

©О. Й. Комариця <https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>

©О. М. Радченко <https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>

©М. О. Кондратюк <https://orcid.org/0000-0001-6707-4029>

НП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна

КАРДІОРЕНАЛЬНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ У ПАЦІЄНТІВ З СУПУТНЬОЮ СТЕАТОТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

РЕЗЮМЕ. Прояви кардіоренального метаболічного синдрому (КРМС) за умов супутньої метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП), яка має важливе значення для постпрандіального вуглеводного метаболізму, описані недостатньо.

Мета роботи – оцінити прояви кардіоренального метаболічного синдрому в кардіологічних пацієнтів з супутньою МАСХП.

Матеріал і методи. У дослідження включено 395 пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією 2 ст., з яких у 299 була супутня МАСХП стадій стеатозу S2-3 фіброзу F0-1, що поділялись на групи зі стеатозом печінки (СП; n=263) та стеатогепатитом (СГ; n=36). У 96 пацієнтів діагностовано інтактний стан печінки. Дослідження проведено з дотриманням Гельсінської декларації прав людини та наказів МОЗ України. Проводили пероральний глюкозотолерантний тест, обчислювали площу під кривою глюкози та індекси інсуліночутливості МкАулей, Матсуда та Де Фронзо. Креатинін визначали ензиматичним методом, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за MDRD. Результати опрацьовано статистично з логістично-регресивним аналізом.

Результати. Частота КРМС за зниженням ШКФ <90 серед 395 пацієнтів становила 46,67–56,72 %, не залежала від наявності чи відсутності МАСХП та її стадії. Кардіоренальна взаємодія проявлялась тим, що по мірі зростання креатиніну та зменшення ШКФ прогресували артеріальна гіпертензія, гіпертрофія та дилатація шлуночків, систолічна дисфункція. Ренально-метаболічна складова характеризувалась нижчими значеннями глюкози у всіх вимірах перорального глюкозотолерантного тесту по мірі зменшення ШКФ і зміною секреції інсуліну та інсуліночутливості тканин за індексами.

Висновок. Кардіоренальний метаболічний синдром у пацієнтів з супутньою МАСХП характеризувався структурними змінами серця і зміною секреції інсуліну та інсуліночутливості тканин по мірі зменшення швидкості клубочкової фільтрації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кардіоренальний метаболічний синдром; метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; швидкість клубочкової фільтрації; інсуліночутливість; структура серця.

Вступ. Останніми роками науковці прийшли до потреби виокремлення кардіоренального метаболічного синдрому, що є не простим механічним поєднанням уражень, а взаємним посиленням та поглибленням виниклих змін [1, 2]. Одним з провідних напрямків вивчення КРМС є покращення розуміння двоскерованих кардіоренальних зв'язків [3, 4]. Жирові відкладення, включаючи акумуляцію жиру в перикарді та міокарді, можуть викликати ремоделювання серця через активацію патогенетичних шляхів запалення та фіброзу на додаток до аномальної міокардіальної енергетики [4]. Ймовірно, аналогічні процеси виникають і у нирках, коли збільшуються ліпідні депозити у навколониірковій клітковині та збільшується захоплення ліпідів нирковою тканиною [5], викликаючи так само активацію запалення з фіброзом ниркової тканини і прогресуванням ниркової недостатності. Однак прояви кардіоренального метаболічного синдрому серед кардіологічних пацієнтів описані недостатньо [6], особливо за умов метаболічно-асоційованої стеато-

тичної хвороби печінки (МАСХП), оскільки саме печінка має критичне значення для постпрандіального вуглеводного метаболізму [5]. Це зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета роботи – оцінити прояви кардіоренального метаболічного синдрому у кардіологічних пацієнтів з супутньою метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки.

