

# Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на перебіг ішемічної хвороби серця за даними дворічного спостереження

М.М. Долженко, А.Я. Базилевич, Н.М. Носенко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, прогноз

Останнім часом з'являються дані про виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих із серцево-судинною патологією, поширеним атеросклерозом, дисліпопротеїнемією та метаболічним синдромом (МС) [1, 8, 9]. У багатьох дослідженнях доведено, що підвищення серцево-судинного ризику пов'язане із МС [2, 5, 10, 11], але згідно з останніми результатами досліджень, пацієнти із НАЖХП, навіть без МС, також мають високий ризик розвитку атеротромбозу. Тому оцінка НАЖХП може бути корисною для стратифікації серцево-судинного ризику [3, 4, 7].

Про зв'язок розвитку атеросклерозу із НАЖХП свідчить низка досліджень. Так, А.С. Carmelo та співавтори довели, що наявність НАЖХП, зростання таких показників, як індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії і систолічний артеріальний тиск, є незалежними маркерами збільшення товщини комплексу інтима – медіа у підлітків, відібраних методом випадкової вибірки [4].

У дослідженні М.С. Guilherme та співавторів за допомогою багатовимірної аналізу було виявлено шість чинників, найбільш характерних для НАЖХП: наявність гіпертонічної хвороби – ГХ (відношення шансів (ВШ) – 2,4; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,0–5,6), цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (ВШ=2,6; 95 % ДІ 1,1–6,3), апное уві сні (ВШ=4,0; 95 % ДІ 1,3–12,2), підвищення рівня аспартатамінотрансферази > 27 ммоль/л (ВШ=2,9; 95 % ДІ 1,2–7,0), аланінамінотрансферази > 27 ммоль/л (ВШ=3,3; 95 % ДІ 1,4–8,0), расова приналежність (всі раси, крім негроїдної) (ВШ=8,4; 95 % ДІ 1,9–37,1) [7]. Автори роблять висновок, що наявність НАЖХП можна передбачити в осіб із ожирінням та в осіб із дуже високим

ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [7]. Тому визначення впливу НАЖХП на перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) є актуальним завданням, внаслідок поширеності в українській популяції ГХ, ЦД, ожиріння.

Мета дослідження – за даними дворічного спостереження оцінити вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на перебіг ішемічної хвороби серця.

## Матеріал і методи

Протягом 2 років спостерігали 315 хворих з ІХС, які в анамнезі перенесли інфаркт міокарда (ІМ). У дослідження були включені пацієнти, яким планували проведення реваскуляризації міокарда – аортокоронарне шунтування, і які отримували стандартну терапію згідно з рекомендаціями (антиагреганти, статини, β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, а у разі стенокардії – нітрати). Середній вік хворих становив (43,8±10,2) року, серед них було 289 (91 %) чоловіків та 26 (9 %) жінок. ГХ спостерігали у 255 (81 %) пацієнтів, ЦД 2-го типу – у 138 (43,8 %), стенокардію напруження – у 77,5 % обстежених.

Усім пацієнтам, окрім загальноклінічних обстежень (загальний огляд, електрокардіографія, біохімічний аналіз крові, холтеровське моніторування ЕКГ), було проведено ехокардіографічне дослідження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, коронарорентрикулографію та мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ). Верифіковано ІХС та ІХС із супутніми НАЖХП або неалкогольним стеатогепатитом. МСКТ проводили до операції та через 2 роки (перевірка функціонального

стану шунтів). НАЖХП діагностували, порівнюючи щільність паренхіми печінки зі щільністю селезінки при проведенні МСКТ.

Критеріями вилучення були наявність вірусного та алкогольного гепатиту в анамнезі, гемодинамічно значущих уражень клапанів серця, хронічних обструктивних захворювань легень, перенесеного міокардиту в анамнезі, тимчасової або постійної електрокардіостимуляції, гострої серцевої недостатності (СН), імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів.

### Результати та їх обговорення

Усіх хворих за результатами обстеження розділили на дві групи: основна – 214 пацієнтів, у яких було верифіковано ІХС та супутню НАЖХП, контрольна – 101 хворий з ІХС без супутньої НАЖХП. Групи не відрізнялися за віком пацієнтів, співвідношенням статей, наявністю передопераційних супутніх захворювань.

В основній групі виділяли дві підгрупи: А – 78 хворих з ІХС та стеатогепатитом, Б – 136 хворих з ІХС та стеатогепатозом.

