

О.Й. Комариця, О.М. Радченко

Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

УДК: 616.36-003.826:
616.12-002.77-036.12]-036

ВПЛИВ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОЇ ТА ХРОНІЧНОЇ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБ СЕРЦЯ

Резюме. Про асоціацію стеатозу печінки в пацієнтів із гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця в науковій літературі відомо мало, хоча за незалежним мультиваріантним регресивним аналізом його можна вважати фактором ризику клапанної хвороби серця.

Мета — оцінити наявність стеатозу печінки в пацієнтів із гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця і виявити клінічно-лабораторні відмінності за його наявності.

Матеріал і методи. У стаціонарних умовах обстежено 102 пацієнти — 58 із гострою ревматичною лихоманкою (ГРЛ) (16 чол., 42 жін., вік — $34,7 \pm 2,2$ року) та 44 з хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС) (25 чол., 19 жін., вік — $54,0 \pm 3,7$ року), яким проводилась хірургічна корекція вади. Пацієнти обстежені без збільшення обсягу і залежно від наявності стеатозу печінки були поділені на 2 співставні групи: група Г1 — 59 хворих із стеатозом (ГРЛ: $n=27$; 9 чол., 18 жін.; вік — $39,1 \pm 2,4$ року; ХРХС: $n=32$; 18 чол., 14 жін.; вік — $55,6 \pm 2,0$ року) та група Г0 — 43 пацієнти з інтактною печінкою (ГРЛ: $n=31$; 7 чол., 24 жін., вік — $30,4 \pm 2,1$ року; ХРХС: $n=12$; 7 чол., 5 жін.; вік — $52,0 \pm 2,6$ року).

Результати. У 46,55% пацієнтів із гострою ревматичною лихоманкою діагностовано стеатоз печінки, який серед пацієнтів із ревматичними вадами серця траплявся істотно частіше (72,73%, $p<0,05$). Стеатоз печінки призводив до активації системного запалення (за С-реактивним протеїном та загальним фібриногеном) та погіршення структурно-функціональних параметрів серця як при гострих, так і хронічних ревматичних процесах. За кореляційним аналізом, прогресування стеатозу печінки зі зростанням функціональних показників її стану (особливо аланінамінотрансферази) асоціювалось із ліпідним дисметаболізмом та ще більш вираженими структурними змінами серця, що є несприятливим для пацієнтів із гострою ревматичною лихоманкою й хронічною ревматичною хворобою серця.

Висновок. Стеатоз печінки є частим супутником гострої ревматичної лихоманки та хронічної ревматичної хвороби серця й асоціюється з активацією запалення, ліпідним дисметаболізмом, більшими структурними змінами серця.

Ключові слова: стеатоз печінки, гостра ревматична лихоманка, хронічна ревматична хвороба серця, запалення, зміни структури серця.

Найважливішим предиктором ефективності лікування й профілактики гострої ревматичної лихоманки (ГРЛ) та хронічної ревматичної хвороби серця (ХРХС) є функціональний стан печінки через гепатотоксичність нестероїдних протизапальних препаратів і ймовірну зміну метаболізму усіх застосованих медикаментів [1-4]. Найчастішим коморбідним фоном усіх пацієнтів виступає неалкогольна жирова хвороба печінки, яку зараз запропоновано називати метаболічно-асоційованою хворобою печінки (МАХП) [5] без поділу на алкогольну та неалкогольну, що має стадії: стеатоз печінки (СП) з акумуляцією ліпідів у гепатоцитах, гепатит із персистенцією запалення, цироз та, імовірно, гепатоцелюлярна карцинома. Про асоціацію СП із ГРЛ та ХРХС відомо мало, хоча описано, що в пацієнтів із супутніми хронічними ураженнями печінки були гірші результати оперативного лікування вади [6, 7], а серед пацієнтів

із МАХП істотно частіше траплялись аортальні та мітральні вади. За незалежним мультиваріантним регресивним аналізом МАХП визнана істотним фактором ризику клапанної хвороби серця — відношення шансів 2,39, 95% довірчий інтервал 2,17-2,78; $p<0,001$ [8]. Проте більшість джерел оцінювала пізні стадії хронічних уражень печінки (гепатит, цироз), а не саме стадію стеатозу, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета дослідження — оцінити вплив наявності СП на перебіг ГРЛ та ХРХС.

