

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю **222 «Медицина»**

на тему :

**Кардіометаболічні ризики у пацієнтів із метаболічно-асоційованою
стеатотичною хворобою печінки**

Виконала : студентка 6 курсу, групи 25
Медичний факультет, 222
Спеціальності «Медицина»
Потравна Лілія Альбертівна

Керівник: доктор медичних наук, професор
Буковинського державного медичного
університету
Присяжнюк Василь Петрович

Рецензенти: д.мед.н., професор кафедри
внутрішньої медицини
Волошина Лариса Олександрівна

Кандидат медичних наук, доцент кафедри
внутрішньої медицини, клінічної фармакології
та професійних хвороб
Павлюкович Наталія Дмитрівна

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ЕТІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ (огляд літератури)	10
1.1. Стеатотична хвороба печінки - визначення, етіологія, фактори ризику, поширеність	10
1.2. Етіологія та поширеність стеатотичної хвороби печінки	11
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	32
2.1. Клінічна характеристика хворих	32
2.2. Методи дослідження	32
2.2.1. Визначення біохімічних параметрів крові, показників ліпідного профілю	33
2.2.2. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та ехокардіографічне дослідження	33
2.3. Методи статистичної обробки матеріалу	34
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ, ЛІПІДНОГО, ПАРАМЕТРІВ УЛЬТРА-СОНОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА СТЕАТОТИЧНУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ	35

3.1.	Особливості ультрасонографічних параметрів печінки та серця у хворих на стетотичну хворобу печінки	35
3.2	Особливості біохімічних показників, ліпідного профілів крові у хворих на стеатотичну хворобу печінки	40
3.3.	Особливості морфометричних та функціональних змін серця у хворих на стеатотичну хворобу печінки	44

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
ВИСНОВКИ	58
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	59

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АДГ - алкогольдегідрогеназа

АлАТ - аланінамінотрансфераза

АсАт - аспартатамінотрансфераза

АФК - активні форми кисню

АХП - алкогольна хвороба печінки

ГТТП - гамаглутамілтранспептидаза

ЕхоКГ - ехокардіографія

КДО - кінцевий діастолічний об'єм

КДР - кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка

КСО - кінцевий систолічний об'єм

КСР - кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка

КФК - креатинфосфокіназа

ЛДГ - лактатдегідрогеназа

ЛФ - лужна фосфатаза

ТЗСЛШд - товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу

ТЗСЛс - товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу

ТМШПд - товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу

ТМШПс - товщина міжшлуночкової перетинки в систолу

УО - ударний об'єм

ФВ - фракція викиду

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

СХП – стеатотична хвороба печінки

НАЖХП- Неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ – Неалкогольний стеатогепатит

НМТ – надлишкова маса тіла

МС- метаболічний синдром

ІТ- інформаційні технології

ЛПВЩ-Ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ -Ліпопротеїди низької щільності

ПЗО – практично здорові особи

ГТФ – гуанозинтрифосфат

АДМА- асиметричного диметиларгініну

SAM- s-аденозилметіонін

SAH-аденозилгомоцистеїн

УЗД -ультразвукове дослідження

ВЖК- Вільні жирні кислоти

МТТР -мікросомального білка-переносника тригліцеридів

CPT1 –карнітинпальмітоїлтрансферази

ФНП-а фактор некрозу пухлини-альфа

NF-kB -ядерний фактор каппа-B

ВСТУП

Актуальність теми магістерської роботи .

Актуальність захворювань гепатобіліарної системи займають одне із основних місць серед хвороб, які можуть спричинити втрату працездатності і можуть зумовлювати летальні випадки. Поширеність СХП у всьому світі становить 25%, при цьому найнижча поширеність в Африці (14%), Європі (23%) та Сполучених Штатах (24%), з більш високою поширеністю у Південній Америці (31%) та на Близькому Сході (32%) [2,3]. Поширеність стеатотичної хвороби печінки вища у чоловіків, ніж у жінок; однак при поділі даних на осіб з надмірною вагою і без нього, у когорті без надмірною вагою спостерігалася більш висока поширеність жінок з СХП [4]. Жінки у постменопаузі мають підвищений ризик СХП, оскільки у них нижчий рівень естрогену, який інгібує активацію зірчастих клітин та фібриногенез [5]. У когорті пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), підтвердженим біопсією печінки, у жінок у постменопаузі та чоловіків спостерігався однаково важкий фіброз печінки. У жінок у пременопаузі спостерігався менш важкий фіброз печінки, ніж у чоловіків. У жінок у пременопаузі підвищений рівень тестостерону обумовлював у 2 рази більший ризик НАСГ та фіброзу, будучи раннім фактором ризику прогресування НАСГ у молодих жінок [6]. Діагностика та профілактика СХП у жінок особливо важливі, оскільки у них у 1,5 рази вища ймовірність смертності від усіх причин і в 2 рази вища ймовірність смертності від серцево-судинних подій [7]. Проте, активно розвивається новий напрямок у комплексній патогенетичній терапії хворих на СХП— вплив на серцево—судинну систему. Його мета полягає в диференційованій корекції центральної і периферичної гемодинаміки, та метаболічних порушень.

Мета дослідження.

Вивчити шляхом ретроспективного дослідження особливості розвитку уражень серцево-судинної системи у хворих на стеатотичну хворобу печінки, дослідити спільні метаболічні основи їх формування, оптимізувати їх ранню діагностику та шляхи корекції.

Завдання дослідження.

1.Вивити функціональні та структурні особливості стану серцево-судинної системи у хворих на стеатотичну хворобу печінки ехокардіографічного дослідження.

2.Дослідити особливості біохімічних параметрів, які відображають функціональний стан печінки , крові у хворих на метаболічно-асоційовану хворобу печінки із ураженням серцево-судинної системи.

3.Вдосконалити методи ранньої діагностики уражень серцево-судинної системи у хворих на метаболічно-асоційовану хворобу печінки.

Об'єкт дослідження.

Хворі на метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки , практично здорові волонтери, медичні карти стаціонарних хворих на метаболічно-асоційовану хворобу печінки .

Предмет дослідження.

Особливості клініки уражень серцево-судинної системи та їх рання діагностика шляхом дослідження біохімічних даних, показників ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, ехокардіографічного дослідження.

Методи дослідження.

У роботі використані такі методи дослідження: (бібліосимантичний вивчення літературних джерел і проведення систематичного огляду). Загальноклінічні, біохімічні (визначення концентрації глюкози, загального та прямого білірубину, холестерину, тригліцеридів, сечової кислоти, альбуміну, сечовини, креатиніну, активності аспартатамінотрансферази,

аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, креатинфосфокінази), інструментальні (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ехокардіографічне дослідження).

Наукова новизна роботи.

Вперше вивчено залежність біохімічних показників, які відображають функціональний стан печінки із ехокардіографічними параметрами та ультразвуковими дослідженнями у хворих на стеатотичну хворобу печінки. Виявлено, що для таких хворих характерні структурні та функціональні зміни серцево-судинної системи, що поєднуються із збільшенням активності біохімічних показників, які характеризують ураження печінки та серцево-судинної системи. Вперше досліджено активність індексу атерогенності у хворих на стеатотичну хворобу печінки та виявлено її підвищення у крові таких пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів.

Проведені дослідження дозволили поглибити уявлення про патогенетичні особливості виникнення уражень серцево-судинної системи у хворих на стеатотичну хворобу печінки. Обґрунтовані методи ранньої діагностики даних станів та підвищена ефективність комплексного лікування хворих на стеатотичну хворобу печінки. Рекомендації, щодо ранньої діагностики можуть бути впроваджені у терапевтичних та гастроентерологічних відділеннях лікарень різного рівня, терапевтичних та гастроентерологічних кабінетах поліклінік, діагностичних підрозділах закладів охорони здоров'я.

Особистий внесок здобувача.

Авторкою разом з науковим керівником обрано тему роботи, самостійно проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел. Мета, завдання та методи дослідження визначені автором спільно з науковим

керівником. Магістрантка самостійно провела клінічну роботу з набору хворих, особисто здійснив статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів, написав усі розділи роботи, підготував та оформив матеріали до друку. Висновки та практичні рекомендації сформульовані спільно з науковим керівником.

Публікації.

За матеріалами магістерської наукової кваліфікаційної роботи опубліковано одну статтю.

Структура та обсяг магістерської наукової кваліфікаційної роботи.

Матеріали викладено на 70 сторінці машинописного тексту, основний текст складає 50 сторінок машинописного тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, розділів: "Клінічна характеристика хворих та методи дослідження", "Результати власних досліджень", "Аналіз та узагальнення отриманих результатів", висновків, списку використаних джерел, що включає 96 бібліографічних описів, серед яких робіт українських авторів України робіт іноземних авторів (з них 93 латинецею). Робота ілюстрована 12 графіками та 3 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ЕТІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

1.1 Стеатотична хвороба печінки - визначення , етіологія фактори ризику , поширеність

Гепатичний стеатоз визначається як внутрішньопечінковий жир, що становить не менше ніж 5% маси печінки. Неалкогольний стеатоз печінки пов'язаний з ожирінням, діабетом 2 типу та дисліпідемією. У накопиченні внутрішньопечінкового жиру задіяно кілька механізмів, включаючи підвищений приплив жирних кислот до печінки, підвищений ліпогенез *de novo* або знижений кліренс через β -окислення або секрецію ліпопротеїнів дуже низької щільності [1].

Стеатотична хвороба печінки (СХП) - це термін, що означає ряд станів, спричинених накопиченням жиру в печінці. Зазвичай зустрічається у людей із надмірною вагою чи ожирінням. На ранній стадії СХП зазвичай не завдає суттєвої шкоди, але при погіршенні стану може призвести до серйозного ураження печінки, та спричинити цироз. СХП розвивається у 4 основні стадії. У більшості людей розвивається лише перша стадія, як правило, вони цього не усвідомлюють. У невеликій кількості випадків захворювання може прогресувати і зрештою призвести до ураження печінки, якщо його не виявити і не лікувати. Основними стадіями СХП є: проста жирова інфільтрація печінки (стеатоз)-накопичення жиру в клітинах печінки, яке можна діагностувати лише під час тестів, що проводяться з

іншої причини; неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) наступна форма СХП при якій розвивається запальний процес; фіброз – тривале запалення призводить до утворення рубцевої тканини в печінці та прилеглих кровоносних судин, але печінка, як і раніше, здатна нормально функціонувати; цироз – найважча стадія, що виникає після багатьох років запалення - це пошкодження є постійним і може призвести до печінкової недостатності та раку печінки.

1.2 Етіологія та поширеність стеатотичної хвороби печінки

За останні кілька десятиліть глобальна поширеність ожиріння сприяла зростанню стеатотичної хвороби печінки як найпоширенішого захворювання печінки у світі та другого за частотою показів показання до трансплантації печінки.

Поширеність СХП у всьому світі становить 25%, при цьому найнижча поширеність в Африці (14%), Європі (23%) та Сполучених Штатах (24%), з більш високою поширеністю у Південній Америці (31%) та на Близькому Сході (32%) [2,3]. Поширеність СХП – вища у чоловіків, ніж у жінок; однак при поділі даних на осіб з надмірною масою тіла і без нього, у когорті без надмірною вагою спостерігалася більш висока поширеність жінок з СХП [4]. Жінки у постменопаузі мають підвищений ризик СХП-, оскільки у них нижчий рівень естрогену, який інгібує активацію зірчастих клітин та фібриногенез [5]. У когорті пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), підтвердженим біопсією печінки, у жінок у постменопаузі та чоловіків спостерігався однаково важкий фіброз печінки. У жінок у пременопаузі спостерігався менш важкий фіброз печінки, ніж у чоловіків. У жінок у пременопаузі підвищений рівень тестостерону обумовлював у 2 рази більший ризик НАСГ та фіброзу, будучи раннім фактом ризику прогресування НАСГ у молодих жінок [6].

Діагностика та профілактика СХП у жінок особливо важливі, оскільки у них у 1,5 рази вища ймовірність смертності від усіх причин і в 2

рази вища ймовірність смертності від серцево-судинних подій [7].

Захворюваність СХП різко зросла за останні два десятиліття. У дослідженні населення, проведеному в Міннесоті 1997 року, дослідники спостерігали 5-кратне збільшення захворюваності СХП, особливо різке збільшення захворюваності СХП серед молоді у віці 18–39 років. Зростання захворюваності СХП серед молодих людей є глобальним явищем, з ймовірним щорічним відсотковим збільшенням приблизно на 1% як у чоловіків, так і у жінок у період з 1990 по 2017 рік [8]. Збільшення числа пацієнтів з СХП та метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки (МАЗХП) призводить до збільшення серцево-судинних подій [9]. НАСГ є запальним стадією з приєднанням запального процесу СХП. СХП може бути виявлений за допомогою біопсії печінки, яка показує балонування гепатоцитів та запалення з фіброзом або без нього [10].

Недавнє проспективне когортне дослідження безсимптомних дорослих людей середнього віку в США продемонструвало поширеність стеатозу у 38% та поширеність НАСГ у 14% у пацієнтів з СХП, що на 12,2% більше, ніж в аналогічному дослідженні, проведеному десять років тому [3]. Моделі прогнозують, що захворюваність НАСГ збільшиться на 7% в період з 2015 по 2030 рік, що призведе до 168% збільшення захворюваності на декомпенсований цироз, 137% збільшення захворюваності на гепатоцелюлярну карциному і 178% збільшення кількості смертей, пов'язаних з печінкою, до 2030 року [11].

Неалкогольний стеатоз печінки характеризується накопиченням макровезикулярних та/або мікровезикулярних ліпідних крапель, багатих на триацилгліцерол (ТАГ), у гепатоцитах, за відсутності запалення або пошкодження печінки. Стеатоз печінки або жирова дистрофія печінки визначається як внутрішньопечінкові ТАГ, що становлять не менше 5% маси печінки або 5% гепатоцитів, що містять ліпідні вакуолі, за відсутності вторинного фактора, такого як надмірне вживання алкоголю, вірусна інфекція або медикаментозне лікування. Стеатоз печінки класифікується на основі

відсотка жиру в гепатоцитах: ступінь 0 (здоровий, <5%), ступінь 1 (легка, 5%-33%), ступінь 2 (помірна, 34%-66%) та ступінь 3 (важка, >66%) [1]. Спочатку вважалося, що синтез ТАГ і накопичення жиру в печінці мають гепатопротекторну дію; однак надлишковий вміст внутрішньопечінкового жиру є фактором ризику прогресування захворювання [12].

СХП асоціюється з вісцеральним ожирінням, атерогенною дисліпідемією (низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, підвищений рівень тригліцеролів/залишкових ліпопротеїнів та невеликі щільні ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)) та резистентністю до інсуліну з гіперглікемією або без неї. Хоча частина ризику серцево-судинних ускладнень від СХП пояснюється цими супутніми захворюваннями, діагноз СХП асоціюється з більшим ризиком, ніж сума цих окремих компонентів. Хоча від 10% до 25% пацієнтів з СХП можуть бути ускладнені НАСГ, що може призвести до цирозу, гепатоцелюлярної карциноми та печінкової недостатності, основною причиною смертності у пацієнтів з СХП є серцево-судинні захворювання (ССЗ) [13].

