

УДК 616.12-005.4+616.36-003.826

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-6>

*А. Л. Філіпюк <https://orcid.org/0000-0001-6641-0780>*

*О. Й. Комариця <https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>*

## СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.12-005.4+616.36-003.826

*А. Л. Філіпюк, О. Й. Комариця*

### СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна*

Пандемія метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки, що починається з метаболічно-асоційованого стеатозу печінки (МАСП), впливає на перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС). За даними літератури, МАЖХП вже на стадії стеатозу асоціюється з підвищеною кальцифікацією коронарних артерій, хоча вплив на тривалий прогноз пацієнтів точно не встановлений.

Мета дослідження – визначити вплив МАСП на довготривалий прогноз пацієнтів з хронічними формами ІХС.

Упродовж 3-х років спостерігались 85 чоловіків віком 36-78 років (медіана 57 рр.) із ІХС, стабільною стенокардією I-III функціональних класів. Вони були поділені на дві зрівняні групи: з МАСП (13%) та інтактною печінкою (87%). Критерії МАСП: ультразвукові ознаки підвищеної акустичної щільності печінки порівняно з нирками, помірне збільшення розмірів печінки; незначне розширення селезінкової та ворітної вен, погана візуалізація центральних судин; відсутність лабораторних ознак активності мезенхімального запалення та цитолізу (EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease, 2016). Прогноз оцінювали за Капланом-Майером з визначенням істотності за критерієм Кокса чи тестом Гехана-Вілкоксона, сукупна кінцева точка – гостра кардіоваскулярна подія.

У хворих на хронічні форми ІХС наявність метаболічно-асоційованого стеатозу печінки є незалежним предиктором розвитку гострих кардіоваскулярних подій впродовж трьох років. Несприятливими предикторами 3-річної виживаності пацієнтів з хронічними формами ІХС також були низький вміст ХС-ЛПВЩ (<1,0 ммоль/л) та збільшені рівні тригліцеридів ( $\geq 1,7$  ммоль/л), загального фібриногену (> 4 г/л) та РФМК ( $\geq 4$  мг/дл).

Несприятливими прогностичними факторами тривалого прогнозу у пацієнтів з ІХС були наявність стеатозу печінки, ліпідні порушення та гіперкоагуляція.

**Ключові слова:** метаболічно-асоційований стеатоз печінки, хронічна ішемічна хвороба серця, прогноз, гіперкоагуляція, тригліцериди.

UDC 616.12-005.4+616.36-003.826

*A. L. Filipyuk, O. Y. Komarytsia*

### LIVER STEATOSIS AS A PROGNOSTIC FACTOR OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

**Introduction.** The pandemic of metabolically associated fatty liver disease, that begins with metabolically associated hepatic steatosis (MAHS), affects the course of ischemic heart disease (IHD). According to the literature, MAHS is associated with increased calcification of coronary arteries already at the stage of steatosis, although the impact on the long-term prognosis of patients is not enough established.

**The aim of the study** – is to determine the impact of MAHS on the long-term prognosis of patients with chronic forms of IHD.

**Materials and methods.** For 3 years, 85 men in the age group 36-78 years old (median 57 years old) with ischemic heart disease, stable angina pectoris of I-III functional classes were observed. They were divided into two comparable groups: with MAHS (13%) and intact liver (87%). MAHS criteria: ultrasound signs of increased acoustic density of the liver compared to the kidneys, a moderate increase in the size of the liver; slight expansion of the splenic and portal veins, poor visualization of the central vessels; absence of the laboratory signs of mesenchymal inflammation activity and cytolysis (EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease, 2016). Prognosis was assessed by Kaplan-Meier with determination of significance by the Cox test or Gehan-Wilcoxon test, the composite end point was an acute cardiovascular event.

**Results.** In patients with chronic forms of ischemic heart disease, the presence of metabolically associated steatosis of the liver is an independent predictor of the development of acute cardiovascular events within three years. Unfavorable predictors of 3-year survival in patients with chronic forms of IHD were also low cholesterol - high-density lipoproteins content (<1,0 mmol/l) and increased levels of triglycerides ( $\geq 1,7$  mmol/l), total fibrinogen (> 4 g/l) and soluble fibrin monomer complexes ( $\geq 4$  mg/dL).