Матеріал і методи

У стаціонарних умовах обстежено 102 пацієнти — 58 із ГРЛ (16 чол., 42 жін., вік — $34,7 \pm 2,2$ року) та 44 з ХРХС (25 чол., 19 жін., вік — $54,0 \pm 3,7$ року), яким проводилась хірургічна корекція вади. Пацієнти обстежені без збільшення обсягу за наказом МОЗ України № 676 «Про затвердження

протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» (2006)» і залежно від наявності СП були поділені на 2 співставні групи: Г1 – 59 хворих із СП (ГРЛ: n=27; 9 чол., 18 жін.; вік – 39,1±2,4 року; ХРХС: n=32; 18 чол., 14 жін.; вік – 55,6±2,0 року) та Г0 – 43 пацієнти з інтактною печінкою (ГРЛ: n=31; 7 чол., 24 жін.; вік – 30,4±2,1 року; ХРХС: n=12; 7 чол., 5 жін.; вік – 52,0±2,6 року). Критеріями діагнозу СП були неоднорідність паренхіми з дистальним загасанням сигналу з підвищенням акустичної щільності; збільшення розмірів; незначне розширення селезінкової та ворітної вен, погана візуалізація судин печінки; відсутність лабораторних ознак запалення та цитолізу. Критерії виключення: вірусні гепатити, пухлини, печінкова, серцева чи дихальна недостатність 2-го ст. та вище; вагітність. Цифрові дані опрацьовані статистично з використанням програми Statistica 6.0; дані подані як M±m (середнє арифметичне з похибкою), кореляційний аналіз проведено за Пірсоном та Спірменом (r), за поріг значущості прийнято p<0,05.

Результати та обговорення

Майже в половині пацієнтів із ГРЛ траплявся СП (46,5±6,5% vs 53,4±6,5%, p>0,05). Пацієнти із СП виявились старшими за віком (39,1±2,4 vs 30,4±2,1 року, p<0,05), хоча за критеріями ВООЗ усі відносилися до групи молодого віку (до 44 років). Натомість серед пацієнтів із ХРХС СП траплявся істотно частіше, ніж інтактна печінка (72,7±6,7% (Г1) vs 27,3±6,7% (Г0); p<0,05). Причому це не було пов'язано з віком (Г1: 55,6±2,0 року, Г0: 52,0±2,6 року, p>0,05), статтю (чол./жін.; Г1: 56,2%/43,7%, Г0: 58,3%/41,7%, p>0,05) і навіть з індексом маси тіла (Г1: 29,1±0,9 кг/м² та Г0: 29,2±1,8 кг/м², p>0,05). Частіше виявлення СП серед пацієнтів із ХРХС можна пояснити їх старшим віком, більш тривалим медикаментозним навантаженням і, можливо, погіршенням кровообігу в печінці за умов прогресування вади з розвитком застою у великому колі кровообігу.

Хоча активність специфічного ревматичного запалення за рівнем АСЛО в пацієнтів із ГРЛ у Г1 і Г0 була подібною (380,7±28,3 vs 338,49±24,9 Од; p>0,05), активність неспецифічного запалення була вищою за умов СП, про що свідчить достовірно вище значення високочутливого С-реактивного протеїну (17,00±1,9 vs 12,6±0,5 мг/л, p<0,05). За умов ХРХС СП супроводжувався активацією запалення за загальним фібриногеном (5,1±0,4 vs 3,4±0,4 г/л, p<0,05). Отже, активність запалення за умов СП була вищою як при гострих, так і хронічних ревматичних ураженнях. Активація запалення при ГРЛ більш виражена в жінок та асоціювалася з артеріальною гіпертензією із розтягненням кореня аорти й схильністю до гіпокоагуляції, тоді як за умов ХРХС активація запалення

відбувалася паралельно дилатації шлуночків, схильності до гіперкоагуляції та порушенням ліпідного метаболізму і функцій печінки (табл. 1).

