DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-16

УДК: 616.127-005.8+616.12-009.72]-06:616.36-002-003.826]-07

ПРЕДИКТОРНА ЦІННІСТЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Михайловська Н. С., Мінняйленко Л. Є., Лісова О. О., Кулинич Т. О., Грицай А. В., Шершньова О. В., Стецюк І. О.

Запорізький державний медичний університет (просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69000)

Відповідальний за листування:
e-mail: natalizgmu@gmail.com

Статтю отримано 01 липня 2021 р.; прийнято до друку 03 серпня 2021 р.

Анотація. На сьогодні актуальним є вивчення клініко-прогностичної ролі нейрогуморальних порушень у хворих зі стабільними формами хронічного коронарного синдрому (ХКС) та супутньою патологією печінки. Мета дослідження - вивчити рівні маркерів інсулінового, адипокінового балансу, системного запалення та ендотеліальної дисфункції та їх предикторну цінність щодо наявності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на ХКС. Обстежено 120 хворих на ХКС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу (середній вік $60,0 \pm 0,67$ років). До групи контролю увійшли 30 практично здорових осіб віком - 59,0 (58,0; 66,0) років, серед них 14 (46%) чоловіків і 16 (54%) жінок. Визначення вмісту біомаркерів (інсуліну, адипонектину, резистину, асиметричного диметиларгініну (ADMA), вчС-реактивного протеїну) у сироватці крові виконували за допомогою імуноферментного аналізу. Статистичну обробку даних проводили із застосуванням пакету ліцензійної програми "Statistica 13.0" (StatSoftInc, США, № JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки були представлені у вигляді $M \pm t$ або Me (Q25; Q75) (залежно від виду розподілу). Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t -критерію Ст'юдента (при нормальному розподілі), або U -критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок (при розподілі, що відрізняється від нормального). Для встановлення порогових значень біомаркерів щодо прогнозування наявності НАЖХП використовували ROC-аналіз. Встановлено, що у хворих на ХКС із супутньою НАЖХП, порівняно з хворими на ХКС без патології печінки, спостерігається достовірне ($p < 0,05$) збільшення рівня інсуліну, індексу HOMA, резистину, ADMA, вчС-реактивного протеїну та зменшення концентрації адипонектину. За результатами ROC-аналізу виявлено, що високу чутливість, оптимальне співвідношення чутливості та специфічності щодо діагностики НАЖХП серед усіх біомаркерів, що вивчалися, мав ADMA ($Se=80,0$; $Sp=82,9$; $AUC=0,91$). Інші біомаркери (індекс HOMA, адипонектин, резистин, співвідношення адипонектин/резистин) також мали AUC понад 0,8, проте менше значення співвідношення чутливості/специфічності. Таким чином, у хворих на ХКС, асоційований з НАЖХП, порівняно з хворими без НАЖХП, спостерігається дисбаланс адипоцитокінів на тлі інсулінорезистентності, системного запалення та ендотеліальної дисфункції. Найбільш високу чутливість, оптимальне співвідношення чутливості та специфічності щодо діагностики НАЖХП у хворих з ХКС має асиметричний диметиларгінін.

Ключові слова: хронічний коронарний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, адипонектин, резистин, інсулін, асиметричний диметиларгінін, С-реактивний протеїн, предикторна цінність.

Вступ

Хронічний коронарний синдром (ХКС) - найважливіша проблема сучасної кардіології як в світі, так і в Україні, зокрема, через значну поширеність та негативні наслідки [4, 11]. Тому актуальним є дослідження впливу супутніх захворювань на перебіг ХКС з метою пошуку патогенетичних взаємозв'язків коморбідної патології [14, 20]. Поряд із ХКС важливою медико-соціальною проблемою є захворювання шлунково-кишкового тракту [2, 23], серед них важлива роль відводиться патології печінки. При цьому найчастішою формою хронічної патології гепатобіліарного тракту є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [6, 18]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про збільшення виявлення НАЖХП у пацієнтів з інсулінорезистентністю [15, 19], тому НАЖХП вважають печінковою складовою маніфестації метаболічного синдрому [12]. Жирова інфільтрація печінки виявляється у 90% пацієнтів з кардіоваску-

лярною патологією [3, 7, 13]. НАЖХП негативно впливає на перебіг ХКС, збільшує кількість ускладнень та летальних наслідків незалежно від інших проявів метаболічного синдрому [22].