**Conclusion.** Unfavorable prognostic factors for the long-term prognosis in patients with IHD were the presence of hepatic steatosis, lipid disorders, and hypercoagulation.

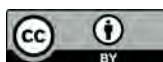
**Key words:** metabolic-associated steatosis of the liver, ischemic heart disease, prognosis, hypercoagulation, triglycerides.

**Вступ.** Пандемія метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) [1], що у своєму роз-

витку проходить стадії метаболічно-асоційованого стеатозу (МАСП), гепатиту та цирозу печінки, впливає на перебіг усіх внутрішніх хвороб, особливо тих, що пов'язані з процесами атеросклерозу, зокрема з ішемічною хворобою серця (ІХС) [2, 3]. За даними літератури, МАЖХП вже на стадії стеатозу асоціюється

© А. Л. Філіпюк, О. Й. Комариця, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



з підвищеною кальцифікацією коронарних артерій [4, 5], що може зумовлювати гірший перебіг основної патології. Проте вплив МАСП на довготривалий прогноз пацієнтів з ІХС остаточно не встановлений, наявні дані є контрверсійними [6], що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

**Мета дослідження** – визначити вплив МАСП на довготривалий прогноз пацієнтів з хронічними формами ІХС.

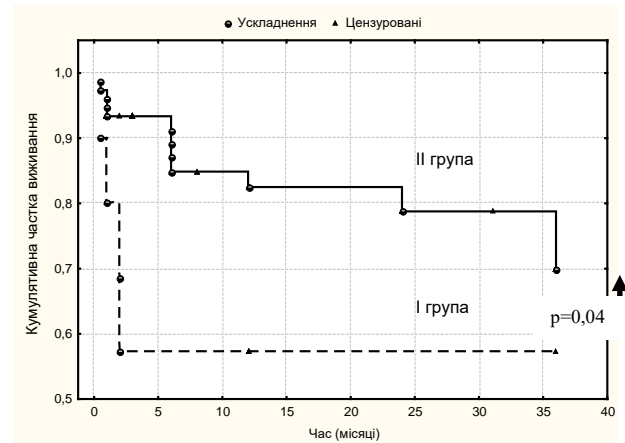
**Матеріал і методи дослідження.** Під амбулаторним спостереженням впродовж 3 років знаходились 85 чоловіків віком 36-78 років (медіана 57 рр.) із ІХС, стабільною стенокардією (СС) I-III функціонального класу (ФК), які обстежувались та лікувались відповідно до наказу МОЗ України № 152 від 02.06.2016 (УКПМД «Стабільна ішемічна хвороба серця») з дотриманням засад Гельсінської декларації прав людини та нормативних документів України. Пацієнти були поділені на дві зіставні групи: з МАСП (11/13%) та інтактною печінкою (74/87%). Критерії МАСП: неоднорідність паренхіми за рахунок дистального загасання звуку із підвищенням акустичної щільності порівняно з нирками та помірним збільшенням розмірів печінки; рівні недеформовані контури печінки; незначне розширення селезінкової та ворітної вен, погана візуалізація центральних судин через компресію переважаною жиром паренхімою; відсутність лабораторних ознак активності мезенхімального запалення та цитолізу (EASL-EASD-EASO Клінічні практичні рекомендації щодо лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, 2016). Статистично достовірних відмінностей за віком, клінічними даними (діагноз, частота аритмій, артеріальної гіпертензії, ожиріння чи надваги), лікуванням не було, крім дещо частішого супутнього компенсованого цукрового діабету 2 типу за умов МАСП (36% проти 12%,  $p=0,06$ ; глікемія натще 5,3[4,6-5,9] проти 5,4[4,6-6,0] ммоль/л,  $p>0,05$ ). Результати опрацьовані методами варіаційної статистики, показники порівнювали за критерієм Манна-Вітні та подавали як медіану [нижній-верхній квартилі]; прогноз оцінювали за Е.Капланом-П.Майером (Kaplan E.L.; Meier P.) з визначенням істотності за критерієм Кокса чи тестом Гехана-Вілкоксона, тривалість спостереження три роки, сукупна кінцева точка – гостра кардіоваскулярна подія (КВП: гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, інсульт, життєво загрозна аритмія, тромбоз великих судин, гостра серцева недостатність або смерть з їх приводу).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Важливо, що у всіх пацієнтів з МАСП було виявлено ожиріння ( $p<0,001$ ) та відповідно істотно вищі значення індексу маси тіла (36[32-42] проти 27[26-30] кг/м<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ), що підтверджує дані літератури про зв'язок МАСП як початкової ланки МАЖХП з надмірною масою тіла та ожирінням зокрема [1].

