

На правах рукописи

МИСАН ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хронические заболевания печени являются ведущими причинами, способствующими высокой заболеваемости и смертности населения по всему миру (Savarese G. и др., 2017; Asrani S.K. и др., 2019).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) за последние десятилетия стала основной причиной хронических заболеваний печени. Общая распространённость НАЖБП увеличилась примерно в пять раз, варьируя от 24% до 30%, в зависимости от метода, используемого для установления диагноза и исследуемой популяции пациентов (Chalasanani N. и др., 2018; Jichitu A. и др., 2021). Исследования в Российской Федерации показывают увеличение частоты встречаемости НАЖБП с 27,0% в 2007 году до 37,3% в 2014 году (Драпкина О. М. и др., 2014; Ивашкин В. Т. и др., 2015; Ткачев А.В. и др., 2016; Дедов И.И. и др., 2021).

В крупных исследованиях и метаанализах показана независимая связь НАЖБП с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, включая сердечную недостаточность (СН) (Mellinger J.L. и др., 2015; Luo J., и др., 2015; Younossi Z., и др., 2016). Выявлена независимая связь НАЖБП с 1,5 раза более высоким долгосрочным риском впервые возникшей СН, преимущественно с развитием СН с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) (Bhatia L., и др., 2016; Targher G., и др., 2016; Bhatia L., и др., 2016; Mahfood Haddad T., и др., 2017).

Особое внимание привлекают пациенты с фенотипом СНсФВ, распространённость которого увеличивается с каждым годом среди всех пациентов с ХСН, и, согласно данным различных авторов, в настоящее время превышает 50%, что обусловлено увеличением вклада в причины развития ХСН таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2) и артериальная гипертензия (АГ). Зачастую эти же заболевания ассоциированы с наличием НАЖБП (Goland S. и др., 2006; Stefano V. и др., 2012; Bekler A. и др., 2015, Аришева О. С. и др. 2021). Накопленные клинические и эпидемиологические данные указывают на то, что НАЖБП у пациентов с ожирением, СД2 и АГ ассоциирована на ранних стадиях заболевания с изменениями энергетического метаболизма миокарда, субклиническим ремоделированием, систолической и диастолической дисфункцией миокарда (Nan H.K. и др., 2014, Fintini D. и др., 2014, Vanwagner L.V. и др., 2015). Показано, что распространённость НАЖБП выше у пациентов с СНсФВ, по сравнению с пациентами с СН со сниженной фракцией выброса фракцией выброса (СНнФВ) и достигает 50% (Fudim, M. и др., 2021, Mantovani, A. и др., 2022).

Влияние НАЖБП на прогноз при СН в настоящее время практически не изучено. Некоторые наблюдательные исследования указывают на увеличение риска смерти и частоты госпитализаций у пациентов с СН при наличии НАЖБП, в то время как другие исследования не подтверждают эту связь. При этом необходимо подчеркнуть, что повышение уровня смертности и регоспитализаций было связано в первую очередь не с самим фактом наличия у пациента НАЖБП, а со степенью тяжести процесса (наличие фиброза печени, повышение биомаркеров), что является результатом прогрессирования заболевания (Valbusa F. и др., 2017; Zhang. и др., 2018; Valbusa F. и др., 2018; Miller A. и др., 2020).

Уникальным и малоизученным феноменом у пациентов с ХСН является парадоксальная связь избыточной массы тела и лучшего сердечно-сосудистого

прогноза, так называемого «парадокса ожирения» Horwich, T.B. и др., 2001; Fonarow, G.C и др., 2007; Oreopoulos, A. и др., 2008; Kapoor, J.R. и др., 2010; Sharma, A. и др., 2015). Данный феномен обнаружен также при анализе только индекса массы тела (ИМТ), процента жировой ткани и окружности талии (ОТ) у пациентов с ХСН (Lavie, C.J. и др., 2003; Clark, A.L. и др., 2012; Clark, A.L. и др., 2014; Lavie, C.J. и др., 2016). Механизмы, стоящие за этим явлением, до конца не изучены, обсуждается защитное влияние дополнительной жировой ткани от катаболических изменений, ведущих к сердечной кахексии, которая связана с неблагоприятным прогнозом у этой группы пациентов (Lavie, C.J. 2013; Oga, E.A. и др., 2016).

Степень разработанности темы

Взаимосвязь НАЖБП и ХСН в настоящее время изучена недостаточно. В литературе найдены лишь единичные зарубежные работы, в которых представлены данные о распространённости НАЖБП среди пациентов с ХСН (Valbusa F. и др. 2017; Zhang. и др. 2018; Valbusa F. и др. 2018; Miller A. и др. 2020; Minhas АМК. и др., 2020). Все представленные работы опубликованы в последние годы, что подчеркивает научную новизну темы. В приведенных исследованиях диагноз НАЖБП устанавливали с помощью кодов МКБ-10, данных визуализации и шкал оценки стеатоза, включающих лабораторные и физические методы обследования и не подтверждали при биопсии печени.

Данные о клинико-лабораторных параметрах у пациентов с НАЖБП представлены несколькими немногочисленными зарубежными работами на небольшой выборке пациентов и требуют дальнейшего углубленного изучения (Miller A. и др. 2020; Zhang. и др. 2018). В литературе не найдены данные относительно ассоциации плотности печени со степенью контролируемого параметра затухания ультразвука за период госпитализации.

В нескольких публикациях оценивались структурно-функциональные характеристики миокарда у пациентов с ХСН и НАЖБП (Miller A. и др. 2020; Zhang. и др. 2018). Оценка стеатоза, диагностика НАЖБП и определение её прогностического значения при ХСН основывались на шкалах оценки стеатоза, включающих лабораторные и физические методы обследования, а также на данных ультразвукового исследования печени (Zhang Z. и др., 2018; Takahashi T. и др., 2018; Minhas АМК. и др., 2022).

Данные о прогностическом значении НАЖБП у пациентов с ХСН немногочисленны и противоречивы, представлены несколькими зарубежными работами, что требует дальнейшего изучения (Valbusa F. и др., 2017; Zhang., Z. и др., 2018; Valbusa F. и др., 2018; Miller A. и др., 2020; Minhas АМК. и др., 2020). Таким образом, влияние НАЖБП на прогноз и течение ХСН является важной и малоисследованной темой.

Цель настоящего исследования: изучить частоту встречаемости, клинико-лабораторные ассоциации и прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в том числе с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости, ассоциации с клинико-демографическими данными и предикторы неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

2. Изучить взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени с тяжестью и фенотипами сердечной недостаточности, значениями натрийуретического пептида и структурно-функциональными характеристиками миокарда.
3. Изучить ассоциации неалкогольной жировой болезни печени с лабораторными данными, расчетными индексами стеатоза печени, а также с параметрами композиционного состава тела по данным биоимпедансного векторного анализа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.
4. Оценить динамику значений контролируемого параметра затухания ультразвука (САР) за период госпитализации и после выписки при амбулаторном наблюдении, ассоциации со значениями плотности печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.
5. Изучить прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени в отношении кратко- и долгосрочного исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Научная новизна

Впервые у пациентов с ХСН в отечественной практике произведена всесторонняя оценка частоты встречаемости, детерминант развития, клинического значения НАЖБП.

Впервые в российской популяции изучены ассоциации НАЖБП при ХСН со значениями фракции выброса ЛЖ, структурно-функциональными характеристиками миокарда, встречаемостью фенотипов СН. Произведена оценка взаимосвязи фракции выброса ЛЖ со значениями стеатоза. Впервые у пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП произведена оценка уровней натрийуретического пептида и суммы В-линий. Выявлены более низкие значения данных показателей, а также их обратная связь со значениями стеатоза печени.

Впервые на российской популяции у пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП произведена комплексная оценка углеводного, липидного обмена, исследованы признаки системного воспаления, признаки повреждения печени, изучены индексы стеатоза печени. Впервые у данной категории пациентов были оценены методом биоимпедансного векторного анализа параметры композиционного состава тела.

Впервые у пациентов с ХСН произведен анализ значений контролируемого параметра затухания ультразвука (САР) в динамике за период госпитализации и после выписки при амбулаторном наблюдении. Впервые исследована взаимосвязь между НАЖБП и плотностью печени, а также между значениями контролируемого затухания ультразвука и плотностью печени.

