

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор
Кобалава Жанна Давидовна

Москва 2024

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Медицинская и социальная значимость хронической сердечной недостаточности и неалкогольной жировой болезни печени.....	15
1.2. Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени с сердечно-сосудистыми рисками и хронической сердечной недостаточностью.....	19
1.3. Клинико-лабораторные особенности течения неалкогольной жировой болезни печени и хронической сердечной недостаточности.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	33
2.2. Методы исследования.	37
2.2.1. Общеклиническое обследование.....	39
2.2.2. Лабораторное исследование.	41
2.2.3. Оценка структурных и функциональных характеристик миокарда..	42
2.2.4. Фокусное ультразвуковое исследование легких.....	42
2.2.5. Ультразвуковое исследование брюшной полости.....	43
2.2.6. Оценка стеатоза и плотности печени с использованием непрямой эластометрии.....	44
2.2.7. Расчёт индексов стеатоза и фиброза печени.....	46
2.2.9. Расчет индекса коморбидности по шкале Чарлсон.....	47
2.2.10. Композиционный анализ состава тела.....	48
2.3. Анализ кратко- и долгосрочного прогноза у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.....	49
2.4. Анализ ограничений текущего исследования	50
2.5. Статистическая обработка данных, полученных в ходе работы.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
3.1. Оценка частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени и ассоциаций с клинико-демографическими данными у пациентов с компенсированной хронической сердечной недостаточностью	53
3.1.1. Оценка частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов с компенсированной хронической сердечной недостаточностью	53

3.1.2. Оценка частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени при сопутствующей коморбидной патологии	54
3.1.3. Изучение ассоциаций неалкогольной жировой болезни печени с клинико-демографическими параметрами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	55
3.1.4. Изучение антропометрических и гемодинамических показателей при неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с компенсированной хронической сердечной недостаточностью.....	59
3.2. Изучение ассоциаций неалкогольной жировой болезни печени с фенотипами и тяжестью сердечной недостаточности, структурно-функциональными характеристиками миокарда	63
3.3. Изучение ассоциаций неалкогольной жировой болезни печени с лабораторными данными у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	68
3.3.1. Изучение углеводного и липидного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени	68
3.3.2. Анализ функционального состояния печени и почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени.....	69
3.3.3. Исследование показателей клинического анализа крови и маркеров воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	72
3.4. Изучение расчетных индексов стеатоза и фиброза печени у пациентов при компенсированной сердечной недостаточности в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени.....	74
3.5. Факторы, ассоциированные с наличием неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.	75
3.6. Изучение ассоциаций неалкогольной жировой болезни с показателями состава тела по данным биоимпедансного векторного анализа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	77
3.7. Изучение динамики значений контролируемого параметра затухания ультразвука за период госпитализации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	79
3.7.1. Динамика значений контролируемого параметра затухания ультразвука за период госпитализации.....	79
3.7.2. Динамика значений контролируемого параметра затухания ультразвука спустя 6, 12 месяцев после выписки.....	80

3.8. Изучений ассоциаций между значениями контролируемого параметра затухания ультразвука и плотностью печени у пациентов с компенсированной хронической сердечной недостаточностью.....	80
3.9. Изучение прогностического значения неалкогольной жировой болезни печени при компенсированной хронической сердечной недостаточности	82
3.9.1. Изучение влияния неалкогольной жировой болезни в отношении краткосрочных и долгосрочных исходов.....	82
3.9.2. Изучение ассоциаций прогностического значения стеатоза печени у пациентов с патологическими значениями плотности и лабораторных показателей дисфункции печени	82
3.9.3. Прогностическое значение стеатоза печени по данным непрямой эластометрии с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отношении долгосрочной летальности.....	85
3.9.4. Прогностическое значение стеатоза печени по данным непрямой эластометрии с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отношении повторных госпитализации с сердечной недостаточностью	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	90
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хронические заболевания печени (ХЗП) являются ведущими причинами, способствующими высокой заболеваемости и смертности населения по всему миру [1, 2]. Распространенность сердечной недостаточности (СН) составляет 1–2% среди взрослого населения [3, 4]. Частота её встречаемости увеличивается с возрастом: примерно 1% среди лиц младше 55 лет до более чем 10% у пациентов, которые старше 70 лет [5]. Уровень смертности от СН остается высоким, и, согласно некоторым исследованиям, выживаемость пациентов в течение 5 лет после постановки диагноза составляет 25–50% [6, 7].

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 [8, 9]. Исследования в Российской Федерации показывают увеличение частоты встречаемости НАЖБП с 27,0% в 2007 году до 37,3% в 2014 году [10–13]. НАЖБП имеет тесную связь с ожирением и метаболическим синдромом. У пациентов, страдающих ожирением, частота развития НАЖБП существенно выше, чем в популяции, и колеблется, согласно различным исследованиям, в пределах 75–93%. При наличии сахарного диабета 2 типа (СД2) НАЖБП диагностируется у 50–75% пациентов, при морбидном ожирении её частота возрастает до 95–100% [14, 15].

В крупных исследованиях и метаанализах показана независимая связь НАЖБП с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений, включая СН [16–19]. Выявлена независимая связь НАЖБП с 1,5 раза более высоким долгосрочным риском впервые возникшей СН, преимущественно с развитием СН с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) [20, 21]. Данные исследований и метаанализов демонстрируют, что

наличие НАЖБП связано с двукратным увеличением вероятности наличия диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [22–29].

Механизмы развития сердечной дисфункции при НАЖБП малоизучены, однако предполагается связь с резистентностью к инсулину и лептину, гиперинсулинемией, липотоксичностью на уровне миокарда, ожирением и связанным с ним субклиническим воспалением и наличием провоспалительных цитокинов, оксидативным стрессом, атерогенной дислипидемией и эндотелиальной дисфункцией [9, 30–33]. Также стоит отметить, что увеличение концентрации свободных жирных кислот может привести к накоплению липидов в миокарде, что впоследствии вызывает изменения функции ЛЖ [34]. Выявлено, что изменения в субстратном метаболизме миокарда связаны с нарушениями энергетических процессов в кардиомиоцитах, истощением запасов АТФ, тканевой гипоксией и дисфункцией электрической активности [35].

Особое внимание привлекают пациенты с фенотипом СНсФВ, распространенность 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, СД 2 типа и артериальная гипертензия (АГ) [36–39]. Зачастую эти же заболевания ассоциированы с наличием НАЖБП [40, 41]. Показано, что распространенность НАЖБП выше у пациентов с СНсФВ, по сравнению с пациентами с СН со сниженной фракцией выброса фракцией выброса (СНнФВ) и достигает 50% [42]. В последнее время появляются данные о том, что НАЖБП и СНсФВ обладают сходными факторами риска и механизмами развития и прогрессирования и имеют потенциальные взаимосвязи (например, системное воспаление с низкой активностью, фиброз органов) [43, 44]. Накопленные клинические и эпидемиологические данные указывают на то, что НАЖБП у пациентов с ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией (АГ) ассоциирована на ранних стадиях заболевания с изменениями

энергетического метаболизма миокарда, субклиническим ремоделированием, систолической и диастолической дисфункцией миокарда [45–48].

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 [42, 49–53].

Также широко известно о существовании у пациентов с СН «парадокса ожирения» или «обратной эпидемиологии». Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением легкой степени имеют лучший сердечно-сосудистый прогноз, чем лица с нормальной или сниженной массой тела [54–61]. «Парадокс ожирения» при ХСН обнаружен также при учете только индекса массы тела (ИМТ), процента жировой ткани и окружности талии (ОТ) [62–65]. Точные механизмы, лежащие в основе данного парадокса до конца не изучены. Возможным объяснением данного феномена является защитное влияние дополнительной жировой ткани от катаболических изменений, ведущих к сердечной кахексии, которая связана с неблагоприятным прогнозом у этой группы пациентов. Также обсуждается возможная роль непреднамеренного снижения веса у этих пациентов, вследствие наличия основного истощающего заболевания. Другая возможная причина этого феномена может заключаться в том, что эти пациенты чаще обращаются к врачу из-за более частого и более тяжелого течения ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и другие, требующие более раннего назначения болезнь-модифицирующей терапии [66, 67].

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 [42, 50, 68–70]. Все представленные работы опубликованы в последние годы, что подчеркивает научную новизну темы. В приведенных исследованиях диагноз НАЖБП устанавливался с помощью кодов МКБ-10, данных визуализации и шкал оценки стеатоза, включающих лабораторные и физические методы обследования и не подтверждался при биопсии печени. В настоящее время оценка стеатоза и диагностика НАЖБП не стандартизирована и основана на разных методиках, что может объяснять различия в полученных данных.

В нескольких публикациях оценивались структурно-функциональные характеристики миокарда у пациентов с ХСН и НАЖБП [42, 69]. Оценка стеатоза, диагностика НАЖБП при ХСН в данных исследованиях основывались на данных ультразвукового исследования (УЗИ) печени.

Данные о клинико-лабораторных параметрах у пациентов с НАЖБП представлены несколькими немногочисленными зарубежными работами на небольшой выборке пациентов и требуют дальнейшего углубленного изучения [42, 69]. В литературе не найдены данные относительно ассоциации плотности (эластичности) печени со степенью стеатоза, определенной по контролируемому параметру затухания ультразвука (САР) за период госпитализации в динамике.

Данные о прогностическом значении НАЖБП у пациентов с ХСН немногочисленны и противоречивы, представлены несколькими зарубежными работами, что требует дальнейшего изучения [42, 50, 68]. В нескольких работах, проведенных одной группой исследователей показано, что наличие НАЖБП, особенно на стадии фиброза печени у пациентов с ХСН ухудшало прогноз и течение СН [50, 68]. Однако стоит отметить, что стеатоз в приведенных работах диагностировали с помощью УЗИ печени, имеющего

низкую чувствительность для выявления стеатоза легкой степени. Для оценки тяжести НАЖБП использовались неинвазивные биомаркеры прогрессирующего фиброза печени - расчетные показатели фиброза, основанные на лабораторных показателях (FIB-4, APRI). При этом по данным другого исследования, не было выявлено взаимосвязи между наличием НАЖБП у пациентов с ХСН и развитием основных сердечно-сосудистых событий и повторной госпитализации с СН [42]. В данном исследовании также использовалось УЗИ печени для диагностики стеатоза и не оценивалась тяжесть фиброза печени.

Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания влияния НАЖБП на течение и прогноз ХСН.

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

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 фенотипами и тяжестью 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.

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, и 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.

Положения, выносимые на защиту

У трети пациентов с ХСН выявлена НАЖБП. У пациентов с ХСН и НАЖБП отмечено частое сочетание с метаболическими нарушениями и ССЗ (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.

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.

Наличие НАЖБП 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 НАЖБП характерно более высокое содержание жировой, безжировой массы и водного компонента.

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 при анализе значений САР и плотностью печени за период госпитализации.

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 в практику

По итогам диссертационной работы разработаны практические рекомендации, которые используются в работе терапевтического и кардиологического отделений клинической больницы им. В. В. Виноградова и на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева.

Публикации

Опубликовано 15 работ, в том числе в изданиях, которые индексируются в международных базах данных Scopus и Web of Science (4 работ).

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.

Апробация работы

29 мая 2024 года состоялось расширенное заседание кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» с приглашенными сотрудниками

клинической больницы им. В.В. Виноградова, на котором произведена апробация работы.

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).

Структура и объем диссертации.

Исследовательская работа представлена на 244 страницах и включает в себя обзор литературы, описание использованных материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, а также библиографию, содержащую 35 отечественных и 241 иностранных источников. Исследование включает 35 таблиц и 27 иллюстрации.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Медицинская и социальная значимость хронической сердечной недостаточности и неалкогольной жировой болезни печени.

По данным последних крупных эпидемиологических исследований, СН – краеугольная проблема в области современной кардиологии, так как повсеместно является заключительной стадией большинства сердечных и сосудистых заболеваний [71, 72].

Согласно современным клиническим рекомендациями, СН – это клинический синдром, включающий в себя комплекс характерных симптомов, проявляющихся в покое или при нагрузке, обусловленных недостаточной перфузией органов и тканей. Среди основных симптомов СН выделяют одышку, отеки, утомляемость при физической нагрузке и др. Основной причиной развития СН является нарушение структуры и/или функции сердца в состоянии покоя или при физической нагрузке, что ведет к повышению внутрисердечного давления и/или недостаточному сердечному выбросу крови [71, 72].

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что распространенность ХСН в развитых странах составляет 1–2%, при этом отмечается тенденция к росту заболеваемости. По оценкам экспертов, в мире от СН страдают примерно 64 миллиона человек [1, 73–76]. Частота случаев СН растет с возрастом: примерно с 1% среди пациентов <55 лет, увеличиваясь до 10% при возрасте ≥ 70 лет [5, 77]. По данным серии отечественных эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН, проведенных с 1998 по 2017 г, частота случаев ХСН увеличилась с 6,1 до 8,2% за период 20-летнего наблюдения. При этом отмечается преобладание более тяжелых форм заболевания (III–IV ФК) и увеличением среднего возраста популяции [78–80]. В российской популяции медиана распространенности ХСН в 28 регионах достигла 2,6% от общего числа обращений за медицинской помощью в 2019 году, при этом медиана уровня летальности составила 3,2% [81].

Хотя в текущее время медицинская индустрия совершила значительный рывок при разработке новых методов аппаратного и медикаментозного лечения СН, популяционная смертность и заболеваемость остается высокой, а прогноз — неблагоприятным. Как показывают данные систематического обзора, после постановки диагноза ХСН пятилетняя смертность пациентов может достигать 62%, что превышает аналогичный показатель для онкологических заболеваний (50–57%) [82].

ХСН связана с серьезными экономическими потерями и нагрузкой на систему здравоохранения, особенно на стационарные учреждения и службу неотложной медицинской помощи [83, 84]. Согласно данным, полученным из крупного шведского регистра, пациенты с СН подвержены в 2–5 раз более высокому риску госпитализаций и проводят в стационаре в среднем в 4 раза дольше, чем пациенты без данного диагноза [85]. С увеличением количества госпитализаций у пациентов с СН интервал между ними сокращается, и значительная доля госпитализаций приходится на последний год их жизни [86, 87]. В рамках исследования ОРАКУЛ-РФ обнаружено, что в течение года после выписки, частота повторных госпитализаций и летальности составляла 63,4% [88].

По данным проведенных исследований, не менее пяти сопутствующих заболеваний встречается у трети лиц с СН. Коморбидные состояния определяют развитие и прогноз при СН, повышая частоту регоспитализаций, увеличивая её продолжительность, оказывая влияние на ухудшение кратко- и долгосрочных исходов, а также препятствует эффективному лечению СН [89–91].

Широко известно о двунаправленной связи между печеночной и сердечной дисфункцией (застойная гепатопатия, кардиогенный ишемический гепатит, цирротическая кардиомиопатия и др.), однако взаимосвязь между СН и НАЖБП изучена недостаточно [92, 93]. За последние несколько десятилетий НАЖБП стала ведущей в этиологии хронических заболеваний печени во всем мире и становится наиболее частой причиной трансплантации печени [8, 94].

Общая распространённость НАЖБП увеличилась в 5 раз и колеблется от 24 до 30% в зависимости от исследуемой популяции и метода, используемого для установления диагноза. Заболеваемость НАЖБП растет параллельно с пандемией метаболического синдрома и сахарного диабета [13, 95].

В 2007 году вышло исследование DIREG_L_01903, в котором была проведена оценка распространенности в НАЖБП среди населения, проживающего на территории Российской Федерации. Результатом работы стало популяционная оценка заболеваемости НАЖБП, которая составила 27%, что сделало её лидером хронических заболеваний печени [10]. В 2015 году повторно произведено исследование на выборке из пациентов, которые проходили амбулаторно-поликлиническое лечение в 16 городах Российской Федерации, в ходе которого выявлено существенное (практически в 1,5 раза – до 37%) повышение частоты встречаемости НАЖБП [11]. Аналогичные показатели характерны для европейского населения, где НАЖБП диагностируется примерно в 20–30% случаев [13, 96–98]. По данным крупных метаанализов, в случае наличия таких сопутствующих заболеваний как СД или ожирение, распространенность НАЖБП достигает 68% и 75% соответственно [15, 99, 100].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, для диагностики НАЖБП необходимо выявление стеатоза визуализирующими и/или гистологическими и/или расчетными методиками, при исключении других причин жировой инфильтрации печени (лекарственное поражение, гепатотропные вирусы, хроническое употребление алкоголя в гепатотоксичных дозах, генетические заболевания). Диагноз НАЖБП устанавливается, когда в печени накапливаются липиды в форме триглицеридов (ТГ) в объеме более 5–10% от общей массы гепатоцитов или когда более 5% клеток печени содержат отложения липидов [8, 95, 101–103].

Развитие НАЖБП проходит через следующие морфологические стадии: стеатоз печени (изолированная жировая дистрофия печени), стеатогепатит (хроническое воспаление и повреждение клеток, с дольковым воспалением и

раздуванием гепатоцитов), в конечном итоге с развитием фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [94, 104].

Особого внимания заслуживают пациенты с НАЖБП, не страдающие ожирением с нормальным индексом массы тела (ИМТ) («худая НАЖБП»). Согласно данным крупного метаанализа, основанного на данных 84 исследований (n = 10 530 308), выявлено, что в популяции с НАЖБП 19,2% участников имели нормальный ИМТ и 40,8% не страдали ожирением. Распространенность НАЖБП без ожирения в общей популяции варьировалась от 25% или ниже в некоторых странах (например, Малайзия и Пакистан) до более 50% в других (например, Австрия, Мексика и Швеция). В европейских странах была зарегистрирована самая высокая распространенность «худой» НАЖБП, в то время как в азиатских странах этот показатель оказался самым низким. В общей популяции, включающей людей с НАЖБП и без нее, 12,1% имели НАЖБП без ожирения, а 5,1% имели НАЖБП с нормальным ИМТ [105]. По данным другого крупного метаанализа 45 исследований с участием 55 936 пациентов с нормальным ИМТ или не страдающих ожирением, НАЖБП была диагностирована у 7351 пациентов. При этом общая распространенность НАЖБП среди пациентов с нормальным ИМТ составила 10,2%, а у лиц без ожирения 15,7%. Распространенность НАЖБП среди лиц с нормальным ИМТ или не страдающих ожирением в восточных исследованиях оказалась ниже, чем в западных. Также наблюдалась устойчивая тенденция к увеличению числа случаев НАЖБП как среди лиц с нормальным ИМТ, так и среди людей без ожирения [106].