Печінка не зберігає ТАГ у нормальних умовах; однак, у стресових ситуаціях, таких як ожиріння або споживання великої кількості жирів/вуглеводів, аномальний метаболізм ліпідів призводить до ектопічного накопичення ліпідів у печінці. У дослідженні, що порівнює суб'єктів з низьким (3%) і високим (17%) внутрішньопечінковим рівнем ТАГ, у осіб зі стеатозом спостерігалися на 50% вищі показники ліполізу і на 30% вищі показники глюконеогенезу з підвищеним мітохондріальним окислювальним метаболізмом, що з спричиненого окислювального метаболізму [14]. Показано, що внутрішньопечінковий жир та вісцеральний жир незалежно пов'язані з метаболічними дисфункціями. Однак втрата маси за рахунок зменшення вісцерального жиру шляхом резекції великого сальника або після операції з Руксен-У не покращила периферичну та печінкову чутливість до інсуліну [15]. Крім того, інші дослідження припускають, що внутрішньопечінковий жир, а не вісцеральний жир, корелює з

мультиорганною інсулінорезистентністю і може бути безпосередньо пов'язаний з дисліпідемією, пов'язаною зі стеатозом печінки. Дисліпідемія та гіперглікемія є приблизно у 60% пацієнтів з жировою дистрофією печінки [16]. Накопичення ліпідів у печінці також пов'язане з ліпотоксичністю через підвищений стрес ендоплазматичного ретикулуму, мітохондріальний стрес та порушену мітофагію. Таким чином, підвищений рівень ТАГ у печінці може спричинити метаболічну дисфункцію, що призводить до резистентності до інсуліну, дисліпідемії, серцево-судинних захворювань та прогресування СХП, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [17].

Вільні жирні кислоти печінки (ВЖК) можуть бути отримані з раціону, ліполізу жирової тканини та/або ліпогенезу *de novo*. Потім ВЖК окислюються за допомогою β -окислення, естерифікуються в ТАГ і формують в ліпопротеїни, які секретуються, або зберігаються у вигляді ліпідних крапель. Накопичення ТАГ у печінці та подальше пошкодження гепатоцелюлярної тканини є багатофакторними і можуть торкатися кількох органів. На додаток до факторів навколишнього середовища показано, що з гепатостеатозом пов'язано кілька генетичних дефектів. Порушення в генах, що беруть участь у поглинанні жирних кислот, секреції ТАГ печінкою та окисленні жирних кислот, призводять до гепатостеатозу [18].

Поглинання жирних кислот через плазматичну мембрану гепатоцитів опосередковується мембранними білками, такими як білки перенесення жирних кислот (FATP) та транслоказу жирних кислот (CD36). Печінка експресує 2 з FATP: FATP1 та FATP5. Генетична делеція FATP2 чи FATP5 у мишей знижує поглинання жирних кислот печінкою. Підвищена експресія FATP5 у клітинах ссавців збільшує поглинання жирних кислот. І навпаки, делеція FATP5 знижує поглинання довголанцюгових жирних кислот у печінці з нокаутом FATP5 [19]. CD36 експресується в різних тканинах, включаючи кишечник, жирову тканину та м'язи. Експресія CD36 у печінці низька, але збільшується при ожирінні та дієті з високим вмістом жирів [20]. Поглинання довголанцюгових жирних кислот і накопичення

ліпідів у печінці безпосередньо пов'язані з експресією CD36. Подібно до результатів досліджень на гризунах, біопсії печінки у пацієнтів з СХП показують вищі рівні CD36 порівняно з біопсіями у контрольних суб'єктів, що підкреслює клінічну значущість CD36 при жировій печінці [20]. Розподіл CD36 у тканинах у суб'єктів з високим вмістом внутрішньопечінкового жиру порівняно з його розподілом у осіб з нормальними рівнями внутрішньопечінкових ТАГ показало збільшення рівнів мРНК CD36 та білка у м'язах та зниження рівнів у жировій тканині. Хоча це дослідження не показало рівнів CD36 у печінці, воно передбачає, що зміни в поглинанні жирних кислот у жировій тканині можуть бути пов'язані з накопиченням ТАГ у печінці шляхом перенаправлення поглинання жирних кислот плазми з жирової тканини в інші тканини, такі як м'язи та печінка [1]. Крім того, підвищена експресія CD36 та поглинання жирних кислот жировою тканиною з агоністом рецептора- γ , що активується проліфератором пероксисом, у пацієнтів з діабетом 2 типу супроводжується зниженням стеатозу печінки та покращенням чутливості до інсуліну [22-24]. Цитозольні білки, що зв'язують жирні кислоти (FABP), також відіграють важливу роль у переміщенні жирних кислот у печінці [1].

Ліпогенез генерує жирні кислоти з надлишкових вуглеводів і складається з багатьох реакцій, які спочатку відбуваються в мітохондріальному матриксі і продовжуються в цитозолі. Ацетильований кофермент А (ацетил-КоА) конденсується з оксалоацетатом із утворенням трикарбоксилатцитрату, який окислюється циклом трикарбонових кислот (ЦТК). У разі надлишку клітинної енергії цитрат експортується в цитозоль для генерації ацетил-КоА, який згодом перетворюється на малоніл-КоА ацетил-КоА-карбоксилазою, а потім у пальмітинову кислоту синтазою жирних кислот [21]. Ліпогенез *de novo* активується високим споживанням глюкози та високим рівнем глюкози в плазмі. Глюкоза регулює білок, що зв'язує вуглевод-чутливий елемент, який, своєю чергою, регулює ліпогенні гени. Рівень глюкози у плазмі також впливає на експресію ліпогенних

ферментів, стимулюючи вивільнення інсуліну та інгібуючи вивільнення глюкагону з підшлункової залози. Вплив інсуліну на експресію ліпогенних генів регулюється білком 1c, який зв'язує регуляторний елемент стеролу (SREBP- 1c) [21]. У недавньому дослідженні, що порівнює суб'єктів з високим вмістом жиру в печінці з суб'єктами з низьким вмістом жиру в печінці (контрольні суб'єкти), у людей з високим рівнем жиру в печінці був більш виражений синтез жирних кислот, ніж у контрольних суб'єктів. У контрольних суб'єктів внесок ліпогенезу *de novo* у вміст жиру в печінці дуже малий у голодному стані (<5% для ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)-ТАГ); однак, більш висока частка була виявлена в ситому стані (23% для ЛПДНЩ ТАГ), особливо при дієті, багатій на вуглеводи [22]. У пацієнтів з ожирінням, гіпертригліцеридемією та гіперінсулінемією зі стеатозом, приблизно 14% жиру в печінці надходило з раціону, 60% з циркулюючих вільних жирних кислот та 26% з ліпогенезу *de novo*. Крім того, у пацієнтів зі стеатозом були вищі нічні рівні вільних жирних кислот у плазмі, а внесок ліпогенезу *de novo* не пригнічувався голодуванням, що передбачає важливу роль ліпогенезу у гепатостеатозі. Таким чином, на додаток до потоку вільних жирних кислот у печінку, підвищений ліпогенез, мабуть, є важливим фактором, що сприяє рівням ТАГ у печінці при жировій печінці [23].

Складання та секреція ЛПДНЩ потребують функції аполіпопротеїну В (ароВ) та мікросомального білка-переносника тригліцеридів (МТТР). [36] Пацієнти з дефектом ароВ або МТТР не здатні експортувати ліпіди з печінки і, отже, у них розвивається гепатостеатоз [24]. Тривале пригнічення ароВ або МТТР у мишей викликає накопичення ТАГ у печінці. Крім того, було показано, що ароВ100 необхідний для підвищеної секреції ЛПДНЩ у мишей *ob/ob* моделі гепатостеатозу на гризунах. Нещодавнє дослідження Фаббріні та колег продемонструвало, внутрішньопечінковий вміст АГ кращим предиктором секреції ЛПДНЩ-ТАГ, ніж вісцеральний жир [25]. У суб'єктів з високим вмістом жиру в печінці спостерігається підвищена

секреція ЛПДНЩ та порушення дії інсуліну. Однак підвищений вихід ЛПДНЩ у печінці недостатній для нормалізації вмісту жиру у печінці у людей з СХП. Секреція ЛПДНЩ-ТАГ збільшувалася пропорційно вмісту внутрішньопечінкових ТАГ, але досягала плато, коли вміст жиру в печінці перевищував 10% [25]. Збільшення ЛПДНЩ-ТАГ в першу чергу обумовлено підвищеним вкладом несистемних жирних кислот, отриманих з ліпогенезу *de novo* та ліполізу внутрішньопечінкового та внутрішньочеревного жиру; вклад жирних кислот з несистемних джерел становив 60% у суб'єктів з високим вмістом внутрішньопечінкового жиру в порівнянні з 35% у суб'єктів з нормальним вмістом жиру в печінці [25]. Генетичні дослідження вказують на зв'язок CD36 з секрецією ЛПДНЩ у людей. Недавнє дослідження показало, що дефіцит CD36 посилює гепатичний стеатоз у мишей *ob/ob*, що дозволяє припустити, що CD36 впливає на метаболізм ліпідів у печінці, регулюючи як поглинання жирних кислот, так і секрецію ЛПДНЩ [1].

Існує результати досліджень, що передбачають, що мітохондріальна дисфункція відіграє ключову роль у розвитку стеатозу печінки [26]. Найвідоміший шлях окислення жирних кислот і генерації енергії у формі аденозинтрифосфату (АТФ) відбувається в мітохондріях. Коротко- та середньоланцюгові жирні кислоти пасивно перетинають плазматичну мембрану, тоді як довголанцюгові жирні кислоти активуються до молекул ацил-КоА за допомогою специфічних ацил-КоА-синтаз. Ацил-КоА потрапляє в мітохондріальний матрикс через човниковий механізм карнітинпальмітоїлтрансферази 1 (CPT1) та CPT2. β -окислення жирних кислот складається з 4 ферментативних реакцій. Перша реакція каталізується ацил-КоА-дегідрогеназами, специфічними для певної довжини вуглецю. Останні 3 реакції для довголанцюгових жирних кислот каталізуються мітохондріальним трифункціональним білком (МТБ), який складається з 3 ферментів: довголанцюгової ϵ -ноіл-КоА-гідратази, що каталізує другий крок, довголанцюгової L3-гідроксіяцил-КоА-

дегідрогенази, що каталізує четвертий та останній крок. Ацил-КоА входять до циклу β -окислення для генерації ацетил-КоА. Відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид (НАДН) і флавінаденіндинуклеотид (ФАДН₂), що генеруються як β -окисленням, так і циклом трикарбонових кислот, доставляють свої електрони і протони в мітохондріальний дихальний ланцюг для генерації НАДФ, ФАД. Надлишковий приплив жирних кислот у печінку перевантажує мітохондрії, що призводить до накопичення неповністю окислених субстратів, таких як жирні кислоти та діацилгліцериди, з підвищенням утворенням активних форм кисню [27].

Дослідження групи в Університеті Міссурі документують роль мітохондріальної дисфункції у розвитку стеатозу. У мишей, гетерозиготних МТР (мітральний транспортер, або метод функціонального тестування або дослідження), яких годували їжею з низьким вмістом жирів, до 9-місячного віку паралельно розвинулася резистентність до інсуліну і стеатоз печінки. Цей первинний дефект мітохондріального β -окислення також викликає резистентність до інсуліну в печінці, яка є селективною по відношенню до порушень метаболізму глікогену в печінці і не залежить від факторів, які, як відомо, викликають резистентність до інсуліну в печінці, таких як накопичення діацилгліцеридів та церамідів у печінці [28].

СХП є спектром захворювань печінки, який охоплює наявність простого стеатозу печінки і стеатогепатиту печінки з фіброзом або без нього. Ризик розвитку цирозу у пацієнтів із простою жировою хворобою печінки становить від 0,5% до 1%. Однак після початку запальних процесів та некрозу з балонною дегенерацією гепатоцитів і тільцями Маллорі-Денка за відсутності надмірного споживання алкоголю (>20 г/день) стан відомий як СХП і природний перебіг СХП змінюється з підвищенням ризику прогресування до фіброзу та цирозу [29]. У пацієнтів з СХП та цирозом можуть розвинути наслідки портальної гіпертензії, такі як асцит, варикозна кровотеча та портосистемна енцефалопатія. Спостереження за пацієнтами з СХП та фіброзом показує, що майже у 20% цих людей

розвивається цироз протягом 5–10 років. [55] У популяційному дослідженні 420 пацієнтів з діагнозом СХП у період з 1980 по 2000 рік в окрузі Олмстед, штат Міннесота, смертність серед пацієнтів з СХП була вищою, ніж у загальній популяції, а смерть, пов'язана з печінкою, була основною причиною смертності [30].

Нещодавно СХП була включена до компонентів метаболічного синдрому; стану, що збільшує ризик ішемічної хвороби серця та серцево-судинних ускладнень. Висока поширеність жирової інфільтрації печінки, оцінена за допомогою ультразвукове дослідження (УЗД) пов'язана з гіперінсулінемією або інсулінорезистентністю та серцево-судинними захворюваннями, була зареєстрована серед населення загалом та у пацієнтів з документованою ішемічною хворобою серця або інсультом [31].

Ультразвукове дослідження сонних артерій у режимі В використовується для оцінки атеросклерозу сонних артерій. Показано, що товщина інтима-медіа сонної артерії, допустимий параметр виявлення субклінічного атеросклерозу, дозволяє прогнозувати інфаркт міокарда і інсульт. Нещодавно було відзначено зв'язок між СХП та атеросклерозом у здорових чоловіків, і було висловлено припущення, що це відображає загальний несприятливий вплив метаболічного синдрому, зокрема резистентності до інсуліну та підвищеного вісцерального жиру. При СХП було відзначено ендотеліальну дисфункцію, пов'язану з метаболічним синдромом. Нещодавні дослідження повідомили про зв'язок СХП із кількома класичними та некласичними факторами ризику ССЗ. Більш того, існує сильний зв'язок між тяжкістю гістопатології печінки у пацієнтів з СХП та більшою товщиною інтима-медіа сонної артерії та бляшками, а також нижчою вазодилатацією, опосередкованою ендотеліальним потоком (як маркерами субклінічного атеросклерозу) незалежно від ожиріння [32].

Рівень вільних жирних кислот (ВЖК) у крові збільшуються у пацієнтів з ожирінням та сприяють розвитку цукрового діабету 2 типу, гепатостеатозу та ряду серцево-судинних захворювань. У пацієнтів із

серцевою недостатністю та гострими коронарними синдромами підвищені рівні ВЖК є наслідком підвищеного ліполізу через сплеск катехоламінів та натрійуретичних пептидів. ВЖК сприяють дисфункції міокарда та є проаритмогенними; крім того, їх процес окиснення вимагає більшої кількості кисню, ніж гліколіз [33].

Декілька епідеміологічних досліджень показують, що СХП, особливо у більш важких формах, пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань незалежно від основних кардіометаболічних факторів ризику. М.В. Abdeen et-al. стверджують, що при кардіометаболічному синдромі (поєднанні метаболічних, серцево-судинних, ниркових і запальних порушень, при яких резистентність до інсуліну, як вважають, відіграє ключову роль у патогенезі кінцевих органів) [34] вивільнення іногену-1 та інші запальні цитокіни), а також внесок СХП як такий у резистентність до інсуліну в усьому організмі та атерогенну дисліпідемію сприяють прогресу серцево-судинних захворювань.

Добре відомо, що системне та судинне запалення призводить до збільшення утворення атеросклеротичних бляшок тромбів і виступає як основний фактор розвитку серцевих захворювань. Середовище системного запалення, зумовленого СХП, є поєднанням нездатності печінки належним чином метаболізувати певні вазоактивні речовини або належним чином очищати кров від запальних цитокінів. Основним шляхом виникнення цього запального стану є накопичення жирових речовин усередині паренхіми печінки, що впливає на правильну функцію печінки. Неадекватне поглинання ліпідів та змінена секреція певних жирних кислот у поєднанні з недостатнім окисненням жирних кислот призводить до системного та судинного запалення через описані нижче шляхи [35]. Надлишок аполіпропротеїну пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Неправильне поводження та подальше накопичення аполіпропротеїну 3 (Аpo3) діє як молекулярний патерн, пов'язаний з пошкодженням (DAMP), який активує ТПР (Тол-подібний рецептор, клас

клітинних рецепторів з одним трансмембранним доменом.) 2 та 4 шляхом димеризації, тим самим активуючи інфламасому NLRP3 (NOD-подібний рецептор 3) [36]. У своїй звичайній ролі інфламасома NLRP3 модулює активність каспази-1, ферменту, що перетворює IL-1 β активуючи прозапальні цитокіни. В умовах СХП підвищений АроЗ надмірно активує інфламасому NLRP3, збільшуючи потік через шлях IL-1 до IL-6 до CRP [36]. Інші жирні кислоти, такі як пальмітинова кислота, також можуть активувати інфламасому NLRP3, що є ще один окремий шлях для вироблення синтезу запальних цитокінів. Дослідження показали, що вищі концентрації пальмітинової кислоти пов'язані з вищими показниками серцево-судинної смертності, ймовірно, через підвищену активність запалення через шлях, описаний вище [37]. Накопичення жирних кислот при СХП призводять до вищих рівнів системних запальних медіаторів, збільшення судинного запалення та тону, розвитку атеросклеротичних бляшок та ризику серцево-судинних захворювань. Ендотеліальна дисфункція є одним із перших кроків у розвитку атеросклерозу.

