

## ВПЛИВ СТЕАТОГЕПАТОЗУ НА ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З НАДВАГОЮ ТА ОЖИРІННЯМ

Львівський національний медичний університет (м. Львів)

Робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри внутрішньої медицини №2 «Клініко-прогностичне значення та особливості змін параметрів ліпідного, вуглеводного метаболізму, синдрому ендогенної інтоксикації та структурно-функціональних характеристик серця під впливом стандартного лікування хворих на ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок на фоні надваги й ожиріння», № держ. реєстрації: 0107U001050.

**Вступ.** Асоціація ішемічної хвороби серця (ІХС) та ожиріння є тригерним механізмом патофізіологічного каскаду, що асоціюється з розвитком дисліпідемії, прозапальних та протромботичних станів [2,6]. В останні роки з'явилися повідомлення про виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих із серцево-судинною патологією. У багатьох дослідженнях доведено, що неалкогольна жирова хвороба печінки пов'язана з високим ризиком розвитку коронарного атеросклерозу, а у хворих на ІХС погіршує перебіг основного захворювання та асоціюється з виникненням кардіоваскулярних ускладнень [3,7,8,9]. Саме тому оцінка впливу стеатогепатозу на перебіг ІХС на фоні ожиріння може бути корисною для стратифікації серцево-судинного ризику.

**Мета дослідження.** Оцінити вплив неалкогольного стеатогепатозу на розвиток гострих серцево-судинних подій (ССП) у хворих на хронічну ІХС з надвагою та ожирінням.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 85 чоловіків віком 36-78 років (медіана 57 років) із хронічною ІХС, клінічними формами якої були стабільна стенокардія I-III функціонального класу (ФК) та післяінфарктний кардіосклероз. Перебіг ІХС був ускладнений розвитком хронічної серцевої недостатності (СН) I-III ФК за NYHA. Діагноз встановлювався на основі клініко-лабораторного обстеження, ЕКГ, ехокардіографії, велоергометрії, коронарографії. Діагноз стеатогепатозу встановлювався на основі лабораторного обстеження та ультразвукового дослідження печінки.

Загальний холестерин (ХС), холестерин ліпопротеїнів високої густини (ХС-ЛВГ), тригліцеридів (ТГ) визначали спектрофотометрично-ферментативним методом реактивами фірми «Pointe Scientific» (США), а холестерин ліпопротеїнів

низької густини (ХС-ЛНГ) – розрахунковим методом за W. T. Friedewald et al. (1972). Коагуляційний гемостаз вивчали за концентрацією фібриногену гравіметричним методом за Р. А. Рутберг (1961), D-димера імуноферментним методом (TECHNOZYM D-dimer ELISA, Австрія) [5], розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) ортофенантроліновим тестом («Технологія-Стандарт», Росія), за протромбіновим індексом (ПІ) [1]. Функції печінки оцінювали за рівнем білірубину, АЛТ, АСТ, загального білка, лужної фосфатази. Вуглеводний обмін вивчали за рівнем цукру глюкозооксидазним методом. Критеріями вилучення були вірусний та алкогольний гепатит в анамнезі.

Надмірну масу тіла та ожиріння оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ). Значення ІМТ в межах 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> розцінювали як надмірну масу тіла, а  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння [4]. Надмірна маса тіла виявлена у 55 (65%) пацієнтів, ожиріння – у 30 (35%). Ожиріння I класу (ІМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>) встановлено у 25 (29%) осіб, II класу (ІМТ 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 2 (2%), III класу (ІМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) – у 3 (4%) хворих.