Матеріал і методи дослідження. У дослідження включено 395 пацієнтів з гострими та хронічними формами ІХС та/або артеріальною гіпертензією 2 ст., з яких у 299 діагностована ще й супутня МАСХП: чоловіків було (58,46±3,11) %, жінок – (41,54±3,11) %, середній вік обстежених склав (61,43±1,14) років, індекс маси тіла (ІМТ) – (30,85±0,61) кг/м². Пацієнти відповідали стадіям стеатозу S2-3 та фіброзу F0-1 за результатами еластометрії. За активністю печінкових трансамінз та вираженням мезенхімально-запального синдрому обстежені були поділені на стадії стеатозу печінки (СП; n=263) та стеатогепатиту (СГ; n=36). У 96 пацієнтів

стан печінки визначено як інтактний (контрольна група, КГ): чоловіки – (51,28±4,00) %, жінки – (48,72±4,00) %, середній вік – (60,91±1,68) років, ІМТ (30,55±0,84) кг/м², (p>0,05); за наявності цукрового діабету (ЦД) проводили пероральний глюкозотолерантний тест за стандартною методикою, обчислювали площу під кривою глюкози та індекси інсуліночутливості МкАулей, Матсуда та Де Фронзо [7]. Критерії включення до дослідження: верифіковані діагнози, якісне проведення УЗД серця, нирок, печінки із зазначенням ехогенності та розмірів, діаметрів судин, відсутність критеріїв виключення, інформована згода пацієнта. Дослідження проведено з дотриманням засад Гельсінської декларації прав людини під контролем комісії з біоетики ЛНМУ (протокол № 2 від 21.02.22). Ведення пацієнтів відповідало нормативним документам (накази МОЗ України № 1957 від 15.09.2021, № 2857 від 23.12.2021).

Рівень креатиніну як найпрактичніший та найменш вартісний метод [8] визначали ензиматичним методом (референтні значення для чоловіків до 110, для жінок – до 80 мкмоль/л). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за MDRD: ШКФ = 186,3 × (креатинін/88,4)^{-1,154} × (вік)^{-0,203} × (0,742 для жінок) [мл/хв/1,73м²]. Статистичну обробку проведено після створення бази в Excel, перевірено на нормальність розподілу, результати подані як середнє арифметичне з похибкою (M±m). Відмінності обчислені за t-критерієм, кореляції визначені за Пірсоном-Спірменом (r), мультиваріантний логістично-регресивний аналіз включав встановлення відношення шансів (ВШ) та довірчого інтервалу (ДІ). За рівень істотності прийнято p<0,05.

Результати. Встановлено, що загалом серед 395 обстежених пацієнтів кардіоваскулярного профілю з метаболічними порушеннями (надмірна маса тіла, ожиріння, порушення толерантності

до глюкози, супутній цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, дисліпідемії, гіперурикемія) середній вміст креатиніну був у межах норми (80,89 мкмоль/л). За рівнями креатиніну групи пацієнтів з інтактною печінкою та супутніми СП та СГ істотно не відрізнялись, хоча прослідковувалася тенденція до вищого значення у пацієнтів із СГ ((103,73±12,32) мкмоль/л), ніж у КГ та СП ((81,74±11,88) та (77,46±5,13) мкмоль/л; p>0,05). За величиною ШКФ пацієнти з СП, КГ, та з СГ також практично не відрізнялись ((86,02±2,70; (88,45±5,1) та (85,59±2,86) мл/хв/1,73м²; усі p>0,05), середні значення відповідали легкому зниженню і стадії G2 КРМС, що вказує на формування КРМС.

Серед усіх кардіоваскулярних пацієнтів з метаболічним синдромом частота підвищення креатиніну >90 мкмоль/л суттєво не залежала від наявності МАСХП: за умов інтактної печінки вона становила (19,79±4,07) %, а серед осіб з МАСХП – (21,40±2,37) % (p>0,05). Однак серед пацієнтів із СП частота зниження ШКФ була нижчою, ніж за умов СГ ((19,39±2,44) % проти (36,11±6,00) %; p<0,05). Частота зменшення ШКФ (<90 мл/хв/1,73м²) також не залежала від стану печінки (56,72 % за умов СП; 53,19 % у КГ та 46,67 % при супутньому СГ; усі p>0,05).

Кардіоренальна взаємодія проявлялась тим, що за кореляційним аналізом, зростання креатиніну крові та зменшення ШКФ асоціювались з систолічною артеріальною гіпертензією, розтягненням обох шлуночків зі збільшенням індексованої маси міокарда, з систолічною дисфункцією та подовженням інтервалу QT як предиктора аритмій серця (табл. 1). Крім того, креатинін істотно прямо корелював з рівнями загального білірубіну (r=0,33; p<0,05) та сечової кислоти (r=0,36; p<0,05) як критеріями синдрому ендогенної інтоксикації [9]. Ренально-метаболічна складова характеризувалась нижчими значеннями глюкози у всіх вимірах пер-