У пацієнтів з СХП підвищена ендотеліальна дисфункція є наслідком нездатності печінки регулювати вазові запальні речовини або виробляти захисні речовини, такі як оксид азоту. Печінка у своєму нормальному стані здатна кон'югувати метіонін s-аденозилметіонін (SAM), який є поширеним джерелом метилу в інших метаболічних реакціях, таких як синтез фосфатидилхоліну та креатину. Коли SAM згодом деметилується, він утворює s-аденозилгомоцистеїн (SAH) та гомоцистеїн. Хоча точний механізм невідомий, вважається, що вищезазначені шляхи метаболізму метіоніну змінені у пацієнтів з СХП, що призводить до високого рівня гомоцистеїну у багатьох пацієнтів [38]. Як тільки гомоцистеїн починає накопичуватися в кровотоку, відбувається кілька згубних ефектів на коагуляцію та запалення. Показано, що високий рівень гомоцистеїну в крові викликає окисне пошкодження тромбоцитів за рахунок зниження доступних запасів глутатіону, тим самим викликаючи збільшення активації тромбоцитів та стан

гіперкоагуляції [39]. Гомоцистеїн також пов'язаний з підвищеною дисфункцією ендотеліальних клітин, порушенням згортання білків і підвищеним окислювальним стресом, що забезпечує ще один шлях для запалення, що триває. Гіпергомоцистеїнемія надає згубний вплив навіть на печінку, підвищуючи тонус внутрішньопечінкових судин і пригнічуючи вироблення оксиду азоту, що призводить до ще більшого поширення судинного стресу [40].

СХП також викликає ендотеліальну дисфункцію через зниження рівня вазопротекторної речовини оксиду нітрогену через нездатність печінки розщеплювати певні метаболіти. Оксид нітрогену діє локально як вазодилататор, активуючи гуанілатциклазу, відщеплюючи фосфатну групу від гуанозинтрифосфату (ГТФ), яка використовується для фосфорилування та розслаблення гладких м'язів судин. Однак у пацієнтів з СХП підвищений рівень асиметричного диметиларгініну (АДМА), який є природним антагоністом синтази оксиду азоту. Підвищені рівні АДМА обумовлені порушенням печінкового розпаду речовини, що призводить до надмірного інгібування синтази оксиду нітрогену а подальшого збільшення судинного стресу та пошкодження [41]. Дисфункція ендотелію є важливим етапом формування атеросклеротичних бляшок, а при СХП цей етап значно прискорюється гіпергомоцистеїнемією та зниженням рівня оксиду нітрогену.

Зміни метаболізму ліпідів у печінці, які призводять до СХП, також призводять до атерогенної дисліпідемії, що характеризується гіпертриацилгліцеролемією в плазмі, збільшенням дрібних щільних частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та зниженням холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). При СХП збільшення тригліцеролів у печінці обумовлено резистентністю до інсуліну, що призводить до збільшення периферичного ліполізу та ліпогенезу *de novo* (DNL). Підвищений рівень інсуліну та глюкози у плазмі стимулює DNL через шляхи X-рецептора печінки (LXR) та білка, що зв'язує вуглеводний

елемент відповіді (ChREBP) [74]. DNL збільшує малоніл-коензим А через АСС. Потім малоніл-коензим А інгібує CPT1, знижуючи окислення жирних кислот та функцію мітохондрій [42]. Доступність жирних кислот додатково збільшується за рахунок інгібування ліпопротеїналіпази (ЛПЛ) за допомогою надекспресії ANGPTL 8 (Angiopoietin-like protein 8) і 3, що також виробляються через шлях LXR (Liver X receptor). ANGPTL8 також знижує гідроліз тригліцеролів в через жирову тригліцеридліпазу. Ці процеси збільшують рівень триацилгліцеролів у печінці, чим збільшують збільшуючи секрецію триацилгліцеролу у печінці та їх у плазмі [43].

В адипоцитах триацилгліцеролу гідролізуються ліпази у (ВЖК). ВЖК надходять у кровотік і потім у печінку та м'язи [44]. При реестерифікації ВЖК з посттрансляційною стабілізацією ApoB утворюються частинки (ЛПДНЩ). Вироблення ЛПДНЩ додатково посилюється гіперглікемією. Зокрема, печінка виробляє більші, багаті на триацилгліцеролу ЛПДНЩ-1 і дрібніші, бідні на тригліцериди ЛПДНЩ-1. Атерогенна дислідемія, резистентність до інсуліну та діабет 2 типу характеризуються надвиробництвом ЛПДНЩ-1. Перевиробництво ЛПДНЩ-1 є центральним фактором атеросклерозу, оскільки змінює рівні інших ліпопротеїнів, включаючи підвищення ЛПНЩ та зниження ЛПВЩ [45]. Підвищений рівень холестерину в печінці, а саме внутрішньоклітинного ЛПДНЩ-1, знижує експресію мРНК ЛПНЩ (Low-Density Lipoprotein Receptor) та PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) за допомогою інгібування шляху SREBP2 (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2). Посттранскрипційна регуляція PCSK9 також знижує пов'язаний з мембраною LDLR. Зниження регуляції рецепторів ЛПНЩ знижує внутрішньоклітинне поглинання ЛПНЩ з подальшим підвищенням рівня в плазмі [46].

Підвищені рівні тригліцеридів плазми, залишковий рівень холестерину ліпопротеїнів та невеликі щільні частинки ЛПНЩ проникають в артеріальну стінку та викликають атеросклеротичні бляшки.

Ліпопротеїни, що містять Apo -B, зокрема ЛПДНЩ 1 та ЛПНЩ, діють як молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням (DAMPs), для активованих Toll-подібних рецепторів (TLRs), що призводить до каскаду запальних шляхів [36]. Крім того, багаті на триацилгліцероли ліпопротеїни, що містять аполіпопротеїн С3 (ApoC3), активують TLRs 2 і 4 за допомогою димеризації. TLR 2 і 4, DAMP, патоген-асоційовані молекулярні патерни (PAMP), активують сімейство NOD-подібних рецепторів та інфламасому білка 3, що містить піриновий домен (NLRP3), яка регулює активність ферменту каспази-1. Каспаза-1 за допомогою протеолітичної активації збільшує продукцію прозапальних цитокінів через шляхи IL-1, IL-6 та CRP, що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин та атеросклеротичного захворювання [47]. Таким чином, підвищення регуляції TLR за допомогою ліпідного профілю, що сприяє атерогенності, та результуюча продукція запальних цитокінів через інфламасому NLRP3 є важливим зв'язком між атерогенною дисліпідемією та розвитком серцево-судинних захворювань у пацієнтів з СХП [47]. Утворення бляшок ще більше посилюється окисленими ЛПНЩ, які утворюються з ЛПНЩ або малих щільних ЛПНЩ (sdLDL). Окислені ЛПНЩ взаємодіють з рецепторами-сміттярниками, макрофагами та гладком'язовими клітинами, зумовлюючи значне відкладення холестеролу в кровоносних судинах. Потім ці бляшки зазнають відкладення ліпідів, запалення, фіброзу та кальцифікації протягом десятиліть [48]. Інший механізм, що призводить до підвищення регуляції TLR 2 та 4 при СХП, спостерігається через збільшення печінкового DNL. Зокрема, печінковий DNL при СХП призводить до збільшення насичених жирних кислот, зокрема пальмітинової кислоти (C 16:0), потоку та щільності в частках ЛПДНЩ [36]. Насичені жирні кислоти зумовлюють подальше запалення ендотелію через TLR 2 і 4, сприяючи пошкодженню судин та атеросклерозу при СХП [36].

Відмінними ознаками патогенезу СХП є змінений метаболізм глюкози та резистентність печінки до інсуліну [40,41]. Механізми

резистентності до інсуліну при СХП добре вивчені і можуть бути віднесені до системного запалення, вісцерального ожиріння, збільшення маси тіла та неадаптивної ектопічної жирової тканини [36]. Ектопічний жир накопичується не тільки в печінці, але і в підшлунковій залозі, що призводить до резистентності до інсуліну та дисфункції бета-клітин [49]. Крім того, через резистентність до інсуліну виникає гіперінсулінемія, що сприяє розвитку серцево-судинних захворювань [36]. Зокрема, гіперінсулінемія стимулює вироблення глюкози печінкою, підвищуючи рівень глюкози в плазмі, що потім стимулює надалі активує синтез інсуліну. Цей цикл, що самопідкріплюється, посилюється зниженням кліренсу інсуліну печінкою при СХП. Крім того, інсулін активує фактори транскрипції стерол-регуляторний елемент- зв'язуючий білок 1с (SREBP-1с) та вуглевод-чутливий елемент-зв'язуючий білок (ChREBP), які збільшують потік DNL шляхом вироблення ліпогенних ферментів [50]. Поєднання накопичення жиру в печінці та підвищеного вмісту насичених жирних кислот, на додаток до постійної гіперглікемії є центральним фактором зміненого метаболічного профілю СХП. Цей змінений метаболічний профіль, як описано раніше, є центральним для розвитку серцево-судинних захворювань.

Оскільки резистентність до інсуліну безпосередньо пов'язана з утворенням бляшок, вона призводить до окислювального стресу та важкого запалення через різних шляхів. Підвищення регуляції запальних сигнальних десятиліть [48]. Інший механізм, що призводить до підвищення регуляції TLR 2 та 4 при СХП, спостерігається через збільшення печінкового DNL (De Novo Lipogenesis). Зокрема, печінковий DNL при СХП призводить до збільшення насичених жирних кислот, зокрема пальмітинової кислоти (C 16:0), потоку та щільності в частках ЛПДНЩ [36]. Насичені жирні кислоти зумовлюють подальше запалення ендотелію через TLR 2 і 4, сприяючи пошкодженню судин та атеросклерозу при СХП [36].

Відмінними ознаками патогенезу СХП є змінений метаболізм

глюкози та резистентність печінки до інсуліну [40,41]. Механізми резистентності до інсуліну при СХП добре вивчені і можуть бути віднесені до системного запалення, вісцерального ожиріння, збільшення маси тіла та неадаптивної ектопічної жирової тканини [36]. Ектопічний жир накопичується не тільки в печінці, але і в підшлунковій залозі, що призводить до резистентності до інсуліну та дисфункції бета-клітин [49]. Крім того, через резистентність до інсуліну виникає гіперінсулінемія, що сприяє розвитку серцево-судинних захворювань [36]. Зокрема, гіперінсулінемія стимулює вироблення глюкози печінкою, підвищуючи рівень глюкози в плазмі, що надалі активує синтез інсуліну. Цей цикл, що самопідкріплюється, посилюється зниженням кліренсу інсуліну печінкою при СХП. Крім того, інсулін активує фактори транскрипції стерол-регуляторний елемент- зв'язуючий білок 1с (SREBP-1с) та вуглеводчутливий елемент-зв'язуючий білок (ChREBP), які збільшують потік DNL шляхом вироблення ліпогенних ферментів [50]. Поєднання накопичення жиру в печінці та підвищеного вмісту насичених жирних кислот, на додаток до постійної гіперглікемії є центральним фактором зміненого метаболічного профілю СХП. Цей змінений метаболічний профіль, як описано раніше, є центральним для розвитку серцево-судинних захворювань.

Оскільки резистентність до інсуліну безпосередньо пов'язана з утворенням атером вона призводить до окислювального стресу та важкого запалення через різні шляхи. Підвищення регуляції запальних сигнальних шляхів, активація інфламасом та підвищене виробництво кінцевих продуктів глікозилювання (AEG) є наслідками постійної гіперглікемії та постпрандіальних стрибків глюкози [36,51]. Крім того, резистентність до інсуліну пов'язана з серцевою автономною нейропатією через дисрегуляцію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та фібринолітичну дисфункцію. Це може сприяти створенню мікросередовища, яке призводить до систолічної та діастолічної дисфункції, серцевих аритмій та ендотеліальної дисфункції [36,52].

Підвищений синтез етанолу у пацієнтів з СХП призводить до проникності тканин кишечника, що дозволяє РАМР, з кишечника, проникати в портальний кровотік і надходити до печінки [53]. РАМР пошкоджують та активують фіброгенез печінки, за посередництвом стандартного і інфламаторна відповідь, що призводить до підвищення рівня TNF-альфа, інтерлейкіну (IL-6), моноцитарного хемотаксичного білка-1 та білка С-реакції. Ці прозапальні маркери пов'язані з ендотеліальною дисфункцією і призводять до утворення судинних атером [53]. Будь-яке середовище, що призводить до системного запалення, може призвести до згортання крові та утворення атером через ендотеліальну дисфункцію та змінений судинний тонус. Крім того, металопротеїнази та гомоцистеїн, які також є проатеросклеротичними, підвищуються у пацієнтів з СХП [53]. Крім того, що СХП призводить до підвищеного ризику утворення атеросклеротичних бляшок, вона також пов'язана з гіршими клінічними наслідками у разі її виникнення гострої коронарної події [54].

За допомогою коронарної ангіографії було виявлено, що у пацієнтів зі стеатозом печінки спостерігається більша поширеність та вираженість уражень коронарних артерій після коригування з урахуванням інших супутніх факторів [55]. Також це було підтверджено за допомогою комп'ютерної томографічної ангіографії, оскільки СХП пов'язана з більш ніж триразовим збільшенням поширеності ішемічної хвороби серця.[6]. Більше того, вираженість відкладення кальцію в коронарних артеріях, що оцінюється за допомогою ангіографії, яка пов'язана і значеннями цього показника понад 100, збільшується незалежно від інших серцево-судинних ризиків серед котрих вісцеральне ожиріння. Більше того, існує тісний зв'язок між СХП та наявністю вразливих атером, які збільшують ризик серйозних серцево-судинних епізодів [57].

Зміни метаболізму АТФ у міокарді, виміряні за допомогою МРТ серця із спектроскопією, показали велику поширеність аномалій СХП [58] У пацієнтів з СХП також спостерігаються ознаки ранньої діастолічної

дисфункції лівого шлуночка, виміряні за допомогою доплерівської ехокардіографії, при цьому спостерігається позитивна кореляція між цією дисфункцією та гістологічною зміною. Наявність СХП, незалежно від інших факторів, пов'язана зі зниженням резерву коронарного кровотоку, який вимірюється за допомогою ехокардіографії, який помітно знижується за наявності фіброзу [59]. Склеротична дегенерація клапанів, особливо аортального клапана, пов'язана з такими ж серцево-судинними ризиками, які виникають при атеросклеротичних ураженнях коронарних артерій. СХП значно пов'язана з аортальним склерозом, незалежно від інших ФССР, пропорційно до його важкості за оцінки. Крім того, у пацієнтів з діабетом 2 типу стеатоз печінки є предиктором, незалежним від кальцифікації мітрального та аортального клапанів, які, у свою чергу, передбачають більший ризик серцево-судинних подій [60].