Опрацювання результатів проводили, використовуючи пакет програм «Statistica for Windows 5.0» (Statsoft, USA). Параметричні показники порівнювали за допомогою U-критерію Манн-Вітні та подавали як медіану [нижній-верхній кuartил]. Зв'язок між якісними характеристиками визначали за критерієм Фішера. Вплив прогностичних чинників на розвиток гострих ССП оцінювали шляхом побудови кривих виживання (Каплана-Майєра) з визначенням істотної різниці між групами за допомогою F-критерію Кокса чи тесту Гехана-Вілкоксона.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Усіх хворих розділили на дві групи: I група – 11 (13%) пацієнтів, у яких було діагностовано ІХС та супутній стеатогепатоз, II група – 74 (87%) хворих на ІХС без супутнього стеатогепатозу. Статистично достовірних відмінностей за віком, клінічними даними (стабільна стенокардія, Q-інфаркт міокарда в анамнезі, СН II-III ФК, порушення ритму і провідності, артеріальна гіпертензія III ступеня між групами хворих виявлено не було. У хворих I групи порівняно з II групою частіше діагностували ЦД 2 типу (36% та 12% відповідно) (p = 0,06). У всіх пацієнтів I групи було виявлено ожиріння (p < 0,001) та відповідно істотно вищі значення ІМТ (**табл. 1**).

## Клінічна характеристика хворих, n(%)

Характеристика	Загальна група (n=85)	I група (n=11)	II група (n=74)
Вік хворих	57 [52-64]	57 [53-63]	58 [52-66]
ІМТ	28 [26-31]	36 [32-42] <sup>1</sup>	27 [26-30] <sup>1</sup>
Стабільна стенокардія I-III ФК	34 (40)	7 (64)	27 (36)
В анамнезі Q-ІМ	51 (60)	4 (36)	47 (64)
Ожиріння I-III класу	30 (35)	11 (100) <sup>2</sup>	19 (26) <sup>2</sup>
Артеріальна гіпертензія III ст.	18 (21)	2 (18)	16 (22)
ЦД 2-го типу	13 (15)	4 (36) <sup>3</sup>	9 (12) <sup>3</sup>
СН III ФК за NYHA	19 (22)	4 (36)	15 (20)
Порушення ритму і провідності	20 (24)	4 (36)	16 (22)

Примітка: <sup>1,2</sup>p<0,001; <sup>3</sup>p=0,06.

Лікування обох груп не відрізнялося за основними класами препаратів (аспірин, нітрати пролонгованої дії, β-адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, діуретики, статини).

Для оцінки впливу прогностичних чинників на розвиток гострих ССП пацієнтів з ІХС спостерігали протягом трьох років. Кінцевою точкою спостереження була реєстрація гострих ССП. У 16 (19%) осіб було зафіксовано гострий коронарний синдром, інсульт, периферичний тромбоз, а у 69 (81%) хворих гострих ССП виявлено не було.

За результатами нашого дослідження ожиріння не асоціюється з розвитком гострих ССП. Кумулятивна частка безподійного виживання хворих на ІХС з ожирінням складала 73% проти 78% хворих на ІХС з надмірною масою тіла (F-критерій Кокса, p>0,05) (рис. 1).

Однак, наявність супутнього стеатогепатозу у хворих на хронічну ІХС значно погіршує

довгостроковий прогноз (рис. 2). Оцінка кривих виживання показала, що кумулятивна частка виживання хворих на ІХС з супутнім стеатогепатозом (I група) складала 57% проти 75% хворих на ІХС без стеатогепатозу (II група) (F-критерій Кокса, p=0,04) (рис. 2).

Серед параметрів ліпідного обміну несприятливий прогноз асоціювався з нижчими показниками

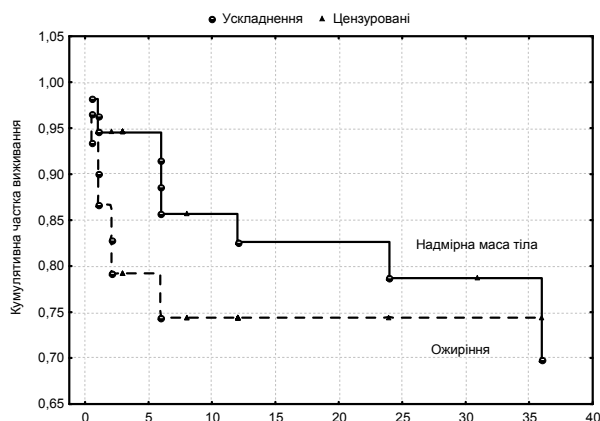


Рис. 1. Безподійне виживання хворих залежно від наявності надмірної маси тіла та ожиріння.