Таблиця 1. Істотні кореляції креатиніну та ШКФ з структурно-функціональними показниками серцево-судинної системи у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією за умов супутнього метаболічно асоційованого стеатозу печінки

Складова	Друга складова	t	r	p
Креатинін	Систолічний тиск	2,57	0,32	<0,05
	Правий шлуночок, розмір в діастолу	2,51	0,31	<0,05
	Індексована маса міокарда лівого шлуночка	2,51	0,31	<0,05
	Лівий шлуночок, розмір в діастолу	3,14	0,38	<0,01
	Фракція викиду лівого шлуночка	-2,16	-0,27	<0,05
	QT	2,34	0,57	<0,05
	QT коригований	2,40	0,60	<0,05
	ФК хронічної серцевої недостатності	2,99	0,43	<0,05
ШКФ	Правий шлуночок, розмір в діастолу	-2,07	-0,26	<0,05
	Міжшлуночкова перетинка (МШП)	2,66	0,33	<0,05
	Індексована маса міокарда лівого шлуночка	-2,07	-0,26	<0,05
	Відносна товщина МШП	2,66	0,33	<0,05

орального глюкозотолерантного тесту по мірі зменшення ШКФ (глюкоза 0' $r=0,31$; глюкоза 30' $r=0,28$; глюкоза 60' $r=0,27$; площа під кривою глюкози 0-120' $r=0,25$; усі $p<0,05$), що можна пояснити втратою глюкози з сечею внаслідок збільшення проникності базальної мембрани клубочків. Також зменшення ШКФ за кореляційним аналізом відбувалось паралельно погіршенню параметрів вуглеводного метаболізму: встановлені обернені кореляції з індексами МКАулей ($r=-0,27$); Матсуда та Де Фронзо (обидва $r=-0,26$; усі $p<0,05$), які свідчать про сумарну секрецію інсуліну та інсуліночутливість периферійних тканин та печінки до інсуліну.

За мультиваріантним логістично-регресивним аналізом, підвищення рівня креатиніну не мало діагностичного значення для диференціювання СП від інтактної печінки, на відміну від СГ, коли ця ознака зменшувала ймовірність діагнозу СП у 0,42 раза (95 % CI=0,20–0,90; $p=0,0247$) з чутливістю 19,39 % та специфічністю 63,89 %, тобто, креатинін крові >90 мкмоль/л може бути маркером переходу СП у СГ. Тобто, прогресування МАСХП від стадії стеатозу до стадії стеатогепатиту відбувається паралельно погіршенню ниркової фільтрації і збільшенню креатиніну крові. Натомість зменшення ШКФ (<90 мл/хв/1,73м²) не може бути критерієм диференціації СП як від інтактної печінки ($p=0,67$), так і від СГ ($p=0,32$).

Обговорення. Ми встановили, що практично у половини пацієнтів кардіоваскулярного профілю з метаболічними порушеннями можна діагностувати помірне зменшення ШКФ, що свідчить про наявність 2–3 стадій КРМс [4]. Роль нирок у вуглеводному метаболізмі дотепер є недооціненою [10, 11]. Під час постабсорбційної фази нирки забезпечують близько 40 % ендогенного глюко-неогенезу з лактату у проксимальних канальцях клубочків під контролем інсуліну, стресових гормонів, епінефрину, глікемії, ацидозу [12, 10]. Гіперглікемія індукує гломерулярну гіперфільтрацію та гіпертензію, які є гемодинамічними механізмами, що разом з ожирінням викликають пошкодження ендотелію, призводять до атеросклерозу і гломерулосклерозу, гіпертрофії міокарда та розвитку хронічної серцевої недостат-

ності [4, 6, 13]. Ми підтвердили це виявленими кореляціями збільшення індексованої маси міокарда лівого шлуночка зі збільшенням креатиніну та зменшенням ШКФ та зменшення фракції викиду лівого шлуночка з підвищенням креатиніну крові. За даними когортного дослідження впродовж 12 років за участю понад 19 тис. пацієнтів, вищий рівень ШКФ (верхній тертиль) асоціювався з нижчою частотою кардіоваскулярних хвороб, ІХС, інсульту, смертності від усіх причин та кардіоваскулярної смертності [14].

Висновки. 1. Частота КРМс за зниженням ШКФ <90 мл/хв/1,73м² серед 395 пацієнтів кардіоваскулярного профілю з метаболічними порушеннями становила 46,67–56,72 %, не залежала від наявності чи відсутності МАСХП та її стадії.

