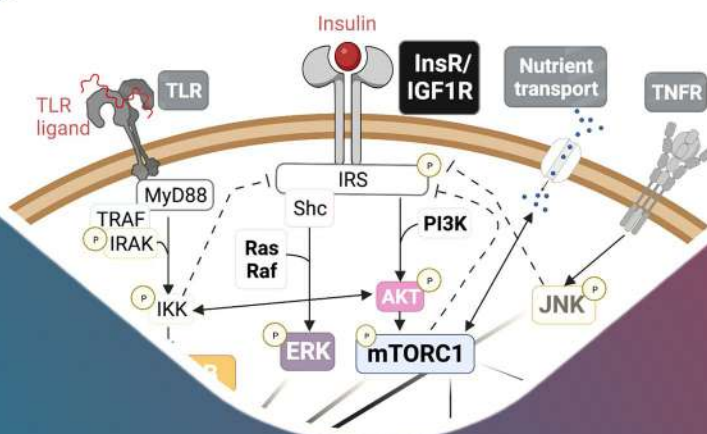


**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ  
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

**ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ  
ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ**

**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ  
ВЕНОЗНЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ:  
ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ**



**НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕВОКАРНИТИНА У ПАЦИЕНТОВ С  
МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
ПЕЧЕНИ И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ  
ПРЕДСЕРДИЙ**

**Исламова М.С., Абдуллаева Ч.А., Буранова Д.Ж., Акбарова Г.П.,  
Эшпулатов А.С, Машарипов Ш.М.**

Ташкентский государственный стоматологический институт.

**ROLE OF L-CARNITINE SUPPLEMENTATION IN MANAGEMENT OF  
PATIENTS WITH METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE  
AND PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION**

**Islamova M.S., Abdullaeva Ch.A., Buranova D.J., Akbarova G.P., Eshpulatov  
A.S., Masharipov Sh.M.**

Tashkent State Dental Institute

**METABOLIK BILAN BO'LGAN YOĞLI JIGAR KASALLIGI VA ATRIYAL  
FIBRILLATSIYANING PAROKSIZMAL SHAKLI BO'LGAN  
BEMORLARDA LEVOKARNITINNI QO'LLANISH.**

**Islamova M.S., Abdullaeva Ch.A., Buranova D.J., Akbarova G.P., Eshpulatov  
A.S., Masharipov Sh.M.**

Toshkent davlat stomatologiya instituti.

**АННОТАЦИЯ**

Учитывая растущую распространенность метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) и фибрилляции предсердий во всем мире, ведение пациентов с коморбидностью НАЖБП и ФП становится растущей проблемой для общественного здравоохранения. В статье обсуждается возможность применения добавок L-карнитина в качестве терапевтической стратегии у пациентов с коморбидностью НАЖБП и ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, метаболически-ассоциированной жировой болезни печени, левокарнитин.

## ABSTRACT

Given the increasing prevalence of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and atrial fibrillation worldwide, the management of patients with comorbidity of NAFLD and AF are becoming a growing challenge for public health. The article discuss the opportunity of L-carnitine supplementation as a therapeutic strategy in patients with comorbidity of NAFLD and AF.

**Key words:** atrial fibrillation, metabolic-associated fatty liver disease, levocarnitine.

## ANNOTASIYA

Butun dunyoda metabolik jihatdan bog'liq bo'lgan jigar kasalligi va atriyal fibrilatsiyaning ko'payib borayotganini hisobga olsak, NAJBP va FP komorbidligi bo'lgan bemorlarni davolash jamoat salomatligi uchun o'sib borayotgan muammoga aylanmoqda. Maqolada L-karnitin qo'shimchalarini NAJBP va FP komorbidligi bo'lgan bemorlarda terapevtik strategiya sifatida qo'llash imkoniyati muhokama qilinadi.