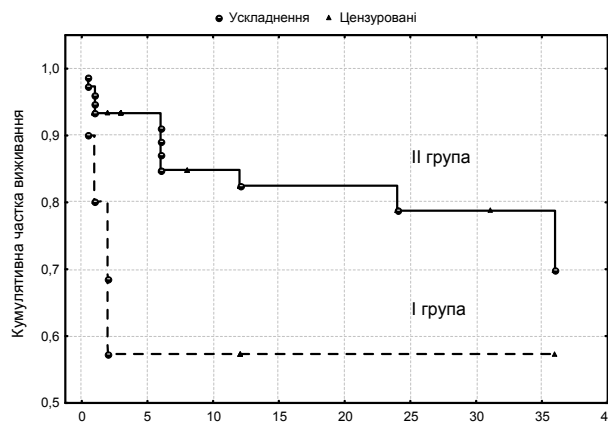


Рис. 2. Безподійне виживання хворих I (ІХС та стеатогепатоз) і II групи (ІХС без стеатогепатозу).

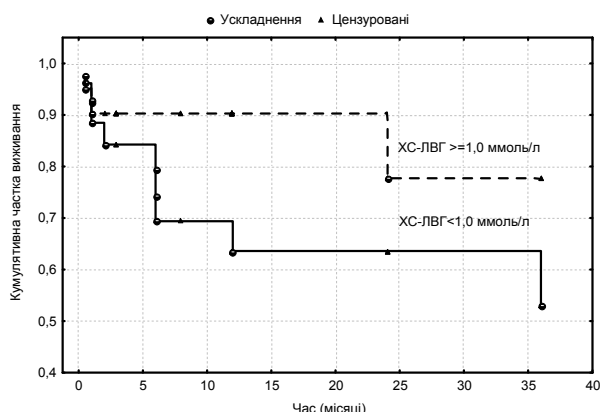


Рис. 3. Безподійне виживання хворих залежно від рівня ХС-ЛПВГ.

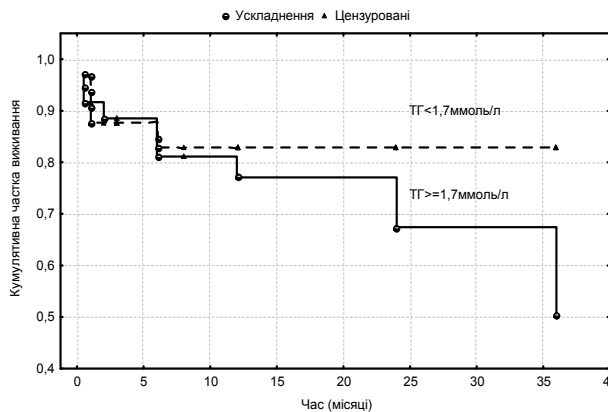


Рис. 4. Безподійне виживання хворих залежно від рівня ТГ.

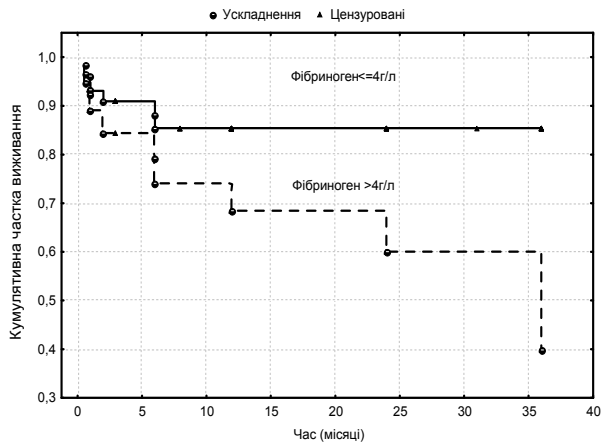


Рис. 5. Безпідійне виживання хворих залежно від рівня фібриногену.