У дослідженнях, в яких аналізувалося підвищення АЛТ або Гамма-глутамілтрансфераза(ГГТ) як вторинних маркерів СХП і в яких відслідковувалися великі популяції протягом періодів від 10 до 19 років, було виявлено, що у пацієнтів з підвищеним рівнем печінкових ферментів були вищі показники як серцево-судинних захворювань, так і смертності, цей зв'язок, здебільшого, не залежав від інших традиційних факторів, включаючи вік та масу [61]. Що, метааналіз показав, що підвищення ГГТ у людей, що не вживають алкоголь лінійно збільшувало ризик ішемічної хвороби серця або інсульту. Однак не завжди було доведено, що підвищення рівня печінкових ферментів пов'язане із підвищенням серцево-судинного ризику. Таким чином, на основі даних дослідження FIELD Viliams et-al. 58 осіб з їх популяції, пояснюють, що нижчі рівні АЛТ передбачають підвищений ризик серцево-судинної події і, отже, вони можуть бути маркером системної або печінкової недостатності у пацієнтів [56]. Кількісна оцінка CVR у пацієнтів з СХП, як і раніше, залишається складним завданням. Традиційні розрахункові таблиці та формули були розроблені для оцінки CVR у осіб із загальної популяції і, отже, вони можуть

недооцінювати його у пацієнтів з СХП, враховуючи, що ні резистентність до інсуліну, ні гіпертриацилгліцеролемія, ні субклінічне запалення, характерне при цьому захворюванні не враховувались у формулах CVR. Однак, недавнє дослідження пацієнтів з СХП підтвердило формулу Фрамінгема як предиктор CVR з відповідним рівнем точності в цій популяції, виступаючи за її використання для стратифікації ризику та керівництва корекції факторів, що модифікуються, включаючи дисліпідемію [62]. Проте, відсутність відмінності між результатами цієї популяції та контрольною популяцією, яка не страждала від СХП, обмежує потенційне систематичне використання шкали Фрамінгема для оцінки CVR при цьому захворюванні печінки. Алгоритм QRISK2 може забезпечити точніше передбачення ризику у пацієнтів зі стеатозом, оскільки його змінні враховують ожиріння та цукровий діабет [63].

СХП є недооціненим та незалежним фактором ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ) навіть після коригування на супутні фактори ризику АССЗ (артеріальна систолічна гіпертензія з дуже високим ризиком) у великій кількості досліджень. Субклінічні ССЗ та багато інших факторів ризику серцево-судинних захворювань збільшуються серед пацієнтів із СХП /НАСГ. Чинники ризику атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (АСЗ) також збільшуються при СХП; тяжкість СХП пов'язана з більш високою частотою факторів ризику АСЗ, таких як діабет та гіпертонія.

Основні фактори ризику СХП, такі як дисліпідемія і порушення регуляції гомеостазу глюкози, сприяють підвищенню ризику АСЗ при СХП, але схильність до ектопічного відкладення жиру в печінці та інших тканинах, мабуть, пов'язана з підвищеним ризиком АССЗ. На додаток до вищезазначених факторів, СХП пов'язана з ендотеліальною дисфункцією, підвищеним системним запальним рівнем та ектопічним відкладенням жиру в інших органах (наприклад, підшлунковій залозі, скелетних м'язах та епікарді). Збільшений обсяг епікардіального жирового прошарку тісно

корелює з підвищеним внутрішньоміокардіальним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та прискореним атерогенезом [13].

Гіпобеталіпопротеїнемія - рідкісний стан, пов'язаний з низьким рівнем ЛПНЩ холестеролу у плазмі <50 мг/дл, що часто є наслідком патогенних варіантів усічення в гені, що кодує апоВ [64]. Це призводить до втручання в синтез ЛПДНЩ у печінці, що супроводжується аномальним згортанням апоВ та накопиченням триацилгліцеролів під час згортання ЛПДНЩ, опосередкованої мікросомальним транспортним білком. Отже, надлишок триацилгліцеролів ропорційно апоВ може, у свою чергу, призвести до ектопічного відкладення триацилгліцеролів та стеатозу печінки. Хоча ця форма СХП відрізняється від більш типової СХП, що виникає через резистентність до інсуліну та особливостей метаболічного синдрому, невідомо, чи має СХП, що виникає у поєднанні з гіпобеталіпопротеїнемією, більш доброякісний перебіг. Більш того, варіанти в трансмембранний білок 6 супресорного сімейства (TM6SF2) також призводять до зниження секреції ЛПДНЩ у печінці, але пов'язані з підвищеним ризиком СХП. Лікування гіполіпідемічними препаратами міпомерсеном (антисмислова молекула, яка блокує мРНК апоВ) та ломітапідом (інгібітор МТР) відтворює дефекти синтезу ЛПДНЩ та розвиток СХП, аналогічне гіпобеталіпопротеїнемії [65]. Варіанти втрати функції в гені пропротеїнконвертази субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9) також викликають гіпобеталіпопротеїнемію, але за допомогою іншого механізму, зумовленого підвищеною активністю ЛПНЩ та підвищеним печінковим кліренсом частинок ЛПНЩ із плазми. Ця форма гіпобеталіпопротеїнемії не пов'язана зі стеатозом печінки [66,67].

У багатьох дослідженнях стверджувалося, що СХП збільшує ризик інфаркту міокарда (ІМ). Недавній метааналіз проведений Alon et-al. (2022), повідомив про підвищений ризик ІМ порівняно з особами без СХП [68]. Нові дані свідчать про те, що важкість СХП може корелювати з підвищеним ризиком ІМ, оскільки вищі бали FIB-4 пов'язані з підвищеним ризиком ІМ [69]. Шкала FIB-4 була розроблена для оцінки ступеня фіброзу печінки та

включає лабораторні вимірювання АСТ, АЛТ та кількості тромбоцитів на додаток до віку [70]. Дані також підтверджують, що підвищені показники індексу жирової дистрофії печінки підвищують ризик ІМ у пацієнтів з СХП. Індекс жирової дистрофії печінки був створений для оцінки стеатозу печінки і включає вимірювання індексу маси тіла, обводу талії, ГГТ і триацилгліцеролів [71]. Ці дослідження підтверджують, що СХП пов'язана з підвищеною частотою інфаркту міокарда, і цей ризик, мабуть, корелює з важкістю захворювання.

СХП та деякі аритмії мають підтвердження асоціації, особливо зв'язок між СХП та МА(ФП). ФП є найбільш поширеною серцевою аритмією у світі і, за оцінками, вражає приблизно 0,51% людей у всьому світі [72]. ФП залишається найбільш вивченою аритмією, пов'язаною з СХП, але метааналіз Gong H.et-al. Також продемонстрували підвищений ризик подовжених інтервалів QT [73]. Цей метааналіз був єдиним, який включав аритмії, відмінні від МА (миготлива аритмія) СХП, мабуть, є важливим чинником ризику розвитку аритмій, але необхідні додаткові дослідження вивчення ризику аритмій, відмінних від МА.

РОЗДІЛ 2.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1.Клінічна характеристика хворих

Проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих терапевтичного відділення Комунального міського підприємства “Центральна міська клінічна лікарня” Чернівецької міської ради за період з вересня по листопад 2024 року. Серед них 107 медичних карт пацієнтів з діагнозом МАСХП. Ретроспективне дослідження результатів лабораторно-інструментальних методів досліджень цих пацієнтів та результатів відповідних обстежень 20 практично здорових осіб, які склали групу контролю стали основою магістерської кваліфікаційної

роботи. Вік хворих коливався від 25 до 79 років. Середній вік складав $52,4 \pm 2,6$ років. Серед обстежених хворих переважали чоловіки – 27, (85,2%), жінок було 3(14.8%)

Критерієм включення пацієнтів до дослідження був верифікований діагноз захворювання на МАСХП.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: вірусні та автоімунні ХДЗП; декомпенсована серцево-судинна патологія (перенесений інфаркт міокарда, миготлива аритмія, ревматичні або вроджені вади серця, серцева недостатність ІІБ-ІІІ стадій); системні захворювання (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія); супутні захворювання в активній фазі чи стадії декомпенсації; вагітність та грудне вигодовування.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Визначення біохімічних параметрів крові, показників ліпідного профілю

Показники біохімічного дослідження крові включали: загальний білірубін та його фракції, холестерин, тригліцериди, сечова кислота, загальний білок та альбумін, сечовина та креатинін, активність ферментів крові (аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ)).

2.2.2. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та ехокардіографічне дослідження.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили за допомогою апарату “Logiq” (GE Healthcare, США), з визначенням структурних параметрів печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, нирок, розмірів судин (v. portae, v. hepatica, v. lienalis); визначенням наявності вільної рідини в черевній порожнині, з урахуванням стандартного протоколу ультразвукового дослідження печінки.

Ехокардіографічне дослідження виконане із визначенням морфометричних параметрів за методикою Asmi M.N., Walsh M.J. Проводився розрахунок показників кардіогемодинаміки: діаметр аорти, лівого передсердя, кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР), кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР), товщина міжшлуночкової перетинки в систолу (ТМШПс), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд), товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд) та товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу (ТЗСЛШс), діаметр правого шлуночка. Для кожного хворого розраховували значення фракції викиду (ФВ). За формулами вираховували функціональні показники: кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО).

$$\text{КДО} = 7,0 * \text{КДР}^3(2,4 + \text{КДР}) \text{ (мл)}$$

$$\text{КСО} = 7,0 * \text{КСР}^3(2,4 + \text{КСР}) \text{ (мл)}$$

2.3. Методи статистичної обробки матеріалу

З метою уніфікації вводу, зберігання та обчислення отриманих первинних даних обстежених хворих на ХГ, а також осіб групи контролю була розроблена база даних на основі програмної оболонки Microsoft Excel-2010 (©Microsoft Corp., 1992-2025). Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди та медіани, аналізом гістограм розподілу даних, за допомогою тестів Вілкоксона-Шапіро та Левене.

Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерії Манна-Уїтні.

Достовірною вважали ймовірність помилки менше 5% ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3.

ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ, ЛІПІДНОГО, ПАРАМЕТРІВ УЛЬТРА-СОНОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА СТЕАТОТИЧНУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

3.1. Особливості ультрасонографічних параметрів печінки та серця у хворих на стетотична хвороба печінки

Проведено ретроспективний аналіз 107-и медичних карт стаціонарних хворих, які лікувались в терапевтичному відділенні Комунального міського підприємства “Центральна міська клінічна лікарня” Чернівецької міської ради період з вересня по листопад 2024 року.

Метою аналізу було виявити патології серцево-судинної системи у хворих на СХП, встановити її характерні прояви. Вік хворих коливався від 30

до 85 і в середньому. Патологічні зміни серцево-судинної системи спостерігали у більшості хворих, причому частіше такі зміни виявляли у чоловіків. У осіб чоловічої статі діагностовано те чи інше захворювання серцево-судинної системи, серед жінок ці захворювання зустрічались у траплялись рідше випадків.

Ішемічну хворобу серця діагностували у пацієнтів (75%), симптоматичну гіпертензію у пацієнтів (89%), гіпертонічну хворобу - у пацієнтів (90%), стенокардію напруження - у пацієнтів (87%), у одного хворого діагностовано вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом (таблиця 3.1.2.). Захворювання на ішемічну хворобу серця у хворих на СХП не мало гендерних відмінностей, у чоловіків та жінок виявлена дана патологія. Гіпертонічна хвороба серед хворих на СХП зустрічалась у осіб чоловічої та жіночої статі. Симптоматична гіпертензія серед таких хворих частіше спостерігалась у жінок, у чоловіків значно менше. Вища частота захворюваності на гіпертонічну хворобу серед осіб чоловічої статі у порівнянні із жінками відповідає загальноприйнятій тенденції, а більш частий розвиток симптоматичної гіпертензії у жінок хворих на СХП, враховуючи їх вік, ймовірно пов'язаний з тенденцією до підвищення артеріального тиску у жінок у постменопаузальному періоді.

У більшій частини хворих спостерігалась тахікардія, підвищення артеріального тиску реєстрували у більшій частини пацієнтів (85%), що вказує на ймовірний гіперкінетичний тип центральної гемодинаміки у цих хворих. Наявність уражень серцево-судинної системи у хворих на СХП погіршувало їх загальний стан та перебіг основного захворювання, що проявлялось у потребі більш тривалого періоду стаціонарного лікування. У хворих на СХП із ураженням серцево-судинної системи він становив + в той час як у хворих на СХП без патології серцево-судинної системи він був+ ліжко-дні ($p < 0,01$).

За даними ретроспективного аналізу практичні лікарі фіксують досить значну поширеність різних форм уражень серцево-судинної системи, як правило, маніфестних та надають відповідні корекції у лікувальні комплекси.

Супутні ураження серцево-судинної системи обтяжують перебіг СХП та вимагають більш тривалого та інтенсивного лікування вже на стаціонарному етапі. Маніфестний характер уражень серцево-судинної системи у хворих на СХП свідчить про недостатню увагу щодо їх ранньої діагностики та проведенні можливих превентивних заходів.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини здійснене у 100% обстежених пацієнтів та практично здорових осіб на основі стандартного протоколу ультразвукового дослідження органів черевної порожнини із визначенням морфометричних параметрів печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, нирок, розмірів судин (v. portae, v. cava inferior); наявності вільної рідини в черевній порожнині. У переважної більшості обстежених хворих на СХП зафіксовано збільшення розмірів печінки. У переважної більшості обстежених хворих на СХП зафіксовано збільшення розмірів печінки. Лише у 29-и пацієнтів (38,1%) розміри печінки були в межах нормальних показників. Середній розмір по правій середньоключичній лінії у хворих на СХП складав $156,04 \pm 2,12$ мм, що на 1,75% перевищував такий у осіб групи контролю ($p < 0,001$) (таблиця 3.2.1.).

Таблиця 3.3.1.

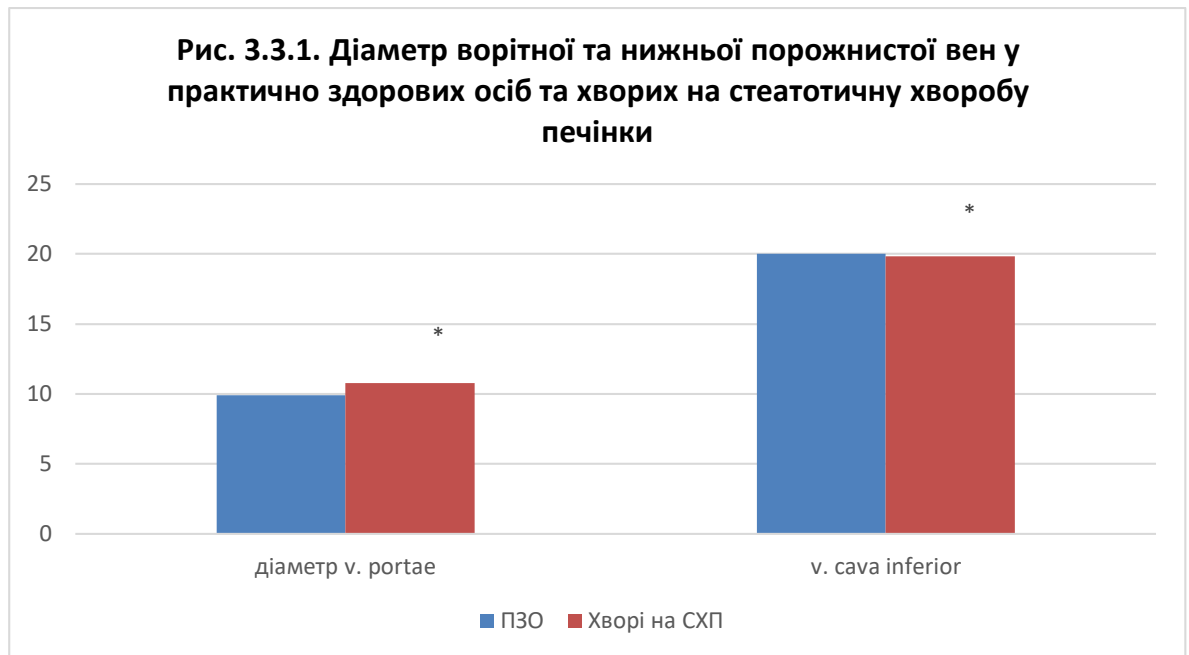
Основні УЗ-показники хворих на стеатотичну хворобу печінки людей та практично здорових осіб