Данные из глобального реестра НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), включающего данные 5691 пациентов из 18 стран, показали, что приблизительно 8% пациентов имели нормальный ИМТ. При этом в данной группе отмечались меньшее количество компонентов метаболического синдрома, сопутствующих заболеваний и цирроза. Несмотря на это только у 25% пациентов с НАЖБП и нормальным ИМТ не выявлено каких-либо метаболических нарушений. Тогда как большинство пациентов с «худой

НАЖБП» страдали диабетом (28%), гипертонией (35%) и/или гиперлипидемией (40%). Это свидетельствует о том, что метаболические нарушения достаточно распространены даже среди пациентов с НАЖБП с нормальным ИМТ [107].

Отмечается тенденция к росту распространенности НАЖБП среди пациентов с нормальным ИМТ, аналогичная росту НАЖБП среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Так, в исследованиях до 2000 года распространенность «худой» НАЖБП составляла 5,6%, а с 2001 по 2010 год и после 2011 года этот показатель увеличился до 11,0% и 12,6% соответственно, что свидетельствует о продолжающемся росте заболеваемости среди данной группы населения [108].

Ведутся дискуссии относительно причин развития НАЖБП у пациентов без ожирения. Некоторые исследования указывают на возможность наличия у таких пациентов висцерального ожирения, несмотря на нормальные показатели ИМТ [109–111]. Висцеральное ожирение может играть ключевую роль в развитии ССЗ, увеличивая высвобождение воспалительных адипокинов, повышая уровень аполипопротеинов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также усиливая резистентность к инсулину. Требуется проведение дополнительных исследований для определения потенциальных терапевтических методов лечения для пациентов с НАЖБП без ожирения, поскольку механизмы, лежащие в основе развития ССЗ у этой группы населения до конца не определены [33].

1.2. Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени с сердечно-сосудистыми рисками и хронической сердечной недостаточностью.

В настоящее время доказано, что клинические последствия НАЖБП не ограничиваются только печеночными осложнениями (стеатоз, НАСГ, прогрессирующий фиброз, цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома), а оказывают отрицательное влияние на многие органы и системы, повышая риск развития внепеченочных осложнений и кардиометаболических

заболеваний, включая СД2, дислипидемию, метаболический синдром и ряд ССЗ [104, 112]. Получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что именно ССЗ являются ведущей причиной летальности среди пациентов с НАЖБП [97, 113].

В частности, в ряде когортных исследований показано, что НАЖБП ассоциируется со значительно более высоким риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (основная причина смерти у больных НАЖБП) [18, 114, 115]. В обновленном метаанализе 36 наблюдательных когортных исследований, включившем более 5,8 млн человек, последующая вероятность возникновения летальных и нелетальных отдаленных сердечно-сосудистых исходов была повышена у пациентов с НАЖБП (отношение рисков [ОР]: 1,45; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,31–1,61). Этот риск дополнительно увеличивался при более высокой стадии фиброза печени, оцениваемой с помощью гистологии или неинвазивных биомаркеров фиброза (ОР: 2,50; 95% ДИ: 1,68–3,72) [115].

По данным другого метаанализа 16 обсервационных исследований, с семилетней медианой наблюдения, в котором было обследовано более 34 тыс. человек, выявлена корреляция риска летальных или нелетальных сердечно-сосудистых заболеваний с наличием НАЖБП, который в почти в 1,64 раза превышал аналогичные показатели у пациентов без НАЖБП. При этом сердечно-сосудистые исходы также были в 3,28 раза более неблагоприятными у пациентов с крайними стадиями НАЖБП, в сравнении с лицами, не имеющими НАЖБП [18].

Новые данные свидетельствуют о том, что пациенты с НАЖБП, не страдающие ожирением и с нормальным индексом массы тела (ИМТ) также подвержены более высокому риску ССЗ [116, 117]. В исследовании, проведенном Yoshitaka и соавт. сообщалось о более высоком риске ССЗ у пациентов с НАЖБП без ожирения по сравнению с пациентами с ожирением. Частота возникновения ССЗ была выше у лиц без избыточного веса с НАЖБП (8,8%), чем в других группах (0,6% у лиц без избыточного веса без НАЖБП,

1,8% у лиц с избыточным весом без НАЖБП и 3,3% у лиц с избыточным весом с НАЖБП) [118]. Наличие жировой дистрофии печени в группе пациентов с НАЖБП без ожирения ассоциировано с повышенным риском мерцательной аритмии, атеросклеротических ССЗ, ремоделирования сердца и диастолической дисфункции и являлось независимым фактором смертности от ССЗ [119–121].

Таким образом, НАЖБП тесно связана с повышенным риском ССЗ, включая серьезные неблагоприятные события, особенно при более высокой стадии фиброза печени, а также этот риск сохраняется у пациентов с НАЖБП, с нормальным ИМТ и не страдающих ожирением.

Согласно данным многочисленных исследований, НАЖБП тесно ассоциирована с ремоделированием миокарда, развитием диастолической или систолической дисфункции [22, 114, 122–125]. Причем данная взаимосвязь сохранялась в большинстве исследований после учёта значимых кардиометаболических факторов, включая наличие избыточного веса или ожирения, гипертонии и других сопутствующих заболеваний (Таблица 1).

Таблица 1 – Исследования по изучению взаимосвязи между НАЖБП и изменениями структуры и функции сердца

Авторы/ Год/ Тип исследования	Количество участников	Диагноз НАЖБП	Основные выводы
Goland et al. (2006) [22] Случай- контроль	38 пациентов с НАЖБП и 25 здоровых лиц группы контроля	Биопсия печени	Пациенты с НАЖБП имели измененную геометрию ЛЖ с выраженным утолщением МЖП и ЗСЛЖ, более ↓ E/A и ↑ DT. Выявлена независимая связь e' с НАЖБП в многофакторном анализе.
Fotbolcu et al. (2010) [122] Случай- контроль	35 пациентов с НАЖБП и 30 здоровых пациентов	УЗИ печени	У пациентов с НАЖБП наблюдались более ↓E/A и e', ↑ DT, IVRT и E/e', повышенное давление наполнения ЛЖ и нарушение диастолической функции.
Kim et al. (2014) [126] Поперечное исследование	421 пациент с НАЖБП и 1465 здоровых лиц в корейской популяции без ССЗ	КТ	Пациенты с НАЖБП имели диастолическую дисфункцию ЛЖ по сравнению с пациентами без НАЖБП или МС. Наличие НАЖБП у пациентов с МС способствовало субклиническому ухудшению диастолической функции ЛЖ.

VanWagner et al. (2015) [125] Перспективное исследование	2713 участников из исследования CARDIA	КТ	Пациенты с НАЖБП имели более ↓ e', более высокое давление наполнения ЛЖ и худшую абсолютную максимальную глобальную продольную деформацию по сравнению с пациентами без НАЖБП.
Granér et al. (2015) [127] Поперечное исследование	75 мужчин без диабета с НАЖБП	МРТ	Содержание триглицеридов в миокарде, эпикардиальный и перикардиальный жир, висцеральный жир и подкожная жировая клетчатка увеличивались с ↑ содержания жирового компонента в печени. Независимыми предикторами диастолической дисфункции ЛЖ являлись жировой компонент печени и висцеральный жир.
Mantovani et al. (2015) [46] [50+] Поперечное исследование	158 пациента с СД2 и НАЖБП и 64 пациента с СД2 без НАЖБП	УЗИ печени	Пациенты с НАЖБП имели более высокую распространенность легкой и/или умеренной диастолической дисфункции ЛЖ по сравнению с пациентами без НАЖБП (71% против 33%). Амбулаторная группа больных СД2 и НАЖБП имела эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ: более ↓ e' и повышенные E/e', конечно-диастолическое давление ЛЖ и индекс объема ЛП
Sunbul et al. (2015) [128] Поперечное исследование	90 пациентов с НАЖБП и 45 без НАЖБП контрольной группы	Биопсия печени	Пациенты с НАЖБП имели нарушенную функцию ПЖ. Индекс стеатоза печени (NASH) при биопсии независимо предсказывал нарушение функции ПЖ у пациентов с НАЖБП.
Simon TG. и соавт. (2017) [124] Ретроспективное исследование	14 пациентов с НАЖБП и 51 здоровых контрольной группы	Биопсия печени	У пациентов с НАЖБП наблюдались эхокардиографические параметры диастолической дисфункции ЛЖ (↑ индекса объема ЛП и ИММЛЖ, ↓ скоростей e', E, E/A и ↑DT).
Jung JY. et al. (2017) [129] Поперечное исследование	14641 пациентов с НАЖБП и 6171 здоровых пациентов контрольной группы	УЗИ печени	Нарушение релаксации ЛЖ у пациентов с НАЖБП, с корреляцией между тяжестью НАЖБП и степенью ремоделирования ЛЖ и диастолической дисфункцией, измеренной с помощью E/e', ИММЛЖ, КДО ЛЖ, E/A и e'.
Chung GE. et al. (2018) [130]	1310 пациентов с НАЖБП и 1990 здоровых пациентов контрольной группы	УЗИ печени	Более высокая распространенность диастолической дисфункции ЛЖ в группах НАЖБП, определяемая по E/A, E/e', септальным e', ЛП и размерам ЛЖ. Распространенность диастолической дисфункции возрастала при наличии фиброза при НАЖБП. В многофакторном анализе НАЖБП

			была связана с 29% увеличением риска диастолической дисфункции по сравнению с пациентами без НАЖБП.
Borges-Canha M. et al. (2019) [131] Метаанализ исследований	16 исследований с участием 32069 пациентов	УЗИ печени, биопсия печени, КТ	НАЖБП связана с (1) ↑ массой ЛЖ и ИММЛЖ; (2) ↑ КДР ЛЖ; (3) ↑ диаметром ЛП и соотношением между объемом ЛП и площадью поверхности тела; (4) ↑ ТЗСЛЖ и МЖП; (5) более ↓ соотношением E/A; (6) более ↑ соотношением E/e'; (7) ↑ DT и (8) ↑ IVRT.
Yong JN. et al. (2022) [27] Метаанализ исследований	41 исследование с участием 33 891 пациента	УЗИ печени, биопсия печени, КТ, эластография	У пациентов с НАЖБП были худшие систолические индексы с более низкой фракцией выброса и диастолические индексы с более ↑E/e' по сравнению с пациентами без НАЖБП. У пациентов с НАЖБП наблюдалось ↑ массы и толщины эпикардальной жировой ткани. Повышенная тяжесть НАЖБП была связана с худшими диастолическими индексами (↑ соотношения E/A), но не с систолическими индексами.
Goliopoulou A. et al. (2023) Метаанализ исследований [28].	31 исследование с участием 906 650 пациентов (40 760 с НАЖБП и 869367 – без НАЖБП)	УЗИ печени, биопсия печени, КТ, эластография	Риск диастолической дисфункции ЛЖ был в 2 раза выше у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами группы без НАЖБП. При наличии НАЖБП выявлялись более ↑ E/e', ↑ индекс объема ЛП и ↑ ИММЛЖ.

Примечание – НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, соотношение E/A – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего наполнения левого желудочка, соотношение E/e', где E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, измеренная при импульсно-волновой доплерографии, e' – усредненная максимальная скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка, IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ИММЛЖ – индекс

массы миокарда левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объём, КДР – конечно-диастолический размер.

В исследовании Goland S. и соавт. обнаружили, что у пациентов с НАЖБП, несмотря на отсутствие гипертонии, диабета и патологического ожирения, наблюдались изменения геометрии ЛЖ, включающие повышенную толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), большую массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), а также ранние признаки диастолической дисфункции [22]. Исследование Fotbolcu H. и соавт. продемонстрировало, что у пациентов с НАЖБП наблюдаются нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ, даже при отсутствии патологического ожирения, гипертонии или диабета [122].

Схожие данные были получены в работе Simon TG. и соавт., включавшей ретроспективную когорту пациентов, без заболеваний сердца в анамнезе, перенесших плановую бариатрическую операцию с периоперационной биопсией печени. В ходе исследования выявлено, что у пациентов с НАСГ регистрировались большие значения объема левого предсердия (ЛП) и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), а также обратная корреляция НАСГ с индексами диастолической функции, по сравнению с пациентами без НАСГ [124]. Работа Kim NH. и соавт. показала, что среди взрослого населения корейского местного сообщества НАЖБП, диагностированная с помощью УЗИ, ассоциировалась с диастолической дисфункцией ЛЖ (по результатам тканевой доплеровской эхокардиографии), независимо от установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличия МС [126].

Согласно данным метаанализа 16 поперечных исследований (n=32 069), НАЖБП, определённая с помощью визуализации, связана с (1) более высокой массой ЛЖ и индексом массы ЛЖ; (2) большим диастолическим размером полости ЛЖ; (3) большим диаметром ЛП и соотношением между объемом ЛП и площадью поверхности тела; (4) большей толщиной ЗСЛЖ и МЖП; (5) более

низким соотношением волны E/A; (6) более высоким соотношением E/E'; (7) более длительным временем замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT) и (8) временем изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) [131].

В недавнем метаанализе, проведенном Goliopoulou A. и соавт. проанализировано 31 исследование, с участием 906 650 пациентов (40 760 с НАЖБП и 869 367 пациентов без НАЖБП). В ходе анализа выявлено, что наличие НАЖБП увеличивало риск диастолической дисфункции ЛЖ в 2 раза по сравнению с пациентами группы без НАЖБП. При наличии НАЖБП выявлялись более высокие значения E/e', больший индекс объема ЛП и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) [28].

Таким образом, большинство проведенных исследований подтверждают взаимосвязь НАЖБП с ремоделированием миокарда и развитием диастолической или систолической дисфункции. Эта связь сохраняется даже после учета значимых кардиометаболических факторов, таких как избыточный вес, гипертония и другие сопутствующие заболевания.

Многочисленные исследования и данные крупных метаанализов свидетельствуют о том, что пациенты с НАЖБП имеют больший риск развития СН, чем при отсутствии НАЖБП (Таблица 2).

Таблица 2 – Исследования по изучению взаимосвязи между НАЖБП риском впервые выявленной СН

Авторы/ Год	Тип исследования	Количество участников	Диагностика НАЖБП	Основные результаты
Park et al. [52] 2021	Когортное исследование	786,184	FLI>60	Стеатоз печени (FLI>60) связан с повышенным риском развития впервые выявленной СН.
Fudim et. al. [20] (2021)	Ретроспективное когортное исследование	870,535	Коды МКБ	Пациенты с НАЖБП подвержены более высокому риску развития СН, с более частым развитием СНсФВ, по сравнению с СНнФВ
Simon et al. [132] (2021)	Когортное исследование на шведской популяции	10,422	Биопсия печени	У пациентов с НАЖБП в 1,7 раза чаще развивалась СН в течение медианы наблюдения 13,6 лет.

Mantovani et. al. [21] 2022	Метаанализ наблюдательных исследований	11,242,231	Сывороточные биомаркеры/шкалы, коды МКБ, методы визуализации, гистология печени	НАЖБП связана с 1,5-кратным увеличением риска развития СН в долгосрочной перспективе, независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска.
Li et al. [133] 2022	Мета-анализ наблюдательных исследований	10,979,967	Оценка индексов FLI, компьютерная томография, биопсия печени	НАЖБП связана с 36% увеличением риска возникновения СН, независимо от других кардиометаболических факторов риска, по сравнению с пациентами без НАЖБП.
Minhas et al. [70] 2022	Когортное исследование	7356	Индекс FLI >30	У пациентов с НАЖБП вероятность развития СН была примерно в 3,5 раза выше.
Han et al. [134] 2022	Когортное исследование с участием корейского населения	7,958,538	FLI >60	Наличие НАЖБП в 1,49 раз увеличивало риск развития СН в течение среднего периода наблюдения 8,2 года у пациентов без предшествующей СН.

Примечание – НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, FLI – индекс жировой дистрофии печени (Fatty Liver Index), СН – сердечная недостаточность, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

В когортном исследовании, проведенном Park J. и соавт. с участием 778 739 лиц без СН и 7445 пациентов с уже существующей СН в возрасте от 40 до 80 лет, у пациентов с высоким индексом жировой дистрофии печени ($FLI \geq 60$) риск развития впервые выявленной СН был на 30% выше, а также в 1,5 раза выше риск прогрессирования уже существующей СН [52].

По данным ретроспективного когортного исследования с участием 870,535 пациентов без предшествующей СН за период наблюдения 1,2 года у 5% (N=43667) впервые за наблюдаемый период диагностирована СН. При этом пациенты с НАЖБП имели на 23% более высокий риск развития СН, чем при отсутствии НАЖБП (ОР: 1,23; 95% ДИ: 1,18–1,29). Среди фенотипов СН связь НАЖБП с последующим развитием СНсФВ была сильнее

(скорректированное ОР: 1,24, 95% ДИ: 1,14–1,34) по сравнению с СНнФВ (скорректированное ОР: 1,09, 95% ДИ: 0,98–1,2), независимо от других потенциальных искажающих факторов ($p < 0,001$) [20].

В исследовании Simon и соавт., проведенном на шведской популяции с медианой наблюдения 13,6 лет, ($n=10\,422$ пациента с гистологически подтвержденной НАЖБП) выявлено, что у пациентов с НАЖБП в 1,7 раза чаще развивалась СН [132].

По данным крупного метаанализа проведенного A. Mantovani и соавт., в ходе которого были проанализированы случаи возникновения СН в среднем за 10 лет, в 11 продольных обсервационных исследованиях, с 11,242 млн участников среднего возраста. В результате проанализированных 97 716 случаев развившейся СН определено, что НАЖБП связана с в 1,5 раза более высоким долгосрочным риском впервые возникшей СН, независимо от наличия диабета, гипертонии и других распространенных сердечно-сосудистых факторов риска [21].

В метаанализе 6 когортных исследований, проведенном Li W. и соавт. и включившем 10 979 967 участников (женщины = 55,5%) распространенность НАЖБП составила 22,2%. В течение медианы наблюдения 7,0 лет выявлено 92 915 случаев СН. По данным многофакторного скорректированного анализа, пациенты с НАЖБП имели более высокий риск возникновения СН (ОР : 1,36, 95% ДИ: 1,16–1,58) по сравнению с пациентами без НАЖБП [133].

