

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.46  
УДК 616.36-003.826+616.125 – 008.313

## ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ МІОКАРДА НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ РІЗНИХ СЦЕНАРІЇВ

Н.Р. Малініна, С.В. Федоров

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра терапії, сімейної та екстреної медицини ПО, м. Івано-Франківськ, Україна*

ORCID ID: 0009-0001-9684-7892, e-mail: m.natalia2511@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2202-4279, Scopus ID: 56640806600, e-mail: serfed@i.ua

**Резюме.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки, що охоплює цілий спектр патологій – від простого стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатиту, цирозу і, зрештою, гепатоцелюлярної карциноми. Паралельно з цим, стабільна ішемічна хвороба серця (СІХС) залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі, частково через спільні кардіометаболічні фактори ризику, такі як: центральне ожиріння, інсулінорезистентність та хронічне субклінічне запалення. Мета дослідження – оцінка особливостей ремодельовання міокарда ЛШ на тлі хронічного системного запалення у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольною жирковою хворобою печінки. Було залучено сто двадцять шість пацієнтів (вік  $\geq 18$  років), які були розподілені на дві групи: група I (n = 32) – пацієнти з діагнозом ГКС відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця»; група II (n = 96) – пацієнти з діагнозом СІХС та ультразвуковою і біохімічно підтвердженою НАЖХП згідно з протоколом «Неалкогольний стеатогепатит». Пацієнти II групи (СІХС + НАЖХП) мали нижчий середній вік (54 проти 60 років; p = 0,002), але більші індекс маси тіла та окружність талії (p < 0,05). Їх функціональні можливості були значно знижені: нижчий середній показник  $VO_2$  (27,20 проти 31,30 мл/кг/хв; p < 0,001) та ММЛШ (7,90 проти 8,50; p = 0,009), що свідчить про знижену толерантність до фізичного навантаження. Фракція викиду була несуттєво, але достовірно нижчою (55,02 % проти 58,70 %; p < 0,001). Показники діастолічної дисфункції також були гіршими у групі II, що супроводжувалося вищим LAVI, який вказує на збільшення лівого передсердя (p = 0,032). Що стосується запалення, то SII (644,80 проти 588,41; p = 0,002) і PLR (198,38 проти 178,72; p = 0,022) були достовірно підвищеними серед пацієнтів із комбінованим перебігом СІХС і НАЖХП. Аналіз ліпідного профілю показав вищі рівні загального холестерину, ЛПНГ, ЛПДНГ і тригліцеридів (усі p < 0,01), а також нижчий рівень холестерину ЛПВГ (p < 0,001) у групі II.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічне запалення низького ступеня, стабільна ішемічна хвороба серця, ремодельовання міокарда, системне імунзапалення, дисліпідемія.

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки, що охоплює континуум станів, що прогресують від простого стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатиту, цирозу та, зрештою, гепатоцелюлярної карциноми [1, 2]. НАЖХП зазвичай вважають невід'ємною компонентою печінки до метаболічного синдрому і є незалежним предиктором ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних захворювань [3]. Крім того, НАЖХП асоціюється з субклінічними кардіальними та судинними змінами, які, як відомо, передують серйозним серцево-судинним подіям [4]. «Золотим» стандартом діагностики НАЖХП є біопсія печінки, коли принаймні 5 % клітин переповнені жиром за умови щоденного споживання алкоголю менше, ніж 30 г для чоловіків і 20 г для жінок [5]. Однак в клінічній практиці для виявлення стеатозу печінки без значних втрат специфічності та чутливості використовуються візуалізація печінки, еластографія, стеатографія та біохімічні кореляти, особливо для виявлення зв'язку із функціональним стеном міокарду лівого шлуночка [6, 7]. Перехресні та проспективні дослідження, проведені в загальній популяції [8, 9] або вибраних групах пацієнтів з НАЖХП [10], а також

кумулятивний аналіз [11], показали значний зв'язок жирової дистрофії печінки з аномаліями лівого шлуночка (ЛШ) та підвищеним ризиком артеріальної гіпертензії [12].

За даними Third National Health and Examination Survey (NHANES-III) прогресуючий фіброз печінки при НАЖХП на 70 % збільшує ризик усіх випадків летальності, особливо пов'язаної з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). У розвитку та прогресуванні НАЖХП має значення порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки, що супроводжується зміною продукції маркерів ушкодження ендотелію: оксид азоту (NO), ендотелін (Et-1), васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор Віллебранда (vWF). В процесі ліпогенезу печінковий X-рецептор (LXR) функціонує як сенсор ліпідів і значно підвищує активність SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c), який є ключовим фактором транскрипції, що контролює експресію ліпогенних генів, і таким чином сприяє підвищенню жирів у жирових кислотах. Встановлено зв'язок між НАЖХП та таких уражень серцево-судинної системи, як потовщення комплексу «інтіма-медіа», атеросклероз корона аорти, ураження вінцевих та сонних артерій, діастолічна дисфункція лівого шлуночка. 3

урахуванням поширення ССЗ, 24 % хворих на НАЖХП гинуть від інфаркту міокарда, і лише 13 % – від патології печінки.

