УДК 616.127:616.36-003.826]-073.48
DOI https://doi.org/10.32782/health-2023.3.4

ГЕПАТОСТЕАТОЗ-АСОЦІЙОВАНА КАРДІОМІОПАТІЯ: КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ

Комариця Орест Йосифович,
кандидат медичних наук,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
ORCID: 0000-0002-5822-8281

Описана взаємодія печінки та серця (liver-heart cross-talk) за умов стеатогепатиту та цирозу печінки. Першою стадією неалкогольної жирової хвороби печінки є стеатоз (МАСП), за умов якого зміни серця ще не вивчені, що зумовлює актуальність нашого дослідження.

Мета – оцінити кореляції ехокардіографічних параметрів стану серця в пацієнтів із МАСП.

Обстежено 331 пацієнт: 104 з ІХС, нестабільною стенокардією (ІХС/НС); 75 з ІХС, стабільною стенокардією (ІХС/СС); 50 із геморагічним васкулітом (ГВ); 44 з хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС) та 58 з гострою ревматичною лихоманкою (ГРЛ). Усіх пацієнтів поділено на співставні групи: основну з МАСП (ОГ) та контрольну з інтактною печінкою (КГ), визначено кореляції структурно-функціональних параметрів сонографії серця з іншими параметрами. Результати опрацьовано статистично, рівень істотності $p<0,05$.

Зростання ГСІ, що є діагностичним критерієм МАСП, супроводжувалося розтягненням лівого передсердя (ІХС/СС та ГВ обидва $r=0,35$) та кільця аорти (ІХС/СС та ГВ обидва $r=0,37$) і гіпертрофією міокарда (ХРХС $r=0,43$), усі $p<0,05$, а збільшення відношення АСТ/Тр, що свідчить про перехід МАСП у МАСГ, супроводжувалося розтягненням ЛШ зі зменшенням фракції викиду. Провідними механізмами розвитку структурно-функціональних змін є активація запалення (істотні кореляції з С-реактивним протеїном, загальним фібриногеном, клітинними елементами запалення), ендогенної інтоксикації, особливо збільшення загального білірубіну, ліпідного (кореляції із загальним холестерином, тригліцеридами, ліпополіпротеїнами низької та дуже низької густини) та глюкозного дизметаболізму.

Кореляційний аналіз ехокардіографічних параметрів серця підтверджує наявність гепатостеатоз-асоційованої кардіоміопатії в пацієнтів із стеатозом печінки та її провідних механізмів – активації запалення та ендогенної інтоксикації.

Ключові слова: *метаболічно-асоційований стеатоз печінки, гепатостеатоз-асоційована кардіоміопатія, кореляції ехокардіографічних параметрів, запалення, ендогенна інтоксикація.*

Komarytsya Orest. Hepatosteatosis-associated cardiomyopathy: correlational analysis of echocardiographic parameters

We described the interaction of the liver and heart (liver-heart cross-talk) under the conditions of steatohepatitis and liver cirrhosis. The first stage of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is steatosis, the changes in the heart in these patients are still not sufficiently researched, which determines the relevance of our study.

The aim is to analyze the correlations of echocardiographic parameters of the heart in patients with NAFLD.

331 patients were examined: 104 with CHD, unstable angina (CHD/UA); 75 with coronary heart disease, stable angina (CHD/SA); 50 with hemorrhagic vasculitis (HV); 44 with chronic rheumatic heart disease (CRHD) and 58 with acute rheumatic fever (ARF). They were divided into comparable groups: the main group with NAFLD and the control group with intact liver. We analyzed correlations of structural and functional echocardiographic parameters with other parameters.The results were processed statistically; the significance level is $p<0.05$.

Increase in gepato-ateatosis index (GSI), which is a diagnostic criterion of NAFLD, combined with stretching of the left atrium (CHD/SA and HV both $r=0.35$) and aortic diameter (CHD/SA and HV both $r=0.37$) and myocardial hypertrophy (CRHD $r=0.43$), all $p<0.05$. The increase in the aspartataminotransferase to trombocytes (AST/Tr) ratio, which indicates transformation of NAFLD into steatohepatitis, was accompanied by LV stretching with a decrease in the ejection fraction.