По результатам крупного ретроспективного исследования взрослых американцев с использованием данных Национального обследования здоровья и питания (NHANES) 2005–2018 гг, амбулаторные участники с НАЖБП имели более высокую нагрузку кардиометаболических сопутствующих заболеваний и биохимических нарушений, включая ожирение, диабет, гипертонию, гипертриглицеридемию, ИБС и инсульт. В многомерных моделях логистической регрессии участники с НАЖБП в 3,5 раза чаще имели СН по сравнению с участниками без НАЖБП (скорректированное ОР: 3,47, 95% ДИ: 1,98–6,06). Также пожилой возраст,

мужской пол, наличие диабета и ИБС были связаны с более высокими рисками СН у пациентов с установленной НАЖБП [70].

Результаты крупного когортного исследования, проведенного среди корейского населения с участием 7,958,538 человек, изначально не страдающих СН, показали, что в течение среднего периода наблюдения 8,26 лет у 17 104 участников развилась СН. При этом группа пациентов с индексом жировой дистрофии, превышающим пороговый (FLI>60), характеризовалась более высоким риском развития СН (ОР: 1,493; 95% ДИ: 1,41–1,581), чем группа с индексом жировой дистрофии ниже порогового (FLI<30). При анализе подгрупп женщины с жировой дистрофией печени (FLI \geq 60) имели более высокий риск развития СН, чем мужчины ($p = 0,001$) [134].

Таким образом, по данным разных исследований и крупных метаанализов, пациенты с НАЖБП имеют в 1,5–3,5 раза больший риск развития СН, а также в 1,5 раза выше риск прогрессирования существующей СН. При этом связь НАЖБП с последующим развитием СНсФВ сильнее, чем СНнФВ.

1.3. Клинико-лабораторные особенности течения неалкогольной жировой болезни печени и хронической сердечной недостаточности.

Течение НАЖБП на стадии стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени, как правило, сопровождается такими неспецифическими симптомами и клиническими проявлениями как слабость, утомляемость, нарушения сна, одышка и гепатомегалия. Так, по данным разных исследований, от 51% до 2/3 пациентов с НАЖБП страдают от повышенной утомляемости, депрессии и нарушений сна, что негативно влияет на качество их жизни, значительно снижая его [135–137]. При развитии более поздних стадий НАЖБП с формированием цирроза и присоединением синдрома портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности у пациентов появляются асцит, периферические отеки, развиваются явления энцефалопатии [95, 138]. Часто эти же симптомы могут присутствовать и у пациентов с СН, что может

затруднять определение первичного заболевания, диагностику на более ранней стадии, а также приводить к более позднему назначению необходимой терапии у данной группы пациентов [93, 139, 140].

Синдромы цитолиза и холестаза являются неспецифичными маркерами при обоих состояниях, уровни печеночных ферментов могут повышаться или оставаться в пределах нормы как при НАЖБП, так и при развитии застойной гепатопатии, связанной с ХСН. Значения трансаминаз при НАЖБП как правило не превышают 4–5 верхних границ нормы и характеризуется превышением показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) над аспартатаминотрансферазой (АСТ), при этом средние значения коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ) редко достигают 1,3 и обычно менее 1. Диагностика НАЖБП и НАСГ, основывающаяся исключительно на анализе уровня трансаминаз не является надёжной и обладает низкой чувствительностью [8, 95].

Уровень общего билирубина может повышаться при НАЖБП, однако его высокие уровни выявляются менее чем у четверти пациентов, у большинства же значения остаются в пределах референсных значений [8, 95]. В некоторых исследованиях обнаружена обратная взаимосвязь между низкими уровнями билирубина и развитием таких кардиометаболических состояний и заболеваний как инсулинорезистентность, МС, сахарный диабет и ожирение [141–143]. В ряде работ обнаружены более низкие значения билирубина у пациентов с НАЖБП [144–148]. Также по данным проведенных исследований, более высокие уровни билирубина были связаны с более низкими рисками ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, инсульт и заболевания периферических артерий [149–152]. Предполагается, что билирубин может оказывать защитное антиоксидантное и цитопротекторное действие, играя важную роль в предотвращении окислительного стресса, играющего важную роль в развитии сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [153–155].

Более чем у половины пациентов с НАЖБП выявляется повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) [8, 95]. В некоторых исследованиях выявлена связь между высокими значениями ГГТ и повышенным риском развития ряда сердечно-сосудистых событий, включая гипертонию, ИБС, фибрилляцию предсердий (ФП), СН [156, 157]. Согласно данным исследований, повышенный уровень ГГТ может быть предиктором неблагоприятных исходов при СН [158, 159]. Одним из возможных механизмов повышения уровня ГГТ при СН является формирование системного венозного застоя, с развитием застойной гепатопатии, что приводит к повреждению гепатоцитов и нарушению функции печени, вследствие ишемии и гипоперфузии [160–163].

НАЖБП часто ассоциирована с нарушениями углеводного и липидного обмена, которые могут проявляться в виде нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, сахарного диабета и дислипидемии [95]. Метаанализ Younossi ZM. и соавт., включивший 86 исследований с участием 8 515 431 пациентов из 22 стран показал, что почти четверть пациентов с НАЖБП страдали СД2 [13]. При этом по данным метаанализа, включившем 49 419 пациентов с СД2 примерно у 60% лиц выявлена НАЖБП, что более чем в 2 раза превышает её распространённость в общей популяции [99]. По данным разных исследований, при НАЖБП в 2–5 раз возрастает риск развития СД2 [164].

Несколько метаанализов продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП риск развития СД2 был выше в 3,5 и 1,9 раза [165, 166]. По данным крупного метаанализа проведенного Mantovani A. и соавт. и включившим 19 наблюдательных исследований с участием 296 439 человек (30,1% с НАЖБП) и почти 16 000 случаев возникновения диабета в течение медианного периода в 5 лет, обнаружено, что пациенты с НАЖБП имели более высокий риск возникновения диабета, по сравнению с лицами без НАЖБП (коэффициент риска случайных эффектов 2,22, 95% ДИ 1,84–2,60; I²=79,2%). Также по данным этого метаанализа пациенты с выраженным фиброзом при НАЖБП

имели значительно большую вероятность развития СД2 (коэффициент риска случайных эффектов 4,74, 95% ДИ 3,54–5,94) [167].

По данным проведенных исследований, наличие НАЖБП у пациентов СД2 повышало риск развития многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, ишемический инсульт, заболевания коронарных артерий, а также характеризовалась в 1,8 раза более высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с пациентами с СД2 без НАЖБП [168].

Печени принадлежит важнейшая роль в липидном обмене в организме. При развитии инсулинорезистентности липолиз и липогенез *de novo* в жировой ткани усиливается, что приводит к увеличенному притоку свободных жирных кислот в печень, вызывая в свою очередь избыточное накопление триглицеридов и общего холестерина в печени [169, 170]. Течение НАЖБП характеризуется наличием атерогенной дислипидемии, с развитием так называемой «липидной триады»: повышенным уровнем триглицеридов и фракции малых плотных частиц ЛПНП и сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что связано с повышенным риском ряда сердечно-сосудистых заболеваний [171–173].

Согласно данным многоэтнического исследования атеросклероза (MESA) у пациентов без клинических сердечно-сосудистых заболеваний на момент начала исследования НАЖБП была независимо связана с атерогенной дислипидемией после учета множественных метаболических факторов риска, показателей резистентности к инсулину (НОМА-IR) и ожирения [172].

При НАЖБП в печени увеличивается выработка триглицеридов и общего холестерина, что приводит к увеличению производства и секреции частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в кровоток. ЛПОНП взаимодействуют с липопротеинлипазой и превращаются в ЛПНП. Избыточные уровни ЛПНП могут быть изменены для создания более высоких уровней окисленных ЛПНП и гликированных ЛПНП у людей с метаболическими нарушениями, что ускоряет образование пенных клеток и

атеросклеротических поражений, что приводит к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [174].

Исследования показывают, что у 20–80% пациентов с НАЖБП выявляются липидные нарушения [175]. Согласно данным крупного метаанализа 86 исследований из 22 стран с участием 8 515 431 пациентов, было установлено, что дислипидемия встречается у 69% пациентов с НАЖБП [13]. Аналогичные данные были получены в исследовании Younossi ZM и соавт. по изучению влияния обетихоловой кислоты на лечение НАЖБП, в котором дислипидемия обнаружена у 68–70% из 931 пациента с НАЖБП [176]. Распространенность гиперхолестеринемии у пациентов с НАЖБП колеблется от 60 до 90% [177, 178]. В крупном проспективном когортном исследовании, включавшем взрослых людей среднего возраста в США, гиперхолестеринемия была обнаружена у 44% пациентов с НАЖБП [179]. Общая распространенность гипертриглицеридемии по данным метаанализа Younossi ZM и соавт. составляла 41% и 83% среди пациентов с НАЖБП или НАСГ соответственно [176].

Большинство случаев НАЖБП диагностируется случайно, когда пациенты обращаются за медицинской помощью по поводу других заболеваний, таких как АГ, сахарный диабет, ИБС, атеросклеротические сосудистые заболевания, дислипидемия, ожирение и инсулинорезистентность [95].

Наличие таких симптомов, как усталость, одышка, гепатомегалия, а также повышенные или нормальные уровни трансаминаз и других печеночных показателей, как при НАЖБП, так и при ХСН являются неспецифичными. При этом визуализирующие исследования печени как правило проводятся уже на поздних стадиях СН, когда фиброз печени обычно связывают с застойной гепатопатией.

ГЛАВА 2. 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.

2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование

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.

Критериями включения являлись: 1) Возраст пациента более 18 лет; 2) Информированное согласие на сбор обезличенных данных; 3) Хроническая сердечная недостаточность (I–IV ФК согласно NYHA); 4) Любая фракция выброса левого желудочка.

Исключались пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) или инсультом давностью менее месяца, хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии, употреблением алкоголя в анамнезе (>210 мл этанола в неделю для мужчин, >140 мл в неделю для женщин) и/или алкогольным эксцессом перед госпитализацией, клинико-лабораторными стигмами хронической алкогольной интоксикации, злокачественными новообразованиями, отечным синдромом другой этиологии, напряженным асцитом, правосторонним гидротораксом, другими хроническими заболеваниями печени (аутоиммунными заболеваниями печени, вирусными гепатитами и др.), приёмом препаратов, способствующих развитию стеатоза (химиотерапия, тамоксифен, кортикостероиды, кордарон и др.), выраженными когнитивными нарушениями и иммобилизацией.

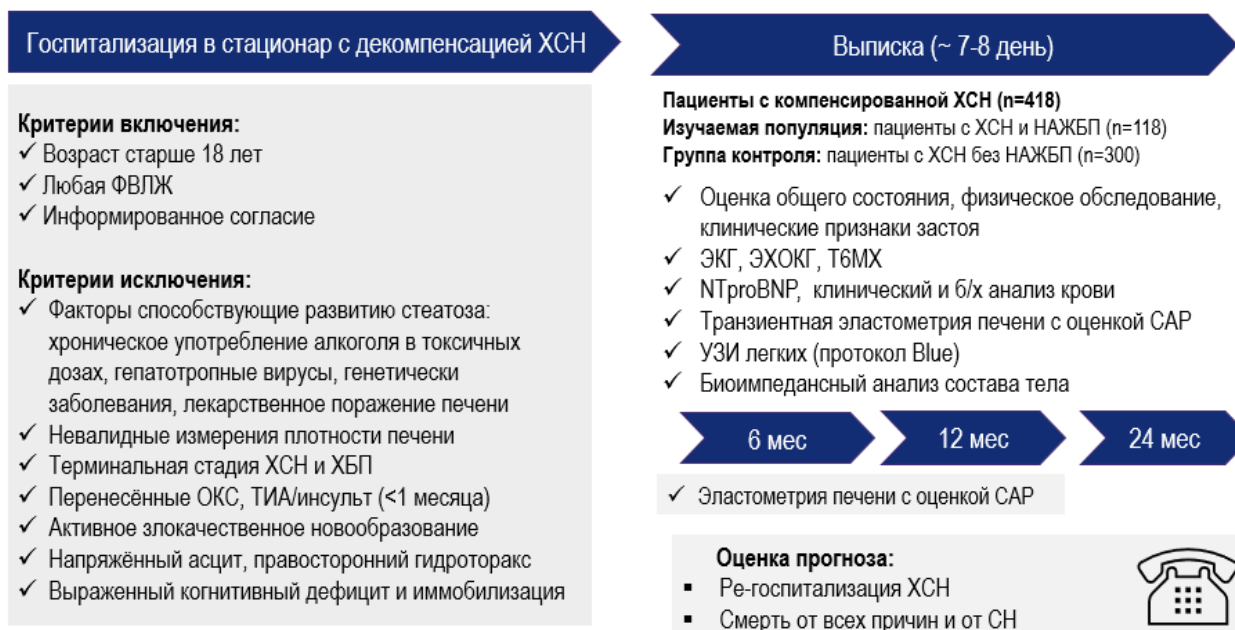


Рисунок 1 – Схема включения пациентов в исследование

Для диагностики ХСН использовали современные клинические рекомендации, включающие наличие следующих критериев: характерные симптомы СН и подтверждающие их признаки, наличие систолической и/или диастолической дисфункции и повышенные уровни натрийуретических пептидов. Декомпенсацию ХСН диагностировали в соответствии с действующими на момент исследования рекомендациями: быстрое возникновение или утяжеление симптомов и признаков СН, в сочетании со структурно-функциональными изменениями сердца и повышенным уровнем NT-proBNP. Критериями компенсации состояния при ХСН считали купирование основных симптомов и признаков декомпенсации СН и достижение стабилизации показателей гемодинамики, подтвержденную клиническими, инструментальными и лабораторными данными [71, 72].

Диагноз НАЖБП устанавливали после комплексного обследования в соответствии с современными клиническими рекомендациями при выявлении стеатоза визуализирующими методиками и исключении других причин жировой инфильтрации печени (лекарственное поражение, гепатотропные вирусы, хроническое употребление алкоголя в гепатотоксичных дозах, генетические заболевания) [95, 101, 103].

Для исключения алкогольного генеза поражения печени проводился сбор анамнеза непосредственно от самого пациента или лиц, находящихся с ним в близких или родственных отношениях, оценивались клинические и лабораторные признаки хронического злоупотребления алкоголем, а также дополнительно применялись опросники CAGE и AUDIT. Факт курения выявлялся путем опроса, если пациент сообщал, что выкуривает ≥ 1 сигарет в день.

Локальный комитет по этике одобрил протокол исследования, все пациенты подписали информированное согласие.

Включено 418 пациентов с ХСН (55,3% мужчин, средний возраст $71,5 \pm 11,9$ лет, медиана продолжительности СН составила 2,0 [1,0-5,0] года, ФВ ЛЖ 45 [35-54] %. Большинство обследованных имели в анамнезе АГ – 93,1%, более половины имели в анамнезе ФП – 64,1% и 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 (медиана Индекса Чарлсон составила 6,0 [5,0-7,0]).

Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика клинико-демографических особенностей пациентов с ХСН (n=418)

Параметр	Значение
Возраст, (M \pm SD), годы	71,5 \pm 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, (Me [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 гипертензия, 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.

На основании классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA) исследуемых разделили в зависимости от ограничения физической активности и тяжести клинических проявлений СН (Таблица 4).

Таблица 4 – Классификация по функциональному классу СН на основании классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA)

ФК	Описание
I	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.

II	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
III	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
IV	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Примечание – ФК – функциональный класс

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Общеклиническое исследование.

Проводилось стандартное общеклиническое обследование для обследуемых лиц, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование: осмотр, аускультацию, оценку симптомов и признаков СН. В позиции, когда исследуемый находился в горизонтальном положении на спине, определяли набухание шейных вен (при этом изголовье кушетки должно быть установлено в наклоне +45 градусов). Данная позиция позволяет выявить избыточное давление в правом предсердии, так как при отсутствии патологии вены слабонаполненные или пульсируют до нижней границы грудинно-ключично-сосцевидной мышцы.

Факт выявления периферических отёков определялся путем механического воздействия на кожу над костными образованиями (в районе голеней, лодыжек) и образованием ямки, исчезающей через интервал времени более 10 секунд, с возможным нарушением целостности кожного покрова в тяжелых случаях.

Наличие асцита и гидроторакса диагностировали с помощью физического обследования в сочетании с УЗИ органов грудной и брюшной полостей, а также рентгенографией органов грудной клетки (Таблица 5).

Таблица 5 – Симптомы СН, выявляемые у пациентов с компенсированной ХСН (n=418)

Параметр	Значение
Одышка при нагрузке, n (%)	263 (62,9)
Одышка в покое, n (%)	12 (2,9)
Хрипы в легких, n (%)	122 (29,2)
Ортопноэ, n (%)	165 (39,5)
Гепатомегалия, n (%)	166 (39,7)
Набухание яремных вен, n (%)	139 (33,3)
Периферические отеки, n (%)	254 (60,8)
Гидроторакс, n (%)	49 (11,7)
Асцит, n (%)	35 (8,4)
Анасарка, n (%)	0

В ходе исследования анализировались гемодинамические параметры, включающие частоту сердечных сокращений (ЧСС), уровень насыщения кислородом артериальной крови, систолическое артериальное давление (АД) диастолическое АД, а также пульсовое АД. Пациентам производили трехкратное измерение АД сидя, на руке с наибольшим уровнем АД, с интервалом 5 минут в условиях КБ им. В.В.Виноградова. Прибор, используемый для исследования – автоматический тонометр OMRON M3 Expert (Таблица 6).

Таблица 6 – Гемодинамические показатели у пациентов с компенсированной ХСН (n=418)

Показатель	Значение
ЧСС, уд/мин, (Me [IQR])	75 [65-86]
САД, мм рт.ст., (M±SD)	120±19
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	67±11
Пульсовое АД, мм рт.ст. (Me [IQR])	53 [41-68]
SpO ₂ , (Me [IQR])	96 [94-98]

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

Всем пациентам проводилась оценка антропометрических данных, с определением следующих параметров: вес (в килограммах), рост (в метрах), объём бедер и талии. Из полученных показателей рассчитывали ИМТ по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Вес (кг)}}{\text{Рост (м}^2\text{)}}$$

Диагностика ожирения проводилась на основании данных физического обследования после анализа антропометрических данных, при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Абдоминальное ожирение диагностировали при окружности талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин (Таблица 7).