В основі патогенезу метаболічного синдрому при НАЖХП лежить властивий їй хронічний запальний статус, який крім фіброгенезу печінки супроводжується системним запаленням слабого ступеня, пов'язаним зі змінами у співродинах імунних клітин та гуморальних факторів. Будучи фундаментальними регуляторами метаболізму, дія клітинних і гуморальних факторів скерована на координацію збереження структурної та функціоної цілісності органів. Хоча точна природа перехресних взаємовпливів між печінкою та іншими органами ще повністю не встановлена, не можна виключити, що викликане НАЖХП «метаболічне запалення», є двигуном, який керує дисфункцією та загибеллю клітин, а також патологічним ремоделюванням у різних тканинах організму [13].

**Метою дослідження є** оцінка особливостей ремоделювання міокарда ЛШ на тлі хронічного системного запалення у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дане дослідження було проспективним, контрольованим. Було залучено 126 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні Міської клінічної лікарні №1 Івано-Франківської міської ради з січня 2022 року по грудень 2024 року. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дизайн дослідження був схвалений етичною комісією Івано-Франківського національного медичного університету та проводився відповідно до положень Гельсінської декларації.

Пацієнти були розподілені на дві групи:

**I група (n=32)** – пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця (СІХС).

**II група (n=96)** – пацієнти з СІХС та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

**Критерії включення:**

1. Вік  $\geq 18$  років.
2. Наявність встановленого діагнозу СІХС відповідно до уніфікованих протоколів МОЗ України.
3. Для пацієнтів II групи – додатково підтверджений діагноз НАЖХП (ультразвукові критерії, дані біохімічних показників та відповідність клінічним ознакам).
4. Письмова інформована згода на участь у дослідженні та виконання всіх необхідних процедур.

**Критерії виключення:**

1. Будь-які гострі стани, що потребували невідкладної допомоги (гострий інфаркт міокарда, гострі запальні процеси, гострі порушення мозкового кровообігу).
2. Алкогольне ураження печінки або хронічні захворювання печінки іншої етіології (вірусні гепатити тощо).
3. Тяжка супутня патологія (онкологічні захворювання, декомпенсований цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність у термінальній стадії тощо).
4. Відмова пацієнта від участі у дослідженні чи невиконання запропонованих діагностичних та лікувальних процедур.

Діагноз СІХС встановлювався на основі уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ 2021-2857-від 23.12.2021), а НАЖХП – відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (наказ МОЗ 2014-826 від 06.11.2014).

Тредміл-тест проводили на базі поліклінічного відділення ТОВ «КОМФОРТ-ЗДОРОВ'Я» із поступовим підвищенням фізичного навантаження за стандартним протоколом Брюса. За допомогою отриманих результатів обчислювали максимально спожитий кисень ( $VO_2$ ) та метаболічні одиниці (METs) для оцінки толерантності до фізичного навантаження.

Ультразвукове дослідження серця виконували на ультразвуковому сканері «Logic-5 XP» (GE, США). Оцінювали розміри камер серця, товщину стінок, фракцію викиду лівого шлуночка та діастолічну функцію. Дослідження проводилося сертифікованим спеціалістом, який не знав попереднього діагнозу пацієнтів.

Оцінку запалення низької інтенсивності проводили шляхом оцінки наступних індексів [14]:

1. Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) = Нейтрофіли / Лімфоцити.

2. Співвідношення лімфоцитів до моноцитів (LMR) = Лімфоцити / Моноцити.

3. Співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR) = Тромбоцити / Лімфоцити.

4. Індекс системного імунного запалення (SII) = (Нейтрофіли x Тромбоцити) / Лімфоцити.

Ліпідний профіль та рівень глюкози визначалися з використанням стандартних тест-систем фірми PZ CORMAY S.A (Польща) ферментативним методом на біохімічному аналізаторі HTI BioChem FC-120 (HTI, США). Додатково визначали тригліцерид-глюкозний індекс (TyG).

Розрахунок проводили за формулою:  $TyG = \ln(\text{Тригліцериди (ммоль/л)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)})$ .