2. Кардіоренальна взаємодія проявлялась тим, що по мірі зростання креатиніну та зменшення ШКФ прогресували артеріальна гіпертензія, гіпертрофія та дилатація шлуночків, систолічна дисфункція.

3. Ренальнометаболічна складова характеризувалась нижчими значеннями глюкози у всіх вимірах пероральних глюкозотолерантних тестів по мірі зменшення ШКФ і зміною секреції інсуліну та інсуліночутливості тканин за індексованими показниками.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження впливу кардіоренального метаболічного синдрому на прогноз та перебіг основної та супутньої патологій.

Джерела фінансування. Автори підтверджують, що жодні фінансові організації не мали впливу на розробку концепції дослідження, збір даних або написання статті.

Внесок авторів:

О. Й. Комариця – виконання аналізу та обговорення результатів;

О. М. Радченко – проведення огляду літератури, розробка ідеї та дизайну дослідження, написання тексту;

М. О. Кондратюк – формування концепції дослідження, написання тексту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Social Risk Profile and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome in US Adults / Li J. et al. *Am Heart Assoc.* 2024. No. 13 (16). P. e034996. DOI: 10.1161/JAHA.124.034996.
2. Sebastian S. A., Padda I., Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol.* 2024. No. 49 (2). P. 102344. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344.

3. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan / Kadowaki T. et al. *Diabetes Obes Metab.* 2022. No. 24 (12). P. 2283–2296. DOI: 10.1111/dom.14829.

4. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association / Ndumele C. E. et al.

Circulation. 2023. No. 148 (20). P. 1636–1664. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001186.

5. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach / Dimitriadis G. D. et al. *Nutrients*. 2021. No. 13 (1). P. 159. DOI: 10.3390/nu13010159.

6. The key role of altered tubule cell lipid metabolism in kidney disease development / Lee L. E. [et al]. *Kidney Int*. 2024. No. 106 (1). P. 24–34. DOI: 10.1016/j.kint.2024.02.025.

7. Park Y. S., Gautier J-F., Chon S. Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. *Diabetes Metab J*. 2021. No. 45. P. 641–654. DOI: 10.4093/dmj.2021.022.

8. How to Assess the Glomerular Filtration Rate, and Which Method is Deemed Most Reliable? / Cristiano F. et al. *G Ital Nefrol*. 2024. No. 41 (4). 2024-vol4. DOI: 10.69097/41-04-2024-02.

9. Комариця О. Й. Кондратюк М. О., Радченко О. М. Специфічні показники синдрому ендогенної інтоксикації за умов супутнього стеатозу печінки. *Клін. і проф. медицина*. 2023. №2 (24). С. 20–25. DOI: 10.31612/2616-4868.2(24).2023.03

REFERENCES

1. Li J, Lei L, Wang W. et al. Social Risk Profile and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome in US Adults. *J Am Heart Assoc*. 2024 Aug 20;13(16):e034996. DOI: 10.1161/JAHA.124.034996.

2. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(2):102344. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344.

3. Kadowaki T, Maegawa H, Watada H. et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(12):2283–2296. DOI: 10.1111/dom.14829.

4. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1636–1664. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001186.

5. Dimitriadis GD, Maratou E, Kountouri A et al. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*. 2021;13(1):159. DOI: 10.3390/nu13010159.

6. Lee LE, Doke T, Mukhi D. et al. The key role of altered tubule cell lipid metabolism in kidney disease development. *Kidney Int*. 2024;106(1):24–34. DOI: 10.1016/j.kint.2024.02.025.

7. Park YS, Gautier J-F, Chon S. Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. *Diabetes Metab J*. 2021;45:641–654 DOI: 10.4093/dmj.2021.022.

8. Cristiano F, Posari C, d'Angelo B et al. How to Assess the Glomerular Filtration Rate, and Which Method

10. Renal gluconeogenesis: an underestimated role of the kidney in systemic glucose metabolism / Legouis D. et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2022. No. 37 (8). P. 1417–1425. DOI: 10.1093/ndt/gfaa302

11. Claudel S. E., Verma A. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: A step toward multidisciplinary and inclusive care. *Cell Metab*. 2023. No. 35 (12). P. 2104–2106. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.10.015.

12. Renal substrate exchange and gluconeogenesis in normal postabsorptive humans / Meyer C. et al. *J Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002. No. 282 (2). P. E428–434. DOI: 10.1152/ajpendo.00116.2001.