Таблица 7 – Антропометрические показатели у пациентов с компенсированной ХСН (n=418)

Параметр	Значение
ИМТ, (Ме [IQR])	30,9 [26,8-35,6]
Ожирение, n (%)	204 (48,8)
Окружность талии, см, (Ме [IQR])	105,0 [96,0-116,0]
Абдоминальное ожирение, n (%)	361 (86,4)
Окружность бедер, см, (Ме [IQR])	104,0 [96,0-112,0]
Индекс талия/бедра, (Ме [IQR])	1,0 [0,9-1,1]

Примечание – ИМТ – индекс массы тела.

2.2.2. Лабораторное исследование.

Лабораторные исследования осуществлялись на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУЗ "КБ им. В.В.Виноградова" г. Москвы.

Всем участникам исследования проведено комплексное обследование, включающее клинический анализ крови (с учетом числа эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса) (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели клинического анализа крови у пациентов с компенсированной ХСН (n=418)

Параметр	Значение
Гемоглобин, г/л, (M±SD)	126,1±24,9
Гематокрит, %, (M±SD)	39,5±13,1
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, (Me [IQR])	226,0 [178,0-288,0]
Лейкоциты, 10 ¹² /л (Me [IQR])	6,8 [5,7-8,2]
Нейтрофилы абс., 10 ⁹ /л, (Me [IQR])	4,3 [3,2-5,8]
Лимфоциты абс., 10 ⁹ /л, (Me [IQR])	1,7 [1,3-2,2]
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, (Me [IQR])	2,4 [1,7-3,9]
Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, (Me [IQR])	126,0 [87,5-210,1]
Системный иммуновоспалительный индекс (Me [IQR])	560,3 [341,9-996,8]

При уровне гемоглобина у мужчин менее 130 г/л, а у женщин - менее 120 г/л диагностировали анемию.

У всех пациентов оценивались расчетные индексы воспаления. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) вычислялся как отношение количества нейтрофилов к числу лимфоцитов. Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ) – отношение числа тромбоцитов к количеству лимфоцитов. Для расчёта системного иммуновоспалительного индекса (СИВИ) – количество тромбоцитов необходимо умножить на отношение количество нейтрофилов/количество лимфоцитов.

В ходе биохимического анализа крови определяли липидный спектр крови (ЛПВП, ЛПНП, общий холестерин, триглицериды). Гипертриглицеридемией считали повышение триглицеридов >1,7 ммоль/л. Сывороточный креатинин, общий белок, глюкозу натощак, гликированный гемоглобин, мочевины, мочевую кислоту, электролиты крови (калий, натрий), СРБ, показатели функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, прямой и общий билирулины, альбумин), а также уровень NT-proBNP (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели биохимического анализа крови у пациентов с компенсированной ХСН (n=418)

Параметр	Значение
АЛТ, Ед/л, (Me [IQR])	28 [13-49]

АСТ, Ед/л, (Ме [IQR])	26 [21-44]
ГГТ, Ед/л, (Ме [IQR])	65 [37-118]
ЩФ, Ед/л, (Ме [IQR])	88 [69-120]
Общий билирубин, мкмоль/л, (Ме [IQR])	17 [12-24]
Прямой билирубин, мкмоль/л, (Ме [IQR])	6 [3-9]
Альбумин, г/л, (Ме [IQR])	37 [34-40]
Сывороточный креатинин, мкмоль/л, (Ме [IQR])	107 [94-134]
СКФ (по формуле СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ² , (M±SD)	52,1±19,5
Мочевина, ммоль/л, (Ме [IQR])	8,5 [6,3-11,3]
Мочевая кислота, ммоль/л, (M±SD)	446 ± 161
Общий белок, г/л, (Ме [IQR])	66,5 [62,2-71,6]
Глюкоза, ммоль/л, (Ме [IQR])	5,4 [4,7-7,1]
НbА1с, %, (Ме [IQR])	5,6 [5,1-6,3]
Холестерин, ммоль/л, (Ме [IQR])	3,8 [3,1-4,7]
ЛПНП, ммоль/л, (Ме [IQR])	2,3 [1,7-2,9]
ЛПВП, ммоль/л, (Ме [IQR])	1,0 [0,8-1,3]
Триглицериды, ммоль/л, (Ме [IQR])	1,0 [0,8-1,4]
СРБ, мг/л, (Ме [IQR])	
NT-proBNP, пг/мл, (Ме [IQR])	1345 [418-2332]

Примечание – АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ГГТ – гамма- глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, НbА1с – гликированный гемоглобин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СРБ – С-реактивный белок.

Подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation) 2012г. Диагностика ХБП производилась согласно актуальным клиническим рекомендациям [180, 181].

Критериями бессимптомной гиперурикемии считали отсутствие симптомов подагры в настоящее время и согласно данным анамнеза и уровень мочевой кислоты у мужчин ≥ 420 мкмоль/л (7 мг/дл), у женщин ≥ 360 мкмоль/л (6 мг/дл) [182].

2.2.3. Диагностика структурных и функциональных характеристик миокарда.

С помощью аппарата VIVID-E90 от General Electric (США) проводили эхокардиографию (ЭХО-КГ) по стандартной методике, с использованием стандартные проекций при оптимальной визуализации для регистрации необходимых параметров. Оценивались следующие показатели: ФВ ЛЖ, рассчитываемая по методу Симпсона.

По фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ХСН делили на:

- 1) ХСН с низкой ФВ ($\leq 40\%$)
- 2) ХСН с промежуточной ФВ (41%–49%)
- 3) ХСН с сохраненной ФВ ($\geq 50\%$)

Также измерялись размеры левого и правого предсердий (ЛП и ПП), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу, конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), диаметр нижней полой вены (НПВ) (субкостальная позиция на вдохе (норма менее 2,1 см) и сжимаемость (коллабирование более или равное 50%), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

2.2.4. Фокусное ультразвуковое исследование легких.

Для выявления признаков легочного застоя проводилось УЗИ легких с использованием аппарата VIVID-7 производства компании General Electric. Исследование осуществлялось согласно BLUE протоколу в 8 точках в положении пациента лежа на спине в передней и боковых областях грудной клетки. В ходе процедуры использовался конвексный датчик в абдоминальном режиме, который устанавливался перпендикулярно или параллельно межрёберным промежуткам таким образом, чтобы ультразвуковое окно обеспечивало доступ к легкому [183] (Рисунок 2).

В ходе исследования в каждой области проведена оценка наличия и количества В-линий, представляющих собой вертикальные линейные

артефакты от плевральной линии до края экрана,двигающиеся синхронно со скольжением легкого и визуализирующие без затухания (артефакты по типу хвоста кометы) (Рисунок 3). Появление множественных билатеральных В-линий, без изменения плевральной линии с большой вероятностью свидетельствовало о наличии интерстициального синдрома кардиогенного генеза. Наличие легочного застоя оценивали с помощью количественного метода, предполагающего суммирование числа В-линий во всех зонах [183, 184].

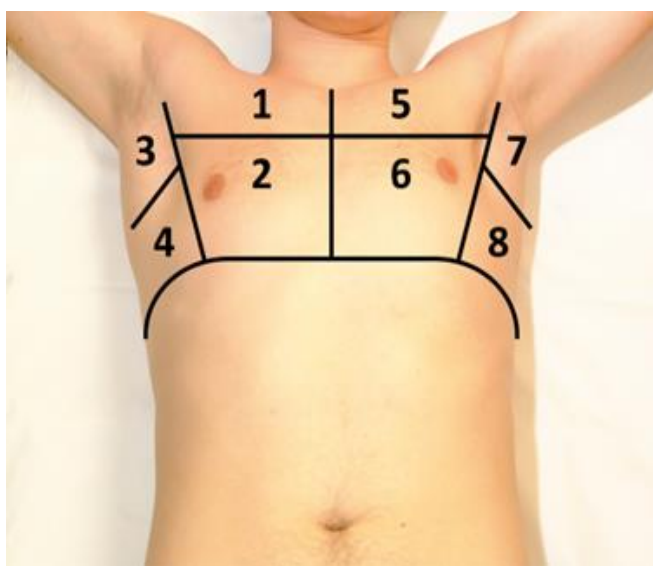


Рисунок 2 – Области сканирования переднего и боковых отделов грудной клетки в 8 точках.

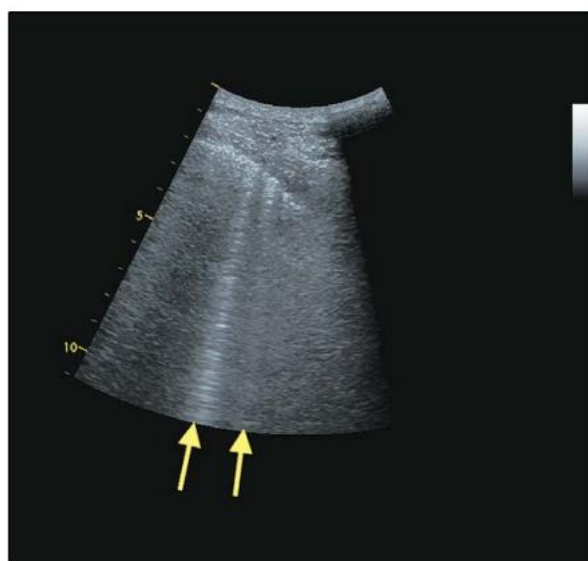


Рисунок 3 – В-линии при ультразвуковом исследовании органов грудной клетки.

Обнаружение эхонегативной зоны между висцеральным и париетальным листками плевры рассматривалось как свидетельство наличия жидкости в плевральной полости [183]. Для количественной оценки объема жидкости в плевральной полости использовали следующую формулу:

Объем выпота (мл) = $100 \times В$ (см), где В - высота плеврального выпота, измеренная от наивысшей точки до диафрагмального синуса [185].

2.2.5. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Всем пациентам в рамках стационарного лечения внутрибольнично проводилось УЗИ органов брюшной полости.

УЗИ печени проводилось утром на голодный желудок, при этом оценивались структура и размеры долей печени. Стеатоз печени определяли методом ультразвукового исследования органов брюшной полости, его критериями являлись 4 основных признака:

- 1) повышенная эхогенность печени исследуемого пациента по сравнению с корковым веществом почек
- 2) диффузная гиперэхогенность тканей печени
- 3) дистальное затухание эхосигнала при ультразвуковом исследовании
- 4) нечеткий сосудистый рисунок печени

2.2.6. Оценка стеатоза и плотности печени с использованием непрямой эластометрии.

Аппарат FibroScan ® 502 touch Echosens использовали для определения эластичности печени и контролируемого параметра затухания ультразвука (CAP) для пациентов, госпитализированных в стационар в течение двух суток с момента поступления. Также фибросканирование проводили непосредственно перед выпиской пациентов из стационара после проведенного лечения и компенсации состояния.

Количественное значение эластичности (плотности) печени определяло стадию фиброза печени. На основе полученных данных от аппарата Fibroscan также были вычислены параметры межквартильного диапазона (IQR), соотношение межквартильного диапазона (IQR) к медиане (Me), (достоверность проведенных измерений определялась с помощью отношения IQR/Me , которое не должно превышать 30%).

Для определения степени стеатоза печени применяли ультразвуковую опцию CAP (англ. Controlled Attenuation Parameter, контролируемый параметр затухания). Использовались стандартный датчик (M) и датчик для пациентов

с избыточным весом (XL), при этом пациент находился в положении лежа на спине с отведенной за голову правой рукой. Измерения проводились в области VIII–IX межреберных промежутков справа от задней до передней аксиллярной линии, при этом выполнялось не менее чем 10 достоверных измерений в ходе одного обследования, по стандартной методике. Результаты считались достоверными, если успешными были не менее 60% измерений с интерквартильным соотношением менее 30%.

Актуальный метаанализ, проведенный в 2021 году, в ходе которого были проанализированы данные 16 исследований, в общей сложности с участием 2346 исследуемых пациентов, в котором использовались данные, полученные методом сравнения значений контролируемого параметра ультразвука с результатами биопсии. В исследовании использовались 2 вида зондов: M (для пациентов с нормальной массой тела) и XL (при наличии ожирения). В ходе работы 1050 пациентов было обследовано при помощи зонда XL, при этом 89% из них страдали НАЖБП. Сравнительный анализ показал, что метод CAP показывает достоверные результаты по сравнению с биопсией для определения наличия стеатоза как такового (AUROC 0,819), однако его точность снижается при определении различных степеней стеатоза (AUROC 0,754). Исходя из полученных результатов исследования, при НАЖБП наиболее подходящим пограничным значением для выявления наличия стеатоза являлось значение 294 дБ/м [95, 186].

Для постановки стадии стеатоза и фиброза печени использовали пороговые значения, полученные в ходе российских и международных исследований, опирающиеся на сравнение гистологических данных и фибросканирование печени.

Для установления степени стеатоза при НАЖБП применялись следующие пороговые значения CAP: менее 294 дБ/м соответствует стеатозу 0 степени (S0), 294—309 дБ/м — стеатозу 1 степени (S1), 310—330 дБ/м — стеатозу 2 степени (S2), 331 дБ/м и выше — стеатозу 3 степени (S3) [95, 186].

Референсными значениями для определения стадий эластичности (плотности) печени считали: менее 4,8 кПа – эластичность (плотность) печени не изменена, 4,9 – 5,5 кПа соответствовало 1 стадии фиброза печени, 5,6– 6,4 кПа – фиброзу 2 стадии, 6,5 – 12,0 кПа — фиброзу 3 стадии, более 12,1 кПа – 4 стадии фиброза (цирроз печени) [187].

2.2.7. Расчёт индексов стеатоза и фиброза печени.

Для оценки стеатоза печени использовали расчетные индексы: индекс стеатоза печени HSI (Hepatic steatosis index), индекс жировой дистрофии печени FLI (Fatty Liver Index), Индекс стеатоза (St-index), индекса висцерального ожирения (VAI), продукт накопления липидов LAP (Lipid accumulation product), Индекс триглицериды-глюкоза (TYG) (Таблица 10) [95, 101].

Таблица 10 – Индексы для оценки стеатоза печени.

Шкала	Расчет	Интерпретация
HSI	$8 \times \left(\frac{\text{АЛТ}}{\text{АСТ}}\right) + \text{ИМТ} + 2$ (если женщина) + 2 (если имеется СД)	• Значение >36 наличие стеатоза печени
FLI	$\frac{(e^{0,953 \times \log e (\text{ТГ} \times 88,495575)} + 0,139 \times \text{ИМТ} + 0,718 \times \log e (\text{ГТП}) + 0,053 \times \text{ОТ} - 15,745)}{(1 - e^{0,953 \times \log e (\text{ТГ} \times 88,495575)} + 0,139 \times \text{ИМТ} + 0,718 \times \log e (\text{ГТП}) + 0,053 \times \text{ОТ} - 15,745)} * 100$	• <30 отсутствие стеатоза • 30–59 – серая зона • ≥60 наличие стеатоза
St-index	$-3,5856 + 0,0141 \times \text{Возраст} + 0,4711 \times \text{СД2}$ (да (1), нет (0)) + $4,4373 \times \frac{\text{ОТ}}{\text{Рост}}$	• >0,405- высокий риск стеатоза • <0,847- низкий риск стеатоза
VAI	$\text{VAI (М)} = \frac{\text{ОТ}}{[39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})] \times \frac{\text{ТГ}}{1,03} \times \frac{1,52}{\text{ЛПВП}}}$ $\text{VAI (Ж)} = \frac{\text{ОТ}}{[36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})] \times \frac{\text{ТГ}}{0,81} \times \frac{1,52}{\text{ЛПВП}}}$	Возраст <30 лет – <2,52 30–42 лет – <2,23 42–52 года – <1,92 52–66 лет – <1,93 > 66 лет – <2,00.
LAP	LAP мужчин=(ОТ[см]–65)×(ТГ[ммоль/л]) LAP женщин=(ОТ [см]–58)×(ТГ [ммоль/л])	• >34,2 наличие стеатоза печени
TYG	$\text{TyG} = \ln \frac{[(\text{ТГ (мг/дл)} \times \text{глюкоза (мг/дл)})]}{2}$	• TyG >4,49 – инсулинорезистентность, • TyG>8,5 – стеатоз печени

Примечание – АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ – окружность талии, ТГ – триглицериды, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Для выявления фиброза печени использовали индексы: Шкала фиброза при НАЖБП (NFS – NAFLD fibrosis score), индекс фиброза-4 (FIB-4 – fibrosis calculator-4, шкала для оценки фиброза BARD (Таблица 11) [95, 101].

Таблица 11 – Оценка фиброза печени с помощью индексов.

Шкала	Расчет	Интерпретация
BARD	Сумма переменных: 1) ИМТ $\geq 28 = 1$ балл; 2) АСТ/АЛТ $\geq 0,8 = 2$ балла; 3) СД 2 = 1 балл	<ul style="list-style-type: none"> • Значение ≥ 2 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,81; • Значение 0–1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
NFS	$-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (лет)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{гипергликемия натощак или СД (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$	<ul style="list-style-type: none"> • Значение $> 0,676$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,88; • Значение $\leq 1,455$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
FIB-4	$\text{Возраст} \times \text{АСТ (Ед/л)} / \text{тромбоциты (} \times 10^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}$	<ul style="list-style-type: none"> • Значение $> 2,67$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,80; • Значение $< 1,3$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СД2 – сахарный диабет 2 типа, F3 – фиброз печени 3 стадии, F4 – фиброз печени 4 стадии.

2.2.9. Расчет индекса коморбидности по шкале Чарлсон.

Индекс коморбидности был вычислен в ходе выполнения диссертационной работы с применением шкалы Чарлсон. Индекс представляет собой сумму баллов, назначаемую за наличие коморбидных заболеваний с поправкой на возраст пациента (Таблица 12).

Таблица 12 – Баллы для расчета Индекса коморбидности по шкале Чарлсон

Баллы	Коморбидные заболевания
1	ИМ Застойная СН Болезнь периферических артерий ЦВБ Деменция ХЗЛ Болезнь соединительной ткани ЯБ Легкое поражение печени СД
2	СД +поражение органов Лимфома Гемиплегия Болезни почек средней или тяжелой степени тяжести Злокачественное образование без наличия метастазов Лейкемии
3	Заболевания печени средней или тяжелой степени тяжести
6	СПИД, злокачественные опухоли с наличием метастазов
	плюс один бал за каждый период жизни в 10 лет с сорокалетнего возраста

Примечание – ИМ – инфаркт миокарда, СН – сердечная недостаточность, ЦВБ – цереброваскулярные болезни, ХЗЛ – хронические заболевания легких, ЯБ – язвенная болезнь, СД – сахарный диабет, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита.

Интерпретацию полученных результатов осуществляли согласно набранным баллам, которые соответствовали проценту выживаемости в течение 10 лет (Таблица 13).