Статистичний аналіз проводили за допомогою мови програмування Python 3.11 із використанням бібліотек *scipy.stats* та *numpy*. Для порівняння якісних показників між групами використовували критерій  $\chi^2$ . Оскільки розподіл показників не відповідав нормальному за критерієм Шапіро-Уїлка, непараметричне порівняння проводили за допомогою критерію Манна-Уїтні. Також проводили регресійний аналіз для визначення ймовірності наявності коморбідного НАЖХП у пацієнтів з СІХС у залежності від рівня досліджуваних показників. Результати вважали статистично достовірними при рівні значущості  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.**

У таблиці 1 наведена базова клінічна характеристика обстежених пацієнтів. Порівняння демографічних та антропометричних характеристик виявило, що частка чоловіків у когорті з поєднаною патологією була трохи більшою (61,7 % проти 53,1 %), проте відмінність не досягала рівня статистичної значущості ( $p=0,393$ ). Водночас середній вік пацієнтів з СІХС+НАЖХП виявився нижчим (60,00 [55,00;64,50] років vs 54,00 [49,00;59,75] років,  $p=0,002$ ).

Таблиця 1

## Базова клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Показник/Група		СІХС	СІХС + НАЖХП	Значення р
Стать	Чоловіча	17 (53,1 %)	58 (61,7 %)	0,393
	Жіноча	15 (46,9 %)	36 (38,3 %)	
Вік, років		60,00 (55,00;64,50)	54,00 (49,00;59,75)	0,002
Ріст, см		170,00 (162,75;176,00)	171,00 (165,00;178,75)	0,424
Маса тіла, кг		83,00 (74,75;96,50)	90,50 (83,00;101,75)	0,018
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>		29,51 (26,65;32,98)	31,48 (28,26;34,13)	0,046
Окружність талії, см		81,00 (79,00;89,00)	85,00 (82,00;90,00)	0,022
Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>		1,97 (1,87;2,16)	2,07 (1,95;2,21)	0,035

Натомість маса тіла та індекс маси тіла були вірогідно більшими у пацієнтів із поєднаною патологією (83,00 [74,75;96,50] кг vs 90,50 [83,00;101,75] кг,  $p=0,018$  і 29,51 [26,65;32,98] кг/м<sup>2</sup> vs 31,48 [28,26;34,13] кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,046$  відповідно), так само як і об'єм талії ( $p=0,022$ ). Крім того, площа поверхні тіла в цій же групі також була достоту більшою (1,97 [1,87;2,16] м<sup>2</sup> vs 2,07 [1,95;2,21] м<sup>2</sup>,  $p=0,035$ ).

Виявлено достовірно нижчі значення максимально спожитого кисню (VO<sub>2</sub>) у пацієнтів із поєднаною патологією, де цей показник становив 27,20 (25,25;29,88) мл/кг/хв порівняно з 31,30 (27,68;32,60) мл/кг/хв у групі з СІХС ( $p<0,001$ ). Аналогічну тенденцію виявлено і щодо метаболічних еквівалентів (METs): 7,90 (7,20;8,70) проти 8,50 (8,10;9,20) ( $p=0,009$ ), що вказує на нижчу толерантність до фізичного навантаження у хворих із супутньою НАЖХП.

За даними УЗД серця відзначено вірогідно більші маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) у разі поєднаної патології – 189,39 (176,04;208,45) г проти 172,97 (153,20;188,30) г ( $p<0,001$ ), а також щодо індексу ММЛШ (iММЛШ) – 91,42 (87,78;94,13) г/м<sup>2</sup> порівняно з 87,58 (83,77;90,81) г/м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ). Водночас, спостерігалися достовірно нижчі середні значення

фракції викиду (ФВ) у пацієнтів із СІХС+НАЖХП (55,02 [52,75;56,73] проти 58,70 [56,57;59,90],  $p<0,001$ ). Погіршення діастолічної функції у цій групі підтверджувалося нижчим значенням співвідношення Е/А (1,10 [0,99;1,24] проти 1,31 [1,23;1,43],  $p<0,001$ ) та вищим значенням співвідношення Е/е' (8,17 [7,39;8,77] порівняно з 7,65 [6,84;8,33],  $p=0,012$ ). Значення індексу об'єму лівого передсердя (LAVI) також було вірогідно вищим у пацієнтів із поєднаною патологією (29,11 [26,72;31,07] мл/м<sup>2</sup> проти 26,94 [25,91;29,24] мл/м<sup>2</sup>,  $p=0,032$ ) (табл. 2).

Результати нашого дослідження є зіставні із результатами дослідження Corintha [15], за якими також доведено, що поширеність ГЛШ була вищою у групі зі стеатозом порівняно з групою без стеатозу (11 % проти 2 %,  $p<0,001$ ). Оскільки значні спотворюючі фактори можуть впливати на зв'язок стеатозу з ГЛШ, P Theofilis et al. провели логістичний регресійний аналіз, який підкреслив взаємодію кардіометаболічних факторів ризику, стеатозу печінки та НАЖХП із ремоделюванням лівого шлуночка та гіпертрофією лівого шлуночка, незалежно від інших відомих факторів серцево-судинного ризику.