The leading mechanisms of structural and functional changes are the activation of inflammation (significant correlations with C-reactive protein, total fibrinogen, cellular elements), endogenous intoxication, especially increase in total bilirubin, lipid (correlation with total cholesterol, triglycerides, low and very low density lipoproteins) and glucose dysmetabolism.

Correlational analysis of echocardiographic parameters of the heart confirms the presence of hepatosteatosis-associated cardiomyopathy in patients with hepatic steatosis. The leading mechanismsarein activation of inflammation and endogenous intoxication.

Key words: *nonalcoholic fatty liver disease, hepatosteatosis-associated cardiomyopathy, correlations of echocardiographic parameters, inflammation, endogenous intoxication.*

Вступ. У пацієнтів із метаболічно-асоційованим стеатогепатитом (МАСГ) окреслюють специфічне ураження серця – стеатогепатит-асоційовану кардіоміопатію, яка проявляється збільшеним ризиком атеросклерозу, частішою гіпертрофією лівого шлуночка, кальцифікацією клапанів аорти та мітрального кільця, частішою діастолічною дисфункцією, миготливою аритмією, шлуночковими аритміями й порушеннями провідності, включаючи атріовентрикулярні та внутрішньошлуночкові блокади [1; 2]. В експерименті така кардіоміопатія супроводжувалась аналогічними печінці відкладеннями холестерину в міокарді та концентричною гіпертрофією [3], а також збільшенням епікардіального жиру [2]. Описані прояви і специфічної цироз-асоційованої кардіоміопатії, яка проявляється вираженою серцевою систолічною й діастолічною недостатністю та артеріальною гіпотонією, що може бути відтворено в експерименті на іншій неметаболічній моделі [4]. Однак першою стадією неалкогольної жирової хвороби печінки є стеатоз (МАСП), зміни серця за умов якого ще не вивчені, оскільки раніше він ізольовано рідко діагностувався та розглядався разом із МАСГ, що обґрунтовує доцільність і актуальність нашого дослідження.

Мета – оцінити кореляції ехокардіографічних параметрів стану серця в пацієнтів із МАСП.

Матеріали. Дослідження виконано в рамках кафедральної теми «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки» (№ ДР 0122U000165). До дослідження було включено 331 пацієнта: 104 з ІХС, нестабільною стенокардією (ІХС/НС); 75 з ІХС, стабільною стенокардією (ІХС/СС); 50 з геморагічним васкулітом (ГВ); 44 з хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС) та 58 з гострою ревматичною лихоманкою (ГРЛ). Усіх цих пацієнтів було поділено на співставні групи: основну з МАСП (ОГ) та контрольну з інтактною печінкою (КГ) (табл. 1). Вони лікувались та обстежувались без збільшення обсягу відповідно до наказів МОЗ № 152 від 02.06.2016 р., № 164 від 02.03.2016 р.; № 676 від 12.10.2006 р.; № 263 від 11.04.2014 р.; № 762 від 20.11.2015 р. та Гельсінської декларації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Додатково було обчислено гепато-стеатозний індекс відношень АСТ до тромбоцитів (АСТ/Тр) та нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Л) [5; 6]:

ГСІ = 8 × (АЛТ/АСТ) + ІМТ + (2 при діабеті) + (2 для жінок),

де АЛТ та АСТ – аланін- та аспартат-амінтрансферази; ІМТ – індекс маси тіла.

Результати було опрацьовано статистично з використанням програми Statistica 6.0, кореляції визначено за К. Пірсоном та Ч. Спірменом (до уваги брали лише істотні значення ($p<0,05$)).