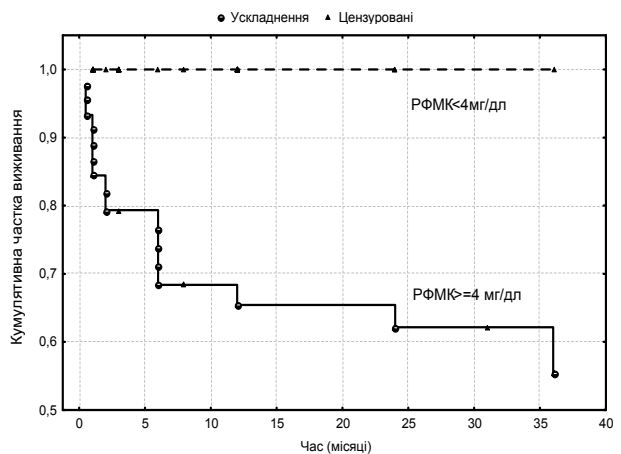


Рис. 6. Безпідійне виживання хворих залежно від рівня РФМК.

ХС-ЛВГ – кумулятивна частка безпідійного життя пацієнтів з рівнем ХС-ЛВГ < 1,0 ммоль/л складала 58%, а з ХС-ЛВГ  $\geq$  1,0 ммоль/л – 79% (F-критерій Кокса,  $p=0,03$ ) (рис. 3).

Стосовно ТГ крові спостерігалася тенденція до гіршого виживання хворих з рівнем ТГ  $\geq$  1,7 ммоль/л. Кумулятивна частка безпідійного життя у таких хворих становила 63%, а з рівнем ТГ < 1,7 ммоль/л – 80% (F-критерій Кокса,  $p=0,07$ ) (рис. 4).

Серед показників коагуляційної ланки гемостазу істотний зв'язок з розвитком гострих ССП було виявлено для високого рівня фібриногену та РФМК. Кумулятивна частка безпідійного життя у хворих з рівнем фібриногену > 4 г/л складала 55%, тоді як з нормальними показниками фібриногену ( $\leq$  4 г/л) – 84% (F-критерій Кокса,  $p=0,01$ ) (рис. 5).

Таблиця 2

### Лабораторні показники у пацієнтів I і II групи

Показники	I група	II група
ХС, ммоль/л	4,8 [4,0-6,1]	5,1 [4,5-6,2]
ХС-ЛНГ, ммоль/л	2,9 [2,0-4,8]	3,2 [2,6-4,0]
ХС-ЛВГ, ммоль/л	1,1 [0,9-1,5]	1,2 [0,9-1,4]
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,6-2,6]	1,8 [1,1-2,7]
Фібриноген, г/л	3,6 [3,3-4,0]	3,9 [3,5-4,5]
РФМК, мг/дл	3,8 [3,4-10,0]	4,0 [4,0-6,0]
D-димер, нг/мл	38,5 [7,0-70,0]	67,5 [30,0-185,0]
ПІ, %	100,0 [99,0-107,0]	98,0 [89,0-100,0]
Цукор, ммоль/л	5,3 [4,6-5,9]	5,4 [4,6-6,0]

Кумулятивна частка безпідійного життя у хворих з гіперкоагуляцією за рівнем РФМК  $\geq$  4 мг/дл складала 59%, а з нормальними показниками РФМК (< 4 мг/дл) – 100% (тест Гехана-Вілкоксона,  $p<0,001$ ; F-критерій Кокса не визначається (немає подій при РФМК < 4 мг/дл) (рис. 6).