За час спостереження серед усіх 85 обстежених пацієнтів у 16/19% осіб виникла гостра КВП (гострий коронарний синдром, інсульт, периферійний тромбоз), тоді як у 69/81% хворих гострих подій не відбулось. Прогностичний аналіз Е.Каплана-П.Майєра показав, що на ймовірність виникнення оцінених сумарних

точок не впливали такі фактори, як наявність ожиріння та цукрового діабету 2 типу (обидві кумулятивні частки безподійного виживання хворих 73% vs 78%, F-критерій Кокса  $p>0,05$ ).

Водночас наявність МАСП виявилася статистично достовірним несприятливим прогностичним фактором трирічного кардіоваскулярного прогнозу: кумулятивна частка виживання пацієнтів з МАСП (група I) була істотно нижчою – 57% проти 75% в осіб без стеатогепатозу (група II), F-критерій Кокса  $p=0,04$  (рис. 1).



**Рис. 1. Порівняння трирічного виживання пацієнтів з ІХС та МАСП (I група) та з ІХС та інтактною печінкою (група II)**

За даними літератури, результати щодо кардіоваскулярного прогнозу за умов МАЖХП та стеатозу печінки зокрема дотепер є контрверсійними. Так, мета-аналіз 2016 р. результатів 16 досліджень за участю 345 043 пацієнтів показав, що у 36,3% кардіологічних пацієнтів була діагностована МАЖХП, яка супроводжувалась вищим ризиком фатальних та нефатальних КВП (відношення шансів odds ratio OR=1,64, 95% довірчий інтервал CI 1,26-2,13), причому на це впливала важкість ураження печінки (OR=2,58; 95% CI 1,78-3,5), хоча протоколи проаналізованих досліджень не дозволяли стверджувати, що саме МАЖХП сама була відповідальна за отримані результати [6]. Проте гепатологічне наукове товариство стверджує, що наявність МАЖХП та, зокрема, МАСП (діагностованого за індексом жирової печінки) є незалежними факторами кардіоваскулярного ризику, як і артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, куріння та збільшення віку [7]. За іншими даними, пацієнти з індексом жирової печінки > 60 мали вищий ризик амбулаторної та госпітальної серцевої недостатності (OR=1,30; 95% CI 1,24-1,36 та OR=1,54; 95% CI 1,44-1,66), а також кардіоваскулярної та загальної смертності (OR=1,41; 95% CI 1,22-1,63 та OR=1,62; 95% CI 1,54-1,70), ніж пацієнти без жирової печінки загалом та з індексом менше 20 [8].

Серед параметрів ліпідного обміну істотно гірша виживаність спостерігалась за умов низького значення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та високого рівня тригліцеридів (ТГ), хоча за медіанами цих значень не було виявлено відмінностей за умов стеатозу печінки (ХС-ЛПВЩ: 1,1[0,9-1,5] проти

1,2[0,9-1,4] ммоль/л; ТГ: 1,4[1,6-2,6] проти 1,8[1,1-2,7] ммоль/л; обидва  $p > 0,05$ ). Так, кумулятивна частка безподійного життя пацієнтів з рівнем ХС-ЛПВЩ  $< 1,0$  ммоль/л склала 58% проти 79% у хворих з ХС-ЛПВЩ  $\geq 1,0$  ммоль/л (F-критерій Кокса,  $p = 0,03$ ). У пацієнтів з кількістю ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л кумулятивна частка безподійного виживання становила 63%, а з рівнем ТГ  $< 1,7$  ммоль/л 80% (F-критерій Кокса,  $p = 0,07$ ).