Результати. Перш за все, структурно-функціональні параметри серця корелювали з комплексними показниками МАСП та активністю амінотрансфераз. Зокрема, із ГСІ істотно асоціювались розмір лівого передсердя (ЛП; ІХС/СС та ГВ обидва $r=0,35$; $p<0,05$), діаметр аорти (ІХС/СС та ГВ обидва $r=0,37$; $p<0,05$) та міжшлуночкова перетинка (МШП; ХРХС $r=0,43$; $p<0,05$). З відношенням АСТ/Тр – діастолічний розмір лівого шлуночка (КДРЛШ; ХРХС $r=0,39$; $p<0,05$) і фракція викиду (ФВ; ХРХС $r=-0,45$; $p<0,05$). Тобто зростання ГСІ, що є діагностичним критерієм МАСП, супроводжувалося розтягненням ЛП та кільця аорти й гіпертрофією міокарда, а збільшення відношення АСТ/Тр, яке вважається критерієм фіброзу печінки та переходу МАСП у МАСГ, супроводжувалося розтягненням ЛШ зі зменшенням фракції викиду.

Серед обох трансаміназ у кореляційних відношеннях із структурно-функціональними показниками серця була лише активність печінково-специфічної АЛТ, яка корелювала з діаметром вихідного розміру аорти (ХРХС $r=-0,38$), КДРЛШ (ГВ $r=-0,54$), МШП (ГРЛ $r=0,64$; усі $p<0,05$) та задньою стінкою лівого шлуночка (ЗСЛШ; ГРЛ $r=0,68$), тобто зростання активності АЛТ, що може бути свідченням переходу МАСП у МАСГ, супроводжувалось гіпертрофією міокарда, але не дилятацією камер.

Серед клінічних показників із структурно-функціональними показниками серця корелювали вік, ІМТ, стать, тривалість стаціонарного лікування, артеріальні тиски. Так, із віком пацієнтів збільшувалися розмір правого шлуночка (ІХС/СС $r=0,46$; ГРЛ $r=0,44$; обидва $p<0,05$), ЛП (ІХС/СС $r=0,67$; $p<0,001$; ГРЛ $r=0,41$; $p<0,05$), лівого шлуночка (ІХС/СС $r=0,34$; $p<0,05$), вихідного діаметра аорти (ІХС/СС $r=0,56$; ГВ $r=0,73$; обидва $p<0,01$), спостерігалось потовщення МШП (ІХС/СС $r=0,62$; $p<0,001$; ГВ $r=0,69$; $p<0,05$) і ЗСЛШ (ІХС/СС $r=0,62$; $p<0,001$; ГВ $r=0,68$; $p<0,01$), зменшувалась ФВ лівого шлуночка (ІХС/СС $r=-0,61$; ГВ $r=-0,82$; обидва $p<0,001$). Із зростанням ІМТ в обстежених пацієнтів збільшувався розмір правого шлуночка

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів (M±m)

Нозологія, параметр, одиниці	Масп	Інтакт. Печінка	P
ІХС/НС, n=104	ОГ, n=87	КГ, n=17	-
Чоловіки, %	49,42±5,36	58,82±11,93	>0,05
Жінки, %	50,58±5,36	41,18±11,93	>0,05
Вік, років	57,60±1,27	54,77±2,98	>0,05
Ліжко-день, днів	13,10±0,36	13,00±0,59	>0,05
Частота серц. скорочень, уд/хв	81,56±2,22	83,69±5,56	>0,05
Артер. тиск сист., мм рт. ст.	160,90±2,96	159,00±5,52	>0,05
Артер. тиск діаст., мм рт. ст.	94,44±1,10	94,67±3,36	>0,05
ІХС/СС, n=75	ОГ, n=56	КГ, n=19	-
Чоловіки, %	46,43±6,66	26,31±10,10	>0,05
Жінки, %	53,57±6,66	73,69±10,10	>0,05
Вік, років	49,11±1,97	39,00±3,00	<0,05
Ліжко-день, днів	11,96±0,67	12,26±1,16	>0,05
Частота серц. скорочень, уд/хв	73,71±1,77	73,63±3,36	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м^2	28,69±0,97	23,82±1,8	<0,05
Гемор. васкуліт, n=50	ОГ, n =31	КГ, n =19	-
Чоловіки, %	48,39±8,97	26,31±10,10	>0,05
Жінки, %	51,61±8,97	73,69±10,10	>0,05
Вік, років	49,39±2,55	39,0±3,0	<0,05
Ліжко-день, днів	11,55±0,74	12,26±1,16	>0,05
Частота серц. скорочень, уд/хв	74,14±1,75	73,63±3,36	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м^2	31,33±1,30	23,82±1,8	<0,05
ХРХС, n=44	ОГ, n =32	КГ, n =12	-
Чоловіки, %	56,25±8,77	58,33±14,23	>0,05
Жінки, %	43,75±8,77	41,67±14,23	>0,05
Вік, років	55,59±1,98	52,00±2,64	>0,05
Ліжко-день, днів	19,06±1,53	20,25±3,31	>0,05
Частота серц. скорочень, уд/хв	83,41±2,18	86,92±5,00	>0,05
Артер. тиск сист., мм рт. ст.	141,09±5,37	134,17±5,67	>0,05
Артер тиск діаст., мм рт. Ст.	79,53±3,38	73,33±6,19	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м^2	29,09±0,92	29,20±1,77	>0,05
ГРЛ, n=58	ОГ, n =27	КГ, n =31	-
Чоловіки, %	33,33±9,07	22,58±7,50	>0,05
Жінки, %	66,67±9,07	77,42±7,50	>0,05
Вік, років	39,11±2,37	30,39±2,06	<0,05
Артер. тиск сист., мм рт. ст.	132,71±4,10	121,30±2,93	<0,05
Частота серц. скорочень, уд/хв	93,92±4,49	91,48±2,52	>0,05