До механізмів, які призводять до взаємного обтягування цих станів відносяться порушення ліпідного спектру, активація системної запальної відповіді, ендотеліальна дисфункція, порушення продукції адипоцитокінів, інсулінорезистентність [1, 5, 10, 17].

На сьогодні актуальним є вивчення клініко-прогностичної ролі нейрогуморальних порушень у хворих зі стабільними формами хронічного коронарного синдрому (ХКС) та супутньою патологією печінки, що обґрунтовує доцільність проведення даного дослідження.

Мета дослідження - вивчити рівні маркерів інсулінового, адипокінового балансу, системного запалення та ендотеліальної дисфункції та їх предикторну цінність

щодо наявності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на ХКС.

Матеріали та методи

У проспективне моноцентрове подвійне відкрите дослідження в паралельних групах включено 120 хворих на ХКС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу (середній вік 60,0 $\pm$ 0,67 років, 55% чоловіків і 45% жінок).

Критерії включення в дослідження: наявність документованого (верифікованого) ХКС: стабільної стенокардії напруження II-III функціонального класу та НАЖХП, письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Для забезпечення отримання достовірних результатів дослідження були розроблені критерії виключення з дослідження: алкогольна хвороба печінки, гепатити вірусної та аутоімунної етіології; вроджені чи набуті вади серця; серцева недостатність III-IV функціонального класу за NYHA; інфаркт міокарда (гострий, підгострий періоди), нестабільна стенокардія; інфекційні захворювання в гострому періоді; бронхіальна астма або ХОЗЛ; анемія (Hb < 90 г/л); гіпотиреоз; хронічні захворювання внутрішніх органів у період загострення та в стадії декомпенсації; зловживання психоактивними речовинами.

Усі обстежені особи, які взяли участь у дослідженні, початково були розділені на 2 групи: 1 група (основна) - 60 хворих на ХКС із супутньою НАЖХП (стеатоз або стеатогепатит); 2 група (порівняння) - 60 хворих на ХКС без супутньої НАЖХП. Групи були зіставні за віком, статтю, характером супутніх захворювань. Для визначення референтних значень показників, що вивчалися, як контрольні використовувалися дані, отримані у 30 практично здорових осіб, які були зіставні за віком і статтевою належністю, без захворювань серцево-судинної системи та печінки.

Діагноз ХКС верифікували згідно з чинними Українськими та Європейськими рекомендаціями. Наявність метаболічного синдрому встановлювали за критеріями IDF (2009р.). НАЖХП діагностували, спираючись на національні настанови та рекомендації WGOG за умов відсутності іншої етіології ураження гепатобіліарної системи.

Хворим проводили комплексне клінічне обстеження згідно із загальноприйнятими стандартами. Визначення вмісту біомаркерів виконували на імуноферментному повноплашковому аналізаторі "SIRIO S" (Італія) на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Визначали концентрацію у сироватці крові наступних біомаркерів: інсуліну (Monobind, USA), асиметричного диметиларгініну (ADMA) (Immundiagnostik, Germany), адипонектину і резистину (Mediagnost, Germany), С-реактивного білка (СРБ) (Biomerica, USA). Індекси HOMA та CARO розраховували за загальноприйнятими формулами.

Статистичну обробку даних проводили із застосуван-

ням пакету ліцензійної програми "Statistica 13.0" (StatSoftInc, США, № JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки були представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне $\pm$ стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q25; Q75) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу. Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента (при нормальному розподілі змінних) або непараметричного критерію Манна-Уїтні (при асиметричному розподілі) для незалежних вибірок. Для встановлення порогових значень біомаркерів щодо прогнозування наявності НАЖХП використовували ROC-аналіз з визначенням специфічності, чутливості, площі під кривою.

Результати

Нейрогуморальні порушення у хворих на ХКС залежно від наявності НАЖХП представлені в таблиці 1.

У хворих на ХКС, асоційовану з НАЖХП, спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) збільшення рівня інсуліну у порівнянні зі здоровими особами (у 4,75 рази) та з хворими на ХКС без структурно-функціональних змін печінки (у 2,42 рази). Аналогічну спрямованість спостерігали і за показником індексу HOMA. Виявлено його збільшення у порівнянні зі здоровими особами в 5 разів, з хворими на ХКС - у 2,35 рази відповідно ($p < 0,05$). Індекс CARO був менше у хворих основної групи у 3,43 рази порівняно зі здоровими особами та у 2 рази порівняно із хворими на ХКС без коморбідної патології ($p < 0,05$).