Таблица 13 – Вероятность выживания в течение 10-летнего периода (шкала Чарлсон)

Количество набранных баллов	Вероятность выживания в течение 10-летнего периода, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53

5	21
---	----

2.2.10. Композиционный анализ состава тела.

Биоимпедансный анализ с определением композиционного состава тела проводился на российском аппарате «АВС-01 Медасс, оснащенный биоадгезивными электродами FIAB, на частоте 50 кГц. Метод заключается в определении импеданса, которое зависит от электропроводности тканей организма, обусловленной различным содержанием в них жидкости и электролитов. Прибор позволяет вычислять активное и реактивное сопротивление тканей организма, на основании которых рассчитывается полное электрическое сопротивление тела (импеданс).

Измерения проводились по стандартной тетраполярной схеме, при которой одна пара электродов устанавливалась на кисти испытуемого, а вторая - на стопе.

Для корректности исследования пациенту необходимо принять горизонтальное положение и исключить контакт между конечностями и частями тела самого обследуемого (широко расставив руки и ноги в стороны). Для исключения влияния магнитных полей необходимо снять все аксессуары с тела обследуемого. Наличие внутрикостных имплантов или внутрисердечных устройств является противопоказанием для проведения исследования.

Полученные данные обрабатывались с помощью специального программного обеспечения. В результате регистрировались следующие параметры: активное (АС) и реактивное сопротивление (РС), основной обмен (ОО), фазовый угол (ФУ), общая вода организма (ОВО), объем внеклеточной жидкости (ВКЖ), жировая масса тела (ЖМТ), безжировая (тощая) масса (БМТ), активная клеточная масса (АКМ), процентное содержание АКМ в безжировой массе (%АКМ), скелетно-мышечная масса (СММ), процентное содержание скелетно-мышечной массы в безжировой массе (%СММ), удельный (нормированный на площадь поверхности тела) основной обмен

(УОО), индекс талия-бедра (ИТБ), а также процентное содержание жира в теле (%ЖМТ).

Статус гидратации определяли путем сравнения полученных результатов с популяционными данными, представленными в виде системы вложенных эллипсов рассеяния, которые ограничивают 50-й, 75-й, 95-й центили распределения.

2.3. Анализ кратко- и долгосрочного прогноза у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Для оценки краткосрочных исходов использовалась летальность за период госпитализации, а также длительность пребывания в стационаре. Для оценки долгосрочного исхода использовались базы систем ЕМИАС или проводились телефонные контакты (методом структурированного опроса) или сбор данных производился при повторных амбулаторных визитах (средний период наблюдения составил 1,8 лет).

За конечные точки принимались повторные нефатальные госпитализации по причине декомпенсации СН, общая летальность от всех причин, включающая смерть от сердечно-сосудистых причин (инфаркт, инсульт, внезапная сердечно-сосудистая смерть) и смерть от прогрессирующей СН. При наличии нескольких повторных нефатальных госпитализаций учитывалось время до наступления первой из них. Комбинированная конечная точка включала все вышеупомянутые долгосрочные исходы (общая смерть от всех причин и нефатальные госпитализации с СН).

2.4. Анализ ограничений исследования.

Ограничения текущей работы связаны с относительно коротким сроком наблюдения (1,8 года), проведением исследования только в одном клиническом центре, отсутствием морфологической верификации, а также не анализировалась взаимосвязь принимаемой пациентами терапии с клинико-лабораторными особенностями исследуемых групп.

2.5. Статистическая обработка данных, полученных в ходе работы.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе работы, использовалась в 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.

Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана – Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия. Получившаяся функция описывает экспоненциально снижающуюся линию, у которой между точками наблюдения выживаемость

считается константой. Данный метод позволяет работать с данными, у которых некоторые наблюдения не являются завершенными, например, в нашем случае выход пациентов из исследования по различным биологическим или социальным причинам, вследствие чего данные по этим лицам могут носить неполный характер.

Для оценки прогностической значимости признаков (в качестве непрерывной и дискретной величины) на риск наступления интересующей переменной использовались однофакторные и многофакторные модели регрессионного анализа Кокса. Переменные, включенные в модель, были выбраны в соответствии с их клинической значимостью. Для определения пороговых значений использовался метод построения ROC-кривой. В качестве критерия для выбора оптимального порога использовался индекс Юдена (Youden's index). Достоверными считали результаты при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка частоты встречаемости, ассоциаций с клинико-демографическими данными и предикторов неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с компенсированной хронической сердечной недостаточностью.

3.1.1. Оценка частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов с ХСН.

Исследование включало 418 пациентов с ХСН: 187 (44,7%) женщин и 231 (55,3%) мужчину, со средним возрастом $71,5 \pm 11,9$ лет. Наибольшее количество участников исследования относились к возрастным группам пожилого возраста 60–74 лет (187 (44,7%) человек) и старческого возраста 75–90 лет (162 (38,8%) человека).

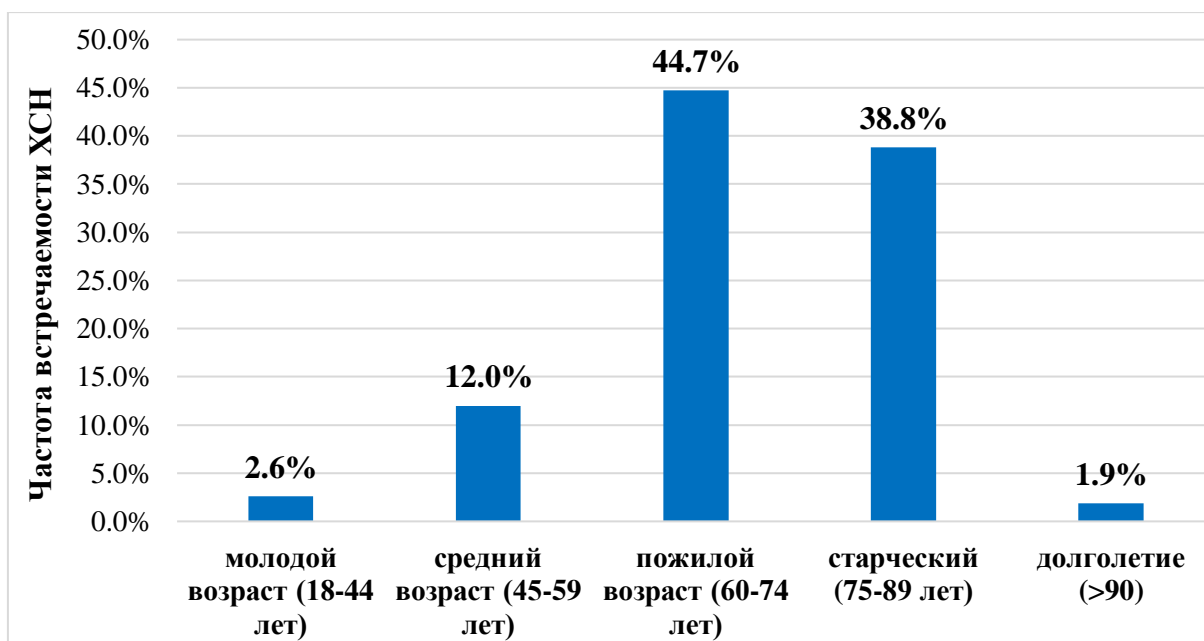


Рисунок 4 – Распределение по возрастным группам пациентов с ХСН.

Согласно проведенному исследованию, диагноз НАЖБП в соответствии с действующими рекомендациями был диагностирован у 118 пациентов, что составляет 28,3% от общего числа обследованных, среди которых преобладали лица мужского пола 56,8% (n=67).

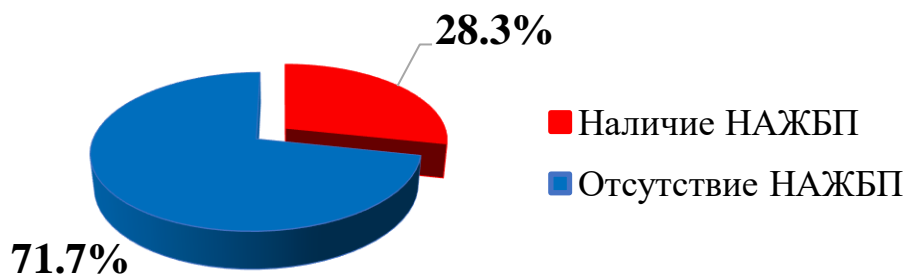


Рисунок 5 – Частота НАЖБП среди обследованных пациентов с ХСН.

Анализ частоты встречаемости НАЖБП в различных возрастных группах пациентов с ХСН показал, что данное заболевание чаще всего встречалось у пациентов пожилого возраста – 54,2% (n=64).

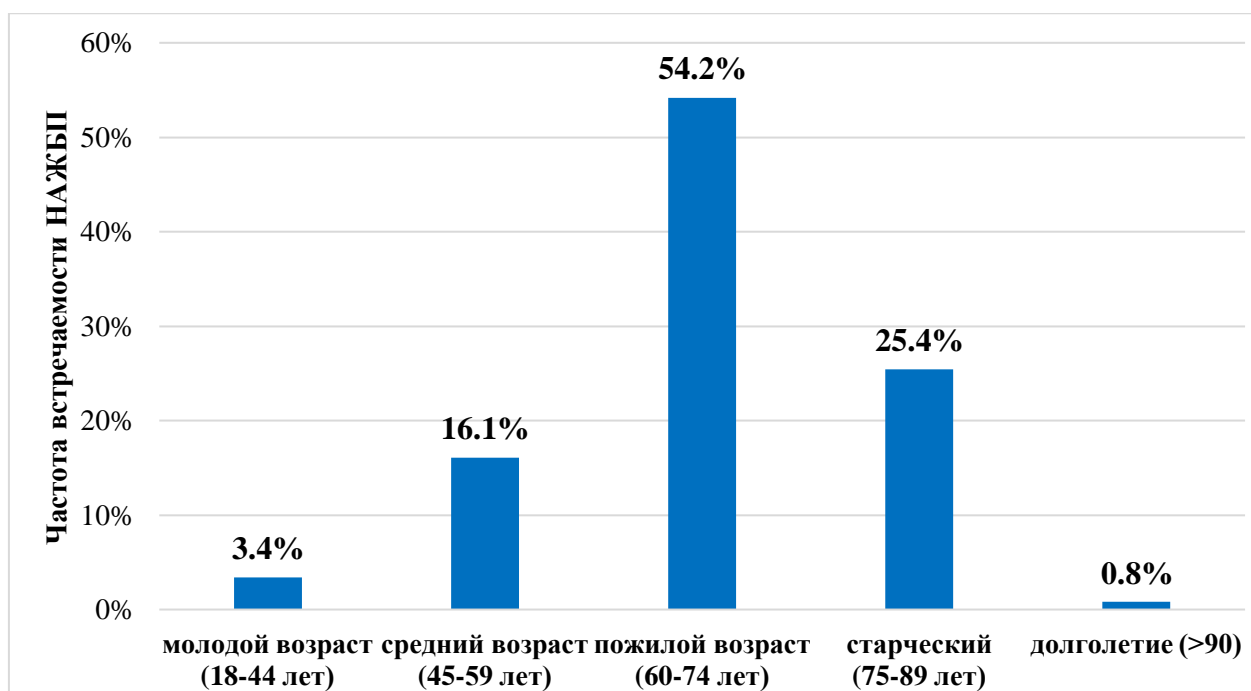


Рисунок 6 – Частота встречаемости НАЖБП среди пациентов с ХСН в различных возрастных группах.

3.1.2. Оценка частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов с ХСН при сопутствующей коморбидной патологии.

Согласно проведенному исследованию, НАЖБП выявлялась достоверно чаще у пациентов с ХСН, страдающих ожирением по сравнению с пациентами без ожирения (48,5% против 8,9%; $p < 0,001$). Также НАЖБП чаще

диагностировалась при ХСН и абдоминальном ожирении по сравнению с пациентами без абдоминального ожирения (32,4% против 1,8%, $p < 0,001$) и при ХСН и СД 2 типа по сравнению с пациентами без СД 2 типа (32,3% против 26,7%, $p = 0,019$).



Рисунок 7 – Частота встречаемости НАЖБП у пациентов с ХСН при сопутствующей коморбидной патологии.

3.1.3. Изучение ассоциаций неалкогольной жировой болезни печени с клинико-демографическими параметрами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Пациенты с ХСН 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 (Таблица 14).

Таблица 14 – Демографическая характеристика пациентов с ХСН 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, (Ме [IQR])	3,0 [1,0-5,0]	2,0 [0,5-5]	0,327
Койко день, дни, (Ме [IQR])	8,0 [7,0-9,0]	8,0 [7,0-10,0]	0,625
ФК СН, NYHA, n (%) I/ II/ III	45 (38,2)/ 51 (43,2)/ 22 (18,6)	96 (31,9)/ 187(47,0)/ 84 (21,1)	0,359
NTproBNP, пг/мл, (Ме [IQR])	543 [152-1494]	1526 [661-2598]	<0,001
ФВЛЖ, % (Ме [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, Ме (IQR), баллы	6,0 [4,0-7,0]	6,0 [5,0-8,0]	0,061

Примечание – СН – сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной

фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФК – функциональный класс, АГ – артериальная гипертония, 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.

Пациенты с сочетанием НАЖБП и ХСН были моложе [средний возраст $68,6 \pm 11,8$ лет против $72,5 \pm 11,7$ лет, $p < 0,001$], с высокой частотой курения в группе [33,9% против 24,0%, $p = 0,042$], чаще страдали сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение [83,9% против 35,0%, $p < 0,001$], СД 2-го типа [41,5% против 30,0%, $p = 0,019$], артериальная гипертония [95,8% против 92,0%, $p = 0,049$], хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма [25,4% против 16,0%, $p = 0,027$] по сравнению с группой пациентов без НАЖБП (Таблица 14).

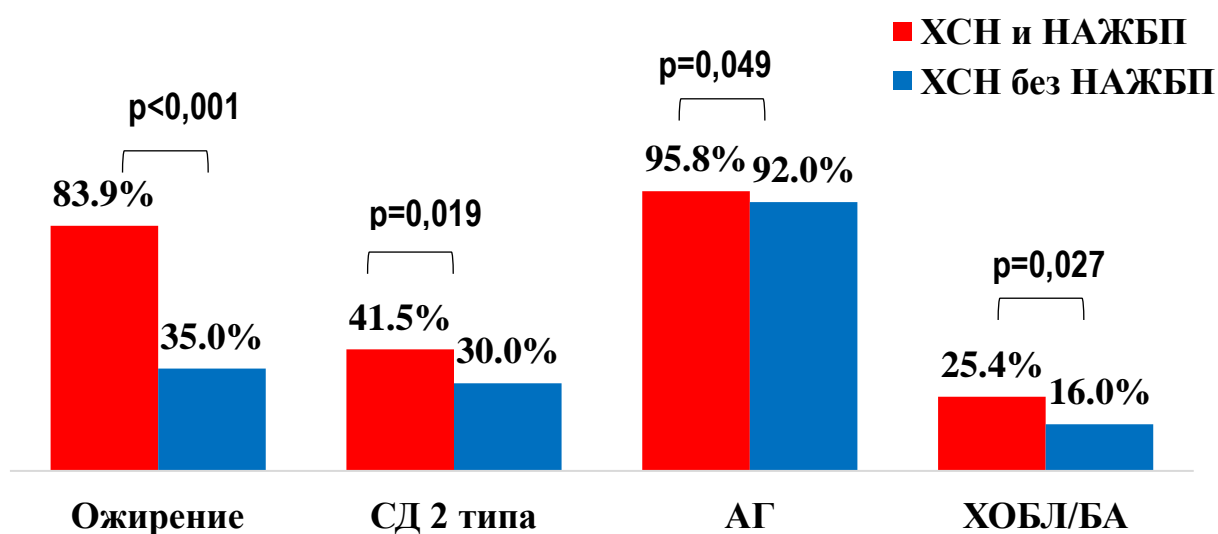


Рисунок 8 – Частота коморбидных состояний среди пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Между группами выявлены достоверные различия по фракции выброса ЛЖ: так в группе с наличием НАЖБП значения были достоверно выше и чаще встречалась СНсФВ, чем в группе без НАЖБП (Таблица 14) (Рисунок 9).

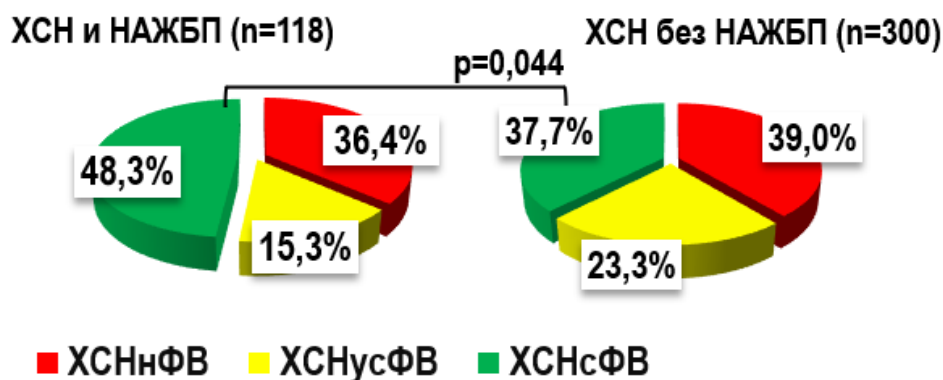


Рисунок 9 – Анализ частоты фенотипов СН у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

У пациентов с ХСН и НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП при компенсации СН регистрировались достоверно более низкие медианы уровня NT-proBNP (Рисунок 10).