(ІХС/СС r=0,40; p<0,05), ЛП (ІХС/СС r=0,43; p<0,05), вихідного діаметра аорти (ІХС/СС r=0,51; p<0,01), товщин МШП (ІХС/СС r=0,48; p<0,05) та ЗСЛШ (ІХС/СС r=0,37; p<0,05; ХРХС r=0,39; p<0,05), тоді як КДРЛШ та ФВ не були пов'язані з ІМТ. Були встановлені певні гендерні відмінності: у жінок були меншими КДРЛШ (ІХС/СС r=-0,41; ХРХС r=-0,37), діаметр аорти (ІХС/СС r=-0,35;), але більша ФВ (ІХС/СС r=0,35), усі p<0,05. Тривалість стаціонарного лікування корелювала з розміром ЛП (ІХС/НС r=0,24), КДРЛШ (ІХС/НС r=0,27; ІХС/СС r=-0,35); усі p<0,05. Цілком очікувано зміни структурно-функціональних параметрів серця були пов'язані з розвитком артеріальної гіпертензії. Так, систолічний артеріальний тиск (САТ) істотно асоціювався з КДРЛШ (ІХС/НС r=-0,26), товщиною МШП (ХРХС r=0,39), ЗСЛШ (ХРХС r=0,45) та ФВ ЛШ (ІХС/НС r=0,37); усі p<0,05. Величина діастолічного тиску (ДАТ) корелювала з товщиною МШП (ХРХС r=0,50; p<0,05) та ЗСЛШ (ІХС/НС r=0,26; p<0,05; ХРХС r=0,64; p<0,01). Тобто артеріальна гіпертензія переважно зумовлювала гіпертрофію міокарда без дилятації ЛШ.

Інші кореляції дозволяють думати про переважні механізми розвитку гепатостеатоз-асоційованої кардіоміопатії, до яких можна віднести активацію запалення. Про активацію запалення при МАСП свідчить те, що розміри правого шлуночка були пропорційні ШОЕ (ХРХС r=0,53; p<0,05), лівого передсердя – С-реактивному протеїну (СРП; ІХС/НС r=0,35; p<0,01; ІХС/СС r=0,70; p<0,05), діаметр аорти – СРП (ІХС/НС r=0,35; p<0,05) та загальному фібриногену (ГРЛ r=0,67; p<0,05), КДРЛШ – СРП (ІХС/НС r=0,25; p<0,05), товщина МШП – лейкоцитам (ІХС/СС r=0,60; ХРХС r=0,45; обидва p<0,05) та лімфоцитам крові (ІХС/СС r=-0,52; p<0,05), а також інтегральному відношенню Н/Л (ІХС/СС r=0,63; ГВ r=0,60; обидва p<0,05). Товщина ЗСЛШ істотно корелювала з сегментоядерними лейкоцитами (ІХС/СС r=0,63), лімфоцитами крові (ІХС/СС r=-0,47) та відношенням Н/Л (ІХС/СС та ГВ r=0,62); усі p<0,05.