**Kalit so'zlar:** bolmachala fibrilatsiya, metabolik bog'langan yog'li jigar kasalligi, L- karnitin.

**Введение.** Впервые связь между заболеваниями печени и ФП была отмечена в 2013 г. в Framingham Heart Study: в нем при обследовании 3744 пациентов с ФП на протяжении более 10-летнего наблюдения было установлено, что повышение уровня сывороточных трансаминаз было независимым фактором риска развития ФП [3].

В ряде других эпидемиологических исследований было выявлено, что риск развития ФП у пациентов с НАЖБП в 2 раза выше, чем в общей популяции [4]. Увеличение индекса жировой инфильтрации печени напрямую взаимосвязано с развитием ФП. К неблагоприятным факторам, повышающим риск возникновения ФП при НАЖБП, относят пожилой возраст и сахарный диабет 2-го типа [5].

Одним из наиболее значимых звеньев патогенеза в развитии ФП при НАЖБП считают ожирение. Доказано, что увеличение индекса массы тела на 5 кг/м<sup>2</sup> повышает риск развития нарушений сердечного ритма на 30%. Ожирение диагностируют у 20% пациентов с ФП. В современной литературе описано несколько механизмов влияния избыточной массы тела на развитие ФП: активация симпатoadреналовой нервной системы, повышение активности

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), появление АГ, инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена [6]. К ключевым механизмам развития ФП при НАЖБП относится также воспаление. Ожирение способствует развитию системной воспалительной реакции в организме, нарушению метаболических процессов в миокарде и баланса автономной регуляции сердца. Наиболее значимая воспалительная активность наблюдается в эпикардальной жировой ткани. Большой вклад в появление ФП вносят гуморальные факторы, которые активно синтезируются висцеральной жировой тканью. Увеличение высвобождения медиаторов воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкины, фактор некроза опухоли-альфа, трансформирующий фактор роста, вызывает развитие окислительного стресса. Воспалительная инфильтрация и появление окислительных радикалов способствуют гибели клеток и последующему фиброзу, что приводит к возникновению и прогрессированию как ФП, так и НАЖБП [2]. У пациентов с висцеральным ожирением происходит накопление жировой ткани в миокарде, что способствует нарушению межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов предсердий и изменению электрофизиологических свойств предсердной ткани. Развитию ФП при НАЖБП способствует также ремоделирование белка щелевых контактов кардиомиоцитов коннексина и снижение парасимпатических влияний на сердце. Изменение вегетативной регуляции возникает из-за нарушения трофики вегетативных нервных волокон при повышении уровня глюкозы в плазме крови у больных с ожирением. При этом отмечается накопление конечных продуктов гликирования и значительное повышение числа их рецепторов, что влечет за собой повышение экспрессии факторов роста фибробластов [7].

Известно, что при ожирении из-за необходимости поддержания метаболизма углеводов и жирных кислот на более высоком уровне значительно возрастает уровень инсулина. Инсулин обладает свойствами вазодилататора за счет способности подавлять потенциал-зависимый поток ионов кальция. Это вызывает стимуляцию транспорта глюкозы и ее фосфорилирования с образованием глюкозо-6-фосфата, который потом активирует транскрипцию Са-АТФ-азы, снижает уровень внутриклеточного кальция и сосудистого сопротивления [8].

Среди менее изученных факторов, предрасполагающих к развитию ФП при НАЖБП, рассматривается нарушение липидного обмена. Повышение уровня атерогенных липидов приводит к активации их перекисного окисления,

перестройке ионных каналов, перегрузке кардиомиоцитов ионами  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$  и возникновению ФП [2].

В ряде клинических исследований подтверждено значение активации РААС в развитии ФП при НАЖБП. Компоненты РААС напрямую влияют на изменение транспорта ионов кальция и натрия через мембрану кардиомиоцита, следствием чего становится укорочение потенциала действия и уменьшение эффективного рефрактерного периода предсердий. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было доказано, что увеличение уровня ангиотензина II способствует фосфорилированию белка мембраны CX43 и изменению межклеточных связей кардиомиоцитов [9]. Нарушение межклеточного взаимодействия снижает скорость распространения волны возбуждения по предсердиям и инициирует появление ФП.