ЦД спостерігали у 50 (64 %) осіб підгрупи А (16 % від усієї кількості хворих) і 38 (28 %) осіб підгрупи Б (12 % від усієї кількості хворих); МС – відповідно у 28 (36 %; 36 % від усієї кількості хворих) та 78 (57 %; 25 % від усієї кількості хворих) пацієнтів.

Аналіз показав, що у хворих основної групи ЦД 2-го типу та МС спостерігали втричі частіше, ніж у пацієнтів контрольної (ВШ=3,05; 95 % ДІ 1,677–5,528; відносний ризик (ВР) 2,301,

$P < 0,0001$ ; ВШ=2,99; 95 % ДІ 1,115–5,029; ВР=2,001;  $P < 0,0001$  – для ЦД та МС відповідно). Також у них удвічі частіше діагностували ГХ та у 4 рази частіше – ожиріння ( $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) (ВШ=1,8; 95 % ДІ 1,115–2,902; ВР=1,358,  $P=0,0,16$ ; ВШ=4,5; 95 % ДІ 2,663–7,342; ВР=1,752;  $P < 0,0001$  для ГХ та ожиріння відповідно). Дані представлено на рис. 1.

Таким чином, МС, інсулінорезистентність, зростання маси тіла та ЦД, які мають велике значення в розвитку НАЖХП, достовірно частіше відзначають у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП, ніж без неї. Отримані нами результати зіставні з даними багатовимірного аналізу М.С. Guilherme та співавторів, які констатували у хворих з НАЖХП високу частоту виявлення ГХ, ЦД 2-го типу, синдром апное уві сні, підвищення рівня трансаміназ [7].

За результатами спостереження не було зафіксовано випадків смерті під час проведення оперативного втручання, а також випадків розвитку гострого ІМ як ускладнення проведеного оперативного лікування.

Відомо, що одним із найбільш частих ускладнень після проведення аортокоронарного шунтування є фібриляція передсердь (ФП). В основній групі було зафіксовано 78 (36,4 %) випадків ФП, у контрольній – 24 (23,7 %), тобто, частота виникнення ФП у пацієнтів з НАЖХП була достовірно вищою, ніж у хворих на ІХС без НАЖХП (ВШ=1,84; 95 % ДІ 1,080–3,134; ВР=1,534;  $P=0,032$ ).

За даними дворічного спостереження, загальна смертність у пацієнтів з ІХС становила

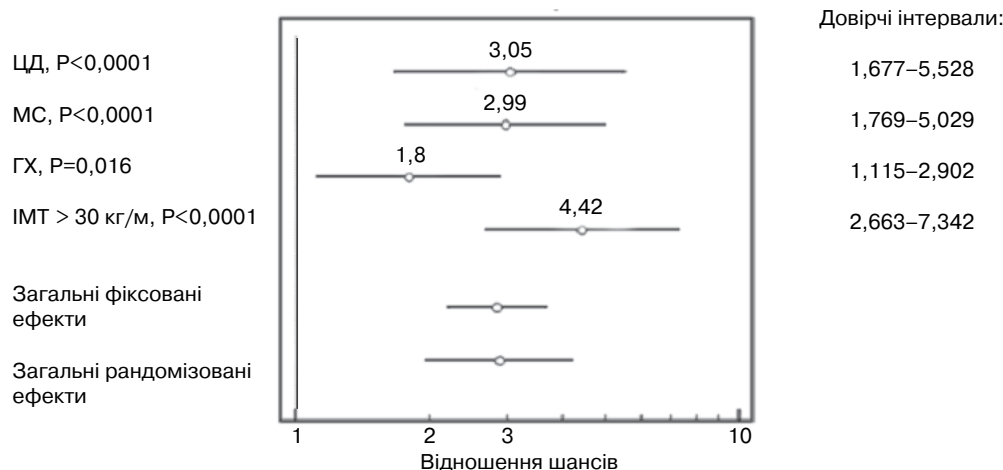


Рис. 1. Патологічні стани, які достовірно частіше спостерігають у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою НАЖХП, ніж у пацієнтів без НАЖХП.