Впервые в Российской популяции у пациентов с ХСН изучена прогностическая значимость НАЖБП и стеатоза печени в отношении развития краткосрочных и отдаленных исходов. При этом низкие значения САР независимо ассоциировались с увеличением повторной госпитализации по поводу СН, риском наступления смерти от всех причин, в том числе смерти от прогрессирующей СН.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты исследования позволяют сформировать фенотипический портрет пациента с ХСН в сочетании с НАЖБП, что дает возможность своевременно определять специфические метаболические нарушения и отличия клинического течения характерных для данной группы пациентов.

Пациенты с ХСН и НАЖБП характеризуются заниженными значениями уровня NT-proBNP и суммы В-линий, которые обратно зависимы от степени выраженности стеатоза, что затрудняет диагностику и оценку тяжести ХСН.

Пациентам с ХСН в сочетании с НАЖБП рекомендовано проводить лабораторные обследования с целью выявления нарушений углеводного, липидного обмена, признаков системного воспаления и повреждения печени, с целью назначения своевременной необходимой медикаментозной терапии. Расчетные индексы стеатоза печени могут быть полезны в диагностике НАЖБП у данной категории пациентов.

В популяции пациентов с СН не выявлено изменений значений контролируемого параметра затухания ультразвука (САР) на этапе госпитализации и при амбулаторном наблюдении, что позволяет использовать данный показатель у пациентов при любой степени компенсации СН.

Анализ значений контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с ХСН обеспечивает выявление пациентов с наиболее неблагоприятными отдаленными исходами.

Личный вклад автора

Автор провела тщательный анализ научной литературы, изучила степень разработанности темы, на основании чего с участием автора были сформулированы цель, задачи и дизайн исследования. Автор лично участвовала в сборе и анализе клинических данных, в проведении лабораторных и инструментальных исследований, в создании базы данных, обработке первичной медицинской документации, лично проводила статистический анализ данных. Результаты исследования были опубликованы в ряде научных статей и докладов на конференциях. Автор принимала активное участие в написании статей, подготовке докладов и их представлении научному сообществу.

Положения, выносимые на защиту:

1. У трети пациентов с ХСН выявлена НАЖБП. У пациентов с ХСН и НАЖБП отмечено частое сочетание с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, СНсФВ, СД) и парадоксально низкий уровень NT proBNP при более частом сохранении симптомов ХСН при выписке из стационара. Независимыми факторами, ассоциированными с НАЖБП у пациентов с ХСН, являлись: повышение значений контролируемого параметра затухания ультразвука, значений индекса стеатоза печени (HSI) (включающего ИМТ, соотношение АЛТ/АСТ и наличие СД), показателей маркеров воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарного индекса), гипертриглицеридемия, повышение цифр систолического артериального давления.

2. В структуре пациентов с ХСН при наличии НАЖБП достоверно чаще выявляется фенотип СНсФВ, регистрируется большая ФВ ЛЖ. Выявлена прямая связь ФВ ЛЖ со значениями стеатоза. В группе пациентов с НАЖБП чаще регистрируются более низкие значения уровня NT-proBNP и суммы В-линий и выявляется обратная зависимость данных показателей со степенью стеатоза печени.

3. Наличие неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ХСН ассоциировано с более выраженными нарушениями углеводного, липидного обмена, признаками системного воспаления, повреждения печени и обмена мочевой кислоты. Расчетные индексы стеатоза печени могут быть полезны в диагностике НАЖБП у данной категории пациентов. При оценке композиционного анализа тела по данным биоимпедансного анализа для пациентов с ХСН в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени характерно более высокое содержание жировой, безжировой массы и водного компонента.

4. При анализе значений контролируемого параметра затухания ультразвука (САР) в динамике не выявлено достоверного снижения медианы показателя за период госпитализации и в отдаленном периоде наблюдения через 6 и 12 месяцев. Не выявлено достоверных взаимосвязей значений САР и плотности печени за период госпитализации.

5. Выявлено негативное прогностическое значение низких значений контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с ХСН в ходе среднего периода наблюдения (1,8 года) в отношении повышенной вероятности регоспитализаций с СН, смертности от всех причин, в том числе от СН.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в практическую работу терапевтического и кардиологического отделений клинической больницы им. В. В. Виноградова.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» в присутствии сотрудников клинической больницы им. В.В. Виноградова, на котором произведена 29 мая 2024 года. Материалы исследования представлены на Конгрессе Европейского общества кардиологов по неотложной сердечно-сосудистой помощи (Афины 2024), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Прага, 2023), Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2022» (Москва, 2022), XXX Российском Национальном конгрессе "ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО" (Москва, 2023), VI терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», VI Всероссийской конференции молодых терапевтов (Казань, 2023), XVIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023).

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 16 работ, из них 4 – в журналах, индексируемых в международных базах данных (WOS, Scopus).

Структура и объем диссертации.

Исследовательская работа представлена на 144 страницах и включает в себя обзор литературы, описание использованных материалов и методик, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, и списка литературы, а также библиографию, содержащую 35 отечественных и 242 иностранных источников. Исследование включает 35 таблиц и 27 иллюстраций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа представляет проспективное когортное наблюдательное исследование, направленное на изучение у пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП клинико-лабораторных параметров, фенотипов и тяжести СН, а также прогностического значения стеатоза печени на краткосрочные и отдаленные исходы, в том числе с оценкой значений контролируемого параметра затухания ультразвука.

Исследование выполнено в «Центре сердечной недостаточности» на базе терапевтического и кардиологического отделений ФГБУЗ «КБ им. В. В. Виноградова» г. Москвы в период с января 2021 г. по июль 2023 г.

Для диагностики ХСН применялись современные клинические рекомендации, включающие наличие характерных симптомов СН, подтверждающих их признаков, систолической и/или диастолической дисфункции и повышенных уровней натрийуретических пептидов.

Диагноз НАЖБП устанавливали после комплексного обследования, при обнаружении стеатоза визуализирующими методами и исключении других причин жировой инфильтрации печени, таких как лекарственное поражение, гепатотропные вирусы, хроническое употребление алкоголя в гепатотоксичных дозах и генетические заболевания. Для исключения алкогольного генеза поражения печени собирался анамнез от пациента или его близких, оценивались клинические и лабораторные признаки хронического злоупотребления алкоголем, использовались опросники CAGE и AUDIT. Критерии включения и исключения исследования представлены на Рисунке 1.