Таким чином, визначені основні несприятливі прогностичні чинники щодо виживання пацієнтів з хронічною ІХС з надвагою та ожирінням, до яких відносяться наявність супутнього стеатогепатозу, знижений рівень ХС-ЛВГ, високий рівень фібриногену та РФМК. Взаємозв'язку між наявністю стеатогепатозу та розладами ліпідного обміну і системи гемостазу виявлено не було. Пацієнти I і II групи були співставні за показниками ліпідного обміну, коагуляційної ланки гемостазу та рівнем цукру крові (табл. 2).

### Висновки.

1. У хворих на хронічну ІХС з надмірною масою тіла та ожирінням наявність стеатогепатозу є незалежним предиктором розвитку гострих серцево-судинних подій, що потрібно враховувати при опрацюванні для них комплексу лікувально-профілактичних заходів.

2. Несприятливими предикторами 3-річного виживання хворих на хронічну ІХС з надвагою та ожирінням є знижений рівень ХС-ЛВГ (< 1,0 ммоль/л), високий рівень фібриногену (> 4 г/л) та РФМК ( $\geq$  4 мг/дл).

**Перспективою подальших досліджень** у цьому напрямку є вивчення ефективності фармакотерапії ІХС з ожирінням та ознаками супутнього стеатогепатозу з метою покращення якості життя у даної категорії пацієнтів.

### Література

1. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот–М. : Нью-диамед, 2001. – 296 с.
2. Братусь В. В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В. В. Братусь, Т. В. Талаева, В. А. Шумаков // Под ред. В. Н. Коваленко. – К. : Четверта хвиля, 2009. – 416 с.

- 
- 
3. Долженко М. М. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на перебіг ішемічної хвороби серця за даними дворічного спостереження [Електронний ресурс] / М. М. Долженко, А. Я. Базилевич, Н. М. Носенко // Укр. кардіол. журн. – 2011. – №2. – Режим доступу : <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/577>.
  4. NHLBI Obesity Education Initiative. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. – 2000. – 94 p.
  5. Nieuwenhuizen W. A reference material for harmonization of D-Dimer assays; SSC Communication / W. Nieuwenhuizen // Thromb. Haemostas. – 1997. – Vol. 77. – P. 1031–1033.
  6. Pathophysiology of the proatherothrombotic state in the metabolic syndrome / I. Palomo, R. Moore-Carrasco, M. Alarcon [et al.] // Front. Biosci. (Schol. Ed). – 2010. – Vol. 2. – P. 194–208.
  7. Sun L. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity / L. Sun, S. Z. Lu // Chin. Med. J. (Engl). – 2011. – Vol. 124 (6). – P. 867–872.
  8. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease / G. Targher, G. Arcaro // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 191. – P. 235–240.
  9. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome / A. T. Alper, H. Hasdemir, S. Sahin [et al.] // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2008. – Vol. 36 (6). – P. 376–381.

**УДК** 616. 12-005. 4+616. 36-003. 826

### **ВЛИЯНИЕ СТЕАТОГЕПАТОЗА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ**

**Филипюк А. Л.**

**Резюме.** В работе проведено комплексное обследование с длительным наблюдением и анализом случаев острых сердечно-сосудистых событий у 85 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца с избыточной массой тела и ожирением. Установлено, что стеатогепатоз является предиктором худшего выживания в первые 3 года наблюдения, что необходимо учитывать при разработке для них комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стеатогепатоз, прогноз.

**УДК** 616. 12-005. 4+616. 36-003. 826

### **ВПЛИВ СТЕАТОГЕПАТОЗУ НА ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З НАДВАГОЮ ТА ОЖИРІННЯМ**

**Філіпюк А. Л.**

**Резюме.** У роботі проведено комплексне обстеження з наступним тривалим спостереженням та аналізом випадків гострих серцево-судинних подій у 85 хворих на хронічну ІХС з надвагою та ожирінням. Встановлено, що стеатогепатоз є предиктором гіршого виживання хворих впродовж перших 3 років спостереження, що потрібно враховувати при опрацюванні для них комплексу лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, стеатогепатоз, прогноз.