Показники	Практично здорові особи (n=10)	Хворі на СХП (n=76)
Розміри правої долі печінки (мм)	$153,70 \pm 7,54$	$156,04 \pm 2,12^*$

Розміри лівої долі печінки (мм)	65,70±3,49	67,00±1,57**
Довжинник селезінки (мм)	109,00±5,27	105,77±1,66*
Поперечник селезінки (мм)	42,40±2,37	44,14±0,86*
Діаметр v. portae (мм)	9,90±0,50	10,76±0,14*
Діаметр v. cava inferior (мм)	20,0±0,63	19,84±0,32*

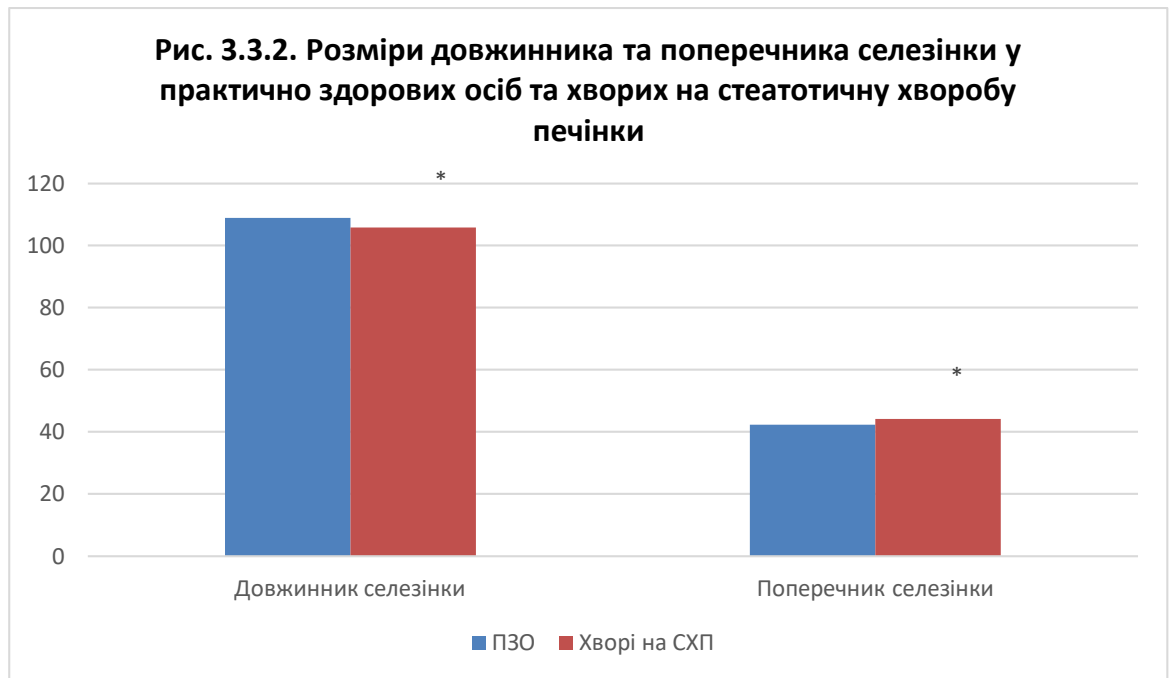
Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,001$); ** - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,008$);

В дослідній групі у 80 осіб (74,8%) під час УЗ-дослідження спостерігали підвищену ехогенність паренхіми печінки. У групі контролю ехогенність паренхіми печінки була нормальною у 100% обстежених. Реєстрували збільшення діаметру магістральних печінкових судин, зокрема, середній діаметр v. portae у хворих на СХП складав $10,76\pm0,14$ мм, що на 8,7% більший ніж у контрольній групі, діаметр v. cava inferior у таких хворих складав $19,84\pm0,32$ мм, що на 0,8% менше за відповідний показник у групі контролю (рис. 3.3.1.). Вільну рідину в черевній порожнині у різній кількості виявили у 2- хворих на СХП . Спленомегалію діагностували у 9 хворих на СХП (11,8%).



Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p < 0,001$)

Довжинник селезінки у обстежуваних хворих в середньому складав $105,77 \pm 1,66$ мм, що на 2,9% був меншим за відповідний показник у групі практично здорових осіб. Поперечник селезінки у хворих на СХП був збільшений на 4,1% у порівнянні із контрольними показниками і становив $44,14 \pm 0,86$ мм (рис. 3.3.2.). Таким чином, для обстежених хворих характерними були гепатомегалія, зміни паренхіми та судинної архітекτονіки, а також збільшення діаметру магістральних судин печінки (v. portae, v. cava inferior), що відповідає загальновизнаним УЗ-критеріям СХП.



Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p < 0,001$)

Резюме. Проведені дослідження вказують на класичні УЗ-зміни, властиві стеатотичної хвороби печінки та свідчать про адекватний підбір хворих.

3.2 Особливості структурних та функціональних змін серця у хворих на стеатотичну хворобу печінки

Донині одним із найбільш інформативних методів діагностики уражень серцево-судинної системи вважається ехокардіографічне дослідження. За допомогою даного методу є можливим отримати найбільш точну анатомічну та гемодинамічну інформацію про органи серцево-судинної системи, без використання інвазивних втручань. Ехокардіографія (ЕхоКГ) є широкоживаним методом обстеження серед пацієнтів кардіологічного профілю, проте хворі на хронічні дифузні захворювання печінки, у зв'язку із відсутністю прямих показань, направляються на ехокардіографію рідко.

З метою вивчення особливостей структурних та функціональних змін серця у хворих на СХП , нами проведено обстеження хворих на СХП (таблиця 3.3.3.)

Таблиця 3.2.2.

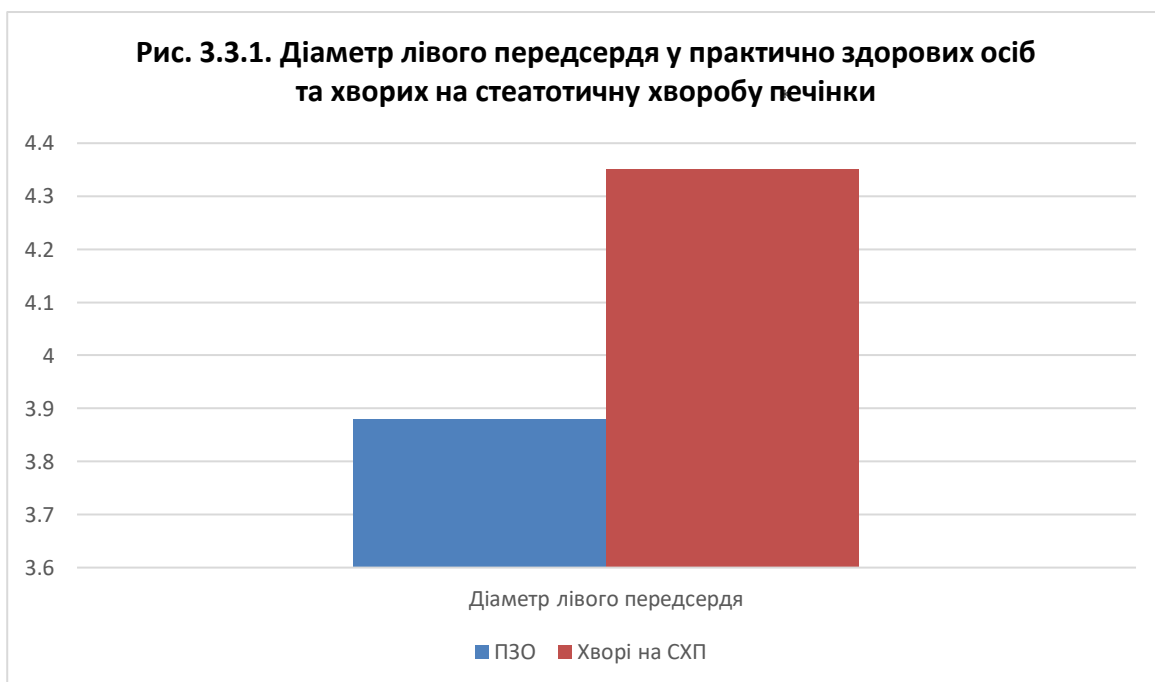
Показники ехокардіографічного обстеження практично здорових осіб та хворих на стеатотичну хворобу печінки

Показники	ПЗО (n=10)	Хворі на СХП (n=76)
Ліве передсердя (см)	3,88±0,11	4,35±0,07*
Кінцевий діастолічний розмір (см)	4,98±0,10	5,03±0,08

Кінцевий систолічний розмір (см)	3,37±0,09	3,58±0,09
Кінцевий діастолічний об'єм (мл)	117,44±5,82	127,04±4,03
Кінцевий систолічний об'єм (мл)	46,76±3,36	54,83±2,85
Фракція викиду (%)	63,44±1,07	57,92±0,90*
Товщина задньої стінки ЛШ в діастолу (см)	1,26±0,03	1,26±0,02
Товщина задньої стінки ЛШ в систолу (см)	1,23±0,03	1,41±0,04**
Товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (см)	1,21±0,04	1,27±0,02
Товщина міжшлуночкової перетинки в систолу (см)	1,24±0,04	1,36±0,03***
Правий шлуночок (см)	2,34±0,03	2,71±0,06**
Праве передсердя (см)	3,46±0,09	3,67±0,09
Маса міокарда лівого шлуночка (г)	256,75±12,72	242,24±11,36

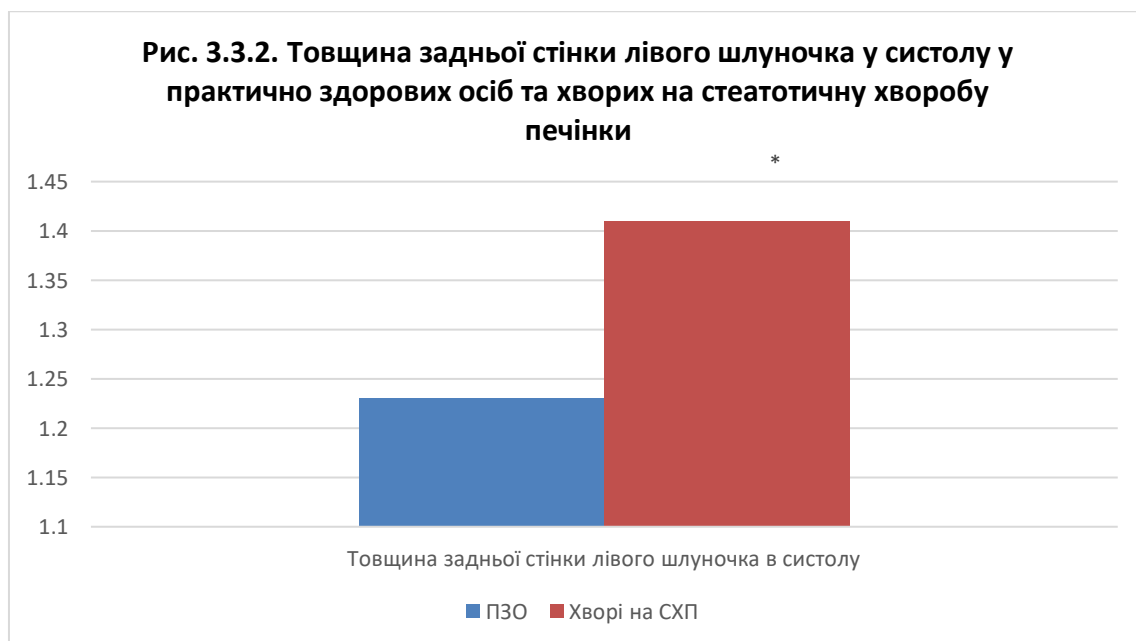
Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,01$); ** - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,02$); *** - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,03$).

Достовірного збільшення ($p<0,01$) у таких хворих зазнавало ліве передсердя, його розміри у хворих основної групи становили $4,35\pm0,07$ см, що було на 12.1% більшим у порівнянні із групою контролю (рис.3.3.1.).



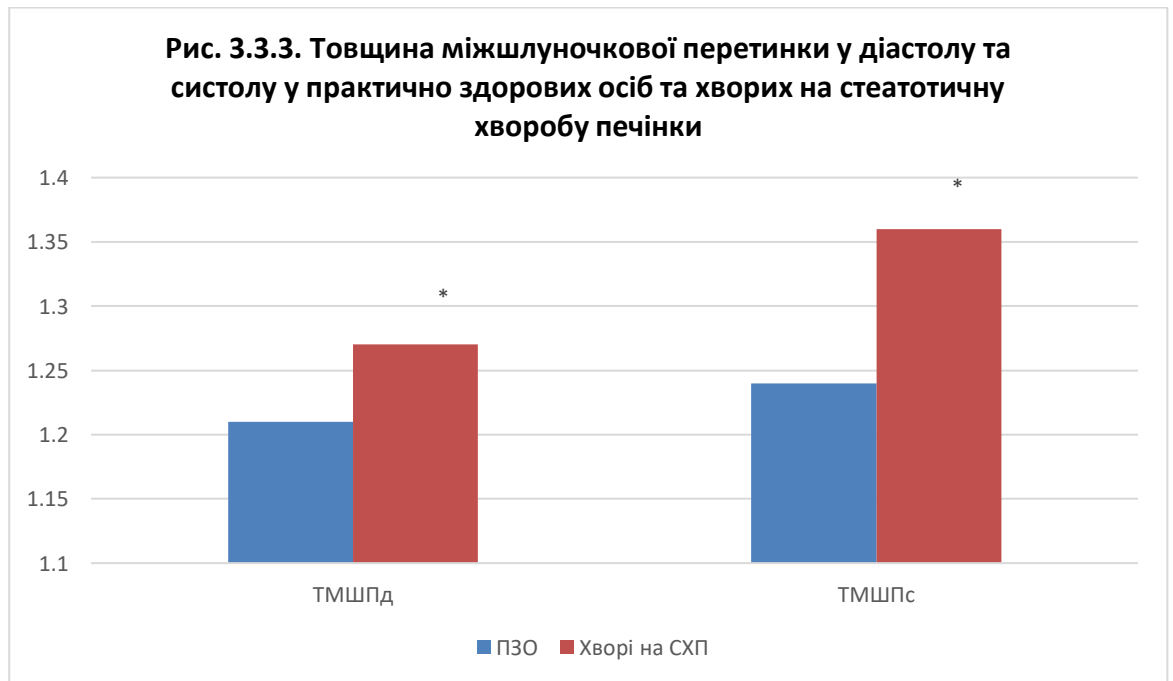
Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p < 0,01$)

У хворих на СХП у порівнянні із контрольними показниками на 14,6% була збільшена ТЗСЛШс ($p < 0,02$) рисунок (3.2.1)



Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p < 0,01$)

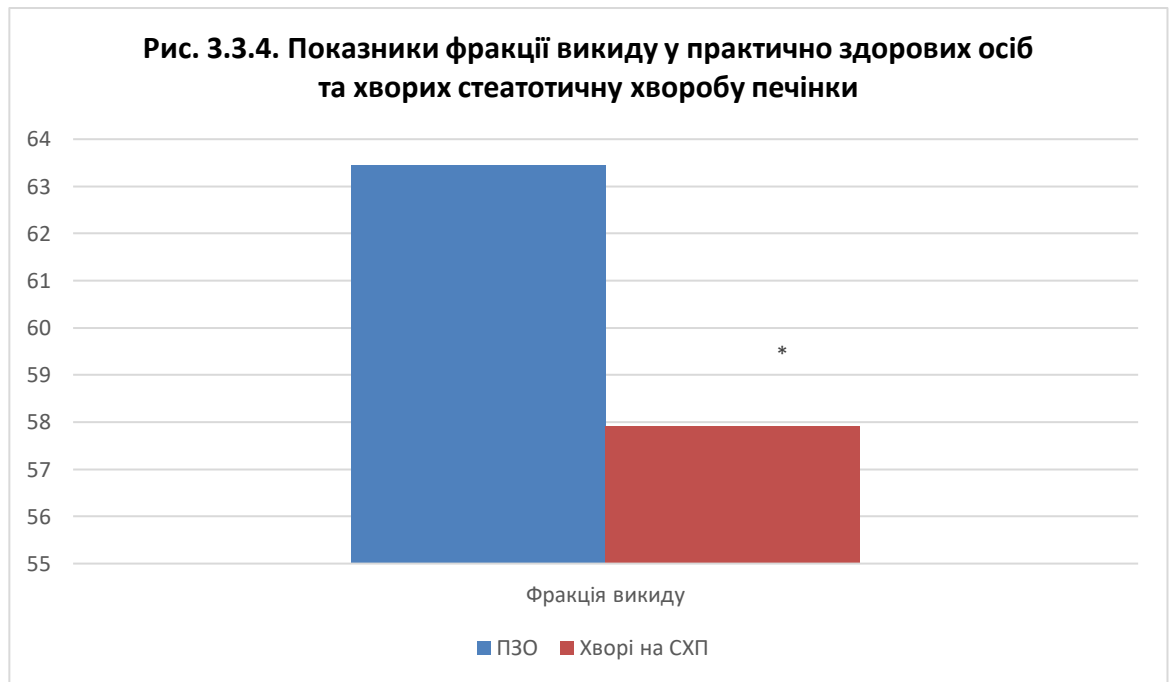
Достовірної різниці розмірів ТЗСЛШД у осіб дослідної та контрольної груп не виявлено. ТМШПд у групі хворих на СХП була збільшеною у порівнянні із фізіологічною нормою, та на 4,9% перевищувала контрольні показники ($1,27 \pm 0,02$ см). У основній групі також спостерігалось збільшення ТМШПс на 9,7% порівняно з контролем ($1,36 \pm 0,03$ см, $p < 0,03$) (рис. 3.2.3.).



