частоты развития желудочковой экстрасистолии, улучшения вегетативной регуляции сердца.**