Таблиця

Відношення шансів та відносний ризик негативних подій у пацієнтів основної та контрольної груп за результатами дворічного спостереження після проведення реваскуляризації міокарда

Показник	ВШ	95 % ДІ	ВР	Р
Окклюзія шунта	3,21	1,131–9,058	2,95	0,035
Інсульт / транзиторні ішемічні атаки	1,42	0,2–10,0123	1,416	0,761
Прогресування СН	3,35	1,186–9,447	3,068	0,023
Повторний ІМ	2,23	0,767–6,441	2,124	0,148
Тяжкі шлуночкові порушення ритму	3,08	1,862–5,091	1,904	<0,0001

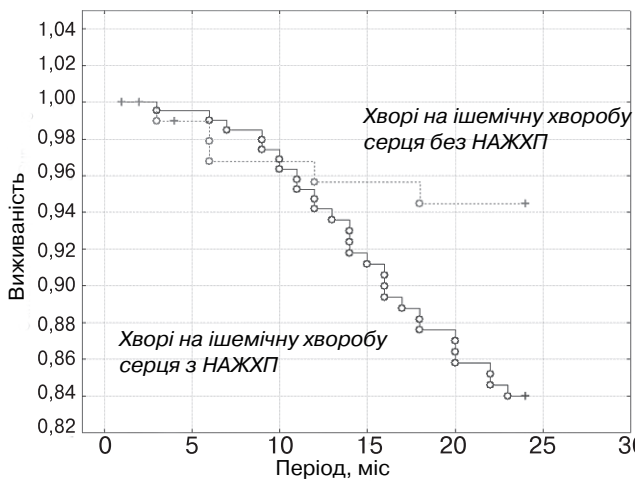


Рис. 2. Криві виживаності (метод Каплана – Мейєра) у хворих на ішемічну хворобу серця з НАЖХП і без неї протягом дворічного спостереження.  $P < 0,05$ .

10,8 %, в основній групі – 13,1 %, в контрольній – 4,95 %, що пояснюється наявністю та прогресуванням поліорганної патології за рахунок НАЖХП (рис. 2).

Крім того, наявність супутньої НАЖХП значно погіршує довгостроковий прогноз. Частота випадків смерті від серцевих причин становила в основній групі 8,8 %, а в контрольній – 3,9 %.

При оцінці прогнозу в пацієнтів обох груп не відзначено статистично достовірних відмінностей між групами за частотою таких кінцевих точок, як інсульт (ВШ=1,42; 95 % ДІ 0,2–10,0123; ВР=1,416;  $P=0,761$ ) та повторний ІМ (ВШ=2,23; 95 % ДІ 0,767–6,441; ВР=2,124;  $P=0,221$ ; рис. 3).

У хворих основної групи протягом всього часу спостереження достовірно частіше (утричі) порівняно з хворими контрольної групи спостерігали прогресування СН: погіршення гемодинамічних показників за даними ехокардіографії у динаміці відзначали у 11,6 % хворих на ішемічну хворобу серця з НАЖХП та у 3,96 % – без НАЖХП (ВШ=3,35; 95 % ДІ 1,186–9,447; ВР=3,068;  $P=0,023$ ). Прогресування СН у пацієнтів з ІХС та НАЖХП може бути пов'язане із супутнім ЦД, МС, що сприяє подальшому розвитку атеросклерозу, появі та посиленню дисфункції нирок. Згідно з даними Т. Giovannі та співавторів, наявність НАЖХП значною мірою пов'язана із підвищенням ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ВШ=3,208; 95 % ДІ 1,4–2,1;  $P < 0,001$ ) [6], що збігається з результатами нашого дослідження. У таких пацієнтів достовірно частіше, за даними