Примітка: ПЗО – практично здорові особи; *** - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p < 0,03$)

Була відзначена тенденція до збільшення розмірів правого шлуночка у хворих на СХП у порівнянні із здоровими людьми ($p < 0,02$). У нашому дослідженні не виявлено достовірної різниці параметрів КСР та КДР, в обох групах вони відповідали фізіологічній нормі. Також не виявлено достовірної різниці у показниках КСО та КДО.

Достовірним ($p < 0,01$) у хворих на СХП було зниження ФВ ($57,92 \pm 0,90\%$), у порівнянні із здоровими людьми ($63,44 \pm 1,07\%$) вона була менше на 8,7% (рис. 3.2.4.).



Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p < 0,01$)

Резюме. Внаслідок проведеного ехокардіографічного дослідження нами виявлено достовірне збільшення розмірів лівого передсердя, ТЗСЛШс, ТМШПд та ТМШПс у хворих на СХП, зниження ФВ у таких хворих.

3.3 Особливості біохімічних показників, ліпідного профілів крові у хворих на стеатотичну хворобу печінки

Біохімічний аналіз крові є найпоширенішим методом діагностики, який дозволяє запідозрити та виявити патологічні процеси в організмі людини. У хворих на стеатотичну хворобу печінки важливим є оцінка показників білірубіну, холестерину, трансаміназ та глюкози. Також важливим є визначення рівнів креатиніну та сечовини, які відображають не тільки функціональний стан нирок, а й можуть свідчити про декомпенсацію захворювання й значне погіршення перебігу захворювань печінки.

З метою вивчення особливостей біохімічних показників крові у хворих на СХП, нами проведено обстеження 88 хворих на СХП. У хворих на СХП спостерігали тенденцію ($p < 0,05$) до зростання рівнів загального холестерину,

прямого та непрямого білірубіну, АлАТ, АсАТ, креатиніну та глюкози (таб. 3.4.1.).

Таблиця 3.3.1.

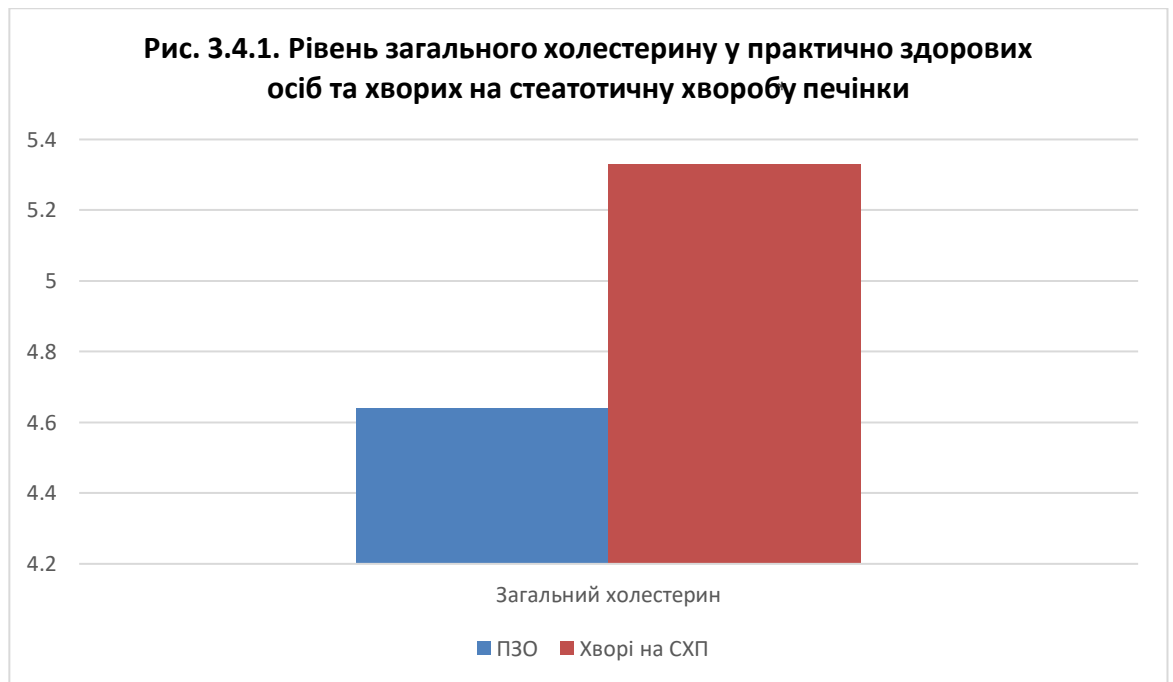
Показники біохімічного аналізу крові практично здорових осіб та хворих на стеатотичну хворобу печінки

Показники	ПЗО (n=19)	Хворі на СХП(n=88)
Загальний холестерин (ммоль/л)	4,64±0,30	5,33±0,15*
Загальний білірубін (мкмоль/л)	13,09±3,50	12,30±1,36
Прямий білірубін (мкмоль/л)	3,46±0,77	6,35±1,50
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	7,43±3,20	10,26±2,36
АлАТ (Од/л)	18,71±3,19	37,25±3,97**
АсАТ (Од/л)	19,33±2,27	31,49±2,65***
Креатинін (мкмоль/л)	85,90±7,28	97,49±6,49
Сечовина (ммоль/л)	8,02±2,31	7,78±0,56
Глюкоза (ммоль/л)	6,04±0,31	7,02±0,35

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,04$); ** - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,03$); *** - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,046$)

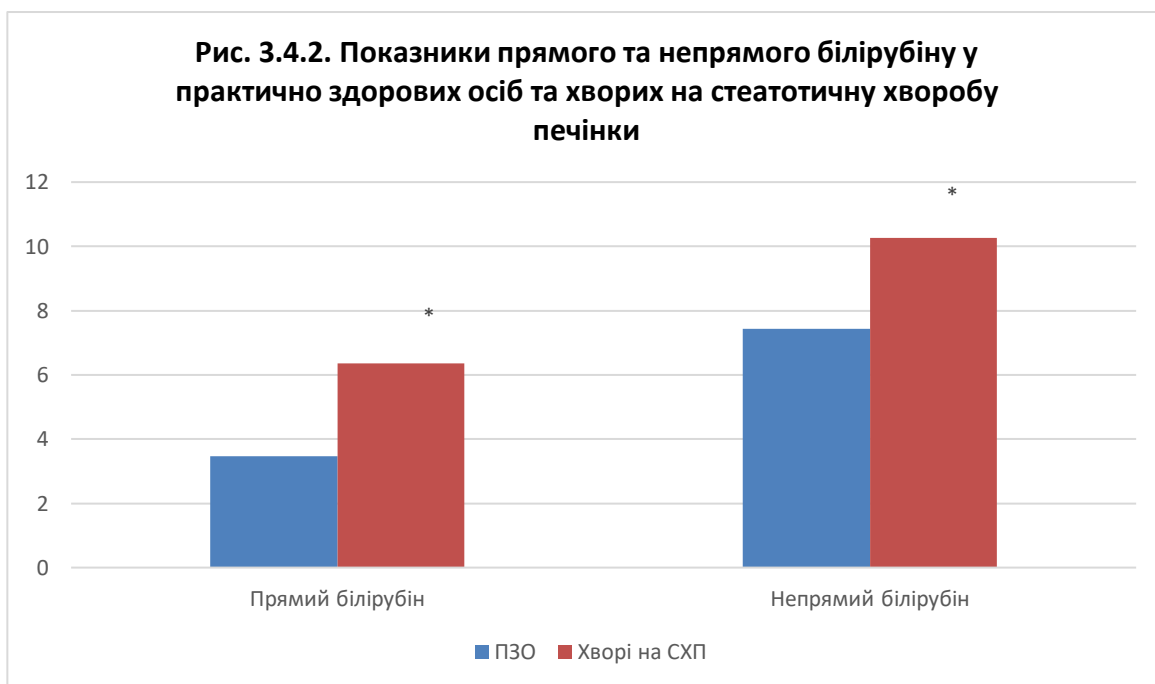
В середньому рівень загального холестерину був вищим на 14,9% в групі хворих на СХП в порівнянні з контрольною групою (5,33±0,15 ммоль/л) (рис. 3.4.1.). У половини хворих рівень загального холестерину був вищим за норму. При декомпенсації, на пізніх стадіях спостерігається гіпохолестеринемія, що є

непрямим маркером гепатоцелюлярної недостатності та пов'язана з високим ризиком ускладнень.



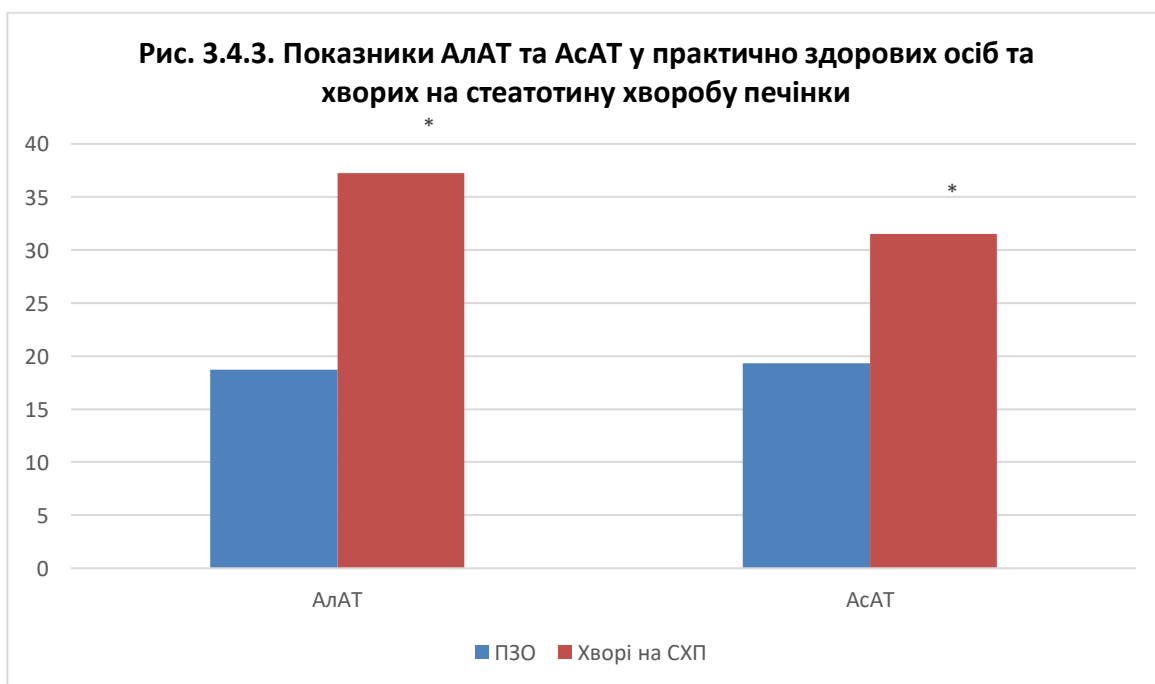
Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p < 0,04$)

Достовірної різниці показників загального білірубіну в осіб дослідної та контрольної груп не виявлено. Прямий білірубін у групі хворих на СХП був підвищеним у порівнянні із нормою, та на 45,5% перевищував контрольні показники ($6,35 \pm 1,50$ мкмоль/л). У основній групі також спостерігалось збільшення непрямого білірубіну на 27,5% порівняно з контролем ($10,26 \pm 2,36$ мкмоль/л), але в допустимих межах норми (рис. 3.3.2.).



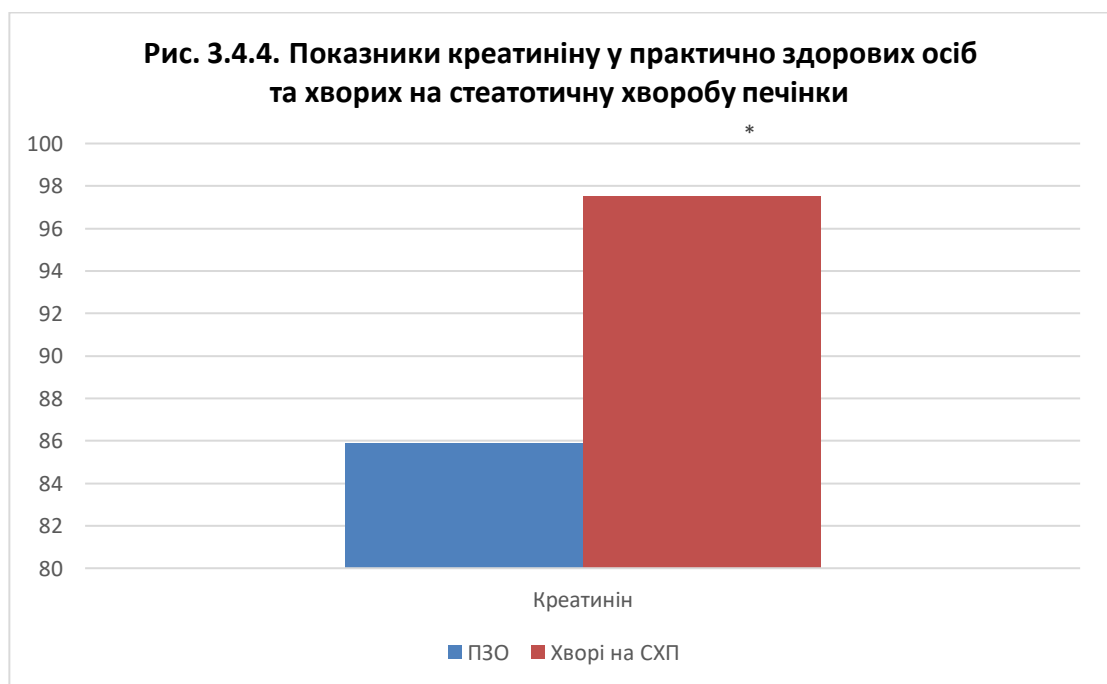
Примітка: ПЗО – практично здорові особи

У хворих на СХП у порівнянні із контрольними показниками на 14,6% був підвищений рівень АЛАТ ($37,25 \pm 3,97$ Од/л) та рівень АсАТ ($31,49 \pm 2,65$ Од/л) (рис. 3.3.3.). В 22,5% хворих ці показники значно перевищували нормальні значення, що може свідчити про важкий перебіг захворювання.