Виявлено дисбаланс рівня адипоцитокінів у хворих

Таблиця 1. Зміни показників інсулінорезистентності, адипоцитокінового балансу, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХКС залежно від наявності супутньої НАЖХП, Me (Q25; Q75).

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=30)	1 група ХКС та НАЖХП (n=60)	2 група ХКС (n=60)
Інсулін, мкОд/мл	3,57 (3,43; 5,33)	17,00 (6,33; 22,77)*#	7,41 (0,57; 13,50)
Індекс HOMA-IP	0,66 (0,62; 0,99)	3,37 (1,50; 5,80)*#	1,43 (0,68; 1,73)
Індекс CARO	1,03 (0,83; 1,19)	0,30 (0,22; 0,88)*#	0,61 (0,38; 0,76)
Адипонектин, мкг/мл	5,93 (4,56; 6,75)	8,67 (5,86; 9,75)*#	14,74 (8,71; 15,99)
Резистин, нг/мл	9,39 (8,55; 10,56)	7,35 (6,78; 8,33)*#	6,32 (5,46; 7,86)
Адипонектин/резистин	0,92 (0,77; 0,99)	1,37 (1,12; 2,01)*#	4,5 (4,10; 5,12)
СРБ, мг/л	0,68 (0,35; 0,79)	5,37 (3,87; 7,86)*#	1,88 (1,49; 2,47)*
ADMA, мкмоль/л	0,51 (0,38; 0,563)	0,86 (0,75; 0,88)*#	0,73 (0,55; 0,82)*

Примітки: * - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою; # - $p < 0,05$ у порівнянні з хворими без НАЖХП.

Рис. 1. Прогностична цінність рівня ADMA у хворих на ХКС щодо наявності НАЖХП.

на ХКС у поєднанні з НАЖХП. Сироватковий рівень адипонектину у хворих на ХКС з НАЖХП був на 60% нижчим, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$) та на 31,6%, ніж у групі порівняння, в той час як рівень резистину був вищим на 48%, ніж у групі контролю та на 27%, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). При цьому хворі на ХКС без НАЖХП за рівнями адипонектину та резистину суттєво не відрізнялись від здорових осіб. У хворих основної групи спостерігалось суттєве зменшення співвідношення адипоцитокінів: показник адипонектин/резистин був меншим у 1,48 рази порівняно з хворими на ХКС без патології печінки та у 4,89 рази порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$). Виявлено, що за рівнем СРБ та ADMA хворі основної групи значно переважали як групу контролю, так і групу порівняння ($p < 0,05$).

Отже, у хворих на ХКС, асоційовану з НАЖХП, порівняно з хворими без НАЖХП, спостерігається дисбаланс адипоцитокінів на тлі інсулінорезистентності, системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

За допомогою проведеного ROC-аналізу визначено оптимальні точки розподілу для індикаторів інсулінорезистентності, дисбалансу адипоцитокінів, ендотеліальної дисфункції та системного запалення щодо діагностики НАЖХП у хворих на ХКС на ранніх стадіях. Для цього проаналізовано прогностичну цінність означених нейрогуморальних порушень у 45 (75%) пацієнтів з ІХС та стеатозом печінки з розрахунком чутливості (%), специфічності (%), площі під кривою (AUC) та точки поділу (cut-off value). Результати ROC-аналізу наведено на рисунку 1.

За результатами проведеного ROC-аналізу оптимальне співвідношення чутливості та специфічності мав ADMA ($Se=80,0$; $Sp=82,9$; $AUC=0,91$). Інші біомаркери (індекс НОМА, адипонектин, резистин, співвідношення адипонектин/резистин) також мали AUC понад 0,8, проте менше значення співвідношення чутливості/спе-

цифічності. Отже, актуальним є вивчення впливу означених біомаркерів на найбільш важливі ланки прогресування ХКС при наявності НАЖХП.

Обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на ХКС, коморбідну з НАЖХП, у порівнянні з хворими без структурно-функціональних змін печінки спостерігаються більш виражені прояви інсулінорезистентності. Отримані результати збігаються з думкою Н.В. Динника (2015), за даними якого у багатьох країнах понад 80% пацієнтів із НАЖХП мають підвищений ІМТ і 30-40% страждають на ожиріння, близько 50% мають ознаки резистентності до інсуліну [8]. Серед хворих із НАЖХП спостерігається більша частота реєстрації метаболічного синдрому і його компонентів, таких, як зростання рівня холестерину, ТГ, глюкози натще, ІМТ та ОТ у порівнянні з пацієнтами без НАЖХП. Також автори визначили наявність сильного позитивного зв'язку НАЖХП з ІМТ та ОТ [16].

При вивченні адипоцитокінового профілю нами встановлено наявність дисбалансу адипоцитокінів у хворих на ХКС у поєднанні з НАЖХП, що може мати важливе значення в прогресуванні цих поєднаних захворювань. Ряд досліджень свідчить про клінічну значущість гіпоадипонектиємії як фактора ризику розвитку серцево-судинної патології. Доведено, що низький рівень адипонектину є незалежним фактором ризику для ХКС з НАЖХП [25]. Клінічними дослідженнями встановлено, що у пацієнтів з НАЖХП рівень адипонектину знижений і зворотно корелює з вираженістю запалення і пошкодження печінки та доведено, що адипонектин знижує ступінь стеатозу при висококалорійній дієті, ожирінні, інсулінорезистентності [9].

Взаємозв'язок резистину з компонентами метаболічного синдрому та його роль при НАЖХП вивчалась у ряді досліджень. Так, А.Т. Тепляков і співав. (2015) висловили припущення, що тривале існування резистин-індукованого запалення відіграє істотну роль у розвитку інсулінорезистентності [21]. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між ступенем ожиріння, інсулінорезистентністю та підвищенням рівня резистину [15, 19, 24]. Аналіз вищенаведених даних доводить роль адипоцитокінів як при кардіологічній патології, так і при НАЖХП, проте нині бракує досліджень щодо вивчення змін цих біомаркерів при ХКС із супутньою НАЖХП.

З метою визначення впливу дисбалансу адипоцитокінів, ендотеліальної дисфункції та системного запалення на перебіг ХКС у пацієнтів з НАЖХП у нашому дослідженні було проведено ROC-аналіз з визначенням оптимальної точки розподілу рівня біомаркерів. Оптимальне співвідношення чутливості до специфічності щодо виявлення НАЖХП у хворих на ІХС встановлено для ADMA, індексу НОМА та співвідношення адипонектин/резистин, які дозволяють виявити НАЖХП вже на стадії стеатозу печінки.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих на ХКС із НАЖХП, порівняно з хворими на ХКС без патології печінки, виявлено збільшення сироваткового рівня резистину, ADMA, СРБ, зменшення концентрації адипонектину та співвідношення адипонектин/резистин поряд зі збільшенням індексу НОМА.

2. Найбільш високу чутливість, оптимальне співвідношення чутливості та специфічності за результатами ROC-аналізу щодо діагностики НАЖХП у хворих з ІХС має асиметричний диметиларгінин.

Перспективним є вивчення можливостей фармакологічної корекції виявлених порушень у хворих на ХКС з супутньою НАЖХП.