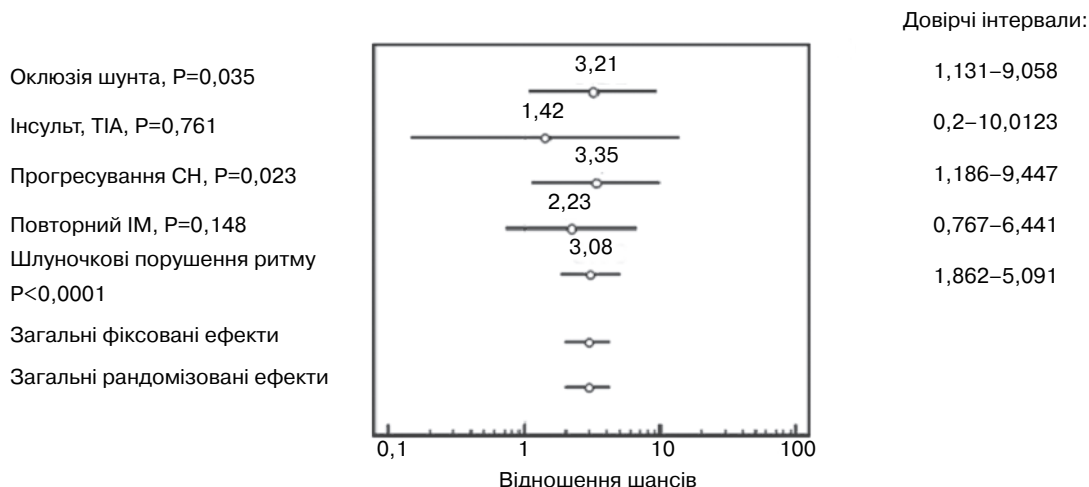


Рис. 3. Відношення шансів та відносний ризик розвитку негативних подій у хворих на ішемічну хворобу серця з НАЖХП при дворічному спостереженні після проведення аортокоронарного шунтування. ТІА – транзиторні ішемічні атаки.

повторної МСКТ серця із контрастуванням судин, спостерігали оклюзію шунта, прогресування СН, тяжкі шлуночкові порушення ритму – часту шлуночкову екстрасистолю, парну, шлуночкову тахікардію (таблиця). Отже, наявність НАЖХП у пацієнтів з ІХС є фактором ризику, що погіршує прогноз у таких хворих після ревазуляризації міокарда.

## Висновки

1. Наявність супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на ішемічну хворобу серця погіршує перебіг основного захворювання.

2. Наявність неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на ішемічну хворобу серця свідчить про несприятливий прогноз – у таких пацієнтів достовірно частіше спостерігали оклюзію шунта, прогресування серцевої недостатності, тяжкі шлуночкові порушення ритму.

3. Ризик виникнення фібриляції передсердь як ускладнення аортокоронарного шунтування у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та неалкогольною жировою хворобою печінки був достовірно вищим (у 1,5 разу), ніж у хворих на ішемічну хворобу серця без неалкогольної жирової хвороби печінки.

4. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця та неалкогольною жировою хворобою печінки достовірно вища частота випадків загальної смерті за 2 роки спостереження порівняно із

хворими на ішемічну хворобу серця без неалкогольної жирової хвороби печінки.

## Література

1. 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.
2. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: Is liver histology of any prognostic significance? // Hepatology. – 2010. – Vol. 51 (2). – P. 373-375.
3. Assy N., Djibre A., Farah R. et al. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Radiology. – 2010. – Vol. 254 (2). – P. 393-400.
4. Carmelo A.C., Gaspere M.P. et al. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy // Amer. J. Epidemiol. – 2010. – Vol. 171 (11). – P. 1195-1202.
5. Chen C.H., Nien C.K., Yang C.C., Yeh Y.H. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification // Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 55 (6). – P. 1752-1760.
6. Giovanni T., Lorenzo B. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients // Diabetes. – 2005. – Vol. 54 (12). – P. 3541-3546.
7. Guilherme M.C., Kiran B. et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patient // Hepatology. – 2008. – Vol. 47 (6). – P. 1916-1923.
8. Lowyck I., Fevery J. Statins in hepatobiliary diseases: effects, indications and risks // Acta Gastroenterol. Belg. – 2007. – Vol. 70 (4). – P. 381-388.
9. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // Obesity Reviews. – 2010. – Vol. 11 (6). – P. 430-445.
10. Schuppan D., Gorell M.D. et al. The challenge of developing novel pharmacological therapies for non-alcoholic steatohepatitis // Liver International. – 2010. – Vol. 30 (6). – P. 795-808.
11. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56 (14). – P. 1113-1132.

Надійшла 02.12.2010 р.

## Influence of non-alcoholic fatty liver disease on course of ischemic heart disease during two-years observation

M.M. Dolzhenko, A.Ya. Bazylevich, N.M. Nosenko

*We performed a prospective research of the influence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 315 patients with coronary artery disease (CAD) after acute myocardial infarction during two years of observation. All patients have been divided into two groups. The first group consisted of 214 patients (68 %), who had CAD with concomitant NAFLD (CAD+NAFLD). The second, the control group, consisted of 101 persons (32 %) – patients with CAD without NAFLD. The research revealed worsened course of CAD in patients with NAFLD. Patients with CAD+NAFLD had adverse prognosis, i.e. significantly more prevalent bypass occlusion, the progression of heart failure, vital ventricular arrhythmias. The risk of atrial fibrillation as a complication of coronary artery bypass surgery in group of CAD+NAFLD was 1.5 times higher than in group without NAFLD. In group with CAD+NAFLD total mortality was significantly higher compared to CAD without NAFLD during two years of observation.*