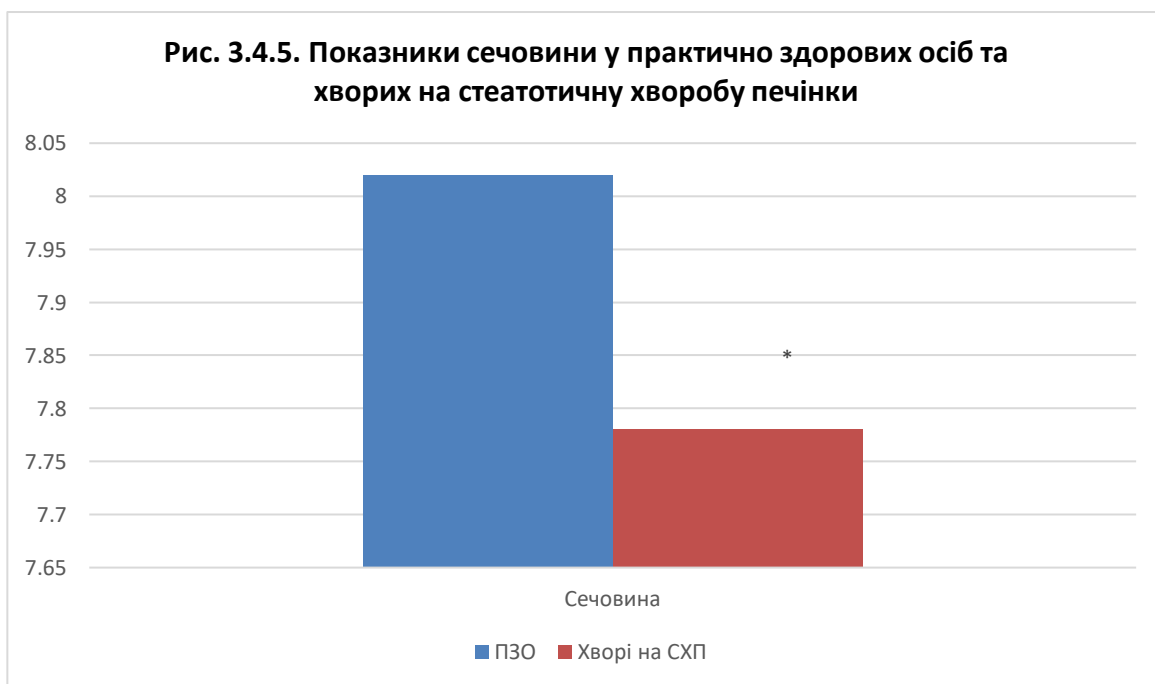


Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,03$); ** - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,046$)

В групі хворих на СХП середній рівень креатиніну на 12,1% перевищував контрольну групу ($97,49\pm6,49$ мкмоль/л) (рис. 3.3.4.). Середній рівень сечовини основної групи був на 3% менший ($7,78\pm0,56$ ммоль/л), але у 18,75% пацієнтів значно перевищував нормальний показник (рис. 3.3.5.). Ці самі пацієнти мали значно підвищені рівні креатиніну. Ці дані можуть свідчити про розвиток гепаторенального синдрому, що виникає внаслідок печінкової недостатності та є несприятливим прогностичним фактором перебігу захворювання.



Примітка: ПЗО – практично здорові особи



Примітка: ПЗО – практично здорові особи

У хворих на СХП на 13,9% був підвищений рівень глюкози ($7,02 \pm 0,35$ ммоль/л) (рис. 3.4.6.). У 22,2% пацієнтів показник становив більше 6,9 ммоль/л, що може свідчити про наявну інсулінорезистентність; у 28,3% показник коливався в межах 5,6-6,9 ммоль/л – поступовий розвиток інсулінорезистентності внаслідок стеатотичної хвороби печінки.



Примітка: ПЗО – практично здорові особи

Резюме. Внаслідок проведеного біохімічного аналізу крові нами виявлено достовірне підвищення рівнів загального холестерину, прямого та непрямого білірубину, трансаміназ (АлАТ, АсАТ), креатиніну та глюкози у хворих на СХП. Виявлені ознаки характеризують перебіг стеатозу печінки. Їх відхилення від референтних значень мають не лише діагностичне, але й прогностичне значення, дозволяючи оцінити ступінь важкості стеатозу та ризик розвитку ускладнень.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На підставі епідеміологічних даних СХП пов'язана зі збільшенням кількості фатальних та нефатальних серцево-судинних подій, включаючи ІХС. Пацієнти зі стеатозом і підвищеним рівнем (ГГТ) або фіброзом, що збільшується, при біопсії печінки мали ще вищі показники серцево-судинних подій. Пацієнти з СХП мають вищі ризик бляшок коронарних артерій високого ризику, ніж люди без СХП з аналогічними факторами ризику під час аналізу за допомогою КТ-ангіографії [74]. Раннє виявлення СХП після ІХС, виявленої за допомогою сканування кальцію в коронарних артеріях, досі не показало кореляції. Дослідження асоціацій по всьому геному (GWAS) почали підтверджувати причинно-наслідковий зв'язок між СХП та ІХС та досягли успіхів у з'ясуванні зв'язку між СХП та ІХС. Використовуючи UK Biobank, дослідники виявили 94 незалежні локуси GWAS, які передбачають причинно-наслідковий зв'язок між СХП та ІХС [75]. Дослідження в області GWAS продовжують з'являтися для подальшого розуміння СХП та ІХС.

Незважаючи на те, що СХП є патологією печінки, найбільш поширеною причиною смерті серед пацієнтів з СХП є серцево-судинні захворювання, в основному ішемічна хвороба серця [76]. Показано, що поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС), включаючи коронарний атеросклероз та встановлену ішемічну хворобу серця, становить близько 47% у пацієнтів із СХП. Метааналіз 2021 року, проведений Sunbul, M. et-al, продемонстрував об'єднану поширеність ІХС серед 67 070 пацієнтів з СХП. Помірний і важкий стеатоз мав більшу поширеність ІХС порівняно з легким стеатозом [77].

Багато факторів сприяють асоціації між ІХС і СХП, серед них дисліпідемія, системне запалення, резистентність до інсуліну,

ендотеліальну дисфункцію, окислювальний стрес і порушення в мікробіоті кишечника [76]. СХП також пов'язана зі збільшенням товщини артерій, товщини епікардіального жиру та наявністю кальцифікованих та некальцифікованих коронарних бляшок, всі з яких сприяють ІХС [77 20]. Як згадувалося, ймовірно, існує кореляція між ступенем СХП і поширеністю ІХС. Одне дослідження показало, що зі збільшенням тяжкості СХП відсоток пацієнтів без ІХС зменшується [78]. Численні дослідження показали, що важча форма СХП пов'язана з множинним ураженням коронарних артерій та важчими показниками ІХС [79].

Метааналіз 2020 року, що включає близько 21 мільйона пацієнтів, визначив СХП як незалежний фактор ризику гострого коронарного синдрому (ГКС) в азійських популяціях, але цей зв'язок суперечить американським та європейським дослідженням. Крім того, Ismaiel, A. et al охарактеризували СХП як незалежний предиктор смертності від усіх причин та серцево-судинних захворювань, а також основних несприятливих серцевих подій у лікарні у пацієнтів з гострим коронарним синдромом [80]. Вплив статі на СХП та серцево-судинні захворювання вивчено погано. Жіноча стать була пов'язана із захистом від ішемічних серцевих подій; однак пацієнти жіночої статі з СХП втрачають цю перевагу і мають підвищену серцево-судинну захворюваність та смертність у порівнянні з чоловіками [81]. Метааналіз 2020 року, проведений Khalid Y.S. et-al продемонстрували, що в популяції зі 108 711 пацієнтів з СХП, з яких 44% були жінками із середнім віком 50 років, жіноча стать була пов'язана з підвищеною смертністю. Мета-регресія показала, що жінки зазнавали вищої смертності з віком, починаючи з 42 років [7].

За оцінками, артеріальна гіпертонія вражає більше 31% дорослих у всьому світі і є найбільш поширеним фактором ризику серцево-судинних захворювань [82]. Останні дані свідчать про значний зв'язок між СХП та артеріальною гіпертонією. Популяційне дослідження оцінило поширеність СХП майже 50% серед пацієнтів із гіпертонією [83]. Як у цій групі пацієнтів,

так і у більшому дослідженні популяції артеріальна гіпертонія була значно більш поширена серед пацієнтів з СХП, ніж у пацієнтів без СХП. Додаткові дослідження продемонстрували аналогічний зв'язок між СХП та підвищеним артеріальним тиском серед нормотензивних осіб з підвищеним артеріальним тиском та осіб з передгіпертонією [84]. Хоча зв'язок між СХП та артеріальною гіпертензією добре підтверджується клінічними даними, точний причинно-наслідковий зв'язок між ними залишається невідомим.

У рекомендаціях Американської кардіологічної асоціації щодо високого кров'яного тиску 2017 року СХП не зазначено як причину артеріальної гіпертонії. Однак нові дані свідчать про те, що вже існуюча СХП може сприяти розвитку артеріальної гіпертонії [26,85]. У великому проспективному аналізі більше 22 000 чоловіків без артеріальної гіпертонії з різним ступенем вихідної СХП, діагностованої за допомогою УЗД, у пацієнтів з СХП була вищою ймовірність розвитку артеріальної гіпертонії після 5 років спостереження, ніж у пацієнтів без СХП [86]. Цей зв'язок був більш значущим у пацієнтів з помірною та важкою СХП порівняно з легкою СХП, що дозволяє припустити, що розвиток гіпертонії може бути сильніше пов'язаний з важкою СХП. Великий ретроспективний когортний аналіз показав подібні результати після 5 років спостереження, демонструючи, що СХП була асоційована розвитком інцидентної артеріальної гіпертонії [87]. жирової дистрофії печінки при подальшому спостереженні не була пов'язана зі збільшенням частоти гіпертонії, що додатково підтверджує, що СХП, ймовірно, є незалежним фактором ризику гіпертонії. Крім того, було виявлено, що СХП незалежно збільшує ризик розвитку підвищеного систолічного артеріального тиску у нормотензивних осіб [83].

Навпаки, численні дослідження показали, що гіпертонія може сприяти розвитку СХП. Велике проспективне когортне дослідження показало, що артеріальна гіпертонія є незалежним предиктором виникнення СХП [88]. Інше невелике проспективне когортне дослідження показало, що артеріальна гіпертонія є незалежним фактором ризику прогресування

фіброзу печінки [89]. У ретроспективному дослідженні пацієнтів з СХП, діагностованою за допомогою транз'єнтної еластографії, поширеність СХП поступово збільшувалася серед вищих рівнів артеріального тиску, що передбачає кореляцію між підвищенням артеріального тиску та ризиком розвитку СХП [90]. Додаткові дані свідчать, що СХП та артеріальна гіпертонія можуть бути незалежними факторами ризику один для одного. СХП була визначена як фактор ризику розвитку артеріальної гіпертонії тоді як артеріальна гіпертонія була охарактеризована у аналізі як фактор ризику для інцидентної СХП. Це пов'язано з циклічним прогресом захворювання, таким чином, що підвищення рівню артеріального тиску сприяє пошкодженню печінки і навпаки.

Когортне дослідження 181 пацієнта показало, що поширеність СХП при серцевій недостатності (СН) із збереженою фракцією викиду (HFrEF) може досягати 50% [91]. Інше когортне дослідження 102 пацієнтів показало, що поширеність СХП при серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду (HFGrEF) становила 36,3% [92]. Корейське когортне дослідження 3300 пацієнтів проведене Chung et-al. показали, що поширеність діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) збільшувалася зі ступенем фіброзу СХП. Дослідники висунули гіпотезу, що зв'язок між СХП та структурними змінами серця в першу чергу обумовлений системним запаленням та іншими процесами, включаючи резистентність до інсуліну, окислювальні стреси, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та мікробіоту кишечника [40]. Про цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП-а), ядерний фактор κB (NF- κB) та інтерлейкін-6, можуть спричиняти запальні реакції в міокарді та ремоделювання шлуночків [93]. Численні дослідження підтвердили ці рентгенологічні результати серцевої дисфункції, включаючи збільшення міокардіального, перикардіального та епікардіального жиру за допомогою магнітно-резонансної томографії та зниження ранніх діастолічних та систолічних швидкостей у пацієнтів з СХП [94]. В аналізі пацієнтів з багатоцентрового

дослідження ризику розвитку коронарної артерії у молодих дорослих (CARDIA) Van Wagner et-al виявили, що у пацієнтів з СХП була нижча швидкість ранньої діастолічної релаксації і найгірший абсолютну швидкість клубочкової фільтрації, що свідчить про ранню субклінічну систолічну дисфункцію ЛЖ [95]. Попередні дослідження підтверджують зв'язок між тяжкістю СХП та тяжкістю діастолічної дисфункції ЛШ. Chung, G.E. et-al продемонстрували значне поступове збільшення ризику діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з СХП, які не страждають на ожиріння, у порівнянні з пацієнтами без СХП [96].

Проведене дослідження дозволило комплексно оцінити функціональних змін у пацієнтів із СХП, що охоплювали як ультразвукові, так і ехокардіографічні та лабораторні показники.

Ультразвукові зміни: У хворих на СХП виявлено характерні ознаки гепатомегалії та спленомегалії. Зокрема розміри печінки середня довжина селезінки становила $105,77 \pm 1,66$ мм, що на 2,9% ($p < 0,001$) менше, ніж у контрольній групі. При цьому поперечник селезінки був збільшений на 4,1% ($p < 0,001$), що свідчить про порушення венозного відтоку та можливу портальну гіпертензію.

Ехокардіографічні дані: Результати ехокардіографічного дослідження вказують на системний вплив СХП на серцево-судинну систему. Достовірно збільшеним було ліве передсердя на 12,1% ($p < 0,01$), що може свідчити про розвиток діастолічної дисфункції або перевантаження об'ємом. Відзначено також збільшення товщини міжшлуночкової перетинки у діастолу на 4,9% ($p < 0,02$) та систолу на 9,7% ($p < 0,03$). Розміри правого шлуночка мали тенденцію до збільшення, що може бути наслідком легеневої гіпертензії вторинного характеру.

Не виявлено достовірної різниці у показниках кінцево-діастолічного (КДР) і кінцево-систолічного (КСР) розмірів, а також кінцево-діастолічного (КДО) та кінцево-систолічного об'ємів (КСО), однак зареєстроване достовірне

зниження фракції викиду (ФВ) на 8,7% ($p < 0,0100$), що є ознакою систолічної дисфункції та має важливе прогностичне значення. Лабораторні показники: У пацієнтів з СХП спостерігались порушення функціонального стану печінки та нирок, а також метаболічні зміни: Прямий білірубін був підвищений на 45,5 ($p < 0,04$), непрямий — на 27,% ($p < 0,04$) хоча залишався в межах норми, що може вказувати на порушення процесів кон'югації та екскреції білірубину. Активність АлАТ була підвищена на 14,6% ($p < 0,03$), У 22,5% пацієнтів рівень трансаміназ значно перевищував норму, що свідчить про активний некроз гепатоцитів. Креатинін був підвищений на 12,1% ($p < 0,046$), у 18,75% пацієнтів виявлено його значне перевищення разом із сечовиною, що може вказувати на розвиток гепаторенального синдрому — тяжке ускладнення, яке суттєво погіршує прогноз. Підвищення глікемії на 13,9% ($p < 0,03$) (у 22,2% – понад 6,9 ммоль/л, у 28,3% – у межах 5,6–6,9 ммоль/л) свідчить про наявність або розвиток інсулінорезистентності, що є ключовим патогенетичним фактором СХП. Підвищення загального холестерину є типовим проявом метаболічного синдрому, що часто супроводжує СХП. Таким чином, на основі проведеного клініко-інструментального та лабораторного дослідження встановлено, що СХП є мультисистемним захворюванням із комплексними змінами, які охоплюють печінку, серце, нирки та обмін речовин. Виявлені відхилення від референтних значень мають не лише діагностичне, але й значне прогностичне значення, дозволяючи оцінити тяжкість захворювання, ризик розвитку ускладнень (цироз, гепаторенальний синдром, серцева недостатність, цукровий діабет) та визначити тактику подальшого ведення пацієнтів. Отримані дані підтверджують доцільність впровадження мультидисциплінарного підходу до лікування пацієнтів із СХП, з обов'язковим залученням гепатолога, кардіолога, нефролога та ендокринолога.