Таблиця 2

## Результати інструментальних досліджень обстежених пацієнтів

Показник/Група	СІХС	СІХС + НАЖХП	Значення р
VO <sub>2</sub> , мл/кг/хв	31,30 (27,68;32,60)	27,20 (25,25;29,88)	<0,001
METs	8,50 (8,10;9,20)	7,90 (7,20;8,70)	0,009
ММЛШ, г	172,97 (153,20;188,30)	189,39 (176,04;208,45)	<0,001
iММЛШ, г/м <sup>2</sup>	87,58 (83,77;90,81)	91,42 (87,78;94,13)	<0,001
ФВ, %	58,70 (56,57;59,90)	55,02 (52,75;56,73)	<0,001
Е/А	1,31 (1,23;1,43)	1,10 (0,99;1,24)	<0,001
Е/е'	7,65 (6,84;8,33)	8,17 (7,39;8,77)	0,012
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	26,94 (25,91;29,24)	29,11 (26,72;31,07)	0,032

Проаналізувавши рівні запальних індексів, виявили, що у пацієнтів із поєднаною патологією достовірно вищими були показники СІІ – 644,80 (600,73;706,08) проти 588,41 (540,10;663,50),  $p=0,002$ ,

а також PLR – 198,38 (176,86;225,59) проти 178,72 (165,65;202,39),  $p=0,022$ . У той же час, різниці у значеннях NLR і LMR не досягали рівня статистичної значущості ( $p=0,614$  та  $p=0,525$  відповідно) (табл. 3).

Таблиця 3

## Значення запальних індексів обстежених пацієнтів

Показник/Група	СІХС	СІХС + НАЖХП	Значення р
NLR	2,73 (2,61;2,81)	2,70 (2,58;2,84)	0,614
LMR	3,00 (2,67;3,96)	3,10 (2,43;3,62)	0,525
СІІ	588,41 (540,10;663,50)	644,80 (600,73;706,08)	0,002
PLR	178,72 (165,65;202,39)	198,38 (176,86;225,59)	0,022

Рівень глюкози натще вірогідно не відрізнявся у досліджуваних пацієнтів ( $p=0,764$ ). При порівнянні ліпідного профілю встановлено достовірно вищі рівні

загального холестерину (ЗХС) у пацієнтів із поєднаною патологією – 5,70 (4,73;6,37) ммоль/л проти 4,80 (4,19;5,39) ммоль/л ( $p=0,003$ ). Аналіз показників

ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) підтвердив їх більш високі значення у групі СІХС+НАЖХП (3,70 [2,63;4,39] ммоль/л) проти 2,74 (2,16;3,62) ммоль/л ( $p=0,006$ ). Водночас у хворих, які мали лише СІХС, був достовірно вищий рівень ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) – 1,19 (1,04;1,31) ммоль/л, тоді як у групі пацієнтів з супутньою НАЖХП середні значення становили 1,00 (0,86;1,15) ммоль/л ( $p<0,001$ ). Підвищені концентрації ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) і тригліцеридів (ТГ) були також характерні для пацієнтів із поєднаною патологією (0,99

[0,95;1,05] проти 0,76 [0,67;0,81] ммоль/л,  $p<0,001$ , та 2,18 [2,08;2,32] порівняно з 1,67 [1,47;1,78] ммоль/л,  $p<0,001$  відповідно), що зумовило зростання коефіцієнта атерогенності (КА) (4,70 [3,73;5,37] порівняно з 3,80 [3,19;4,39],  $p=0,003$ ). До того ж, тригліцерид-глюкозний індекс (ТГІ) був достовірно вищий у хворих із НАЖХП (4,00 [3,94;4,10]) порівняно з 3,88 (3,76;3,99) ( $p<0,001$ ), що додатково свідчить про більш виражені метаболічні порушення у групі пацієнтів із поєднаною патологією (табл. 4).

Таблиця 4

Результати лабораторних досліджень обстежених пацієнтів

Показник/Група	СІХС	СІХС + НАЖХП	Значення р
Глюкоза, ммоль/л	4,67 (3,31;5,20)	4,39 (3,63;5,06)	0,764
ЗХС, ммоль/л	4,80 (4,19;5,39)	5,70 (4,73;6,37)	0,003
ЛПНГ, ммоль/л	2,74 (2,16;3,62)	3,70 (2,63;4,39)	0,006
ЛПВГ, ммоль/л	1,19 (1,04;1,31)	1,00 (0,86;1,15)	<0,001
ЛПДНГ, ммоль/л	0,76 (0,67;0,81)	0,99 (0,95;1,05)	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,67 (1,47;1,78)	2,18 (2,08;2,32)	<0,001
КА	3,80 (3,19;4,39)	4,70 (3,73;5,37)	0,003
ТГІ	3,88 (3,76;3,99)	4,00 (3,94;4,10)	<0,001