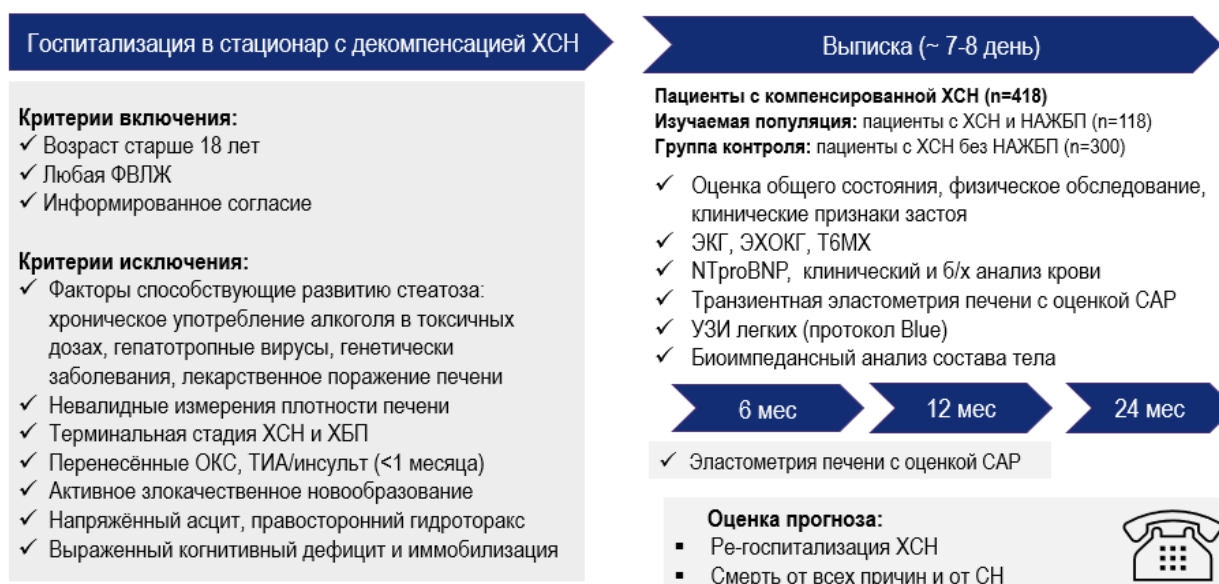


Рисунок 1 – Схема включения пациентов в исследование

Включено 418 пациентов с ХСН (55,3% мужчин, средний возраст $71,5 \pm 11,9$ лет, медиана длительности СН составила 2,0 [1,0-5,0] года, ФВ ЛЖ 45 [35-54] %. Большинство обследованных имели в анамнезе АГ – 93,1%, более половины фибрилляцию предсердий (ФП) – 64,1% и ишемическую болезнь сердца (ИБС) – 51,7%, почти у половины выявлено ожирение – 48,8%. Более трети имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда – 39,0%, хроническую болезнь почек (ХБП) – 34,4% и СД 2 типа – 33,3%. При обследовании пациентов с ХСН регистрировалась высокая частота сопутствующих заболеваний (Индекс Чарлсон 6,0 [5,0-7,0]). Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика клинико-демографических особенностей пациентов с ХСН (n=418)

Параметр	Значение
Возраст, (M±SD), годы	71,5±11,9
Пол (м/ж), n (%)	231 (55,3)/ 187 (44,7)
Длительность СН, (Me [IQR]), годы	2,0 [1,0-5,0]

Курение, n (%)	112 (26,8)
ФВ ЛЖ, (Ме [IQR]), %	45 [35-54]
ФК СН, NYHA, n (%) I/ II/ III/ IV	51 (12,2)/169 (40,4)/181 (43,3)/17(4,1)
ФВ ЛЖ $\leq 40/ 41-49/ \geq 50\%$, n (%)	158 (37,8)/ 87 (20,8)/ 173 (41,4)
NT-proBNP, (Ме [IQR]), пг/мл	1345 [418-2332]
АГ, n (%)	389 (93,1)
ИБС, n (%)	216 (51,7)
ИМ в анамнезе, n (%)	163 (39,0)
ОНМК, n (%)	69 (16,5)
ФП, n (%)	268 (64,1)
ХБП, n (%)	144 (34,4)
СД 2 типа, n (%)	133 (31,8)
НАЖБП, n (%)	118 (28,2)
ХОБЛ или БА, n (%)	78 (18,7)
Индекс Чарлсон, баллы, (Ме [IQR])	6,0 [5,0-7,0]

Примечание – СН – сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма

Всем участникам проводилось стандартное общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование: осмотр, аускультацию, оценку симптомов и признаков СН, анализ гемодинамических параметров и антропометрических данных. Ожирение диагностировали при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Абдоминальное ожирение – при окружности талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин.

В рамках клинического анализа определяли число эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов. Рассчитывали следующие индексы воспаления: Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) как отношение количества нейтрофилов к числу лимфоцитов; тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ) – отношение числа тромбоцитов к количеству лимфоцитов; системный иммуновоспалительный индекс (СИВИ) – количество тромбоцитов умноженное на отношение количество нейтрофилов к количеству лимфоцитов.

В ходе биохимического анализа крови определяли липидный спектр (липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), общий холестерин, триглицериды), сывороточный креатинин, общий белок, глюкозу натощак, гликированный гемоглобин, мочевины, мочевую кислоту, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, электролиты крови (калия, натрия), СРБ, показатели функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, прямой и общий билирубины, альбумин), уровень NT-proBNP. Гипертриглицеридемией считали повышение триглицеридов $>1,7$ ммоль/л. Критериями бессимптомной гиперурикемии считали отсутствие симптомов подагры в настоящее время и согласно данным анамнеза при уровне мочевой кислоты у мужчин ≥ 420 мкмоль/л (7 мг/дл), у женщин ≥ 360 мкмоль/л (6 мг/дл).

Эхокардиография проводилась по стандартной методике на аппарате VIVID-E90 General Electric (США), с определением ФВ ЛЖ по методу Симпсона, размеров

левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу, конечно-диастолического размера (КДР) и конечно-систолического размера (КСР), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), диаметра нижней полой вены (НПВ), систолического давления в легочной артерии (СДЛА).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких выполняли на аппарате VIVID-7 по BLUE протоколу в 8 точках. Определяли наличие и количество В-линий для оценки интерстициального синдрома. Обнаружение эхонегативной зоны между плевральными листками рассматривалось как свидетельство плеврального выпота.

Внутрибольничное УЗИ органов брюшной полости включало оценку структуры и размеров печени. Стеатоз печени диагностировали по повышенной эхогенности, диффузной гиперэхогенности тканей, дистальному затуханию сигнала и нечеткому сосудистому рисунку.

Оценка степени стеатоза и стадии плотности печени проводилась с помощью непрямой эластометрии на аппарате FibroScan® 502 touch Echosens при поступлении пациентов в стационар и после компенсации состояния перед выпиской. Степень стеатоза определяли с помощью ультразвуковой опции CAP – контролируемый параметр затухания ультразвука, в положении пациента лежа на спине, в области VIII–IX межреберных промежутков. Пороговыми значениями для стеатоза считали: <294 дБ/м – отсутствие стеатоза, 294–309 дБ/м – стеатоз 1 степени, 310–330 дБ/м – 2 степени и ≥ 331 дБ/м – 3 степени. Референсные значения для фиброза составляли: отсутствие фиброза (<4,8 кПа), фиброз 1 стадии (4,9–5,5 кПа), 2 стадии (5,6–6,4 кПа), 3 стадии (6,5–12,0 кПа) и цирроз (>12,1 кПа).

Для оценки вероятности стеатоза печени использовали расчетные индексы: HSI (Hepatic steatosis index), FLI (Fatty Liver Index), St-index, индекс висцерального ожирения (VAI), индекс избыточного накопления липидов LAP (Lipid accumulation product).

Для оценки краткосрочных исходов учитывали смертность за период госпитализации и длительность пребывания в стационаре. Долгосрочные исходы оценивали через базы системы ЕМИАС, телефонные контакты или при повторных амбулаторных визитах. За конечные точки принимались повторные госпитализации по причине декомпенсации СН, общая смертность, в том числе смертность от сердечно-сосудистых причин и от прогрессирующей СН. При наличии нескольких повторных госпитализаций учитывалось время до наступления первой из них. Комбинированный показатель включал все вышеупомянутые долгосрочные исходы.

Статистическая обработка данных осуществлялась на следующем программном обеспечении: StatTech v. 4.1.7 (ООО "Статтех", Россия), Statistica (версия 10.0; StatSoft), SPSS (версия 26.0). Критерий Колмогорова-Смирнова использовался для оценки нормальности распределения количественных показателей. При $p > 0,05$ распределение считалось нормальным и данные описывались как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при $p < 0,05$ распределение считалось ненормальным (неправильным) и данные описывались как медиана и интерквартильный размах (Me (IQR)). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями.

Взаимосвязь между двумя признаками оценивали методом корреляции Спирмена. Различия между двумя группами по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия хи-квадрата Пирсона (χ^2) для качественных

переменных. Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Для множественных сравнений использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а при ненормальном распределении — тест Краскела-Уоллиса. Прогностическую значимость признаков оценивали однофакторными и многофакторными моделями регрессии Кокса, с учетом клинической значимости переменных. Пороговые значения определяли с помощью построения ROC-кривой, с использованием индекса Юдена, значения $p < 0,05$ считали достоверными. Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана – Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало 418 пациентов с ХСН: средний возраст $71,5 \pm 11,9$ лет, 55,3% мужчин. НАЖБП в соответствии с действующими рекомендациями был диагностирован у 118 пациентов (28,3%) (Рисунок 2).