13. Massy Z. A., Druke T. B. Combination of Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Diseases in a Syndrome Named Cardiovascular-Kidney-Metabolic, With New Risk Prediction Equations. *Kidney Int Rep*. 2024. No. 9 (9). P. 2608–2618. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.05.033.

14. Estimated glucose disposal rate for predicting cardiovascular events and mortality in patients with non-diabetic chronic kidney disease: a prospective cohort study / Peng J. et al. *BMC Med*. 2024. No. 22 (1). P. 411. DOI: 10.1186/s12916-024-03582-x

is Deemed Most Reliable? *G Ital Nefrol*. 2024;41(4):2024-vol4. DOI: 10.69097/41-04-2024-02.

9. Komarytsia OY, Kondratyuk MO, Radchenko OM. Specific indicators of endogenous intoxication syndrome under the conditions of concomitant steatosis of the liver. *Clin. and Prev. Med*. 2023;2(24):20–25 DOI: 10.31612/2616-4868.2(24).2023.03 Ukrainian

10. Legouis D, Faivre A, Cippà PE, de Seigneux S. Renal gluconeogenesis: an underestimated role of the kidney in systemic glucose metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(8):1417–1425. DOI: 10.1093/ndt/gfaa302

11. Claudel SE, Verma A. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: A step toward multidisciplinary and inclusive care. *Cell Metab*. 2023;35(12):2104–2106. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.10.015.

12. Meyer C, Stumvoll M, Dostou J, Welle S, Haymond M, Gerich J. Renal substrate exchange and gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(2):E428–34. DOI: 10.1152/ajpendo.00116.2001.

13. Massy ZA, Druke TB. Combination of Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Diseases in a Syndrome Named Cardiovascular-Kidney-Metabolic, With New Risk Prediction Equations. *Kidney. Int Rep*. 2024;9(9):2608–2618. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.05.033.

14. Peng J, Zhang Y, Zhu Y, Chen W, Chen L, Ma F, et al. Estimated glucose disposal rate for predicting cardiovascular events and mortality in patients with non-diabetic chronic kidney disease: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2024;22(1):411. DOI: 10.1186/s12916-024-03582-x

O. Y. Komarytsia, O. M. Radchenko, M. O. Kondratyuk

State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine

CARDIORENAL METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CONCOMITANT STEATOTIC LIVER DISEASE

SUMMARY. The manifestations of cardiorenal metabolic syndrome (CRMS) are poorly described in the setting of concomitant metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), which is important for postprandial carbohydrate metabolism.

The aim – to evaluate the manifestations of cardiorenal metabolic syndrome in cardiac patients with concomitant MASLD.

Material and Methods. The study included 395 patients with coronary heart disease and arterial hypertension of the 2nd degree, 299 of them had concomitant MASLD of the stages of steatosis S2-3 fibrosis F0-1, they were divided into groups with liver steatosis (LS; n=263) and steatohepatitis (SH; n=36). Normal liver function was in 96 patients. The study was conducted in compliance with the Helsinki Declaration of Human Rights and the orders of the Ministry of Health of Ukraine. An oral glucose tolerance test was performed, and the area under the glucose curve and the McAuley, Matsuda, and De Fronzo insulin sensitivity indices were calculated. Creatinine was determined by the enzymatic method and glomerular filtration rate (GFR) by MDRD. The results were processed statistically with logistic regression analysis.

Results. The frequency of CRMS with a decrease in eGFR <90 among 395 patients was 46.67-56.72 %, regardless of the presence or absence of MASLD and its stage. Cardio-renal connection was manifested by the fact that with increasing creatinine and decreasing GFR, the arterial hypertension, ventricular hypertrophy and dilatation, the systolic dysfunction progressed. The renal metabolic component was characterised by lower glucose level in all measurements of the oral glucose tolerance test with decreased GFR and changes in insulin secretion and tissue insulin sensitivity by indices.

Conclusions. Cardiorhepatic metabolic syndrome in patients with concomitant MASLD was characterised by structural changes in the heart and changes in insulin secretion and insulin sensitivity of tissues with a decrease in glomerular filtration rate.

KEY WORDS: cardiorenal metabolic syndrome; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; glomerular filtration rate; insulin sensitivity; cardiac structure.

Отримано 07.09.2025

Електронна адреса для листування: komar_or@ukr.net