Результати логістичного регресійного аналізу свідчать про те, що зниження  $VO_2$  асоціювалося із підвищеною ймовірністю наявності поєднаної патології (OR=0,823; 95 % CI 0,73-0,927;  $p=0,001$ ), подібні результати отримано і для METs (OR=0,7; 95 % CI 0,518-0,946;  $p=0,02$ ). Одночасно зростання ММЛШ (OR=1,036; 95 % CI 1,015-1,057;  $p=0,001$ ) та її індексу (OR=1,163; 95 % CI 1,069-1,266;  $p<0,001$ ) вказувало на вищий ризик наявності коморбідності. Менші значення фракції викиду (OR=0,595; 95 % CI 0,482-0,734;  $p<0,001$ ), а також співвідношення Е/А (OR=0,002; 95 % CI 0,001-0,012;  $p<0,001$ ) корелювали із суттєвою ймовірністю розвитку поєднання СІХС та НАЖХП, тоді як збільшений показник Е/е' (OR=1,704; 95 % CI 1,119-2,596;  $p=0,013$ ) та LAVI (OR=1,139; 95 % CI 1,002-1,294;  $p=0,046$ ) також підтверджували негативну динаміку з боку структурно-функціональних змін у серці. Концентрація глюкози не мала статистично значимого впливу (OR=0,992; 95 % CI 0,686-1,435;  $p=0,966$ ),

натомість вищий ризик коморбідної патології виявили при підвищенні ЗХС (OR=1,611; 95 % CI 1,13-2,297;  $p=0,008$ ), ЛПНГ (OR=1,509; 95 % CI 1,074-2,12;  $p=0,018$ ), ЛПДНГ (OR=1,578; 95 % CI 1,311-1,825;  $p<0,001$ ) та ТГ (OR=1,526; 95 % CI 1,416-1,798;  $p<0,001$ ), тоді як підвищення рівня ЛПВГ було асоційовано з належністю до групи СІХС (OR=0,019; 95 % CI 0,002-0,158;  $p<0,001$ ). Збільшення КА та ТГІ також свідчило про зростання достовірності наявності НАЖХП у пацієнтів із СІХС (OR=1,611; 95 % CI 1,13-2,297;  $p=0,008$ ). Рівні NLR (OR=0,613; 95 % ДІ 0,069–1,278;  $p=0,661$ ) та LMR (OR=0,954; 95 % ДІ 0,719–1,265;  $p=0,744$ ) не мали вірогідного зв'язку з наявністю поєднаної патології. Натомість збільшення SII (OR=1,01; 95 % ДІ 1,004–1,016;  $p=0,002$ ) та PLR (OR=1,013; 95 % ДІ 1,001–1,025;  $p=0,036$ ) асоціювалося з підвищеними шансами мати коморбідність (рис. 1).

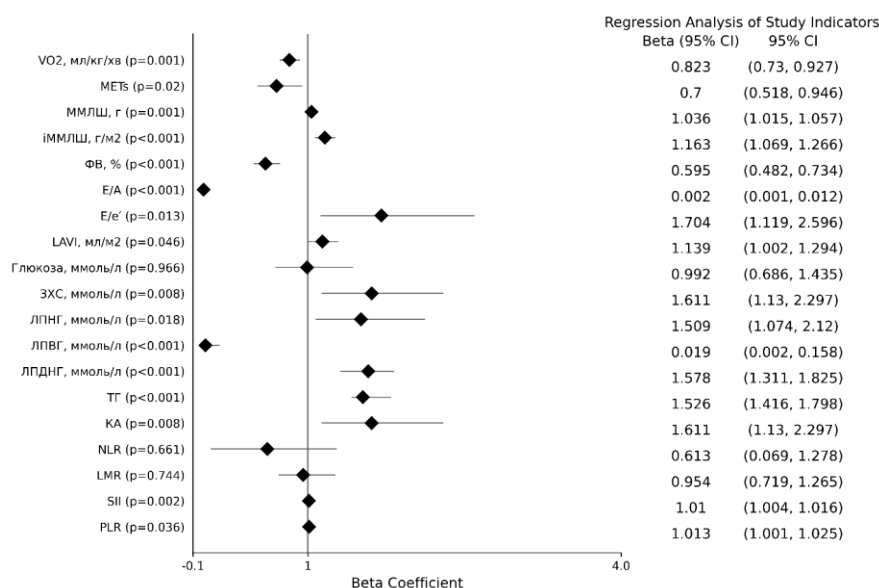


Рис. 1. Регресійний аналіз досліджуваних показників

У даний час серцево-судинні захворювання є найбільш поширеною причиною смерті у пацієнтів з НАЖХП [16] та пов'язані з характерними для неї субклінічним атеросклерозом, атеросклерозом сонних артерій та венозними тромбоемболічними ускладненнями [17].