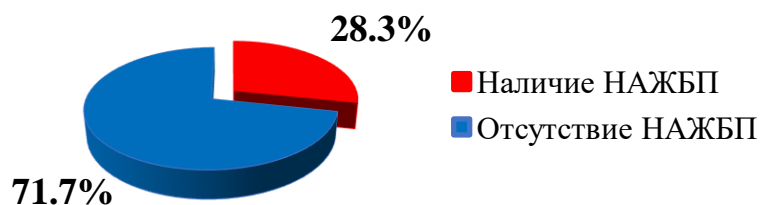


Рисунок 2 – Частота НАЖБП среди обследованных пациентов с ХСН.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия НАЖБП. В 1-ю группу вошли 118 пациентов (28,2%) с ХСН и НАЖБП, во 2-ю – 300 (71,8%) с ХСН без НАЖБП. Пациенты с сочетанием НАЖБП и ХСН были моложе, с высокой частотой курения в группе, чаще страдали сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, СД 2-го типа, АГ, ХОБЛ/БА по сравнению с группой без НАЖБП. В группе пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП регистрировались достоверно более низкие значения NTproBNP и суммы В-линий при УЗИ легких по сравнению с группой без НАЖБП. Не выявлено достоверных различий по функциональному классу СН (Таблица 2).

Таблица 2 – Демографическая характеристика пациентов с ХСН в зависимости в зависимости от наличия НАЖБП

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	p
Пол (м/ж), n (%)	67(56,8)/51(43,2)	164(54,7)/136(45,3)	0,696
Возраст, (M±SD), годы	68,6 ± 11,8	72,5 ± 11,7	<0,001
Длительность СН, годы, (Me [IQR])	3,0 [1,0-5,0]	2,0 [0,5-5]	0,327
Койко день, дни, (Me [IQR])	8,0 [7,0-9,0]	8,0 [7,0-10,0]	0,625
ФК СН, NYHA, n (%)	45 (38,2)/ 51 (43,2)/ 22 (18,6)	96 (31,9)/ 187(47,0)/ 84 (21,1)	0,359
NTproBNP, пг/мл, (Me [IQR])	543 [152-1494]	1526 [661-2598]	<0,001
ФВЛЖ, % (Me [IQR])	49 [36-55]	44 [32-52]	0,025

СНсФВ (ФВ ЛЖ \geq 50%)	57 (48,3)	113 (37,7)	0,044
СНпФВ (ФВ ЛЖ 41%–49%)	18 (15,3)	70 (23,3)	
СНнФВ (ФВ ЛЖ \leq 40%)	43 (36,4)	117 (39,0)	
АГ, n (%)	113 (95,8)	276 (92,0)	0,049
ИБС, n (%)	59 (50,0)	157 (52,3)	0,520
Инфаркт миокарда, n(%)	49 (41,5)	114 (38,0)	0,566
ОНМК, n (%)	25 (21,2)	44 (14,7)	0,106
ФП, n (%)	77 (65,1)	191 (63,6)	0,839
Периферический атеросклероз, n (%)	17 (14,4)	35 (11,7)	0,446
СД 2 типа, n (%)	49 (41,5)	90 (30,0)	0,019
Ожирение, n (%)	99 (83,9)	105 (35,0)	<0,001
ХОБЛ/БА, n (%)	30 (25,4)	48 (16,0)	0,027
ХБП, n (%)	42 (35,6)	102 (34,0)	0,126
Хроническая анемия, n (%)	22 (18,6)	61 (20,3)	0,697
Курение, n (%)	40 (33,9)	72 (24,0)	0,042
Шкала Чарлсон, Me (IQR), баллы	6,0 [4,0-7,0]	6,0 [5,0-8,0]	0,061
Сумма В-линий, (Me [IQR])	9 [3-18]	12 [5-27]	0,025

Примечание – СН – сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФК – функциональный класс, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ -- хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ХБП – хроническая болезнь почек.

При наличии НАЖБП у пациентов с ХСН достоверно чаще выявлялся фенотип СНсФВ, чем в группе без НАЖБП (Рисунок 3).

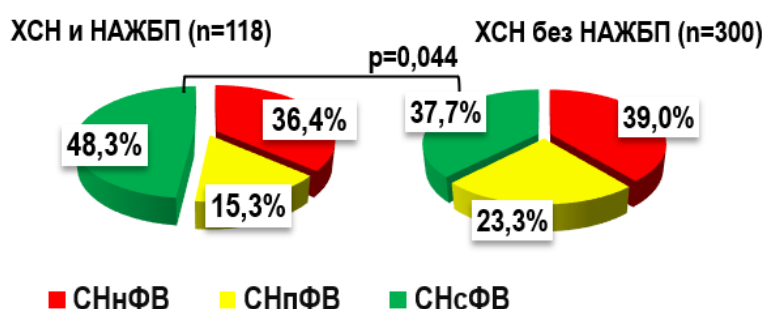


Рисунок 3 – Анализ частоты фенотипов СН у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Анализ клинических проявлений СН продемонстрировал, что у пациентов с сочетанием НАЖБП и ХСН достоверно чаще после компенсации состояния на момент выписки из стационара сохранялись симптомы застоя и гипоперфузии. Так в группе с НАЖБП достоверно чаще регистрировалось наличие отеков [72,8% против 56,0%, $p < 0,001$], одышки в покое [5,9% против 1,7%, $p = 0,019$], ортопноэ

[48,3% против 36,0%, $p=0,020$], гепатомегалии [52,5% против 34,7%, $p<0,001$] и асцита [13,6% против 6,3%, $p=0,016$] в отличие от пациентов ХСН без НАЖБП.

При анализе гемодинамических показателей в группе с НАЖБП и ХСН достоверно чаще выявлялись более высокие цифры САД, ДАД, чаще регистрировалось повышение САД >140 мм рт. ст., ДАД >90 мм рт.ст., регистрировался более высокий уровень пульсового АД и более низкие значения сатурации по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП (Таблица 3).

Таблица 3 – Гемодинамические показатели пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	P
САД, мм рт. ст., (M±SD)	125±21	118±18	0,002
САД >140 мм рт. ст., n (%)	24 (20,4)	47 (15,7)	0,036
ДАД, мм.рт. ст., (M±SD)	70±10	65±11	0,034
ДАД >90 мм рт.ст., n (%)	10 (8,3)	14 (4,7)	0,021
Пульсовое АД, мм рт.ст., (Me [IQR])	60 [45-78]	50 [38-65]	0,003
ЧСС, уд./мин., (Me [IQR])	76 [66-89]	75 [65-86]	0,325
SpO ₂ (воздух), %, (Me [IQR])	95 [92-96]	97 [95-98]	<0,001

Примечание – САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, SpO₂ – уровень насыщения кислородом артериальной крови.

При оценке антропометрических данных в группе с ХСН в сочетании с НАЖБП регистрировались большие значения ИМТ, ОТ, индекса талии/бедра, чаще выявлялось ожирение и диагностировалось абдоминальное ожирение, по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП ($p<0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Антропометрические данные пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	P
ИМТ, (Me (IQR))	36,3 (31,5;42,5)	28,0 (24,7;32,1)	<0,001
Ожирение, n (%)	99 (83,9)	105 (35,0)	<0,001
Окружность талии, см (Me (IQR))	119 [110-127]	101 [93-110]	<0,001
Абдоминальное ожирение, n (%)	117 (99,2)	244 (81,3)	<0,001
Окружность бедер, см (Me (IQR))	112 [104-119]	101 [96;109]	<0,001
Индекс талия/бедра, (Me (IQR))	1,03 [1,0-1,1]	0,98 [0,9-1,0]	<0,001

Примечание – ИМТ – индекс массы тела.

При оценке значений контролируемого параметра затухания (САР) в зависимости от ФВ ЛЖ выявлены достоверно более высокие значения ФВЛЖ при СНсФВ по сравнению с лицами с СНпФВ и СНнФВ (Рисунок 4).