Структурні параметри серця корелювали і з параметрами ендогенної інтоксикації, активація якої визначається за збільшенням креатиніну, сечовини та білірубіну. Встановлено, що розмір правого шлуночка зростав паралельно зі збільшенням креатиніну (ХРХС r=0,38; p<0,05) та загального білірубіну (ГРЛ r=0,45; p<0,05), ЛП – загального білірубіну (ГРЛ r=0,77; p<0,001), діаметр вихідного відділу аорти – загального білірубіну (ІХС/СС r=0,51; p<0,05), КДРЛШ – загального білірубіну (ХРХС r=0,46; p<0,05), сечовини (ІХС/СС r=0,53; ГВ r=0,74; обидва p<0,05), ЗСЛШ – загального білірубіну (ХРХС r=0,44; p<0,05). Фракція викиду була обернено пропорційна величині загального білірубіну в пацієнтів з ІХС/СС (r=-0,36), ГВ (r=-0,61); ХРХС (r=-0,54); усі p<0,05. Отже, у розвитку ГСАКМП патогенетичне значення має активація синдрому ендогенної інтоксикації, особливо – збільшення загального білірубіну.

Певну роль у розвитку ГСАКМП відігравали порушення ліпідного метаболізму, з якими корелювали ознаки гіпертрофії та дилатації ЛШ із розтягненням кільця аорти. Так, діаметр аорти корелював із загальним холестерином (ЗХС; ІХС/НС r=-0,30; p<0,05), розмір ЛШ – із ЗХС (ХРХС r=0,47; p=0,07), ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ; ІХС/НС r=-0,28; p<0,05) та тригліцеридами (ТГ; ГРЛ r=0,59; p<0,05), товщина МШП – із ЗХС (ІХС/НС r=-0,27; p<0,05) та бета-ліпопротеїдами (БЛП; ГРЛ r=0,57; p<0,05), товщина ЗСЛШ – із ЗХС (ГВ r=-0,55; p<0,05), БЛП (ГРЛ r=0,62; p<0,05) та часточками дуже низької щільності (ЛПДНЩ; ГРЛ r=0,68; p<0,05). Розміри правого шлуночка, ЛП та ФВ не мали істотних кореляцій із параметрами ліпідного метаболізму.

Зміни скринінгового параметра вуглеводного метаболізму – глюкози натще – істотно асоціювались з ознаками ГСАКМП – із розміром ЛП (ІХС/СС r=0,47; ГВ r=0,63; ХРХС r=0,46), товщиною МШП (ІХС/СС r=0,39) та ЗСЛШ (ІХС/СС r=0,41; ХРХС r=0,39); усі p<0,05, але не корелювали з величинами ПШ, діаметра аорти, КДРШЛ та ФВ.

Крім того, збільшення ЛП асоціювалось зі схильністю до тромбоутворення, свідченням чого є прямі кореляції з еритроцитами крові та кількістю гемоглобіну (ІХС/СС r=0,58; r=0,45), а зростання діаметра аорти, навпаки, корелювало з певною схильністю до гіпокоагуляції за кореляціями з ПЧ та ПІ (ХРХС r=0,43; r=-0,37); усі p<0,05.

Обговорення. Таким чином, уже на першій стадії жирової хвороби печінки структурно-функціональні параметри серця мали кореляції зі специфічними показниками гепатозу – ГСІ, АСТ/Тр, АЛТ. Важливо, що саме зростання ГСІ, яке, за літературними даними, є діагностичним критерієм МАСП [5], супроводжувалося розтягненням ЛП та кільця аорти й гіпертрофією міокарда. Оскільки розтягнення ЛП є ознакою діастолічної дисфункції, то можна думати, що вона виступає ознакою ГСАКМП, яка починає формуватись уже на стадії стеатозу печінки. Отримані нами дані також відповідають описаній частішій гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів із початковими стадіями жирової хвороби печінки [1; 2] та в експериментальній моделі [3].