У мета-аналізі, що включає 16 обсерваційних досліджень та загалом 34043 дорослих людей, зазначалося, що при термінах спостереження понад 6,9 років у пацієнтів з НАЖХП ризик смертельних та/або нефатальних серцево-судинних захворювань був вищим, ніж без НАЖХП (OR 1,64, 95 % ДІ: 1,26–2,13). Крім того, пацієнти з тяжким перебігом НАЖХП мали більше шансів виникнення смертельних та/або нефатальних серцево-судинних захворювань (OR 2,58, 95 % ДІ: 1,78–3,75) [18], хоча виняткова роль НАЖХП у їх розвитку продовжує обговорюватись [19].

Поширення жирової тканини (особливо накопичення вісцерального жиру в черевній порожнині) через виробництво прозапальних цитокінів є ще одним важливим системним тригером запалення слабкого ступеня. За результатами досліджень доведено, що наявність вісцерального ожиріння також впливає на ризик смерті при НАЖХП навіть в осіб із нормальним індексом маси тіла (ІМТ) [4]. Крім черевної порожнини скупчення жиру також можуть бути, наприклад, у міокардіальних, перикардіальних, епікардіальних та периваскулярних депо. Ці ектопічні жирові відкладення виступають як активний ендокринний і паракринний орган, який вивільняє різні прозапальні та вазоактивні медіатори, здатні надавати місцеві побічні ефекти, що викликають структурні та функціональні порушення міокарда [20]. Саме тому збільшення маси є вагомим фактором ризику та прогресування поєднаної патології в обстежених пацієнтів. Результати нашого дослідження підтверджують ці дані.

Відомо, що у процесі розвитку запалення в організмі синтезуються та накопичуються біологічно активні агенти, які, з одного боку, забезпечують захисну функцію, а з іншого, при надлишковому їх вмісті в крові та тканинах, можуть відігравати роль тригерів або безпосередньо призводити до розвитку додаткової альтерації та формування патологічних систем. Обговорюючи можливі механізми виявлених особливостей ремоделювання ЛШ у хворих на СІХС зі НАЖХП і без нього, безсумнівно, особливо слід виділити комплекс метаболічних порушень, які характерні для НАЖХП. Саме дисліпідемія є тими пусковими факторами, які викликають цілу серію гормональних, нейрогуморальних та метаболічних процесів, лежать в основі раннього та переважно гіпертрофічного ремоделювання ЛШ при поєднаній патології у поєднанні з НАЖХП [21].

При НАЖХП накопичення жиру в печінці є результатом дисбалансу між накопиченням та видаленням ліпідів внаслідок неадекватного поглинання циркулюючих ліпідів, підвищеного ліпогенезу в печінці, недостатнього компенсаторного окиснення жирних кислот та зміни їх виведення. Зокрема, підвищене поглинання ліпідів та підвищена швидкість ліпогенезу в печінці при НАЖХП призводять до підвищеного накопичення тригліцеридів у печінці з супутнім надвиробництвом та секрецією великих, збагачених тригліцеридами частинок ліпопротеїдів дуже низької густини, які служать для мобілізації печінкового жиру.

При НАЖХП це надвиробництво частинок ліпопротеїдів дуже низької щільності ініціює кластер порушень складу ліпопротеїнів плазми та атерогенну дисліпідемію, яка характеризується високим рівнем тригліцеридів у сироватці та низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності, а також переважанням ліпопротеїнів низької щільності та ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди. У цьому контексті особливу роль відіграють багаті на тригліцериди ліпопротеїни, що містять аполіпопротеїн С3, які здатні активувати інфламасоми. Інфламасома NLRP3 регулює активність ферменту каспази-1, що призводить до активації прозапальних цитокінів сімейства інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$ , підвищення рівнів ІЛ-1, ІЛ-6 та С-реактивного білка, тобто активується запальний шлях, який залучений до розвитку атеросклеротичних ССЗ [22]. Деякі лабораторні параметри та інтегральні запальні індекси, у тому числі відношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), лімфоцитів до моноцитів (LMR), тромбоцитів до лімфоцитів (PLR), використовуються для оцінки ступеня запалення і тяжкості коронарної артерії захворювання серця (СІХС). Нейтрофілі х Тромбоцити / Лімфоцити – це новий системний індекс імунного запалення (SII) [23]. При цьому варто розуміти, що адипоцит – це не пасивний накопичувач тригліцеридів, а клітина, що продукує велику кількість сигнальних молекул. Провідну роль у прогресуванні НАЖХП, особливо у поєднанні із СІХС, відіграють адипоцитокіни та сигнали інтестинального походження. Інфільтрація імуніцитами жирової тканини приводить до поляризації імунної відповіді як на клітинному (переважно макрофагальному та Т-клітинному), так і гуморальному рівнях, активації прозапальних шляхів із секрецією відповідних цитокінів і розвитком низькорівневого запалення [24]. Результати власних досліджень свідчать про те, що збільшення SII (системний індекс імунного запалення) та PLR (відношення тромбоцитів до лімфоцитів) асоціювалося з підвищеними шансами мати коморбідність у пацієнтів із поєднаною патологією, а визначення інтегральних індексів запалення може бути альтернативною для оцінки рівня запального процесу у клінічній практиці.