Список посилань - References

- [1] Achari, A. E., & Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1321. <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>
- [2] Babinets, L. S., & Kytsai, K. Iu. (2021). Взаємозалежність стану печінки і підшлункової залози при хронічному біліарному панкреатиті на тлі ожиріння. Підходи до комплексного лікування [Interdependence of the state of the liver and pancreas in chronic biliary pancreatitis on the background of obesity. Approaches to complex treatment]. *Сучасна гастроентерологія - Modern gastroenterology*, 1(117), 5-11. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2021-1-5>
- [3] Benedict, M., & Zhang, X. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World journal of hepatology*, 9(16), 715-732. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i16.715>
- [4] Chekalina, N. I. (2020). Гендерний аналіз показників хронічного системного запалення у хворих на ішемічну хворобу серця [Gender analysis of chronic systemic inflammation indicators in patients with ischemic heart disease] *Вісник проблем біології та медицини - Bulletin of problems of biology and medicine*, 3(157), 161-165. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-161-165
- [5] Cziraki, A., Lenkey, Z., Sulyok, E., Szokodi, I., & Koller, A. (2020). L-Arginine-Nitric Oxide-Asymmetric Dimethylarginine Pathway and the Coronary Circulation: Translation of Basic Science Results to Clinical Practice. *Frontiers in pharmacology*, 11, 569914. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569914>
- [6] Do, A., & Lim, J. K. (2016). Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A primer. *Clinical liver disease*, 7(5), 106-108. <https://doi.org/10.1002/cld.547>
- [7] Dongiovanni, P., Paolini, E., Corsini, A., Sirtori, C. R., & Ruscica, M. (2021). Nonalcoholic fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease diagnoses and cardiovascular diseases: From epidemiology to drug approaches. *European journal of clinical investigation*, 51(7), e13519. <https://doi.org/10.1111/eci.13519>
- [8] Динчук, Н. (2015). Неалкогольна жирова хвороба печінки: можливості неінвазивної діагностики [Non-alcoholic fatty liver disease: possibilities for noninvasive diagnosis]. *Практикуючий лікар - Practitioner*, 3, 36-40. <https://plr.com.ua/index.php/journal/issue/view/3>
- [9] Feldman, A., Eder, S. K., Felder, T. K., Paulweber, B., Zandanell, S., Stechemesser, L., ... & Aigner, E. (2019). Clinical and metabolic characterization of obese subjects without non-alcoholic fatty liver: A targeted metabolomics approach. *Diabetes & metabolism*, 45(2), 132-139. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.003>
- [10] Forlano, R., Mullish, B. H., Nathwani, R., Dhar, A., Thursz, M. R., & Manousou, P. (2021). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Vascular Disease. *Current vascular pharmacology*, 19(3), 269-279. <https://doi.org/10.2174/1570161118666200318103001>
- [11] Jurisch, D., & Laufs, U. (2021). Chronisches Koronarsyndrom: Neuklassifikation der stabilen koronaren Herzkrankheit. *Der Internist*, 62(1), 47-57. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00910-0>
- [12] Mathews, S. E., Kumar, R. B., & Shukla, A. P. (2018). Nonalcoholic steatohepatitis, obesity, and cardiac dysfunction. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 25(5), 315-320. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000432>
- [13] Mykhailovska, N. S., & Miniailenko, L. E. (2017). Vascular endothelium state, clinical and metabolic features of patients with coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease. *Патологія - Patologia*, 1, 62-67.
- [14] Mykhailovska, N. S., & Stetsiuk, I. O. (2019). The interrelationship between the cardiovascular remodeling indicators and the state of bone mineral density in women with coronary artery disease. *Патологія - Pathologia*, 1(45), 53-59 DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166296>
- [15] Mykhailovska, N. S., & Miniailenko, L. Ie. (2016). Взаємозв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки з компонентами метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця [Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome in patients with ischemic heart disease]. *Буковинський медичний вісник - Bukovynian Medical Bulletin*, 1(77), 79-83. <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/issue/view/4101>
- [16] Polyzos, S. A., Kountouras, J., & Mantzoros, C. S. (2019). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism: clinical and experimental*, 92, 82-97. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014>
- [17] Shabalala, S. C., Dlodla, P. V., Mabasa, L., Kappo, A. P., Basson, A. K., Pfeiffer, C., & Johnson, R. (2020). The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of polyphenols in the modulation of adiponectin signaling. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 131, 110785. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110785>
- [18] Stepanov, Yu. M., & Filippova, O. Yu. (2020). Еволюція уявлень про неалкогольну жирову хворобу печінки: від ризику до катастрофи [Evolving ideas on non-alcoholic fatty liver disease: from risk to catastrophe]. *Запорізький медичний журнал - Zaporozhye medical journal*, 2(119), 267-274 DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200637
- [19] Stepanov, Yu. M., Nedzvetska, N. V., Yahmur, V. B., & Klenina, I. A. (2018). Неалкогольна жирова хвороба печінки: особливості метаболічних змін на різних етапах розвитку хвороби [Non-alcoholic fatty liver disease: features of metabolic changes at different stages of the disease]. *Гастроентерологія - Gastroenterology*, 1 (52), 1-6, doi: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772
- [20] Stepanov, Yu. M., Skirda, I. Yu., & Petishko, O. P. (2019). Хвороби органів травлення - актуальна проблема клінічної медицини [Digestive system diseases: the actual problem of clinical medicine]. *Гастроентерологія - Gastroenterology*, 53(1), 1-6. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450
- [21] Teplakov, A. T., Akhmedov, Sh. D., & Suslova, T. E. (2015). Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [Effect of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Бюллетень сибирс-*