Збільшення відношення АСТ/Тр вважається ознакою фіброзу печінки та переходу МАСП у стеатогепатит [6], що, за нашими даними, супроводжувалось уже розтягненням ЛШ із систолічною дисфункцією. Тобто можна виділити патогенетичний ланцюг змін при прогресуванні жирової хвороби печінки, коли на перших стадіях виникає гіпертрофія та діастолічна дисфункція, а в подальшому – дилятація та систолічна дисфункція, яка виявляється майже у 80 % пацієнтів із патологією печінки [7].

Механізми взаємодії печінки та серця (liver-heart cross-talk) остаточно не зрозумілі. Серед них називають гіпердинамічну циркуляцію з підвищеною продукцією вазодилататорів печінкою та симпатичною активацією; зміну бета-адренергічної рецепторної функції та зменшення скоротливої здатності міокарда; зміну експресії різних ізоформ колагену в кардіоміоцитах, хронотропну некомпетентність внаслідок метаболічних змін [8], системне запалення, паралельне збільшенню

трансаміназ, та зміни ліпідного метаболізму з надмірним відкладенням епікардіального жиру [9]. Згідно з проведеним кореляційним аналізом найбільш вагомими механізмами були активація запалення та ендогенної інтоксикації, ніж метаболічні порушення ліпідів та вуглеводнів.

Висновки. Зростання ГСІ, що є діагностичним критерієм МАСП, супроводжувалося розтягненням ЛП та кільця аорти й гіпертрофією міокарда, а збільшення відношення АСТ/Тр, що свідчить про перехід МАСП у МАСГ, супроводжувалося розтягненням ЛШ зі зменшенням фракції викиду. Провідними механізмами розвитку структурно-функціональних змін є активація запалення (кореляції з СРП, загальним фібриногеном, клітинними елементами запалення), ендогенної інтоксикації, особливо збільшення загального білірубіну, ліпідного (кореляції з ЗХС, ТГ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ) та глюкозного дизметаболізму.

Перспективи подальших досліджень – дослідження взаємовідношень структурно-функціональних показників серця в пацієнтів з іншими стадіями жирової хвороби печінки.

Автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів та будь-якого фінансування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. Ballestri, A. Lonardo, S. Bonapace, C.D. Byrne, P. Loria, G. Targher. *World J Gastroenterol*. 2014. № 20(7). P. 1724–1745. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1724

2. Ismaiel A., Dumitraşcu D.L. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis-Literature Review. *Front Med*. 2019. № 6. P. 202. DOI: 10.3389/fmed.2019.00202

3. Pemafibrate suppresses NLRP3 inflammasome activation in the liver and heart in a novel mouse model of steatohepatitis-related cardiomyopathy / K. Kanno, M. Koseki, J. Chang, A. Saga, H. Inui, T. Okada, K. Tanaka, M. Asaji, Y. Zhu, S. Ide, S. Saito, T. Higo, D. Okuzaki, T. Ohama, M. Nishida, Y. Kamada, M. Ono, T. Saibara, S. Yamashita, Y. Sakata. *Sci Rep*. 2022. № 12(1). P. 2996. DOI: 10.1038/s41598-022-06542-8

4. Interplay of Liver-Heart Inflammatory Axis and Cannabinoid 2 Receptor Signaling in an Experimental Model of Hepatic / C. Matyas, K. Erdelyi, E. Trojnar, S. Zhao, Z.V. Varga, J. Paloczi, P. Mukhopadhyay, B.T. Nemeth, G. Haskó, R. Cinar, R.M. Rodrigues, Y. Ait Ahmed, B. Gao, P. Pacher. *Cardiomyopathy Hepatology*. 2020. № 71(4). P. 1391–1407.

5. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / J. Lee, D. Kim, H. Kim, C. Lee, J. Yang, W. Kim, Y. Kim, J. Yoon, S. Cho, M. Sung, H. Lee. *Dig Liver Dis*. 2010. № 42. P. 503–508.