**Висновки.** Ліпідний профіль сироватки крові значно корелює з тяжкістю НАЖХП у поєднанні із СІХС. Підвищені рівні тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності, а також зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПЗЩ) призводять до більш атерогенних співвідношень ліпідів. Реконструкція структурно-функціональних параметрів серця та порушення внутрішньо-серцевої гемодинаміки притаманні хворим на СІХС при ізольованому перебігу та у поєднанні із НАЖХП, причому в останніх є більш виразним. Ці процеси ініціюються та поглиблюються на тлі хронічного системного запалення, маркерами якого можуть слугувати гематологічні індекси.

**Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.** Враховуючи, що більшість пацієнтів з НАЖХП у поєднанні із СІХС помирають від серцево-судинних ускладнень, стає очевидним, що виключно «печінково-орієнтовані» принципи їх лікування не можуть бути достатніми, а вимагають мультидисциплінарного командного підходу. Пошук фармакологічних засобів, що можуть знизити активність

системного запалення у коморбідних пацієнтів буде наступним етапом нашого дослідження.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### References:

- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan 29; 67(1):328-57. DOI: 10.1002/hep.29367
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul; 73(1):202-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Dec 14; 12(1):60. DOI: 10.1186/s13098-020-00570-y
- Golabi P, Paik JM, Arshad T, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Mortality of NAFLD According to the Body Composition and Presence of Metabolic Abnormalities. *Hepatol Commun*. 2020 Aug 19; 4(8):1136-48. DOI: 10.1002/hep4.1534
- Brunt EM. Nonalcoholic Steatohepatitis: Definition and Pathology. *Semin Liver Dis*. 2001; 21(01):003-16. DOI: 10.1055/s-2001-12925
- Younes R, Caviglia GP, Govaere O, Rosso C, Armandi A, Sanavia T, et al. Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2021 Oct; 75(4):786-94. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.008
- Sechi LA, Soardo G, Catena C. Nonalcoholic fatty liver and left ventricular remodeling: now the prospective evidence. *J Hypertens*. 2021 May; 39(5):864-6. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002750
- VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, Lewis CE, Carr JJ, Rinella ME, et al. Longitudinal Association of Non Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Feb 18; 9(4). DOI: 10.1161/JAHA.119.014279
- Li X, Heiskanen JS, Ma H, Heianza Y, Guo Y, Kelly TN, et al. Fatty liver index and left ventricular mass: prospective associations from two independent cohorts. *J Hypertens*. 2021 May; 39(5):961-9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002716
- Yong-Ho L, Kwang Joon K, Yoo ME, Kim G, Yoon HJ, Jo K, et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2018 Apr; 68(4):764-72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.023
- Borges-Canha M, Neves JS, Libânio D, Von-Hafe M, Vale C, Araújo-Martins M, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiac function and structure—a meta-analysis. *Endocrine*. 2019 Dec 3; 66(3):467-76. DOI: 10.1007/s12020-019-02070-0
- Higashiura Y, Furuhashi M, Tanaka M, Takahashi S, Mori K, Miyamori D, et al. Elevated Fatty Liver Index Is Independently Associated With New Onset of Hypertension During a 10-Year Period in Both Male and Female Subjects. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jul 20; 10(14). DOI: 10.1161/JAHA.121.021430
- Gehrke N, Schattenberg JM. Metabolic Inflammation—A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology*. 2020 May; 158(7):1929-1947. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.020
- Zarà M, Campodonico J, Cosentino N, Biondi ML, Amadio P, Milanese G, et al. Plasma exosome profile in st-elevation myocardial infarction patients with and without out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 28; 22(15):8065. DOI: 10.3390/ijms22158065
- Theofilis P, Mystakidi VC, Goliopoulou A, Pampikroulis GA, Lazaros G, Vogiatzi G, et al. Association of fatty liver with left ventricular concentric remodeling: Insights from the Corinthia study. *Eur Heart J*. 2023 Nov 9; 44(Supplement\_2). DOI: 10.1093/eurheartj/ehad655.2415
- EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun; 64(6):1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, Hoffmann U, Seshadri S, Fox CS, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol*. 2015 Aug; 63(2):470-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.045
- 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 Sep; 65(3):589-600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
- Parisinos CA, Hingorani AD. Is a fatty liver (always or ever) bad for the heart? *Eur Heart J*. 2018 Feb 1; 39(5):394-6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx718
- Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP. Abnormal Peri-Organ or Intra-organ Fat (APIFat) Deposition: An Underestimated Predictor of Vascular Risk? *Curr Vasc Pharmacol*. 2016 Oct 6; 14(5):432-41. DOI: 10.2174/1570161114666160722112738
- Loomba R, Wong R, Frayssé J, Shreyas S, Li S, Harrison S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jun 5; 51(11):1149-59. DOI: 10.1111/apt.15679
- Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical Research in Cardiology*. 2021 Jul 21; 110(7):921-37. DOI: 10.1007/s00392-020-01709-7
- Liu Y, Ye T, Chen L, Jin T, Sheng Y, Wu G, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis*. 2021 Dec 16; 32(8):715-20. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001037
- Hutchison AL, Tavaglione F, Romeo S, Charlton M. Endocrine aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Beyond insulin resistance. *J Hepatol*. 2023 Dec; 79(6):1524-41. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.08.030