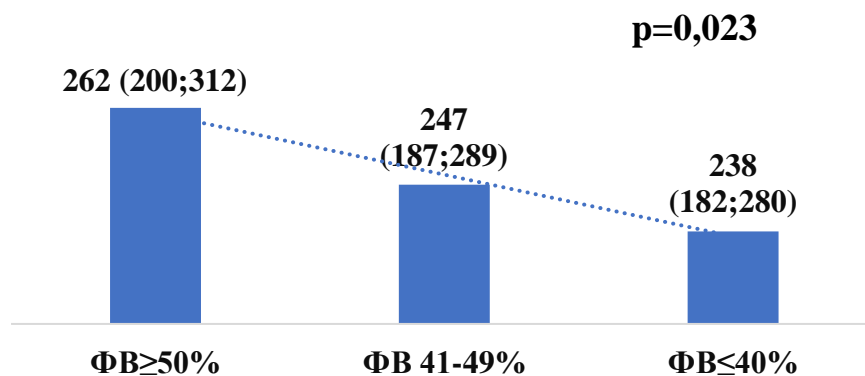


Рисунок 4 – Значения контролируемого параметра затухания ультразвука (CAP) в зависимости от фенотипа СН.

Выявлена достоверная обратная связь уровня NT-proBNP и количества В-линий со степенью стеатоза печени (отсутствие стеатоза, умеренный, выраженный) у пациентов с ХСН. У пациентов с выраженным стеатозом (S3) регистрировались более низкие значения NT-proBNP, чем у пациентов с умеренным стеатозом (S1-S2) и отсутствием стеатоза (S0), ($\chi^2 = 20,533$; $df = 2$; $p < 0,001$). Аналогично у пациентов с выраженным стеатозом (S3) регистрировалось меньшее количество В-линий, по сравнению с пациентами с умеренным стеатозом (S1-S2) и отсутствием стеатоза (S0) регистрировалось ($\chi^2 = 5,825$; $df = 2$; $p = 0,044$) (Рисунок 5, 6).

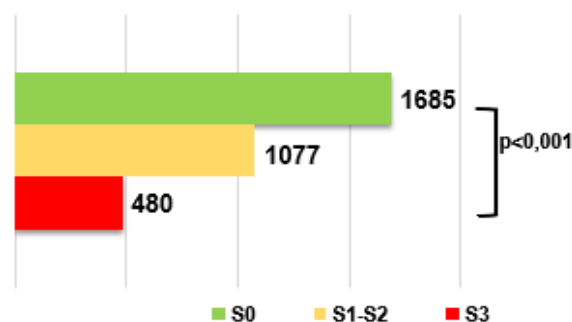


Рисунок 5 – Значения NT-proBNP у пациентов с ХСН в зависимости от степени стеатоза.

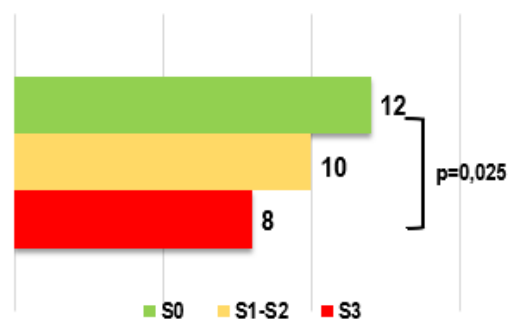


Рисунок 6 – Значения суммы В-линий у пациентов с ХСН в зависимости от степени стеатоза.

При анализе данных липидного и углеводного обмена выявлено, что пациенты в группе с НАЖБП имели более высокие уровни триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП, уровень гликемии и показателей гликированного гемоглобина по сравнению с группой без НАЖБП (Таблица 5).

Таблица 5 – Данные показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	p
Холестерин, ммоль/л, (Me [IQR])	4,0 [3,2-5,1]	3,6 [3,1-4,5]	0,018
ЛПНП, ммоль/л, (Me [IQR])	2,5 [1,9-3,3]	2,2 [1,7-2,9]	0,034
ЛПВП, ммоль/л, (Me [IQR])	1,0 [0,8-1,2]	0,9 [0,7-1,1]	0,269
Триглицериды, ммоль/л, (Me [IQR])	1,2 [0,9-1,7]	0,9 [0,7-1,2]	<0,001

Глюкоза, ммоль/л, (Ме [IQR])	6,9 [5,1-7,1]	5,7 [4,9-6,8]	0,028
HbA1c, %, (Ме [IQR])	5,7 [5,2-6,7]	5,5 [5,1-6,2]	0,025

Примечание – ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, HbA1c – гликированный гемоглобин.

У пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП, по сравнению с ХСН без НАЖБП, наблюдалось более высокие уровни АЛТ и более низкие значения коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ) (Таблица 6).

Таблица 6 – Различия в лабораторных показателях функционального состояния печени у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	p
АЛТ, Ед/л, (Ме [IQR])	40,8 [29,8-65,1]	24,9 [12,2-46,6]	0,042
АСТ, Ед/л, (Ме [IQR])	34,6 [21,5-44,6]	25,6 [21,3-40,5]	0,509
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)	0,9 [0,6-1,3]	1,4 [0,9-1,8]	0,034
Общий билирубин, мкмоль/л, (Ме [IQR])	17,6 [11,7-20,8]	17,9 [12,5-24,1]	0,815
Прямой билирубин, мкмоль/л, (Ме [IQR])	6,3 [4,5-11,6]	6,8 [3,1-9,1]	0,246
ЛДГ, Е/л, (Ме [IQR])	227 [190-276]	230 [195-274]	0,863
ЩФ, Ед/л, (Ме [IQR])	83 [71-113]	92 [69-123]	0,388
ГГТ, Ед/л, (Ме [IQR])	58 [41-115]	67 [37-119]	0,932
Общий белок, г/л, (Ме [IQR])	67 [62-71]	64 [59-68]	0,053
Альбумин, г/л, (Ме [IQR])	37,4 [35,6-40,1]	36,3 [33,3-39,5]	0,066

Примечание – АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

При анализе функционального состояния почек снижение СКФ определялось в обеих группах, однако не выявлено значительных различий между группами в отношении частоты и степени этого снижения. В группе с НАЖБП регистрировались достоверно более высокие уровни мочевой кислоты, чаще выявлялась бессимптомная гиперурикемия по сравнению с группой без НАЖБП (Таблица 7).

Таблица 7 – Лабораторные показатели функции почек у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	p
Креатинин (мкмоль/л), (Ме(IQR))	107 (96; 144)	107 (93; 132)	0,805
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²), (Ме (IQR))	53,7 (38,0; 58,4)	51,9 (41,0; 65,6)	0,789
СКФ СКД-ЕРІ <60 мл/мин /1,73 м ² , n (%)	71 (60,2)	190 (63,3)	0,845
Мочевина, ммоль/л, (Ме(IQR))	7,7 (5,3; 11,3)	8,5 (6,6; 11,1)	0,672
Мочевая кислота, ммоль/л, (Ме(IQR))	698 ± 180	489 ± 173	0,012

Мочевая кислота >360 ммоль/л у женщин, >420 ммоль/л у мужчин, n (%)	116 (98,1)	217 (72,3)	0,003
---	------------	------------	-------

Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В группе с НАЖБП регистрировались достоверно более высокие медианы лейкоцитов и нейтрофилов, расчетных индексов воспаления (НЛИ, ТЛИ, СИВИ) по сравнению с группой без НАЖБП (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели клинического анализа крови и биомаркеров воспаления у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	p
Гемоглобин, г/л, (Me [IQR])	130 [115-145]	122 [109-133]	0,225
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, (Me [IQR])	262 [163-331]	213 [168-264]	0,003
Лейкоциты, 10 ¹² /л (Me [IQR])	7,9 [6,7-9,4]	6,7 [5,8-7,6]	0,033
Нейтрофилы абс., 10 ⁹ /л, (Me [IQR])	5,5 [4,6-6,7]	4,2 [3,1-5,6]	0,009
Лимфоциты абс., 10 ⁹ /л, (Me [IQR])	1,6 [1,1-2,1]	1,7 [1,3-2,2]	0,467
НЛИ, (Me [IQR])	3,4 [2,4-5,3]	2,1 [1,6-3,5]	0,009
ТЛИ, (Me [IQR])	166 [127-243]	125 [88-185]	0,011
СИВИ, (Me [IQR])	779 [444-1099]	510 [344-759]	0,013
СРБ, мг/л, (Me [IQR])	12,3 [4,8-45,9]	12,1 [4,9-44,8]	0,569

Примечание – НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, СИВИ – системный иммуновоспалительный индекс, СРБ – С-реактивный белок.