Стосовно параметрів коагуляційної ланки гемостазу, то статистично вірогідний зв'язок з розвитком гострих КВП був знайдений за умов підвищених рівнів загального фібриногену (ЗФ) та розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК), хоча групи із супутнім МАСП та без нього істотно не відрізнялись за цими параметрами (ЗФ: 3,6[3,3-4,0] проти 3,9[3,5-4,5] г/л; РФМК: 3,8[3,4-10,0] проти 4,0[4,0-6,0] мг/дл; обидва  $p > 0,05$ ). Зокрема, кумулятивна частка безподійного трирічного виживання пацієнтів з ІХС за умов рівня ЗФ  $> 4$  г/л склала 55%, а за умов нормальних значень ЗФ  $\leq 4$  г/л – 84% (F-критерій Кокса,  $p = 0,01$ ). Кумулятивна частка безподійного життя пацієнтів з гіперкоагуляційним станом та вмістом РФМК  $\geq 4$  мг/дл становила 59%, тоді як за умов нормокоагуляції та РФМК  $< 4$  мг/

дл гострих КВП впродовж трьох років спостереження взагалі не відзначалось (100%; тест Гехана-Вілкоксона,  $p < 0,001$ ; F-критерій Кокса не визначається, оскільки не було зафіксовано гострих подій). Таким чином, визначені основні несприятливі прогностичні чинники трирічного виживання пацієнтів з хронічними формами ІХС, до яких належать наявність супутнього МАСП, а також низький рівень ХС-ЛПВЩ та високі вмісти ТГ, ЗФ та РФМК.

**Висновки.** 1) У хворих на хронічні форми ІХС наявність метаболічно-асоційованого стеатозу печінки є незалежним предиктором розвитку гострих кардіоваскулярних подій впродовж трьох років. 2) Несприятливими предикторами 3-річної виживаності пацієнтів з хронічними формами ІХС також були низький вміст ХС-ЛПВЩ ( $< 1,0$  ммоль/л) та збільшені рівні тригліцеридів ( $\geq 1,7$  ммоль/л), загального фібриногену ( $> 4$  г/л) та РФМК ( $\geq 4$  мг/дл).

Перспективи подальших досліджень – визначення ефективності фармакотерапії поєданого перебігу ІХС зі стеатозом печінки.

Конфлікту інтересів немає, фінансування та запозичень ідей не було.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Lin HXJ, Aravamudan VM. Metabolic associated fatty liver disease and COVID-19: a double whammy? Singapore Medical 2020; PMID: 33047142. <https://read.qxmd.com/read/33047142/metabolic-associated-fatty-liver-disease-and-covid-19-a-double-whammy>
2. Chang Y, Ryu S, Sung KC, et al. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study Gut. 2019;68(9):1667-1675. doi:10.1136/gutjnl-2018-317666
3. Kim SH, Park HY, Lee HS, Jung KS, Lee MH et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary calcification depending on sex and obesity Sci Rep. 2020;10(1):1025. doi: 10.1038/s41598-020-57894-y
4. Brouwers MCGJ, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality Diabetologia. 2020;63(2):253-260. doi: 10.1007/s00125-019-05024-3
5. Liu Z, Wei R, Li Y., et al. Coronary heart disease is associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients without hypertension and diabetes Medicine (Baltimore). 2020;99(26):e20898. doi: 10.1097/MD.00000000000020898
6. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis J Hepatol. 2016;65(3):589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
7. Pais R, Ratziu V. Reply to "Establishing the independence and clinical importance of non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cardiovascular disease" J Hepatol. 2016;65(6):1267-1268. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.038
8. Park J, Kim G, Kim H, et al. The association of hepatic steatosis and fibrosis with heart failure and mortality Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):197. doi: 10.1186/s12933-021-01374-8.

*Надійшла до редакції 02.11.2023 р.*

*Прийнята до друку 20.12.2023 р.*

*Електронна адреса для листування filiryuk\_a@ukr.net*