ВИСНОВКИ

У магістерській кваліфікаційній роботі вирішене актуальне завдання внутрішньої медицини, суть якого полягає у покращенні діагностики уражень серцево-судинної системи у хворих на стеатотичну хворобу печінки. Результати проведеного дослідження підтверджують системний характер ураження організму при стеатотичній жировій хворобі печінки, що виходить далеко за межі ізольованої патології печінки. супроводжується значними структурними та функціональними змінами як у гепатобіліарній, так і в серцево-судинній, сечовидільній та ендокринній системах, що підтверджує її поліорганный вплив та визначає необхідність міждисциплінарного підходу до діагностики та лікування.

У пацієнтів із СХП виявлено характерні ультразвукові ознаки стеатотичної трансформації печінки, включаючи гепатомегалію, зміну ехогенності паренхіми, порушення судинної архітекτονіки. Виявлені зміни відповідають загальноприйнятим УЗ-критеріям СХП, що свідчить про адекватність вибору обстежуваної когорти пацієнтів та валідність отриманих даних.

Ехокардіографічне дослідження виявило достовірне збільшення розмірів лівого передсердя та міжшлуночкової перетинки, що може вказувати на розвиток діастолічної дисфункції та ремоделювання міокарда. Зменшення фракції викиду на 8,7% у порівнянні з контрольною групою підтверджує наявність систолічної дисфункції. Зазначені зміни відображають ранні прояви кардіометаболічного синдрому, притаманного для стеатотичної хвороби печінки та свідчать про взаємозв'язок між ураженням печінки і серцево-судинною системою.

Біохімічні зміни підтверджують активний цитолітичний процес у печінковій паренхімі: підвищення рівня трансаміназ (АлАТ, АсАТ), а також прямого та непрямого білірубіну, вказує на цитоліз гепатоцитів та порушення екскреторної функції печінки. Підвищений рівень глюкози (на 13,9) у пацієнтів із СХП, зокрема перевищення порогу 6,9 ммоль/л у 22,2%

випадків, свідчить про поширеність інсулінорезистентності, яка є ключовим патогенетичним фактором формування СХП. Виявлене підвищення загального холестерину вказує на наявність дисліпідемії у пацієнтів із СХП, що є одним із провідних механізмів прогресування захворювання та потребує фармакологічної корекції (стати́ни, фі́брати) в контексті профілактики серцево-судинних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Nassir F, Rector RS, Hammoud GM, & Ibdah JA, Pathogenesis and

Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterology & hepatology*, (2015)11(3), 167–175.

2. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh, B.K.; Hurt, R.T. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr. Clin. Pract.* 2020, 35, 72–84.

3. Josloff K, Beiriger J, Khan A, Gawel RJ, Kirby RS, Kendrick AD, et al. Comprehensive review of cardiovascular disease risk in nonalcoholic fatty liver disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(12):419.

4. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014;6:274–283.

5. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2014;59:1406–1414.

6. Sarkar MA, Suzuki A, Abdelmalek MF, Yates KP, Wilson LA, Bass NM, et al. Testosterone is associated with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in premenopausal women with NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:1267–1274.e1.

7. Khalid YS, Dasu NR, Suga H, Dasu KN, Reja D, Shah A, et al. Increased cardiovascular events and mortality in females with NAFLD: A meta-analysis. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10:258–271.

8. Zhang X, Wu M, Liu Z, Yuan H, Wu X, Shi T, et al. Increasing prevalence of NAFLD/NASH among children, adolescents and young adults from 1990 to 2017: A population-based observational study. *BMJ Open.* 2021;11:e042843.

9. Mantovani A, Csermely A, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Comparative effects of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease on risk of incident cardiovascular events: A meta-analysis of about 13 million individuals. *Gut.* 2022.

10. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic steatohepatitis: A review. *JAMA.* 2020;323:1175–

11. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67:123–133.
12. Fartoux L, Chazouillères O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):82–87. doi:10.1002/hep.20519.
13. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(6):e168–e185.
14. Sunny NE, Parks EJ, Browning JD, Burgess SC. Excessive hepatic mitochondrial TC cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*. 2011;14(6):804–810. doi:10.1016/j.cmet.2011.11.004.
15. Fabbrini E, Tamboli RA, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, et al. Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. *Gastroenterology*. 2010;139(2):448–455. doi:10.1053/j.gastro.2010.04.056.
16. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917–923. doi:10.1053/jhep.2003.50161.
17. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010;52(2):774–788. doi:10.1002/hep.23719.
18. Hooper AJ, Adams LA, Burnett JR. Genetic determinants of hepatic steatosis in man. *J Lipid Res*. 2011;52(4):593–617. doi:10.1194/jlr.R008896.
19. Doege H, Baillie RA, Ortegon AM, Souza SC, Wangensteen R, Suwanabol PA, et al. Targeted deletion of FATP5 reveals multiple functions in liver metabolism: Alterations in hepatic lipid homeostasis. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1245–1258. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.006.

20. Koonen DP, Jacobs RL, Febbraio M, Young ME, Soltys CL, Ong H, et al. Increased hepatic CD6 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. *Diabetes*. 2007;56(12):2863–2871. doi:10.2337/db07-0907.
21. Ameer F, Scandiuzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism*. 2014;63(7):895–902. doi:10.1016/j.metabol.2014.04.003.
22. Hudgins LC, Seidman CE, Diakun J, Hirsch J. Human fatty acid synthesis is reduced after the substitution of dietary starch for sugar. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(4):631–9. doi:10.1093/ajcn/67.4.631.
23. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343–51. doi:10.1172/JCI23621.
24. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(3):161–8. doi:10.1097/MOL.0000000000000072.
25. Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008;134(2):424–31. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.038.
26. Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2136–42. doi:10.3748/wjg.v20.i9.2136.
27. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med*. 1999;340(22):1723–31. doi:10.1056/NEJM199906033402204.
28. Ibdah JA, Perlegas P, Zhao Y, et al. Mice heterozygous for a defect in mitochondrial trifunctional protein develop hepatic steatosis and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2005;128(5):1381–90. doi:10.1053/j.gastro.2005.02.001.
29. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC,

McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413–9. doi:10.1016/s0016-5085(99)70506-8.

30. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113–121. doi:10.1053/j.gastro.2005.04.014.

31. Lizardi-Cervera J, Aguilar-Zapata D. Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Ann Hepatol*. 2009;8(Suppl 1):S40–S43.

32. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon?. *Diabetologia*. 2008;51:1947–1953.

33. Pilz S, März W. Free fatty acids as a cardiovascular risk factor. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:429–434.

34. Abdeen MB, Chowdhury NA, Hayden MR, Ibdah JA. Nonalcoholic steatohepatitis and the cardiometabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr*. 2006;1:36–40.

35. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75:3313–3327.

36. Lechner K, McKenzie AL, Kränkel N, Von Schacky C, Worm N, Nixdorff U, et al. High-risk atherosclerosis and metabolic phenotype: the roles of ectopic adiposity, atherogenic dyslipidemia, and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020;18:176–185.

37. Lai H, Otto MCDO, Lee Y, Wu J, Song X, King IB, et al. Serial plasma phospholipid fatty acids in the de novo lipogenesis pathway and total mortality, cause-specific mortality, and cardiovascular diseases in the cardiovascular health study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012881.

38. Ogresta D, Mrzljak A, Berkovic MC, Bilic-Curcic I, Stojisavljevic-Shapeski S, Virovic-Jukic L. Coagulation and endothelial dysfunction associated

with NAFLD: current status and therapeutic implications. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10:339–355.

39. Pacana T, Cazanave SC, Verdianelli A, Patel V, Min H-K, Mirshahi F, et al. Dysregulated hepatic methionine metabolism drives homocysteine elevation in diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2015;10:e0136822.

40. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PK, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:948–963.

41. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016;65:425–443.

42. Brindle NP, Zammit VA, Pogson CI. Regulation of carnitine palmitoyltransferase activity by malonyl-CoA in mitochondria from sheep liver, a tissue with a low capacity for fatty acid synthesis. *Biochem J*. 1985;232:177–182.

43. Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Mol Metab*. 2020;42:101092.

44. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149:33–45.

45. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46:733–749.

46. Ruscica M, Ferri N, Macchi C, Meroni M, Lanti C, Ricci C, et al. Liver fat accumulation is associated with circulating PCSK9. *Ann Med*. 2016;48:384–391.

47. Libby P, Everett BM. Novel antiatherosclerotic therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:538–547.

48. Mehta A, Yang B, Khan S, Hendricks JB, Stephen C, Mehta JL. Oxidized low-density lipoproteins facilitate leukocyte adhesion to aortic intima

without affecting endothelium-dependent relaxation. Role of P-selectin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:2076–2083.

49. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1131–1141.

50. Worm N. Beyond body weight-loss: dietary strategies targeting intrahepatic fat in NAFLD. *Nutrients.* 2020;12:1316.

51. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, Soliman EZ, Chen LY, Loehr LR, et al. Cardiac autonomic dysfunction and incidence of atrial fibrillation: results from 20 years follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:291–299.

52. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Cesaro A, Rinaldi L, Salvatore T, et al. Pathophysiological mechanisms and clinical evidence of relationship between Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease. *RevCardiovascMed.* 2021;22:755–768.

53. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: A clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021;110:921–937.

54. Dongiovanni P, Paolini E, Corsini A, Sirtori CR, Ruscica M. Nonalcoholic fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease diagnoses and cardiovascular diseases: From epidemiology to drug approaches. *Eur J Clin Investig.* 2021;51:e13519.

55. Arslan U, Türkoğlu S, Balcioğlu S, Tavil Y, Karakan T, Cengel A. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2007;18:433–436.

56. Brea Á. Nonalcoholic fatty liver disease, association with cardiovascular disease and treatment. *Clin Investig Arterioscler.* 2017;29(3):141-148.

57. Chhabra R, O’Keefe JH, Patil H, O’Keefe E, Thompson RC, Ansari S, et al. Association of coronary artery calcification with hepatic steatosis in asymptomatic individuals. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:1259–1265.

58. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, Knobler H, Azoulai O, Lutaty G,

et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:949–955.

59. Yilmaz Y, Kurt R, Yonal O, Polat N, Celikel CA, Gurdal A, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Atherosclerosis*. 2010;211:182–186.

60. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, Valbusa F, et al. Heart valve calcification in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2015;64:879–887.M

61. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis*. 2007;191:391–396.

62. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012;32:945–950.

63. Rabar S, Harker M, O’Flynn N, Wierzbicki AS, Group GD. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4356.

64. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia: liver disease and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31:49–55.

65. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2014;129:1022–1032.

66. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014;114:1022–1036.

67. Wang L, Li Y, Gong X. Changes in inflammatory factors and prognosis of patients complicated with non-alcoholic fatty liver disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Exp Ther Med*. 2018;15:949–953.

68. Alon L, Corica B, Raparelli V, Cangemi R, Basili S, Proietti M, et al.

Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:938–946.

69. Barbosa JV, Milligan S, Frick A, Broestl J, Younossi Z, Afdhal N, et al. Fibrosis-4 Index Can Independently Predict Major Adverse Cardiovascular Events in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:453–461.

70. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317–1325.

71. Borggreve SE, Hillege HL, Wolffenbuttel BHR, de Jong PE, Bakker SJL, van der Steege G, et al. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.

72. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2021;16:217–221.

73. Gong H, Liu X, Cheng F. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiac arrhythmia: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021;49:3000605211047074.

74. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73–84.

75. Miao Z, Garske KM, Pan DZ, Koka A, Kaminska D, Männistö V, et al. Identification of 90 NAFLD GWAS loci and establishment of NAFLD PRS and causal role of NAFLD in coronary artery disease. *HGG Adv.* 2022;3:100056.

76. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341–1350.

77. Sunbul M, Agirbasli M, Durmus E, Kivrak T, Akin H, Aydin Y, et al. Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to

fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. *Atherosclerosis*. 2014;237:490–493.

78. Gholoobi A, Gifani M, Gholoobi A, Akhlaghi S, Pezeshki Rad M, Baradaran Rahimi V. Relationship between the prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: Findings from a cross-sectional study of a referral center in northeast Iran. *JGH Open*. 2022;6:330–337.

79. Chen LZ, Jing XB, Wu CF, Zeng YC, Xie YC, Wang MQ, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Associated Liver Fibrosis Is Linked with the Severity of Coronary Artery Disease Mediated by Systemic Inflammation. *Dis Markers*. 2021;2021:6591784.

80. Ismaiel A, Popa SL, Dumitrascu DL. Acute Coronary Syndromes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: “Un Affaire de Coeur”. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020;2020:8825615.

81. Allen AM, Therneau TM, Mara KC, Larson JJ, Watt KD, Hayes SN, et al. Women With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Lose Protection Against Cardiovascular Disease: A Longitudinal Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1764–1771.

82. Chobufo MD, Gayam V, Soluny J, Rahman EU, Enoru S, Foryoung JB, et al. Prevalence and control rates of hypertension in the USA: 2017–2018. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020;6:100044.

83. Lopez-Suarez A, Guerrero JMR, Elvira-González J, Beltrán-Robles M, Cañas-Hormigo F, Bascuñana-Quirell A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:1011–1017.

84. Qian LY, Zou H. Association of blood pressure level with nonalcoholic fatty liver disease in nonhypertensive population: Normal is not the new normal. *Medicine*. 2016;95:e4293.

85. Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, She ZG, Cai J, Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension*. 2020;75:275–

86. Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, Cho YK, Choi JM, Park SK. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1926–1931.

87. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol*. 2014;60:1040–1045.

88. Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, et al. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertens Res*. 2010;33:638–643.

89. Sorrentino P, Terracciano L, D'Angelo S, Ferbo U, Bracigliano A, Vecchione R. Predicting fibrosis worsening in obese patients with NASH through parenchymal fibronectin, HOMA-IR, and hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:336–344.

90. Wang Y, Zeng Y, Lin C, Chen Z. Hypertension and non-alcoholic fatty liver disease proven by transient elastography. *Hepatol Res*. 2016;46:1304–1310.

91. Miller A, McNamara J, Hummel SL, Konerman MC, Tincopa MA. Prevalence and staging of non-alcoholic fatty liver disease among patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2020;10:12440.

92. Zhang Z, Wang P, Guo F, Liu X, Luo T, Guan Y, et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence, clinical features, and relevance. *J Int Med Res*. 2018;46:3959–3969.

93. Zhou J, Bai L, Zhang X, Li H, Cai J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiac Remodeling Risk: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Implications. *Hepatology*. 2021;74:2839–2847.

94. Fotbolcu H, Yakar T, Duman D, Karaahmet T, Tigen K, Cevik C, et al. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiol J*. 2010;17:457–463.

95. Burra P, Becchetti C, Germani G. NAFLD and liver transplantation:

Disease burden, current management and future challenges. JHEP Rep. 2020;2:100192.

96. Chung GE, Lee JH, Lee H, Kim MK, Yim JY, Choi SY, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis are associated with left ventricular diastolic dysfunction. Atherosclerosis. 2018;272.