В группе пациентов с ХСН и НАЖБП регистрировались достоверно более высокие медианы значений расчетных индексов стеатоза печени (LAP, St-index, HSI, FLI, VAI, TYG) по сравнению с пациентами без НАЖБП. Все перечисленные индексы стеатоза превышали пороговые значения у пациентов с ХСН и НАЖБП и оставались в пределах нормальных значений в группе с отсутствием НАЖБП (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели расчетных индексов стеатоза у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	Прогностический уровень	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	p
VAI	> 2,00	2,05 (1,29; 3,12)	1,59 (1,08; 2,79)	0,030
LAP	> 34,2	66,1 (48,9; 89,3)	32,4 (23,9; 45,4)	<0,001
HSI	> 36,0	44,8 (39,6; 50,5)	35,3 (31,7; 41,4)	<0,001
St-index	> 0,405	0,674 (0,368; 1,078)	0,269 (-0,086; 0,677)	<0,001
TYG	> 8,5	8,6 (8,3;9,0)	4,2 (3,1;5,6)	0,038
FLI	≥60	78,3 (72,4; 81,2)	23,8 (21,3; 25,9)	<0,001

Примечание – VAI – индекс висцерального ожирения, LAP – продукт накопления липидов (Lipid accumulation product), HSI – индекс стеатоза печени (Hepatic steatosis index), St-index – индекс стеатоза, TYG – индекс триглицериды-глюкоза, ИР – инсулинорезистентность, FLI – индекс жировой дистрофии печени (Fatty Liver Index).

Для определения факторов, ассоциированных с наличием НАЖБП у пациентов с ХСН, проводился однофакторной логистический регрессионный анализ, показавшие значимость параметры в дальнейшем включали в многофакторный пошаговый регрессионный анализ (Таблица 10).

Таблица 10 – Факторы, ассоциированные с НАЖБП у пациентов с ХСН в одно- и многофакторном регрессионном анализе.

Показатель	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
САР > 263 дБ/м	7,32	4,34-13,11	<0,001	5,32	3,42-8,74	0,005
НСИ >39,5	6,56	3,88-11,09	<0,001	4,58	2,28-7,41	0,009
НЛИ >2,1	3,59	1,31-9,79	0,013	3,48	1,25-9,70	0,017
Гипертриглицеридемия	3,06	1,69-5,52	<0,001	3,13	1,72-5,89	0,006
САД >138 мм рт. ст.	2,22	1,21-4,09	0,010	2,11	1,35-2,69	0,012
Гепатомегалия	2,09	1,35-3,22	<0,001	0,071		
Возраст <65 лет	2,47	1,57-3,89	<0,001	0,342		
ФВ ЛЖ >51%	1,51	1,04-2,21	0,030	0,063		

Примечание – САР – контролируемый параметр затухания ультразвука, НСИ (Hepatic steatosis index) – индекс стеатоза печени, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Независимыми факторами, ассоциированными с НАЖБП у пациентов с ХСН, являлись значения САР >263 дБ/м, индекса НСИ (включающего значения ИМТ, соотношение АЛТ/АСТ и наличие СД) >39,5, повышение маркеров воспаления (НЛИ>2,1), гипертриглицеридемия и повышение цифр САД >138 мм рт.ст.

При оценке динамики САР за время госпитализации не выявлено достоверных различий, при поступлении его медиана составила 246 (188;307) дБ/м, после компенсации состояния перед выпиской – 244 (190;301) дБ/м, ($p=0,170$) (Рисунок 7).

Спустя 6 и 12 месяцев при амбулаторном наблюдении в динамике не удалось выявить статистически значимых изменений ($p = 0,762$) (Рисунок 8).

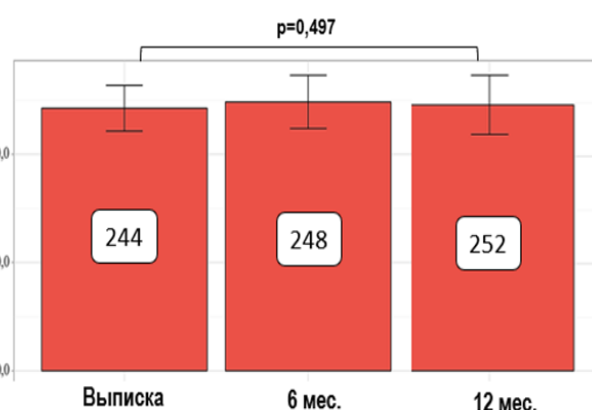
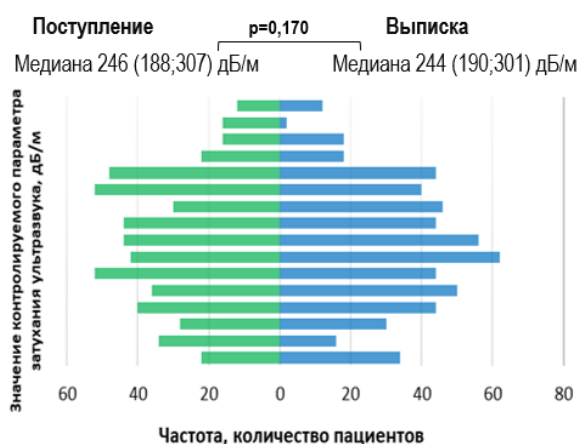


Рисунок 7 – Гистограмма динамики САР у пациентов с ХСН за период госпитализации.

Рисунок 8 – Значения САР у пациентов с ХСН в динамике при амбулаторном наблюдении.

Не выявлено достоверной взаимосвязи у пациентов с ХСН между наличием НАЖБП и плотностью печени и между значениями контролируемого параметра затухания и плотностью печени. Однако выявлены межгрупповые различия в значениях эластичности (плотности) печени, в обеих группах наблюдалось достоверное снижение плотности печени за период госпитализации (Таблица 11).

Таблица 11 – Данные транзиентной эластометрии печени за период госпитализации у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	p
Значения плотности печени (поступление) kPa, (Me [IQR])	9,0 [6,1-15,9]	10,9 [6,3-23,9]	0,161
Значения плотности печени (выписка), kPa, (Me [IQR])	8,3 [5,5-13,6] *	8,2 [5,0-15,8] *	0,902

Примечание – * p < 0,05

За период госпитализации умерло 5,2% пациентов (n=21). Не выявлено достоверных различий по медиане длительности госпитализации 8 [7;10] суток в обеих группах (p>0,05). У пациентов с НАЖБП наблюдалась меньшая частота внутрибольничной летальности по сравнению с группой без НАЖБП (2,6% (n=3) против 6,3% (n=18), однако различия не достигли статистической значимости (p>0,05).

Средний период наблюдения составил 657 дней (1,8 лет), минимальный срок наблюдения - 5 дней, максимальный – 1078 дней (2,9 года), связь с 17 (4,2%) пациентами была утрачена, известны данные об исходах по 401 (95,9%) пациенту.

За период наблюдения повторно госпитализированы с декомпенсацией СН – 34,9% пациентов (n=140), смерть наступила у 26,9% (n=108). Структура летальности у пациентов с ХСН представлена на Рисунке 9.



Рисунок 9 – Структура причин летальных исходов у пациентов с ХСН.

Пациенты в группе с НАЖБП характеризовались достоверно более благоприятным прогнозом в отношении общей летальности, смерти от СН и регоспитализации с декомпенсацией СН (Таблица 12).

Таблица 12 – Анализ рисков повторных госпитализаций и смертности (общей, ССС, прогрессирующей СН) в исследуемых группах.

Конечные точки, исходы	ХСН и НАЖБП (n=114)	ХСН без НАЖБП (n=287)	ОШ (95 % ДИ), p

Регоспитализация с декомпенсацией СН, n (%)	29 (25,4%)	111 (38,7%)	0,61 (0,41–0,92), p=0,013
Общая летальность, n (%)	23 (20,2%)	85 (29,6%)	0,63 (0,42–0,94), p=0,009
Смерть от ССС (ИМ, ОНМК, ВСС), n (%)	9 (7,9%)	36 (12,5%)	0,57 (0,31–1,06), p=0,060
Смерть от СН, n (%)	5 (4,4%)	30 (10,5%)	0,38 (0,17–0,84), p=0,017

Примечание – СН – сердечная недостаточность, ССС – сердечно-сосудистое событие, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения, ВСС – внезапная сердечно-сосудистая смерть.