Таблиця 1. Істотні корелятивні зв'язки параметрів активності запалення (p<0,05)

ГРЛ			ХРХС		
Складова зв'язку	Складова зв'язку	r	Складова зв'язку	Складова зв'язку	r
Серомукоїди	Стать	0,43	Моноцити	АТ систолічний	0,53
Моноцити	АТ систолічний	0,54	Моноцити	ЗХС	0,51
Загальний фібриноген	Аорта	0,6	Лейкоцити	ЗСЛШ	0,45
Лейкоцити	НВ	0,47	Лейкоцити	МНВ	-0,42
АСЛО	ПІ	-0,44	Сегментоядерні	Тромбоцити	0,49
АСЛО	ПЧ	0,46	Лімфоцити	АЛТ	0,40
			Лімфоцити	АСТ	0,47
			ШОЕ	Гематокрит	-0,49
			ШОЕ	ПШ	0,53*
			Загальний фібриноген	ПІ	-0,38
			Паличко-ядерні	Індекс де Рітиса	0,55

Примітка: * – p<0,001; НВ – гемоглобін; ПІ – протромбіновий індекс; ПЧ – протромбіновий час; ЗХС – загальний холестерол; АЛТ, АСТ – трансамінази; МНВ – міжнародне нормалізаційне відношення; ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка; ПШ – правий шлуночок.

Хоча в пацієнтів, включених до дослідження, не було клінічно-лабораторних маркерів стеатогепатиту, за умов ГРЛ із СП вміст аланінамінотрансферази (АЛТ) виявився істотно вищим (0,61±0,14 vs 0,31±0,04 ммоль/год/л, p<0,05), тоді як за рівнями аспартатамінотрансферази, індексу де Рітиса, загального білірубину відмінностей не було. За даними літератури, підвищення АЛТ вважається фактором ризику кардіоваскулярних уражень, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, зловиясних пухлин [9, 10]. Виявлене нами вище значення АЛТ у пацієнтів із ГРЛ та СП не може бути пояснено старшим їх віком, оскільки з віком описано, навпаки, парадоксальне зменшення вмісту АЛТ [11].

За проведеним нами кореляційним аналізом серед пацієнтів із ГРЛ та СП зростання АЛТ асоціювалось зі збільшенням вмісту ліпопротеїнів дуже низької щільності (r=0,72; p<0,05) і бета-ліпопротеїдів (r=0,56; p<0,05), а також із структурними змінами серця – потовщення міжшлуночкової перетинки (r=0,64; p<0,05) і задньої стінки лівого шлуночка (r=0,68; p<0,01) (табл. 2). Серед пацієнтів із ХРХС і СП погіршення функцій печінки корелювало з гіпертрофією та дилатацією шлуночків із погіршенням їх скоротливості, а також з активацією запалення й погіршенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози і схильністю до гіперкоагуляції.

Таблиця 2. Істотні кореляції показників цитолозу ($p < 0,05$)

ГРЛ			ХРХС		
Складова зв'язку	Складова зв'язку	r	Складова зв'язку	Складова зв'язку	r
Білірубін	ПШ	0,45	Білірубін	НВ	0,40
Білірубін	ЛП	0,77	Білірубін	ЛШ	0,46
АЛТ	МШП	0,64	Білірубін	ЗСЛШ	0,4
АЛТ	ЗСЛШ	0,68	Білірубін	ФВ	-0,54
АЛТ	БЛП	0,53	Білірубін	МНВ	-0,45
АЛТ	ЛПДНЩ	0,72	АЛТ	Лімфоцити	0,40
АСТ	БЛП	0,53	АЛТ	Аорта	-0,38
			АСТ	Лімфоцити	0,47
			АСТ	МНВ	-0,55
			АСТ	Амілаза крові	0,46
			Індекс де Рітца	Паличкоядерні	0,55
			Індекс де Рітца	Аорта	0,42

Примітка: НВ — гемоглобін; МНВ — міжнародне нормалізаційне відношення; ЗСЛШ — задня стінка лівого шлуночка; ПШ — правий шлуночок; ЛП — ліве передсердя; МШП — міжшлуночкова перетинка; ФВ — фракція викиду; БЛП — бета-ліпопротеїди; ЛПДНЩ — ліпопротеїди дуже низької щільності.