К обязательным методам исследования пациентов с НАЖБП для диагностики ФП относят стандартную электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, однако более информативно выполнение суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, которое позволяет выявить пароксизмальные формы аритмии, их продолжительность, время возникновения, частоту желудочковых сокращений [1]. В план обследования пациентов с НАЖБП и ФП необходимо включить трансторакальную эхокардиографию для оценки размеров камер сердца, сократительной способности миокарда и толщины эпикардальной жировой ткани.

Клиническое течение ФП при НАЖБП во многом определяется наличием дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых событий, таких как избыточная масса тела, АГ, сахарный диабет, дислипидемия. Пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений имеют тенденцию к достаточно быстрому прогрессированию аритмии от пароксизмальной формы ФП к персистирующей или постоянной форме ФП.

В последние десятилетия все больше нарастает интерес к проблеме сочетания метаболически ассоциированной болезни печени (МАЗБП) и фибрилляции предсердий (ФП). Согласно эпидемиологическим данным, около 25-40% пациентов с МАЗБП страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ФП [1]. Согласно данным Pastori D. и соавторов, МАЗБП встречается у 42% пациентов с ФП, играет важную роль в усугублении течения этой аритмии, обуславливая значительное бремя для здравоохранения [2]. В исследовании OPERA была показано, что МАЗБП – независимый предиктор ФП [3]. Проведенный А. М. Minhas и соавт. метаанализ установил, что МАЗБП в 2,5

раза повышает риск развития ФП (OR=2,47, ДИ=1,30-4,66, p=0,005) [4]. Изучение отечественной и зарубежной научной литературы убеждает в том, что проблема терапии пациентов с сочетанием МАЖБП и ФП еще не получила достаточно четкого решения. Есть сведения о терапевтической пользе левокарнитина в лечении пациентов, страдающих МАЖБП, а также обнадеживающие результаты в применении левокарнитина у пациентов с ФП [5]. Чрезвычайно заманчивой в этой связи кажется идея использования левокарнитина у категории пациентов с сочетанием МАЖБП и ФП.

**Цель исследования:** оценить результаты применения левокарнитина у пациентов с МАЖБП и пароксизмальной формой ФП.

**Материалы и методы.** Обследованы 60 пациентов (37 мужчин и 23 женщины) с пароксизмальной формой ФП и МАЖБП. Из них артериальная гипертензия наблюдалась у 54 (90%) пациентов, 49 (81,7%) пациентов в анамнезе имели ишемическую болезнь сердца. Средний возраст участников исследования составил  $64,0 \pm 7,4$  года. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил  $33,7 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>. В основной группе пациентов (30 лиц: 18 (60%) мужчин и 12 (40%) женщин) в качестве дополнения к стандартной схеме стационарного лечения проводилась терапия левокарнитином в дозе 1,0 г/ 5мл один раз в сутки в виде медленной внутривенной инфузии в течение 10 дней, в последующем – поддерживающая терапия левокарнитином в дозе 2,0 г в сутки внутрь с периодом 2 наблюдения 3 месяца. В контрольную группу вошли 20 пациентов (10 (50%) мужчин, 10 (50%) женщин), получавших стандартное медикаментозное лечение. Всем исходно определяли ИМТ, объем талии (ОТ), выполняли запись ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях, проводили трансабдоминальное ультразвуковое исследование печени с оценкой степени выраженности жирового гепатоза по шкале С. С. Бацкова. Выполнялись общеклинические анализы всем пациентам на момент поступления в стационар и спустя трехмесячный период наблюдения. Исследование биохимического анализа крови выполнялось в объеме определения липидограммы (уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и низкой (ХС-ЛПНП), концентрации аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина, глюкозы, мочевины, креатинина. Определяли жировой индекс печени FLI (индекс FLI рассчитывался при помощи онлайн-калькулятора на основе ТГ, ИМТ, ГГТП и ОТ). Повторные исследования и оценка клинического

статуса пациентов проводились через 3 месяца. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0.