В ходе одно- и многофакторного анализа Кокса установлено, что низкие значения стеатоза печени (≤ 265 дБ/м) независимо ассоциировались с большей вероятностью наступления смерти от всех причин (Таблица 13).

Таблица 13 – Одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношении риска смерти от любой причины (n=401).

Показатель	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Пол (м/ж)			0,536			0,619
ФК СН (II–III) NYHA	1,37	1,13-1,66	0,002			0,102
САР ≤ 265 дБ/м	1,78	1,11-2,40	0,013	2,63	1,27-5,41	0,009
Шкала Чарлсон >6 баллов	2,14	1,55-2,97	<0,001	2,05	1,48-2,86	<0,001
Плотность печени >16,1 кПа	2,15	1,56-2,99	<0,001	2,01	1,35-2,69	<0,001
Лабораторные признаки повреждения печени	2,24	1,01-4,89	0,048	2,28	1,02-5,11	0,045
НЛИ >2,2	1,88	1,32-2,67	<0,001	1,60	1,12-2,30	0,010

Примечание – ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности, САР – контролируемый параметр затухания ультразвука, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс.

При одно- и многофакторном регрессионном анализе Кокса выявлено, что низкие значения стеатоза печени (≤ 238 дБ/м) у пациентов с ХСН независимо ассоциировались с повышенным риском повторной регоспитализации в течение наблюдаемого периода по поводу СН (Таблица 14).

Таблица 14 – Одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношении риска повторной госпитализации по поводу СН (n=401).

Показатель	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Пол (м/ж)			0,422			0,382
Возраст			0,664			0,415
ФК СН (II–III) NYHA			0,628			0,217
САР ≤ 238 дБ/м	1,51	1,08-2,11	0,015	1,75	1,19-2,60	0,005
Сумма В-линий >10	2,19	1,51-3,17	<0,001	2,11	1,38-2,97	<0,001
Плотность печени >8,1 кПа	1,71	1,14-2,56	0,009	1,55	1,02-2,35	0,040
Отёки	1,60	1,08-2,36	0,019	1,53	1,07-2,19	0,021
Акроцианоз	1,57	1,05-2,36	0,028			0,137

Примечание – ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности, САР – контролируемый параметр затухания ультразвука.

Кривые Каплана–Мейера (общая летальность и повторные госпитализации СН) у пациентов с ХСН, у которых значения САР были выше или ниже указанного порогового значения представлены на Рисунках 10, 11.

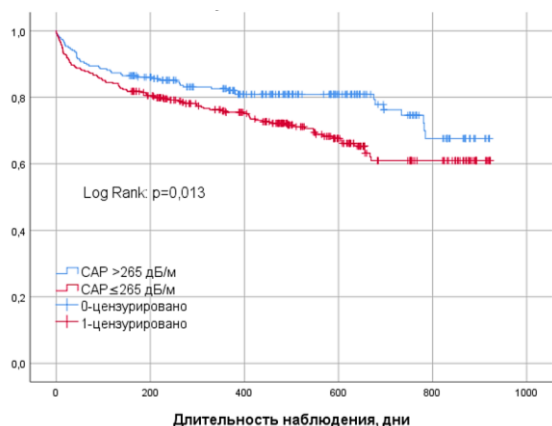


Рисунок 10 – Кривые Каплана-Мейера (смерть от всех причин) у пациентов с ХСН в зависимости от значения САР

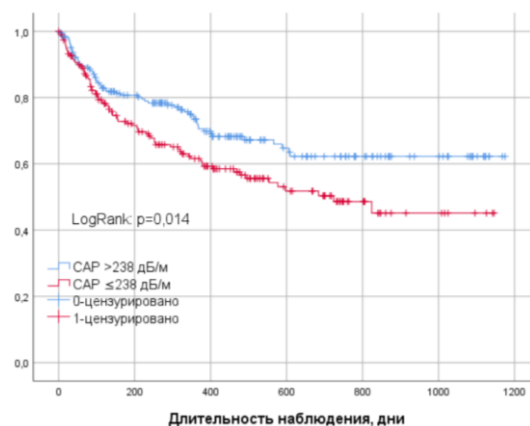


Рисунок 11 – Кривые Каплана-Мейера (регоспитализация с СН) у пациентов с ХСН в зависимости от значения САР

Выводы

1. НАЖБП диагностирована у каждого третьего пациента с ХСН. Пациенты с ХСН и НАЖБП отличались более молодым возрастом, ассоциацией с абдоминальным ожирением и высоким ИМТ, частым наличием АГ, СНсФВ, СД2, низкими значениями NT-проВНР, при более частом сохранением клинических проявлений СН к моменту выписки из стационара. Независимыми предикторами НАЖБП у пациентов с ХСН являлись значения индекса HSI >39,5, повышение НЛИ >2,1, гипертриглицеридемия, повышение цифр систолического артериального давления >138 мм рт.ст.
2. У пациентов с ХСН и НАЖБП выявлены более высокие значения ФВ ЛЖ, частое наличие ГЛЖ и фенотипа СН с сохранённой ФВ ЛЖ [48,3% против 37,7%, $p=0,003$]. Установлена ассоциация большего уровня контролируемого параметра затухания ультразвука с сохранённой ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами промежуточной и низкой ФВ ЛЖ ($p=0,023$). Продвинутое стадии стеатоза печени отличались более низкими значениями NT-проВНР и суммы В-линий при УЗИ легких.
3. Пациенты в группе с НАЖБП имели более высокие уровни триглицеридов, холестерина и ЛПНП, гликемии и гликированного гемоглобина ($p<0,05$) по сравнению с пациентами без НАЖБП. Оценка функционального состояния печени в группе с НАЖБП показала преобладание клеточного повреждения (повышение АЛТ и снижении индекса де Ритиса). Снижение фильтрационной функции почек отмечено у $\geq 60\%$ пациентов с ХСН независимо от НАЖБП, в то время как бессимптомная гиперурикемия достоверно чаще встречалась у пациентов с ХСН и НАЖБП. В группе с НАЖБП наблюдались достоверно более высокие значения индексов системного воспаления НЛИ, ТЛИ, СИВИ, не сопровождающиеся повышением С-РБ и не достигающие уровня активного воспаления. Более высокие значения расчетных индексов стеатоза печени (HSI, LAP, St-index, TYG, FLI) и высокое содержание жировой, безжировой массы и

водного компонента по данным биоимпедансного анализа достоверно чаще ассоциировались с наличием НАЖБП у пациентов с ХСН ($p < 0,05$).

4. Не выявлено достоверных различий контролируемого параметра затухания ультразвука (САР) в зависимости от компенсации ХСН как на госпитальном, так и в отдалённом периоде наблюдения. Не выявлено достоверных различий между значениями САР и плотностью печени при поступлении и при выписке ($p > 0,05$).
5. Значения контролируемого затухания ультразвука (САР) ≤ 265 дБ/м достоверно увеличивают риск смерти от всех причин в 2,63 раза ($p = 0,013$), а при ≤ 238 дБ/м – риск регоспитализации с СН в течение года в 1,75 раз ($p = 0,005$).

Практические рекомендации

1. Пациентам с ХСН при наличии кардиометаболических факторов риска, рекомендовано определение стеатоза печени расчетными или визуализирующими методами с целью верификации НАЖБП.
2. У пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП могут выявляться более низкие значения NT-proBNP и суммы V-линий при УЗИ легких, что необходимо учитывать при оценке степени тяжести СН и выборе интенсивности режима терапии.
3. Всем пациентам с ХСН при наличии НАЖБП рекомендуется проводить лабораторные обследования с целью раннего выявления нарушений углеводного, липидного обмена, признаков системного воспаления и повреждения печени, с целью назначения своевременной необходимой медикаментозной терапии. При невозможности использования визуализирующих методов выявления стеатоза печени рекомендуется применение расчетных методик.
4. Пациентам с ХСН рекомендуется проводить оценку контролируемого параметра затухания ультразвука вне зависимости от степени компенсации СН с целью выявления групп риска наступления неблагоприятных исходов. Низкие значения контролируемого затухания свидетельствует об увеличении риска смерти от всех причин, смерти и регоспитализации от СН.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мисан, И.А.** Распространенность и прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / **И.А. Мисан**, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Ф.Р. Кабельо, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. – 2023. № 63 (12). – С. 72–76.
2. **Мисан, И.А.** Диагностическое и прогностическое значение NT-proBNP у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и декомпенсированной сердечной недостаточностью / **И.А. Мисан**, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Ф.Р. Кабельо, Ж.Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – №33 (1). – С. 33–37.
3. Cabello, F.E. The impact of nonalcoholic fatty liver disease on ultrasound parameters of congestion and prognosis in heart failure patients / F.E. Cabello, **I.A. Misan**, O.S. Arisheva, I.V. Garmash, Zh.D. Kobalava // Eur J Heart Fail. – 2023. – Vol. 25 (Suppl. 1). – P. 3–457.