Пацієнти з ГРЛ та СП відрізнялись вищими цифрами систолічного артеріального тиску, хоча і в межах норми ($132,7 \pm 4,1$ vs $121,3 \pm 2,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$), що супроводжувалось несприятливими структурними змінами серця: у них зафіксовані вищі розміри правого шлуночка ($2,22 \pm 0,00$ vs $1,97 \pm 0,06$ см, $p < 0,05$), лівого передсердя ($3,83 \pm 0,16$ vs $3,17 \pm 0,09$ см, $p < 0,05$) та товщини задньої стінки лівого шлуночка ($0,99 \pm 0,03$ vs $0,84 \pm 0,03$ см, $p < 0,05$). У пацієнтів із ХРХС за умов супутнього СП спостерігались значуще більший правий шлуночок ($2,62 \pm 0,08$ vs $2,34 \pm 0,12$ см) та товщі міжшлуночкова перетинка ($1,40 \pm 0,05$ vs $1,21 \pm 0,07$ см) і задня стінка лівого шлуночка ($1,35 \pm 0,04$ vs $1,17 \pm 0,06$ см), усі $p < 0,05$. Кореляційний аналіз структурних параметрів серця показав, що серед пацієнтів із ГРЛ гірші показники спостерігались у старшому віці та за умов погіршення функції печінки, ліпідного метаболізму та запалення, натомість при ХРХС до цих факторів приєдналися метаболічний синдром (артеріальна гіпертензія, надвага та гіперглікемія) та ендогенна інтоксикація (табл. 3). Отже, СП супроводжується погіршенням структурно-функціональних параметрів серця як за умов гострого, так і хронічного ревматичного процесу.

Таблиця 3. Істотні кореляції структурно-функціональних показників серця в пацієнтів зі стеатозом печінки ($p < 0,05$)

ГРЛ			ХРХС		
Складова зв'язку	Складова зв'язку	r	Складова зв'язку	Складова зв'язку	r
ПШ	Білірубін	0,45	ПШ	ШОЕ	0,53
ПШ	Вік	0,44	ПШ	Креатинін	0,38
ЛП	Білірубін	0,77	ЗСЛШ	Білірубін	0,40
ЛП	Вік	0,41	ЗСЛШ	АТ систолічний	0,59
МШП	АЛТ	0,64	ЗСЛШ	ІМТ	0,39
МШП	БЛП	0,57	ЗСЛШ	Лейкоцити	0,45
ЗСЛШ	АЛТ	0,68	ЗСЛШ	Глюкоза	0,39
ЗСЛШ	БЛП	0,62	ЗСЛШ	АТ діастолічний	0,64
ЗСЛШ	ЛПДНЩ	0,68	МШП	АТ систолічний	0,39
Аорта	Загальний фібриноген	0,67	МШП	АТ діастолічний	0,50
ЛШ	ТГ	0,59	Аорта	Індекс де Рітца	0,42
			Аорта	АЛТ	-0,38
			Аорта	ПЧ	0,43
			Аорта	ПІ	-0,37
			ЛП	Глюкоза	0,37
			ЛШ	Білірубін	0,46
			ФВ	Білірубін	-0,54

Примітка: ПШ — правий шлуночок; ЗСЛШ — задня стінка лівого шлуночка; ПШ — правий шлуночок; ЛШ — лівий шлуночок (діастола); ЛП — ліве передсердя; МШП — міжшлуночкова перетинка; ФВ — фракція викиду; БЛП — бета-ліпопротеїди; ЛПДНЩ — ліпопротеїди дуже низької щільності; ТГ — тригліцериди; ІМТ — індекс маси тіла; ПЧ/ПІ — протромбінові час/індекс.

Висновки

У 46,5% пацієнтів із гострою ревматичною лихоманкою діагностувався стеатоз печінки, а серед пацієнтів із ревматичними вадами серця — істотно частіше (72,7%, $p < 0,05$). Стеатоз печінки призводив до активації системного запалення та погіршення структурно-функціональних параметрів серця як при гострих, так і хронічних ревматичних процесах. За кореляційним аналізом, прогресування стеатозу печінки зі зростанням функціональних показників асоціювалось із ліпідним дисметаболізмом та ще більшими структурними змінами серця, що є несприятливим для пацієнтів із гострою ревматичною лихоманкою й хронічною ревматичною хворобою серця.

Перспективи подальших досліджень — аналогічні дослідження при інших нозологіях.

Конфлікт інтересів відсутній, фінансування та запозичень ідей не було.