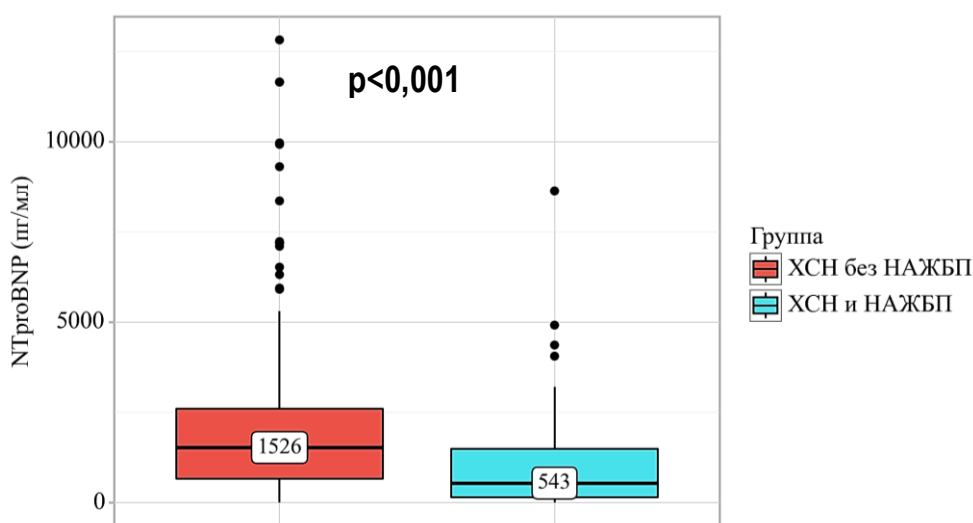


Рисунок 10 – Значения уровня NT-proBNP среди пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Анализ клинических проявлений СН продемонстрировал, что у пациентов с сочетанием НАЖБП и компенсированной ХСН достоверно чаще при выписке сохранялись симптомы застоя и гипоперфузии. Так в данной группе достоверно чаще регистрировалось наличие отеков, одышки в покое, ортопноэ, гепатомегалии и асцита в отличие от пациентов ХСН без НАЖБП (Таблица 15).

Таблица 15 – Клиническая характеристика пациентов с компенсированной ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	P
Одышка при нагрузке, n (%)	80 (67,8)	183 (61,0)	0,196
Одышка в покое, n (%)	7 (5,9)	5 (1,7)	0,019
Ортопноэ, n (%)	57 (48,3)	108 (36,0)	0,020
Хрипы в легких, n (%)	36 (30,5)	86 (28,7)	0,710
Периферические отеки, n (%)	86 (72,8)	168 (56,0)	<0,001
Набухание яремных вен, n (%)	29 (24,6)	110 (36,7)	0,018
Гепатомегалия, n (%)	62 (52,5)	104 (34,7)	<0,001
Гидроторакс, n (%)	12 (10,2)	37 (12,3)	0,125
Асцит, n (%)	16 (13,6)	19 (6,3)	0,016

3.1.4. Изучение антропометрических и гемодинамических показателей при неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с компенсированной хронической сердечной недостаточностью.

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 16).

Таблица 16 – 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.

В ходе обследования у всех пациентов с ХСН проводилась оценка антропометрических показателей, данные сравнительного анализа представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – 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.

Выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по ИМТ: так в группе с НАЖБП его значение составляло 36,3 кг/м²,

в то время как в группе без НАЖБП этот показатель был равен 28,0 кг/м² ($p < 0,001$) (Рисунок 11).

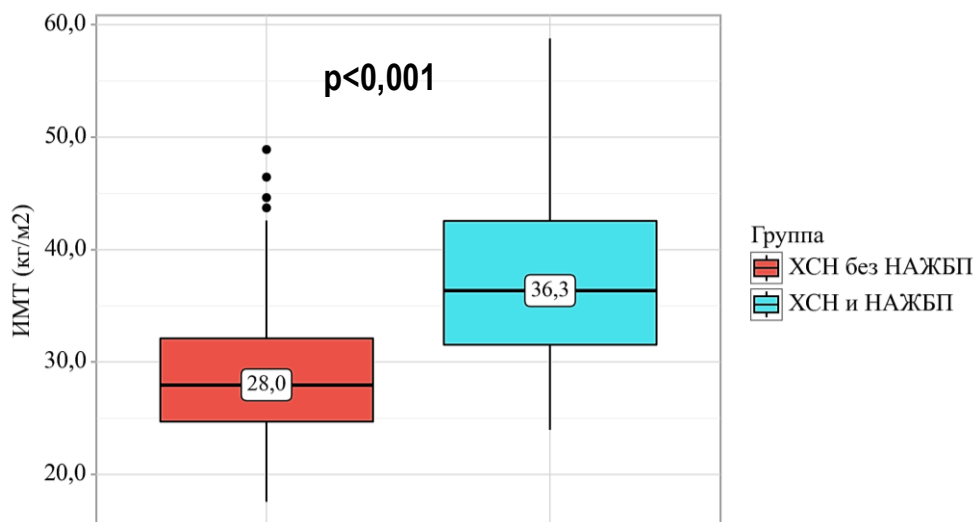


Рисунок 11 – Значения ИМТ у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

ИМТ не всегда отражает истинное распределение жира в организме, поэтому в исследовательской работе данный параметр использовался в связке с другими показателями, которые более точно показывают наличие избытка жировой ткани в организме. В нашем исследовании в качестве показателей, отражающих распределение жира у пациентов, использовались окружность талии (ОТ) и соотношение окружности талии к бедрам (ИТБ).

Выявлены значимые различия по показателям ОТ между исследуемыми группами. При этом в группе с НАЖБП регистрировались достоверно большие значения ОТ по сравнению с пациентами без НАЖБП ($p < 0,001$) (Рисунок 12).

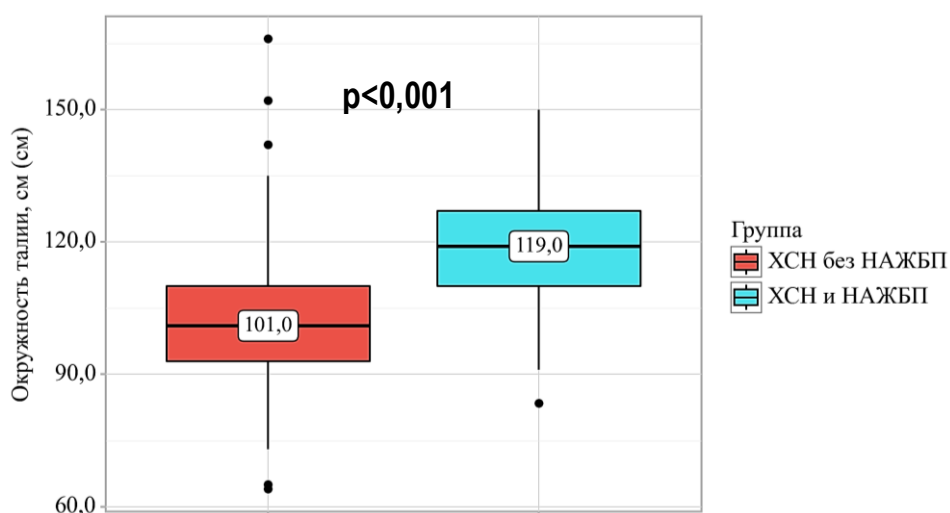


Рисунок 12 – Анализ значений ОТ у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

В группе с НАЖБП количество пациентов с абдоминальным ожирением, у которых значения ОТ превышали 80 см у женщин и 94 см у мужчин, выявлялись в 99,2 % случаев, в то время как в группе без НАЖБП в 81,3% ($p < 0,001$) (Рисунок 13).

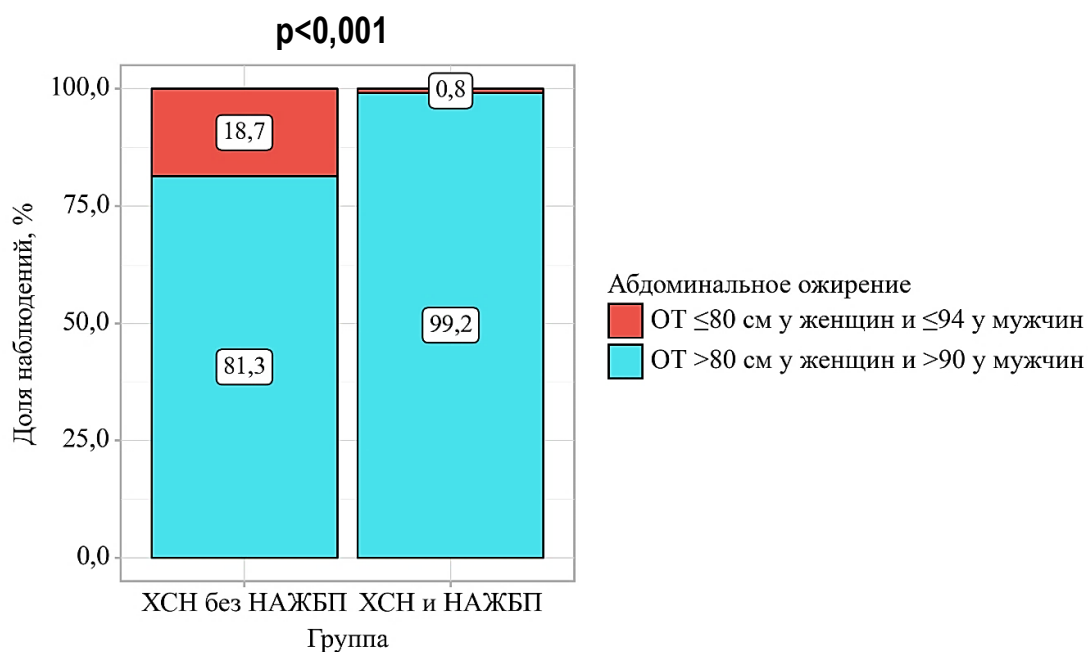


Рисунок 13 – Частота абдоминального ожирения в группах пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

У обоих полов при наличии НАЖБП средние значения ИТБ были достоверно выше и превышали пороговые (наличие абдоминального ожирения) и отличались от группы без НАЖБП ($p < 0,001$) (Рисунок 14).

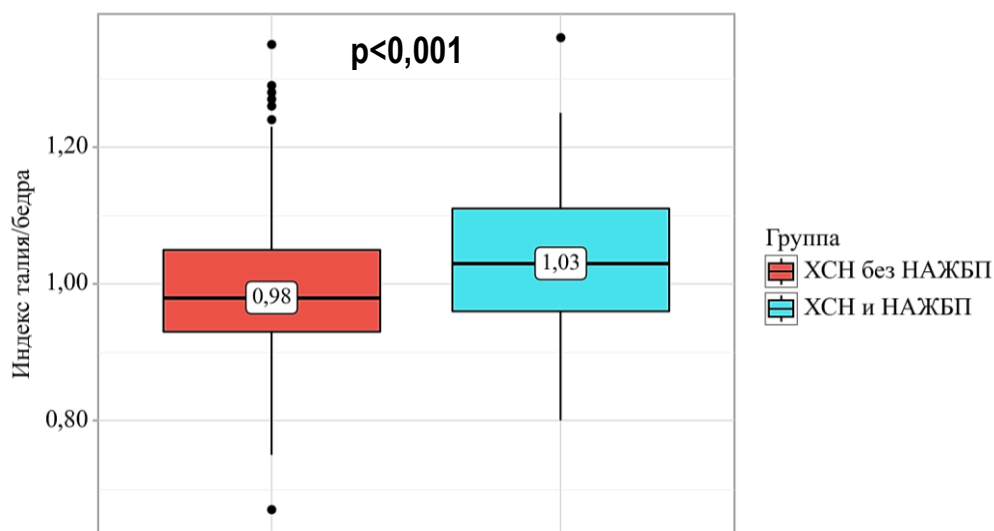


Рисунок 14 – Анализ значений ИТБ у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

3.2. Изучение ассоциаций неалкогольной жировой болезни печени с фенотипами и тяжестью сердечной недостаточности, структурно-функциональными характеристиками миокарда у пациентов с ХСН.

При анализе эхокардиографических показателей в обеих группах выявлено, что группа пациентов с ХСН и НАЖБП по сравнению с группой без НАЖБП отличалась достоверно бóльшей ФВ ЛЖ, показателями ГЛЖ (ТМЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТС), но меньшими значениями КДО, и КСО, более частотой дилатацией ЛП ($p < 0,05$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Эхокардиографические параметры у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)
ФВ ЛЖ, % (Me [IQR])	49 [36-55]	44 [32-52]*
ТЗСЛЖ, см (Me [IQR])	1,3 [1-1,3]	1,1 [1,0-1,3]*

ТМЖП, см (Ме [IQR])	1,4 [1,2-1,5]	1,2 [1,1-1,4]*
Расширение ЛЖ, n (%)	37 (32,2)	95 (31,7)
КДР, см, (Ме [IQR])	4,9 [4,5-5,9]	5,1 [4,4-5,8]
КДО, мл, (Ме [IQR])	102 [81;128]	137 [105-180]*
КСР, см, (Ме [IQR])	3,6 [3,1-4,6]	3,9 [3,0-4,8]
ОТС, (Ме [IQR])	0,47 [0,44-0,62]	0,42 [0,37-0,54]*
КСО, мл, (Ме [IQR])	51 [35-70]	66 [50-125]*
ММЛЖ, г, (Ме [IQR])	271 [211-335]	240 [182-310]*
ИМЛЖ, г/м ² , (Ме [IQR])	142 [109-159]	120 [98-152]*
ИММЛЖ, г/м ^{2,7} , (M±SD)	70,9 ± 21,4	61,3 ± 20,2*
ГЛЖ, n (%)	106 (89,8)	218 (72,7)*
Переднезадний размер ЛП, см, (Ме [IQR])	4,5 [4,1-5,0]	4,2 [3,8-4,4]*
Расширение ЛП, n (%)	84 (71,2)	197 (65,8)*
Поперечный размер ПП, см, (M±SD)	4,75 ± 0,80	4,65 ± 0,99
Продольный размер ПП, см, (Ме [IQR])	5,8 [5,1-6,5]	5,6 [5,0-6,1]
Расширение ПП, n (%) (Ме [IQR])	73 (62,2)	167 (57,8)
Размер ПЖ, см, (Ме [IQR])	3,7 [3,1-4,3]	3,6 [3,0-4,4]
Расширение ПЖ, n (%)	59 (50,0)	139 (46,3)
Диаметр НПВ, см, (Ме [IQR])	1,9 [1,7-2,2]	1,9 [1,6-2,3]
СДЛА, мм рт.ст., (Ме [IQR])	38,0 [29-54]	37 [27-48]

Примечание – *p<0,05 значимость различий; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДР – конечный диастолический

размер, КСР – конечный систолический размер, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, НПВ – нижняя полая вена, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Значения NTproBNP в группе пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП были достоверно ниже ($p < 0,001$). Также в группе с НАЖБП регистрировалось меньшее количество В-линий при проведении УЗИ-легких ($p = 0,025$). Не выявлено достоверных отличий между группами по функциональному классу СН по NYHA в зависимости от наличия НАЖБП ($p = 0,359$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Данные лабораторного и инструментального обследований в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	p
Функциональный класс СН, NYHA, n (%) I/ II/ III	64(38,1)/72(42,9) /32(19,0)	127(31,9)/187(47,0) /84(21,1)	0,359
NTproBNP, пг/мл, (Me [IQR])	543 [152-1494]	1526 [661-2598]	<0,001
В-линии, (Me [IQR])	9 [3-18]	12 [5-27]	0,025

Примечание – СН – сердечная недостаточность.

При оценке значений контролируемого параметра затухания (CAP) в зависимости от ФВ ЛЖ выявлены достоверно более высокие значения ФВ ЛЖ при с СНсФВ по сравнению с лицами с СНпФВ и СНнФВ ($p = 0,023$) (Рисунок 15).

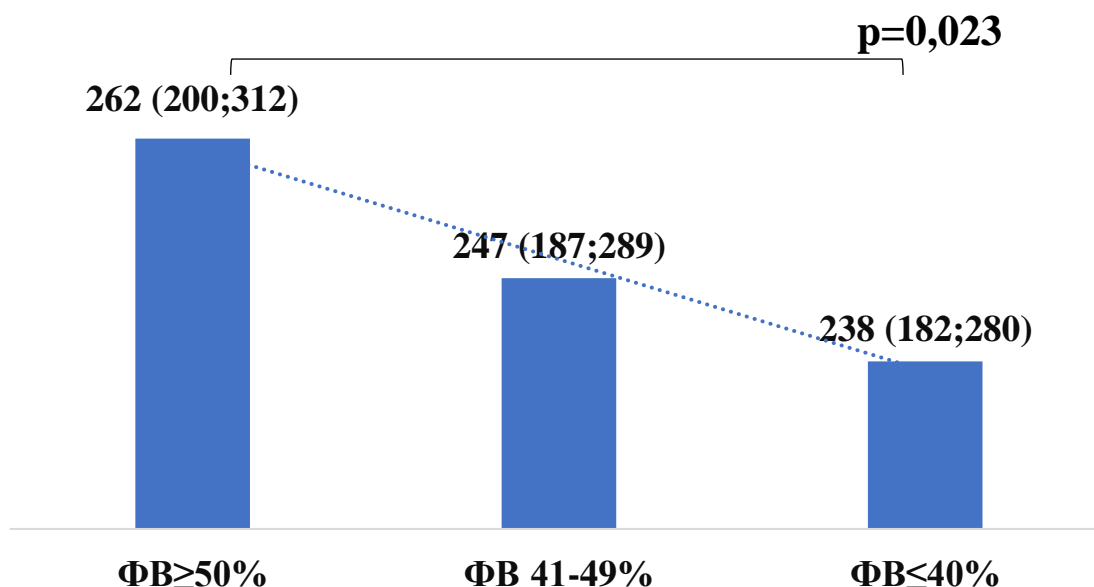


Рисунок 15 – Значения САР в зависимости от фенотипа СН.

Найдены статистически значимые различия между исследуемыми группами с различными стадиями стеатоза (отсутствие стеатоза, умеренный, выраженный) по уровню NT-proBNP. У пациентов с выраженным стеатозом (S3) регистрировались достоверно более низкие значения NT-proBNP, чем у пациентов с умеренным стеатозом (S1-S2) и отсутствием стеатоза (S0), ($\chi^2 = 20,533$; $df = 2$; $p < 0,001$) (Таблица 20).

Выявлены ассоциации между количеством В-линий и степенью стеатоза печени, у пациентов с выраженным стеатозом (S3), по сравнению с пациентами с умеренным стеатозом (S1-S2) и отсутствием стеатоза (S0) регистрировалось меньшее количество В-линий ($\chi^2 = 5,825$; $df = 2$; $p = 0,044$) (Таблица 20).

Таблица 20 – Значения NT-proBNP и сумма В-линий у пациентов с ХСН в зависимости от степени стеатоза.