4. Khutsishvili, N. The structure of liver damage in patients with acute decompensated heart failure, the prognostic role of steatosis and liver density / N. Khutsishvili, Kobalava, **I. A. Misan**, O. S. Arisheva, I. V. Garmash, S. A. Galochkin, Zh. D. Kobalava // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care.* – 2024. – Vol. 13. (Suppl. 1). – P. 036.069.
5. Zinatulina, D. Patient profiling in acute decompensated heart failure / D. Zinatulina, Y. Karaulova, V. Tolkacheva, F. Montya, E. Kotova, **I. Misan**, Z. Kobalava // *Journal of Hypertension* – Vol. 40. (Suppl. 1). – P. e68.
6. Khutsishvili, N. Diagnostic and prognostic value of NT-proBNP in patients with non-alcoholic fatty liver disease and acute decompensated heart failure / N. Khutsishvili, **I.A. Misan**, O. S. Arisheva, I. V. Garmash, S. A. Galochkin, Zh. D. Kobalava // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care.* – 2024. – Vol. 13 – P. zuae036.070.
7. Khutsishvili, N. Albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus and newly diagnosed heart failure with preserved ejection fraction / N. Khutsishvili, I. S. Nazarov, **I. A. Misan**, V. V. Tolkacheva, A. F. Safarova, S. A. Galochkin, M. A. Galochkina, F. E. Cabello Monotya, I. P. Smirnov, N. I. Kontareva, Zh. D. Kobalava // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care.* – 2024. – Vol. 13 – P. zuae036.048.
8. **Мисан, И.А.** Распространенность и прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. **И.А. Мисан**, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, В.В. Толкачева, Ф.Э. Кабельо, Ж.Д. Кобалава // Тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2022» Москва 09.12.2022–10.12.2022. Кардиология. –2023. – 63(4) С. 29–80.
9. **Мисан, И. А.** Распространенность бессимптомной гиперурикемии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа в зависимости от скорости клубочковой фильтрации / **И. А. Мисан**, Ф. Э. Кабельо, Е. О. Котова, В.В. Толкачева, Ж.Д. Кобалава // *Терапия.* – 2022. – Т. 8, № S7 (59). – С. 128–129.
10. **Misan, I.** Association of endothelial dysfunction gene polymorphisms and the level of their related proteins in blood serum with the risk of alcoholic liver cirrhosis. / I. Misan, I. Garmasch, O. Arisheva, E. Tarasenko, E. Zheludova, G. Myandina, L. Goreva, M. Markova, Z. Kobalava, N. Karaseva. // *FEBS Open Bio.* – 2023. Vol. 13. – P. 04.1–37.
11. Kontareva, N. Albuminuria in patients admitted with heart failure is associated with more systemic congestion assessed by ultrasound. / N. Kontareva, Y. Khruleva, R. Andriamanohery, **I. Misan**, R. Aslanova, M. Efremovtseva, S. Galochkin, Z. Kobalava. // 60th ERA Congress, 15-18 June 2023. *Nephrol Dial Transplant.* – 2023. Vol. 38. P. – i1–i103.
12. **Мисан, И.А.** Клинические особенности и прогноз пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и неалкогольной жировой болезнью печени. / **И.А. Мисан**, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Ж.Д. Кобалава. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2023. – № 22 (6S). P. 1-174.
13. **Мисан, И.А.** Роль биоимпедансного анализа при оценке статуса гидратации у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности и неалкогольной жировой болезнью печени. / **И.А. Мисан**, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, С.А. Галочкин, Ж.Д. Кобалава // *Терапия.* – 2023. – № 9 (3S). – С. 281-282.

14. **Мисан, И.А.** Особенности терапии петлевыми диуретиками у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью при неалкогольной жировой болезни печени. / **И.А. Мисан, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, В.В. Толкачева, И.С. Назаров, Ж.Д. Кобалава** // *Терапия.* – 2023. – № 9 (3S). – С. 283-284.
15. **Мисан, И.А.** Прогностическая роль стеатоза и плотности печени у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. / **И.А. Мисан, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, С.А. Галочкин, Ж.Д. Кобалава** // *Терапия.* – 2023. – № 9(7S). – С. 1-381.
16. **Мисан, И.А.** Прогностическая роль лабораторных параметров у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. / **И.А. Мисан, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, С.А. Галочкин, Ж.Д. Кобалава** // *Терапия.* – 2023. – № 9 (7S). – С. 1-381.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
АЛТ – аланинаминотрансфераза	СН – сердечная недостаточность
АСТ – аспартатаминотрансфераза	СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
БА – бронхиальная астма	СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза	СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка
ИБС – ишемическая болезнь сердца	СРБ – С-реактивный белок
ИМ – инфаркт миокарда	УЗИ – ультразвуковое исследование
ИМТ – индекс массы тела	ФВ – фракция выброса
КДР – конечно-диастолический размер	ФК – функциональный класс
КСР – конечно-систолический размер	ФП – фибрилляция предсердий
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	ХБП – хроническая болезнь почек
ЛЖ – левый желудочек	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЛП – левое предсердие	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	ЧСС – частота сердечных сокращений
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	ЩФ – щелочная фосфатаза
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени	НbA1C — гликированный гемоглобин
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	НСI – индекс стеатоза печени
ОР – относительный риск	LAP – продукт накопления липидов
ОТ – окружность талии	NT-proBNP – NT-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.
ОШ – отношение шансов	TYG – индекс триглицериды-глюкоза
ПЖ – правый желудочек	VAI – индекс висцерального ожирения
ПП – правое предсердие	
САД – систолическое артериальное давление	
СВ – сердечный выброс	
СД – сахарный диабет	
СДЛА – систолическое давление легочной артерии	

Аннотация на русском и английском языках:**Мисан Ирина Александровна (Российская Федерация)****Частота встречаемости и клинико-прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени при хронической сердечной недостаточности**

В проспективное наблюдательное когортное исследование по изучению частоты встречаемости, клинико-лабораторных ассоциаций и прогностического значения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в том числе с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука включено 418 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). У трети пациентов с ХСН выявлена НАЖБП. У пациентов с ХСН и НАЖБП отмечено частое сочетание с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальной гипертонией, фенотипом СН с сохраненной фракцией выброса, сахарным диабетом 2 типа и ожирением) и парадоксально низким уровнем NT-proBNP при сохранении большей при сохранении более выраженных клинических проявлений СН к моменту выписки из стационара. При анализе значений контролируемого параметра затухания ультразвука (САР) в динамике не выявлено достоверного снижения медианы показателя за период госпитализации и в отдаленном периоде наблюдения. Установлено неблагоприятное прогностическое значение низких значений стеатоза печени у пациентов с ХСН.

Misan Irina Aleksandrovna (Russian Federation)**Incidence and clinical and prognostic significance of Nonalcoholic fatty liver disease in chronic heart failure.**

A prospective observational cohort study to study the incidence, clinical and laboratory associations and prognostic significance of Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), including assessment of a controlled ultrasound attenuation parameter, included 418 patients with chronic heart failure (CHF). A third of patients with CHF have NAFLD. In patients with CHF and NAFLD, there was a frequent combination with metabolic disorders and cardiovascular diseases (hypertension, HFpEF, diabetes, obesity) and a paradoxically low level of NT-proBNP with greater clinical severity of CHF. When analyzing the values of the monitored ultrasound attenuation parameter (AAP) over time, there was no significant decrease in the median indicator during the hospitalization period and in the long-term follow-up period. An unfavorable prognostic value of low values of liver steatosis in patients with CHF has been established.