6. AST to Platelet Ratio Index (APRI) is an easy-to-use predictor score for cardiovascular risk in metabolic subjects / C. De Matteis, M. Cariello, G. Graziano, S. Battaglia, P. Suppressa, G. Piazzolla, C. Sabbà, A. Moschetta. *Sci Rep*. 2021. № 11(1). P. 14834. DOI: 10.1038/s41598-021-94277-3

7. Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: Systematic review / I. Stundiene, J. Sarnelyte, A. Norkute, S. Aidietiene, V. Liakina, L. Masalaite, J. Valantinas. *World J. Gastroenterol.* 2019. № 25(32). P. 4779–4795. DOI: 10.3748/wjg.v25.i32.4779

8. Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street / H. El Hadi, A. Di Vincenzo, R. Vettor, M. Rossato. *Cells*. 2020. № 9(3). P. 567. DOI: 10.3390/cells9030567

9. Relationship of epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease to coronary artery calcification: From the CAESAR study / B.J. Kim, E.S. Cheong, J.G. Kang, B.S. Kim, J.H. Kang. *Jornal Clin Lipidology*. 2016. № 10(3). P. 619–626. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.01.00

REFERENCES

1. Ballestri, S., Lonardo, A., Bonapac, S., Byrne, C.D., Loria, P., Targher, G. (2014). Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World Jornal Gastroenterol, 20(7)*, 1724–1745. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1724 [in English].

2. Ismaiel, A., Dumitraşcu, D.L. (2019). Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis-Literature Review. *Front Med (Lausanne), 6*, 202. DOI: 10.3389/fmed.2019.00202 [in English].

3. Kanno, K., Koseki, M., Chang, J., Saga, A., Inui, H., Okada, T., Tanaka, K., Asaji, M., Zhu, Y., Ide, S., Saito, S., Higo, T., Okuzaki, D., Ohama, T., Nishida, M., Kamada, Y., Ono, M., Saibara, T., Yamashita, S., Sakata, Y. (2022). Pemafibrate suppresses NLRP3 inflammasome activation in the liver and heart in a novel mouse model of steatohepatitis-related cardiomyopathy. *Sci Rep, 12(1),* 2996. DOI: 10.1038/s41598-022-06542-8 [in English].

4. Matyas, C., Erdelyi, K., Trojnar, E., Zhao, S., Varga, Z.V., Paloczi, J., Mukhopadhyay, P., Nemeth, B.T., Haskó, G., Cinar, R., Rodrigues, R.M., Ait Ahmed, Y., Gao, B., Pacher, P. (2020). Interplay of Liver-Heart Inflammatory Axis and Cannabinoid 2 Receptor Signaling in an Experimental Model of Hepatic Cardiomyopathy. *Hepatology, 71(4),* 1391–1407. DOI: 10.1002/hep.30916 [in English].

5. Lee, J., Kim, D., Kim, H., Lee, C., Yang, J., Kim, W., Kim, Y., Yoon, J., Cho, S., Sung, M., Lee, H. (2010). Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Disease, 42*, 503–508 [in English].

6. De Matteis, C., Cariello, M., Graziano, G., Battaglia, S., Suppressa, P., Piazzolla, G., Sabbà, C., Moschetta, A. (2021). AST to Platelet Ratio Index (APRI) is an easy-to-use predictor score for cardiovascular risk in metabolic subjects. *Sci Rep, 11(1),* 14834. DOI: 10.1038/s41598-021-94277-3 [in English].

7. Stundiene, I., Sarnelyte, J., Norkute, A., Aidietiene, S., Liakina, V., Masalaite, L., Valantinas, J. (2019). Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: Systematic review. *World Jornal Gastroenterol, 25(32)*, 4779–4795. DOI: 10.3748/wjg.v25.i32.4779 [in English].

8. El Hadi, H., Di Vincenzo, A., Vettor, R., Rossato, M. (2020). Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street. *Cells, 9(3),* 567. DOI: 10.3390/cells9030567 [in English].

9. Kim, B.J., Cheong, E.S., Kang, J.G., Kim, B.S., Kang, J.H. (2016). Relationship of epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease to coronary artery calcification: From the CAESAR study. *Jornal Clin Lipidology, 10(3),* 619–626. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.01.00 [in English].