**Результаты исследования.** Терапия левокарнитином хорошо переносилась пациентами: побочные явления в виде диспепсии отмечены лишь у одного (3,3%) пациента. Назначение левокарнитина в комплексном лечении на протяжении 3 месяцев приводила к достоверному снижению ОТ на 4,8 см и потери веса  $\geq 5\%$  у 26,33% пациентов ( $p < 0,05$ ). Из параметров липидограммы к концу терапии левокарнитином значительно снизился уровень ТГ и повысился уровень ХС-ЛПВП ( $p < 0,05$ ), отмечено в 21,7% случаев снижение уровня АлАТ и в 19,6% случаев снижение ГГТП ( $p < 0,05$ ). В основной группе в сравнении с группой контроля за период наблюдения зафиксирован достоверный сдвиг понижения индекса FLI ( $p < 0,05$ ), а в 14,6% случаев отмечено снижение выраженности жирового гепатоза по сонографическим признакам. Подводя итог изложенному, отметим, что несомненное положительное влияние левокарнитина было заметно: снижение ИМТ и ОТ, регресс стеатоза печени, нормализация метаболических параметров (ХС-ЛПВП и ТГ) и маркеров повреждения печени (АлАТ, ГГТП). Не отмечено под влиянием левокарнитина серьезных побочных явлений. Выводы. Полученные данные позволяют считать применение левокарнитина у пациентов с МАЖБП и пароксизмальной формой ФП оправданным и целесообразным.

#### **Библиографические ссылки; References; Адабиётлар рўйхати:**

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 373–498. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. Haghbin H., Gangwani M.K., Ravi S.J.K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: possible pathophysiological links and therapeutic interventions. *Ann Gastroenterol.* 2020; 33(6): 603–14. <https://dx.doi.org/10.20524/aog.2020.0550>.
3. Sinner M.F., Wang N., Fox C.S. et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013; 111(2): 219–24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.021>.
4. Karajamaki A.J., Patsi O.P., 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(11): e0142937. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0142937>.
5. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. с соавт. Национальный консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив.* 2022; 2: 216–253.
6. Wong C.X., Sullivan T., Sun M.T. et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: A meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015; 1(3): 139–52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.004>.

7. Goudis C.A., Korantzopoulos P., Ntalas I.V. et al. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015; 66(5): 361–69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.04.002>.
8. Bell J.A., Kivimaki M., Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity reviews*. 2014; 15(6): 504–15. <https://dx.doi.org/10.1111/obr.12157>.
9. Mahajan R., Lau D.H., Brooks A.G. et al. Electrophysiological, electroanatomical and structural remodeling of the atria as a consequence of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(1): 1–11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.058>.
10. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 1: 5–66.
11. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В., Абрамова А.А. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4: 65–69.
12. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J. et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: 123. <https://dx.doi.org/10.1186/s12933-014-0123-x>.
13. Марцевич С.Ю., Кутушенко Н.П., Дроздова Л.Ю. с соавт. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсodeоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2014; 12: 48–52.
14. The prevalence of MAFLD and its association with atrial fibrillation in a nationwide health check-up population in China / F. Lei [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1007171. 43
15. Prevalence and Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Atrial Fibrillation / D. Pastori [et al.] // *Mayo Clin Proc*. – 2020. – Vol. 95, № 3. – P. 513- 520.
16. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study) / A. J. Käräjämäki [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. e0142937.
17. Link Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. M. Minhas [et al.] // *Cureus*. – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. e1142. 5. Li, N. Role of Carnitine in Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Other Related Diseases: An Update / N. Li, H. Zhao // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – P. 689042.