Степень стеатоза	S0 (нет стеатоза)	S1-S2 (умеренный)	S3 (выраженный)	P
NT-proBNP, пг/мл (Me [IQR])	1685 [628-2733]	1077 [250-1649]	480 [107-1406]	<0,001

В-линии, УЗИ легких (Me [IQR])	12 [5-27]	10 [2-23]	9 [4-14]	0,044
--------------------------------	-----------	-----------	----------	-------

3.3. Изучение ассоциаций неалкогольной жировой болезни печени с лабораторными данными у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

3.3.1. Изучение показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

В ходе анализа данных липидного обмена выявлено, что пациенты в группе с НАЖБП имели более выраженную гипертриглицеридемию ($p < 0,001$), повышенный уровень общего холестерина ($p = 0,018$) и ЛПНП ($p = 0,034$). Статистически значимой разницы в уровне ЛПВП между группами не выявлено ($p > 0,05$) (Таблица 21).

При анализе данных углеводного обмена в группах выявлены статистически значимые различия. У пациентов с НАЖБП уровень гликемии был выше по сравнению с группой без НАЖБП ($p = 0,028$). Показатели гликированного гемоглобина также значимо отличались между группами, при этом у пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП зафиксированы более высокие значения по сравнению с группой без НАЖБП ($p = 0,025$) (Таблица 21).

Таблица 21 – 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, (Ме [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.

Таким образом, в ходе исследования у пациентов страдающих ХСН в зависимости от наличия НАЖБП выявлены значимые различия, связанные с липидным и углеводным обменом. В группе пациентов с ХСН и НАЖБП наблюдались более высокие уровни показателей липидного и углеводного обмена по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП.

3.3.2. Анализ функционального состояния печени и почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия неалкогольной жировой болезни печени.

При обследовании пациентов проводилась оценка печеночной функции по данным биохимического анализа крови, белкового, пигментного обменов, цитолиза и холестаза (Таблица 22).

Таблица 22 – 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])	14,5 [11,7-20,8]	18,3 [12,5-24,1]	0,815

Прямой билирубин, мкмоль/л, (Ме [IQR])	5,3 [1,3-6,9]	6,8 [3,1-9,1]	0,046
ЛДГ, Е/л, (Ме [IQR])	227,5 [190,0-277,0]	230,0 [195,8-273,9]	0,863
ЩФ, Ед/л, (Ме [IQR])	84,0 [71,0-113,7]	90,8 [69,0-123,0]	0,388
ГГТ, Ед/л, (Ме [IQR])	58,9 [41,0-115,0]	64,0 [37,0-119,0]	0,932
Общий белок, г/л, (Ме [IQR])	67,0 [62,3-71,2]	64,1 [59,1-68,3]	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 – аспаратаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТ – гамма- глутамилтрансфераза

У пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП, по сравнению с пациентами без НАЖБП, наблюдалось значительное увеличение уровня АЛТ ($p=0,042$) и снижение коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ) ($p=0,034$), указывающее на то, что в группе ХСН и НАЖБП наблюдалось преимущественное повреждение клеток печени (Таблица 22).

В ходе проведенного анализа было проанализированы уровни альбумина и общего белка, общего билирубина и ЩФ. Исследование не выявило значимых различий между анализируемыми группами (Таблица 22). Таким образом, наличие НАЖБП не влияло на белковосинтетическую функцию печени у пациентов с ХСН.

При анализе функционального состояния почек снижение СКФ определялось в обеих группах более чем у половины обследованных пациентов, однако не выявлено достоверных различий между группами в отношении частоты и степени этого снижения ($p>0,05$) (Таблица 23).

Таблица 23 – 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 СКD-EPI (мл/мин/1,73 м2), (Ме [IQR])	53,7 [38,0-58,4]	51,9 [41,0-65,6]	0,789
СКФ СКD-EPI <60 мл/мин /1,73 м2, 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, (M±SD)	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.

Известно, что мочевая кислота является составной частью метаболического синдрома. При оценке уровня мочевой кислоты обнаружены статистически значимые различия между исследуемыми группами: в группе с НАЖБП концентрация была значимо выше, по сравнению с группой без НАЖБП ($p=0,012$) (Рисунок 16).

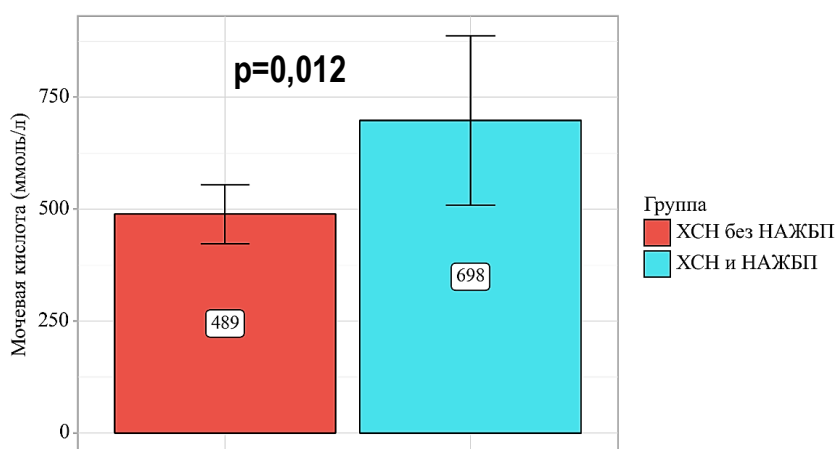


Рисунок 16 – Значения мочевой кислоты у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Выявлены статистически значимые различия между группами по частоте бессимптомной гиперурикемии (повышение уровня мочевой кислоты >360 ммоль/л у женщин, >420 ммоль/л у мужчин) ($p=0,003$). В группе с НАЖБП достоверно чаще регистрировалось повышение МК выше порогового уровня (Рисунок 17).

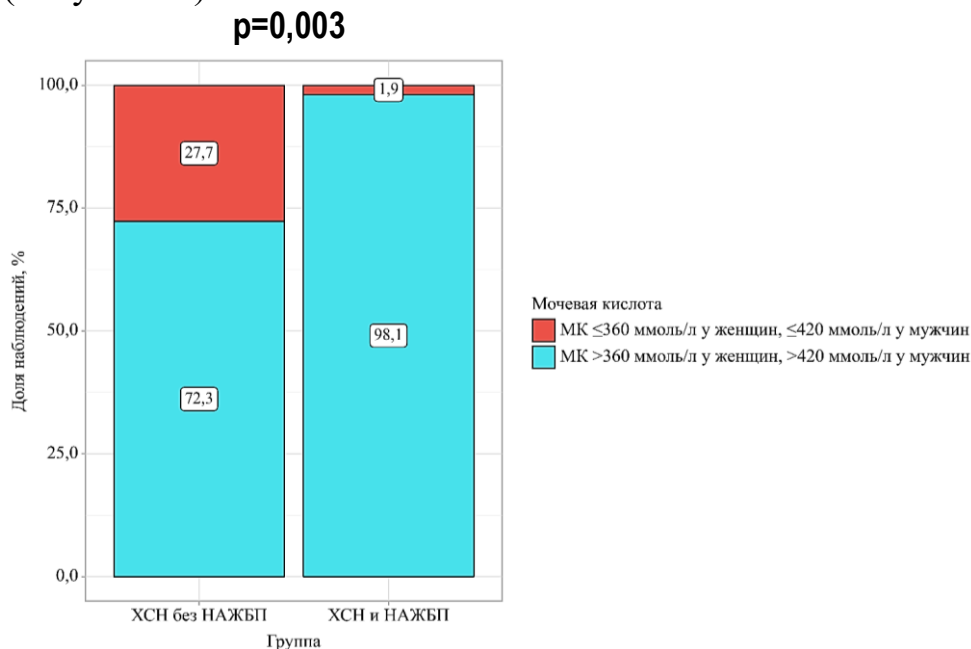


Рисунок 17 – Частота бессимптомной гиперурикемии в группах пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Таким образом, несмотря на отсутствие различий по фильтрационной функции почек, пациенты с НАЖБП отличались более значимой гиперурикемией.

3.3.3. Исследование показателей клинического анализа крови и маркеров воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

В ходе исследования были проанализированы уровни гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, СРБ, а также индексы воспаления (отношение нейтрофилов к лимфоцитам (НЛИ), отношения тромбоцитов к нейтрофилам (ТЛИ), системный иммуновоспалительный индекс (СИВИ)), в качестве индикаторов хронического субклинического воспалительного процесса (Таблица 24).

Таблица 24 – 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, (Ме [IQR])	130 [115-145]	122 [109-133]	0,225
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, (Ме [IQR])	262 [163-331]	213 [168-264]	0,003
Лейкоциты, 10 ¹² /л (Ме [IQR])	7,9 [6,7-9,4]	6,7 [5,8-7,6]	0,033
Нейтрофилы абс., 10 ⁹ /л, (Ме [IQR])	5,5 [4,6-6,7]	4,2 [3,1-5,6]	0,009
Лимфоциты абс., 10 ⁹ /л, (Ме [IQR])	1,6 [1,1-2,1]	1,7 [1,3-2,2]	0,467
НЛИ, (Ме [IQR])	3,4 [2,4-5,3]	2,1 [1,6-3,5]	0,009
ТЛИ, (Ме [IQR])	166 [127-243]	125 [88-185]	0,011
СИВИ, (Ме [IQR])	779 [444-1099]	510 [344-759]	0,013
СРБ, мг/л, (Ме [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.

При сравнении медиан уровня лейкоцитов и нейтрофилов между группами были выявлены статистически значимые различия, в группе пациентов с НАЖБП регистрировались более высокие уровни данных показателей. При этом медианы перечисленных показателей оставались в рамках референсных значений.

В ходе изучения индексов системного воспаления обнаружено, что в группе с НАЖБП наблюдались достоверно более высокие значения НЛИ, ТЛИ, СИВИ ($p < 0,05$). При оценке концентрации СРБ в группах значимых различий между группами не получено ($p > 0,05$).

3.4. Изучение расчетных индексов стеатоза и фиброза печени у пациентов при компенсированной сердечной недостаточности в зависимости от наличия неалкогольной жировой болезни печени.

Для комплексной оценки риска развития НАЖБП были рассчитаны биомаркеры (расчетные индексы) стеатоза печени на основе клинических, антропометрических и лабораторных параметров, подробно описанные во второй главе.

В группе пациентов с НАЖБП медианы значений LAP, St-index, HSI, FLI превышали установленный порог, тогда как в группе без НАЖБП медианы уровней регистрировались ниже пороговых. Значения перечисленных показателей были достоверно выше в группе с НАЖБП по сравнению с группой без НАЖБП ($p < 0,001$) (Таблица 25).

При анализе индексов VAI, TYG установлено, что данные показатели были выше пороговых в группе с НАЖБП и ниже пороговых во второй группе. Выявлены достоверно более высокие уровни данных индексов по сравнению с пациентами без НАЖБП ($p < 0,05$) (Таблица 25).

Таблица 25 – 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 – риск стеатоза печени	2,05 (1,29; 3,12)	1,59 (1,08; 2,79)	0,030
LAP	> 34,2 – риск стеатоза печени	66,1 (48,9; 89,3)	32,4 (23,9; 45,4)	<0,001
HSI	> 36,0 – риск стеатоза печени	44,8 (39,6; 50,5)	35,3 (31,7; 41,4)	<0,001
St-index	> 0,405 – риск стеатоза печени	0,674 (0,368; 1,078)	0,269 (-0,086; 0,677)	<0,001
TYG	> 4,49 – риск наличия ИР	8,6 (8,3;9,0)	4,2 (3,1;5,6)	0,038

	> 8,5 – риск стеатоза печени			
FLI	≥60 риск стеатоза печени	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, IP – инсулинорезистентность, FLI – индекс жировой дистрофии печени (Fatty Liver Index).

Таким образом, согласно данным проведенного исследования все перечисленные индексы стеатоза превышали пороговые значения у пациентов с НАЖБП и оставались в пределах нормальных значений при её отсутствии.

Перечисленные индексы стеатоза печени удобно применять в лечебной работе печени, так как они рассчитываются на основании данных анамнеза, лабораторных обследований и основных физических параметров тела.

3.5. Факторы, ассоциированные с наличием неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Пороговые значения для количественных предикторов развития НАЖБП были установлены с использованием ROC-анализа (Таблица 26).

Таблица 26 – Пороговые значения количественных предикторов НАЖБП.

Показатель	Пороговое значение	AUC	95%-й ДИ	Чувст-ть	Спец-ть
САР	>263 дБ/м	0,874	0,84-0,91	87,64	71,76
Индекс HSI	>39,5	0,767	0,72-0,81	76,24	67,55
НЛИ	>2,1	0,640	0,54-0,73	77,78	50,60
ФВ ЛЖ	>51%	0,613	0,58-0,64	42,35	75,00
САД	>138 мм рт. ст.	0,602	0,54-0,66	62,07	57,56

Примечание – САР – контролируемый параметр затухания ультразвука, HSI (Hepatic steatosis index) – индекс стеатоза печени, НЛИ – нейтрофильно-

лимфоцитарный индекс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление.

Для определения факторов, ассоциированных с наличием НАЖБП у пациентов с ХСН, проводился анализ параметров с показавшими значимость межгрупповыми различиями с использованием однофакторной логистической регрессионной модели и определением ОШ развития НАЖБП. В дальнейшем параметры, регрессионные коэффициенты которых оказались статистически значимыми на первом этапе, были включены в многофакторный пошаговый регрессионный анализ (Таблица 27).

Таблица 27 – Факторы, ассоциированные с НАЖБП у пациентов с ХСН в одно- и многофакторном регрессионном анализе.

Показатель	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95% ДИ	Р	ОР	95% ДИ	Р
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 – 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.

Таким образом, независимыми факторами, ассоциированными с НАЖБП у пациентов с ХСН, являлись значения контролируемого параметра затухания ультразвука >263 дБ/м, индекса HSI (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.

3.6. Изучение ассоциаций неалкогольной жировой болезни с показателями состава тела по данным биоимпедансного векторного анализа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

При оценке показателей композиционного состава тела у пациентов с ХСН выявлено, что пациенты в группе с НАЖБП имели достоверно более высокие значения показателей основного обмена, фазового угла, больший процент жировой массы, активной клеточной массы, тощей массы, тенденцией к большему проценту скелетно-мышечной массы, большим количеством общей жидкости, внутри- и внеклеточной жидкости (Таблица 28).

Таблица 28 – Показатели конституционного состава тела у пациентов с ХСН в зависимости от наличия НАЖБП.

Показатель	ХСН и НАЖБП (n=118)	ХСН без НАЖБП (n=300)	P
Жировая масса, кг (Me [IQR])	38,5 [27,5-47,6]	22,1 [15,2-31,4]	<0,001
Жировая масса, % (Me [IQR])	38,1 [32,6-45,1]	29,1 [20,9-38,1]	<0,001
Тощая масса, кг (Me [IQR])	62,1 [51,8-76,0]	55,9 [47,2-64,8]	0,034
Активная клеточная масса, кг (Me [IQR])	32,2 [26,2-40,2]	26,8 [22,0-32,2]	0,003
Активная клеточная масса, % (Me [IQR])	50,5 [45,8-54,3]	48,1 [43,9-51,5]	0,008

Скелетно-мышечная масса, кг (Ме [IQR])	27,8 [20,6-34,8]	25,9 [19,1-31,1]	0,057
Скелетно-мышечная масса, % (Ме [IQR])	43,1 [39,3-46,8]	45,2 [39,2-49,1]	0,075
Основной обмен, ккал/сут, (Ме [IQR])	1598 [1436-1886]	1467 [1310-1634]	0,029
Активное сопротивление 5 кГц, (Ме [IQR])	455 [400-550]	529 [461-578]	0,015
Активное сопротивление 50 кГц, (Ме [IQR])	426 [368-506]	491 [427-560]	0,002
Реактивное сопротивление 50 кГц, (Ме [IQR])	44 [35-50]	43 [36-53]	0,540
Точка Z, (Ме [IQR])	436 [371-514]	500 [451-566]	0,006
Фазовый угол, град, (Ме [IQR])	5,2 [4,8-6,1]	5,1 [4,5-5,6]	0,034
Общая жидкость, кг (Ме [IQR])	45,1 [36,8-53,9]	39,9 [33,2-47,3]	0,003
Клеточная жидкость, кг, (Ме [IQR])	28,9 [21,9-34,1]	23,1 [19,4-27,1]	0,006
Внеклеточная жидкость, кг (Ме [IQR])	19,0 [15,3-22,6]	17,0 [14,4-19,2]	<0,001
Избыток внеклеточной жидкости, кг (Ме [IQR])	3,5 [1,6-5,4]	1,0 [2,2-3,7]	0,002

Таким образом, согласно нашему исследованию, пациенты с ХСН в сочетании с НАЖБП имели отличительные особенности показателей состава тела по сравнению с пациентами без НАЖБП. Эти результаты подчеркивают важность комплексного подхода к оценке состояния пациентов с ХСН, учитывая роль НАЖБП в формировании метаболических нарушений и изменений состава тела.

3.7. Изучение изменения значений контролируемого параметра затухания ультразвука за период госпитализации и после выписки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

3.7.1. Оценка изменения значений контролируемого параметра затухания ультразвука за период госпитализации.

С помощью фиброэластометрии печени производили количественную оценку степени стеатоза печени по данным контролируемого параметра затухания ультразвука (CAP) у пациентов с ХСН за период пребывания в стационаре. При оценке динамики CAP за время госпитализации не было выявлено достоверных различий, так в первые 48 часов после госпитализации медиана составила 246 (188;307) дБ/м, а в день выписки после компенсации состояния – 244 (190;301) дБ/м, ($p=0,170$) (Рисунок 18).