Список використаної літератури

1. Shulman ST. Why Did the Original Jones Criteria Not Emphasize Streptococcal Infection? *Am J Med Sci.* 2020;359(6):317-324. doi: 10.1016/j.amjms.2020.02.001.
2. Gebreselassie A, Aduli F, Howell CD. Rheumatologic Diseases and the Liver. *Clin Liver Dis.* 2019;23(2):247-261. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.007.
3. Rezzoug N, Vae B, de Meester C, Degryse J et al. The clinical impact of valvular heart disease in a population-based cohort of subjects aged 80 and older. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:7. doi: 10.1186/s12872-016-0184-8.
4. Chatard JC, Dubois T, Espinosa F, Kamblock J, Ledos PH. et al. Screening Rheumatic Heart Disease in 1530 New Caledonian Adolescents. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(9):e015017. doi: 10.1161/JAHA.119.015017.
5. Lin HXJ, Aravamudan VM. Metabolic associated fatty liver disease and COVID-19: a double whammy? *Singapore Medical* 2020; PMID: 33047142. <https://read.qxmd.com/read/33047142/metabolic-associated-fatty-liver-disease-and-covid-19-a-double-whammy>
6. Shah AM, Ogbara J, Herrmann HC, Fox Z, Kadakia M. et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with chronic liver disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(5):888-94. doi: 10.1002/ccd.25994.
7. Ndunda P, Srinivasan S, Vindhyaal M, Muutu T, Vukas R, Fanari Z. Clinical Outcomes of Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Metaanalysis. *Ochsner J.* 2019 Fall;19(3):241-247. doi: 10.31486/toj.18.0178.
8. Mari A, Khoury T, Said Ahmad H, Abu Baker F, Kadah A. et al. The association between non-alcoholic fatty liver disease and valvular heart disease. *Minerva Cardioangiol.* 2020;68(1):42-46. doi:10.23736/S0026-4725.19.05087-4.
9. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR, Verma S et al. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int.* 2013;33(9):1398-405. doi: 10.1111/liv.12226.
10. Стрільчук ЛМ. Розрахункові параметри ліпідограми: сучасні погляди та кореляції з лабораторно-інструментальними показниками. *Acta Medica Leopoliensia.* 2017;23(3):72-78.
11. Preuss HG, Kaats GR, Mrvichin N, Bagchi D, Preuss JM. Circulating ALT Levels in Healthy Volunteers Over Life-Span: Assessing Aging Paradox and Nutritional Implications. *J Am Coll Nutr.* 2019;38(8):661-669. doi:10.1080/07315724.2019.1580169.

Надійшла до редакції 19.07.2022 р.

LIVER STEATOSIS INFLUENCE ON TREND OF ACUTE AND CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE

O.J. Komarytsya, O.M. Radchenko

Abstract. Little is known about the association of hepatic steatosis with acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease, although it can be considered a risk factor for valvular heart disease in an independent multivariate regression analysis.

The aim: to assess the presence of hepatic steatosis in patients with acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease and to identify clinical and laboratory differences in its presence.

Material and methods. We examined 102 patients, including 58 with acute rheumatic fever (RF) (16 males, 42 females; mean age 34.7 years) and 44 with chronic rheumatic heart disease (CRHD) (25 males, 19 females; mean age 54.0 years), who underwent surgical correction of heart disease. Depending on the presence of hepatic steatosis, the patients were divided into 2 comparable groups: G1 — 59 patients with hepatic steatosis (RF: n=27; 9 males, 18 females; mean age 39.1 years; CRHD: n=32; 18 males, 14 females; mean age 55.6 years); G0 — 43 patients with intact liver (RF: n=31; 7 males, 24 females, mean age 30.4 years; CRHD: n=12; 7 males, 5 females; mean age 52.0 years). The results were processed using Student's t-test.

Results. Liver steatosis was diagnosed in 46.55% of patients with acute RF. Among patients with rheumatic heart disease, liver steatosis was significantly more common (72.73%, p<0.05). Liver steatosis led to the activation of systemic inflammation (with an increase in C-reactive protein and total fibrinogen) and a deterioration in the structural and functional parameters of the heart in both acute and chronic rheumatic processes. According to the correlation analysis, the progression of liver steatosis with an increase in liver functional parameters (especially alanine aminotransferase) was associated with dyslipidemia and even more pronounced structural changes in the heart, which is unfavorable for patients with acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease.

Conclusion. Liver steatosis is a frequent companion of acute rheumatic fever and especially chronic rheumatic heart disease. It is associated with activation of inflammation, dyslipidemia, and more pronounced structural changes in the heart.

Keywords: hepatic steatosis, acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease, inflammation, changes in the structure of the heart.