- кой медицини - *Bulletin of Siberian medicine*, 14(5), 73-82.
- [22] Tkach, S. M., & Cheverda, T. L. (2016). Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування [Non-alcoholic fatty liver disease: incidence, natural history, new approaches to diagnostic and treatment]. *Клінічна ендокринологія та ендокринологічна хірургія - Clinical endocrinology and endocrinological surgery*, 1(53), 60-71 DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(53\).2016.75839](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(53).2016.75839)
- [23] Virsiuk, N. H., & Vakaliuk, I. I., (2017). Вплив способу життя на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця [The influence of lifestyle on the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with stable coronary heart disease]. *Український медичний часопис - Ukrainian medical journal*, 2(118), 113-116.
- [24] Wen, F., Shi, Z., Liu, X., Tan, Y., Wei, L., Zhu, X., ... & Lu, Z. (2021). Acute Elevated Resistin Exacerbates Mitochondrial Damage and Aggravates Liver Steatosis Through AMPK/PGC-1 α Signaling Pathway in Male NAFLD Mice. *Hormone and metabolic research*, 53(2), 132-144. <https://doi.org/10.1055/a-1293-8250>
- [25] Zhang, H., Niu, Y., Gu, H., Lu, S., Zhang, W., Li, X., Yang, Z., ... & Su, Q. (2019). Low serum adiponectin is a predictor of progressing to nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of clinical laboratory analysis*, 33(3), e22709. <https://doi.org/10.1002/jcla.22709>

PREDICTOR VALUE OF NEUROHUMORAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROME WITH CONCOMITANT NON-ALCOHOLIC FAT DISEASE

Mykhailovska N. S., Miniaienko L. E., Lisova O. O., Kulynych T. O., Grytsay H. V., Shershynova O. V., Stetsiuk I. O.

Annotation. Today it is important to study the clinical and prognostic role of neurohumoral disorders in patients with stable forms of chronic coronary syndrome (CCS) and concomitant liver pathology. The aim of the study: to investigate the levels of markers of insulin, adipokine balance, systemic inflammation and endothelial dysfunction and their predictor value for the presence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with CCS. The prospective monocenter double open study in parallel groups involved 120 patients with CCS: stable angina pectoris II-III functional class aged 60.0 (55.0; 64.0) years, of whom 67 (55%) men and 53 (45 %) women. The control selected group included 30 healthy individuals aged 59.0 (58.0; 66.0) years, including 14 (46%) men and 16 (54%) women. Determination of the serum concentration of biomarkers (adiponectin, resistin, insulin, asymmetric dimethylarginine (ADMA), C-reactive protein) was performed using enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical data processing was performed using the license program package "Statistica 13.0" (StatSoftInc, USA, № JPZ8041382130ARCN10-J). The hypothesis about the normality of the distribution of the studied indicators was tested using the Shapiro-Wilk test. Quantitative traits were presented as $M \pm m$ or Me (Q25; Q75), depending on the type of distribution. Significance of differences was assessed using Student's t-test (for normal distribution) or Mann-Whitney U-test for independent samples (for distribution other than normal). In order to establish the threshold values of biomarkers for predicting the presence of NAFLD ROC analysis was used. It was found that in patients with CCS with concomitant NAFLD, compared with patients with CCS without liver pathology, there is a significant ($p < 0,05$) increase in insulin levels, HOMA index, resistin, ADMA, RF-C-reactive protein and a decrease in adiponectin concentration. According to the results of ROC analysis, it was found that ADMA ($Se = 80.0$; $Sp = 82.9$; $AUC = 0.91$) had a high sensitivity, the optimal ratio of sensitivity and specificity for the diagnosis of NAFLD among all studied biomarkers. Other biomarkers (HOMA index, adiponectin, resistin, adiponectin/resistin ratio) also had an AUC greater than 0.8, but smaller sensitivity/specificity ratio. Thus, in patients with CCS associated with NAFLD, compared with patients without NAFLD, an imbalance of adipocytokines on the background of insulin resistance, systemic inflammation and endothelial dysfunction is observed. Asymmetric dimethylarginine has the highest sensitivity, the optimal ratio of sensitivity and specificity for the diagnosis of NAFLD in patients with coronary artery disease.

Keywords: chronic coronary syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, adiponectin, resistin, insulin, asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, predictor value.