UDC 616.36-003.826+616.125 – 008.313

**INFLUENCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF MYOCARDIUM IN THE SETTING OF CHRONIC LOW-INTENSITY INFLAMMATION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE OF DIFFERENT SCENARIOS**

N.R. Malinina, S.V. Fedorov

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of therapy, family and emergency medicine of  
Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

ORCID ID: 0009-0001-9684-7892,

e-mail: m.natalia2511@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2202-4279,

Scopus ID: 56640806600, e-mail: serfed@i.ua

**Purpose.** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has emerged as the most common chronic liver disorder, encompassing a continuum of pathologies ranging from simple hepatic steatosis to nonalcoholic steatohepatitis, cirrhosis, and ultimately hepatocellular carcinoma. In parallel, stable coronary artery disease (SCAD) remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, in part because of shared cardiometabolic risk factors such as central obesity, insulin resistance, and chronic subclinical inflammation. Previous investigations have demonstrated that NAFLD can act as an independent predictor of coronary artery disease and can accelerate adverse changes in myocardial structure and function. Although NAFLD is primarily associated with hepatic steatosis, its underlying inflammatory and metabolic disturbances extend beyond the liver, promoting systemic low-grade inflammation that may exacerbate left ventricular (LV) remodeling, diastolic dysfunction, and atherogenesis. Aim of the study was the evaluation of the features of LV myocardial remodeling against the background of chronic systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease. A prospective, controlled study was conducted at the therapeutic department of Ivano-Frankivsk

City Clinical Hospital No.1 between January 2022 and December 2024. One hundred twenty-six patients (age  $\geq 18$  years) were enrolled and divided into two cohorts: Group I (n = 32): Patients diagnosed with SCAD according to the unified clinical protocol “Stable Ischemic Heart Disease” (Ministry of Health of Ukraine, 2021-2857); Group II (n = 96): Patients with SCAD plus ultrasonographically and biochemically confirmed NAFLD, following the protocol “Nonalcoholic Steatohepatitis” (Ministry of Health of Ukraine, 2014-826). Patients in Group II (SCAD + NAFLD) had a lower mean age (54 vs. 60 years;  $p = 0.002$ ) yet exhibited higher body weight, body mass index, and waist circumference ( $p < 0.05$ ). Their functional capacity was significantly reduced: lower mean  $VO_2$  (27.20 vs. 31.30 mL/kg/min;  $p < 0.001$ ) and METs (7.90 vs. 8.50;  $p = 0.009$ ), suggesting decreased exercise tolerance. Echocardiography revealed a more pronounced LV remodeling in Group II, with a significantly higher left ventricular mass (189.39 g vs. 172.97 g;  $p < 0.001$ ) and LVMI (91.42 vs. 87.58 g/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ). Ejection fraction was mildly but significantly lower (55.02% vs. 58.70%;  $p < 0.001$ ). Indicators of diastolic dysfunction (lower E/A and higher E/e') were also worse in Group II, accompanied by a higher LAVI, denoting left atrial enlargement ( $p = 0.032$ ). In terms of inflammation, SII (644.80 vs. 588.41;  $p = 0.002$ ) and PLR (198.38 vs. 178.72;  $p = 0.022$ ) were significantly elevated among patients with combined SCAD and NAFLD, although NLR and LMR did not differ markedly between groups. Lipid profile analysis indicated higher total cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, and triglycerides (all  $p < 0.01$ ), alongside lower HDL-cholesterol ( $p < 0.001$ ) in Group II. These changes were reflected in an increased atherogenic coefficient and a higher TyG index (4.00 vs. 3.88;  $p < 0.001$ ). This study demonstrates that NAFLD amplifies myocardial remodeling and functional impairment in patients with SCAD, coinciding with heightened systemic low-grade inflammation and more severe dyslipidemia.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, chronic low-grade inflammation, stable coronary artery disease, myocardial remodeling, systemic immune-inflammation, dyslipidemia.

**Conflict of interest:** absent.

Стаття надійшла в редакцію 25.02.2025 р.

Стаття прийнята до друку 01.06.2025 р