**UDC** 616. 12-005. 4+616. 36-003. 826

### **Influence Steatohepatosis on the Course of Ischemic Heart Disease in Patients with Overweight and Obesity**

**Filipyuk A. L.**

**Summary.** Predictive value of ischemic heart disease (IHD) the nonalcoholic steatohepatosis for development of acute cardiovascular events has *not* been *definitely proven*. The aim of our study was to estimate the role of nonalcoholic steatohepatosis in development of acute cardiovascular events in patients with chronic IHD combined with overweight and obesity. Methods: This study involved 85 male patients aged 36-78 years (median 57 years) diagnosed with chronic IHD: stable angina and prior myocardial infarction. The diagnosis of IHD was based on electrocardiography, echocardiography, exercise testing, coronary angiography. The diagnosis of nonalcoholic steatohepatosis was based on ultrasound of the liver. General clinical examinations and laboratory investigations (blood lipids, prothrombin index, bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total protein, alkaline phosphatase, glucose) were performed. We examined parameters of hemostasis: levels of fibrinogen, soluble fibrin monomer complex, D-dimer. The study did not include patients with viral and alcoholic hepatitis in history. We carried out complex examination with following long-term observation (during 12-36 months) and analysis of cases of acute cardiovascular events in patients with chronic IHD combined overweight and obesity. Registration of acute cardiovascular events (acute coronary syndrome, stroke, peripheral thrombosis) was the end-point of observation. In 16 (19%) of patients observed acute events. Statistical analysis was done using Statistica for Windows 5.0 program. Survival curves during 36 months were calculated by the Kaplan-Meier method, significant difference between the groups was determined by Cox's F-test and Hehana-Wilcoxon test. Results: We divided patients into

---

---

two groups: a group 1 – 11 (13%) patients with IHD and nonalcoholic steatohepatosis and a group 2 – 74 (87%) patients with IHD without nonalcoholic steatohepatosis. The patients of two groups did not differ significantly in age, presence of stable angina, previous Q-infarction, severity of heart failure of functional class I-III, arrhythmia, arterial hypertension 3 grade, and in management. In patients of group 1 versus group 2 more frequently diagnosed type 2 diabetes (36% and 12% respectively) ( $p=0,06$ ). All patients of group 1 were found obesity ( $p<0.001$ ) and significantly higher values by body mass index ( $p<0.001$ ). The patients of two groups did not differ significantly in blood lipids and parameters of hemostasis. In our study obesity did not influence essentially on patients' free-from-events survival. The cumulative proportion survival (by the Kaplan-Meier method) in patients with obesity (body mass index levels  $\geq 30$  kg/ml) was 73% versus 78% in patients with overweight (body mass index levels 25-29,9 kg/ml) (Cox's F-test,  $p>0.05$ ). Retrospective analysis of prognostic value of clinical and laboratory parameters showed that steatohepatosis is the main predictor of future acute cardiovascular events in patients with chronic IHD combined with overweight and obesity. The cumulative proportion survival (by the Kaplan-Meier method) in patients with chronic IHD and steatohepatosis (group 1) was 57%, whereas in patients with IHD without steatohepatosis (group 2) – 75% (Cox's F-test,  $p=0.04$ ). Conclusions: We revealed that steatohepatosis is the most informative predictor of worse survival patients with IHD during first 3 years of observation, which should be considered when processing complex for them treatment and preventive measures. We revealed that levels of high density lipoprotein cholesterol  $< 1.0$  mmol/L (Cox's F-test,  $p=0.03$ ), fibrinogen  $> 4$  g/L (Cox's F-test,  $p=0.01$ ) and soluble fibrin monomer complex  $\geq 4$  mg/dL (Hehama-Wilcoxon test,  $p<0.001$ ; Cox F-test is not defined) are predictors of worse survival during first 3 years of observation.

**Key words:** ischemic heart disease, steatohepatosis, prognosis.

*Рецензент – проф. Катеренчук І. П.*

*Стаття надійшла 7.08.2013 р.*