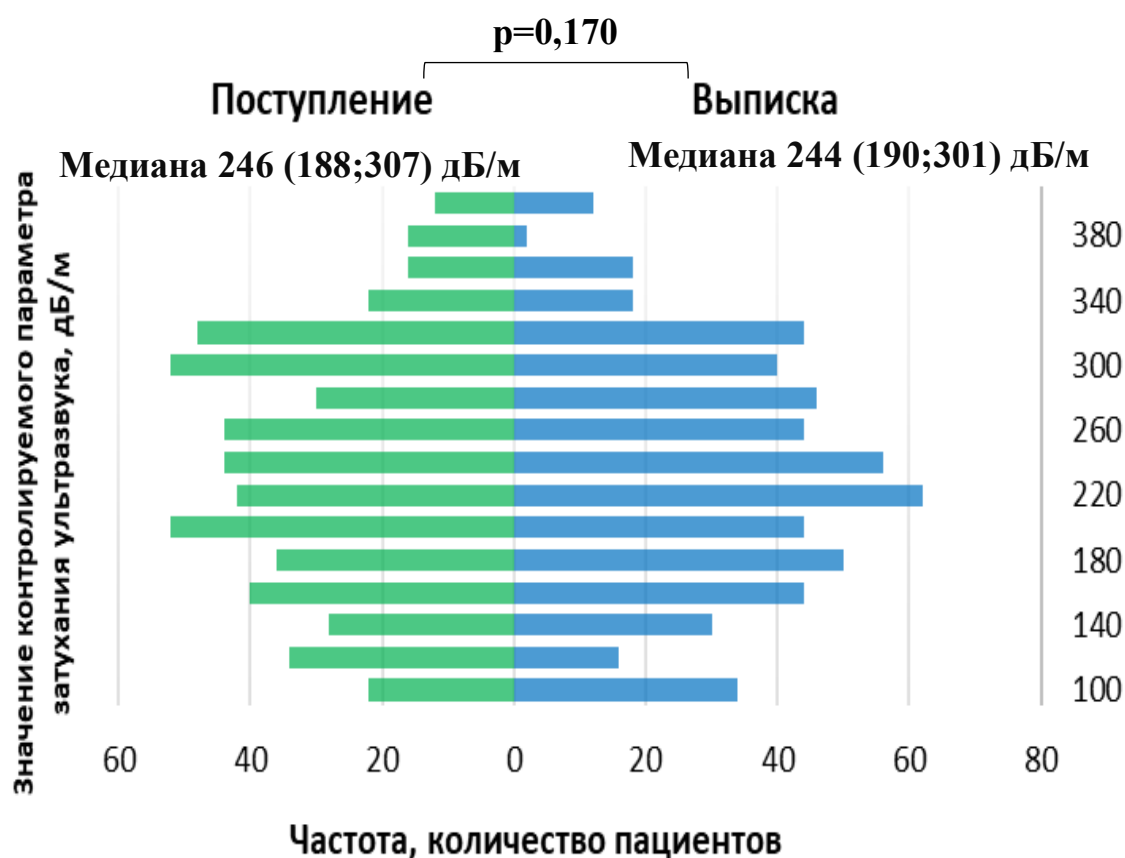


Рисунок 18 – Гистограмма динамики CAP за период госпитализации.

3.7.2. Динамика значений контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с ХСН спустя 6, 12 месяцев после выписки из стационара.

Спустя 6 и 12 месяцев после госпитализации в стационар, при последующем амбулаторном наблюдении в рамках исследования проводилась оценка значений САР. В процессе анализа у САР в динамике не удалось выявить статистически значимых изменений ($p = 0,762$) (Рисунок 19).

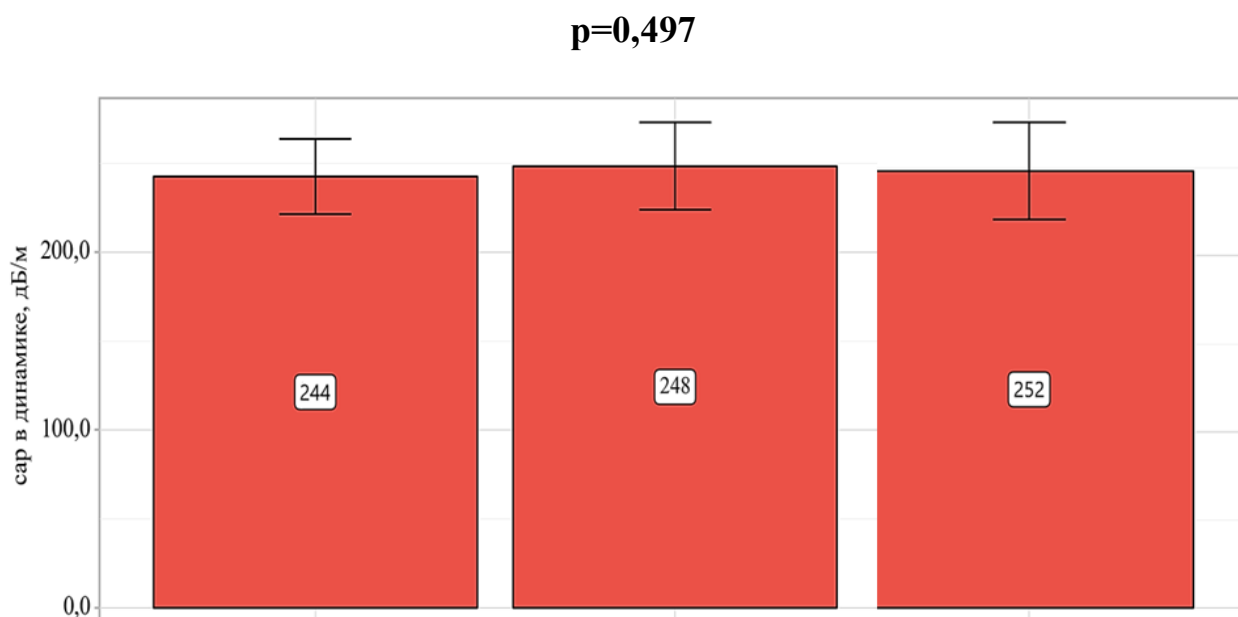


Рисунок 19 – Значения САР у пациентов с ХСН в динамике при амбулаторном наблюдении.

Таким образом, анализ значений контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с ХСН показал отсутствие его достоверных изменений за период госпитализации и после выписки, что позволяет использовать данный показатель для определения стеатоза печени вне зависимости от степени компенсации СН.

3.8. Изучений взаимосвязи между значениями контролируемого параметра затухания ультразвука и плотностью печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

В рамках исследования проводился анализ показателей плотности печени в зависимости от наличия НАЖБП. Не выявлено достоверных различий по

плотности печени в зависимости от наличия НАЖБП при поступлении и при выписке ($p > 0,05$). При этом выявлены межгрупповые различия в значениях эластичности (плотности) печени. В группе с ХСН и НАЖБП и в группе без НАЖБП значения плотности печени достоверно снижались за период госпитализации ($p < 0,05$) (Таблица 29).

Таблица 29 – Данные транзистентной 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) кПа, (Me [IQR])	9,0 [6,1-15,9]	10,9 [6,3-23,9]	0,161
Значения плотности печени (выписка), кПа, (Me [IQR])	8,3 [5,5-13,6] *	8,2 [5,0-15,8] *	0,902

Примечание – * $p < 0,05$

Проанализирована взаимосвязь между значениями контролируемого параметра затухания ультразвука и показателями плотности печени. Достоверных различий между данными показателями не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, в ходе исследования у пациентов с ХСН нами не выявлено достоверной взаимосвязи 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.

3.9. Прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени и степени стеатоза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отношении развития краткосрочных и отдаленных исходов.

3.9.1. Значение неалкогольной жировой болезни печени в отношении краткосрочных исходов у пациентов с ХСН.

У пациентов с ХСН в ходе проводимого исследования проводилась оценка краткосрочного прогноза, включающего летальность за время пребывания в стационаре и общий срок госпитализации. Медиана длительности стационарного лечения – 8 (7;10) суток, в период госпитализации умерло 5,2% пациентов (n=21). При оценке длительности пребывания в стационаре не было выявлено достоверных ассоциаций: у лиц с НАЖБП (длительность составила 8 (7;10) суток, а при отсутствии НАЖБП - 8 (7;10) суток, $p=0,6$).

Также проанализированы ассоциации смертности за период госпитализации у лиц группы с НАЖБП и без НАЖБП. Наблюдалась меньшая частота внутрибольничной летальности у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП (2,6% (n=3) против 6,3% (n=18)), однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,124$).

3.9.2. Прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени в отношении долгосрочных исходов.

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 утеряна, известны данные об исходах по 401 (95,9%) пациенту.

После выписки повторно госпитализированы с декомпенсацией СН – 140 (34,9%) пациентов. Умерли 108 (26,9%) пациентов, при этом из них у 45 (41,7%) – сердечно-сосудистая причина смерти, у 35 (32,4%) – смерть по причине прогрессирующей СН, у 10 (9,3%) – смерть от COVID-19, у 8 (7,4%)

– смерть от инфекционных заболеваний, у 3 (2,8%) – смерть от онкологии, у 7 (6,5%) – смерть от других причин.

Пациенты в группе с НАЖБП характеризовались достоверно более благоприятным прогнозом в отношении общей летальности, смерти от прогрессирующей СН и повторных госпитализаций с декомпенсацией СН ($p < 0,05$) (Таблица 30).

Таблица 30 – 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
Повторная госпитализация 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%)	0,61 (0,42-0,90), p=0,009
Смерть от ССС, n (%)	9 (7,9%)	36 (12,5%)	0,57 (0,31-1,06), p=0,060
Смерть от прогрессирующей СН, n (%)	5 (4,4%)	30 (10,5%)	0,38 (0,17-0,84), p=0,017

Примечание – СН – сердечная недостаточность, ССС – сердечно-сосудистая смертность.

Выполнен анализ Каплана–Майера для общей летальности, смерти от прогрессирующей СН и повторных госпитализаций с декомпенсацией СН (Рисунки 19, 20, 21).

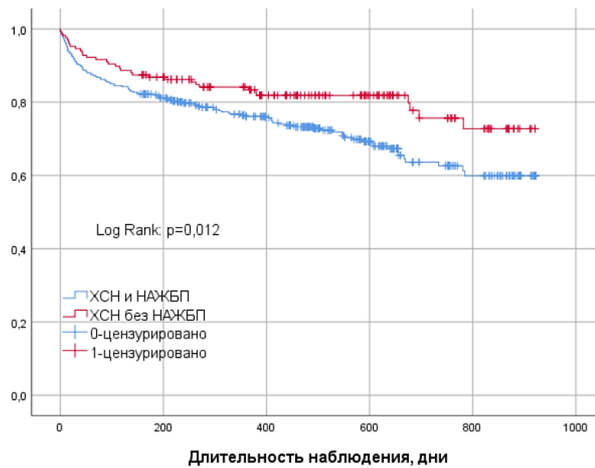


Рисунок 19 – Кривые Каплана-Мейера (смерть от всех причин) в зависимости от наличия НАЖБП.

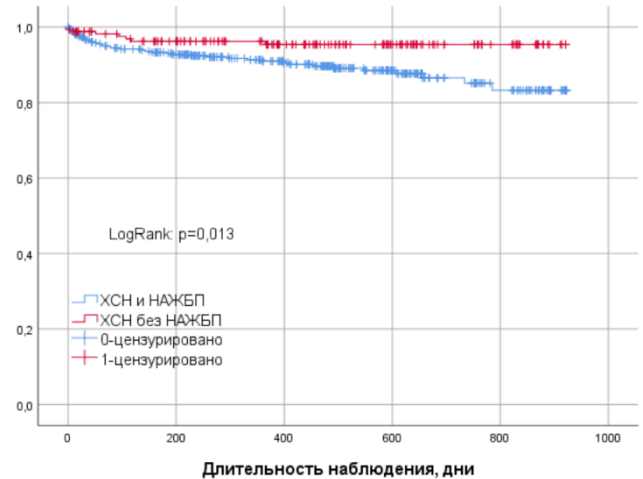


Рисунок 20 – Кривые Каплана-Мейера (смерть от СН) в зависимости от наличия НАЖБП.

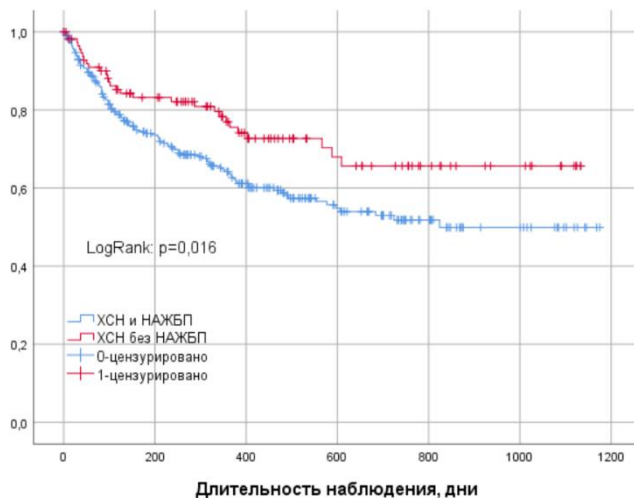


Рисунок 21 – Кривые Каплана-Мейера (регоспитализация с СН) в зависимости от наличия НАЖБП.

Таким образом, у пациентов с ХСН наличие НАЖБП не имело прогностического значения в отношении краткосрочных исходов, таких как длительность госпитализации и внутрибольничная летальность. Однако, в отношении долгосрочных исходов наличие НАЖБП достоверно связано с более благоприятным прогнозом в отношении общей летальности, снижением летальности от прогрессирующей СН и снижением числа повторных госпитализаций с декомпенсацией СН.

3.9.3. Прогностическое значение стеатоза печени по данным непрямой эластометрии с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отношении долгосрочной летальности.

По данным ROC-анализа, пороговое значение уровня контролируемого параметра затухания (CAP), позволявшее прогнозировать смерть от любых причин, составило ≤ 265 дБ/м ($p=0,033$), для смерти от прогрессирующей СН ≤ 234 дБ/м ($p=0,017$), для прогнозирования повторной госпитализации с декомпенсацией СН ≤ 238 дБ/м ($p=0,025$) (Таблица 31).

Таблица 31 – Пороговые значения контролируемого параметра затухания ультразвука, влияющего на прогноз.

Исход	Пороговое значение CAP	AUC	95%-й ДИ	Чувст-ть	Спец-ть
Смерть от любых причин	≤ 265 дБ/м	0,601	0,54-0,71	66,89	45,06
Смерть от СН	≤ 234 дБ/м	0,607	0,58-0,76	67,42	62,69
Регоспитализация с СН	≤ 238 дБ/м	0,605	0,55-0,74	68,34	56,70

Для оценки прогностической значимости стеатоза печени по данным контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с ХСН в отношении риска смерти от всех причин был выполнен одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Пороговые значения индекса коморбидности по шкале Чарлсон, плотности печени и нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, устанавливались с использованием ROC-анализа (Таблица 32).

Таблица 32 – Пороговые значения установлены при анализе ROC-кривых

Показатель	Пороговое значение	AUC	95%-й ДИ	Чувств-ть	Спец-ть
Шкала Чарлсон	> 6 баллов	0,612	0,57-0,65	59,60	62,65
Плотность печени	>16,1 кПа	0,627	0,58-0,67	56,00	78,02
НЛИ	> 2,2	0,601	0,51-0,68	76,00	48,74

Таблица 33 – 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 \leq 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 >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

В ходе одно- и многофакторного анализа Кокса установлено, что низкие значения стеатоза печени (\leq 265 дБ/м) независимо ассоциировались с большей вероятностью наступления смерти от всех причин оставалось значимым после построения многофакторных регрессионных моделей Кокса с включением пола и других клинически значимых и прогностически неблагоприятных параметров и независимо ассоциировалось с более высокой вероятностью смерти от всех причин (относительный риск (ОР) 2,63, 95% (ДИ) 1,27-5,41, $p=0,009$) (Таблица 33).

Кривые Каплана–Мейера (общая летальность) у пациентов с ХСН, у которых значения САР были выше или ниже указанного порогового значения (265 дБ/м), представлены на Рисунке 22.

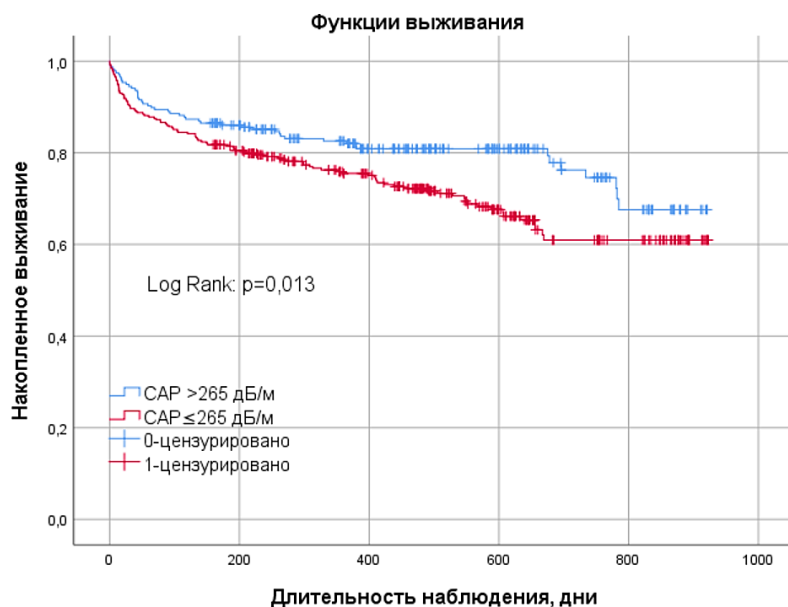


Рисунок 22 – Кривые кумулятивной вероятности выживания (смерть от всех причин) у пациентов с ХСН в зависимости от значения CAP.

Таким образом, по данным нашего исследования, степень стеатоза печени, измеренная методом непрямой эластометрии, имела прогностическое значение в отношении долгосрочной летальности у пациентов с ХСН. Пороговые значения контролируемого параметра затухания ≤ 265 дБ/м независимо ассоциировались с более неблагоприятным прогнозом в отношении общей летальности.

3.9.4. Прогностическое значение стеатоза печени по данным непрямой эластометрии с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отношении повторных госпитализации с сердечной недостаточностью.

Для оценки прогностической значимости стеатоза печени по данным контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с ХСН в отношении риска повторных госпитализации выполнен одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Пороговые значения плотности печени и суммы В-линий устанавливались с использованием ROC-анализа (Таблица 34).

Таблица 34 – Пороговые значения установлены при анализе ROC-кривых

Показатель	Пороговое значение	AUC	95%-й ДИ	Чувст-ть	Спец-ть
Сумма В-линий	>10	0,647	0,64-0,73	58,26	65,42
Плотность печени	>8,1 кПа	0,609	0,59-0,67	71,82	56,24

Таблица 35 – 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 \leq 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

При одно- и многофакторном регрессионном анализе Кокса выявлено, что низкие значения стеатоза печени (\leq 238 дБ/м) у пациентов с ХСН независимо ассоциировались с повышенным риском повторной регоспитализации в течение наблюдаемого периода по поводу СН (ОР 1,75, 95% ДИ 1,19–2,60, $p=0,005$) (Таблица 35).

Кривые Каплана–Мейера (повторные госпитализации с СН) у пациентов с ХСН, у которых значения САР были выше или ниже указанного порогового значения (238 дБ/м), представлены на Рисунке 23.

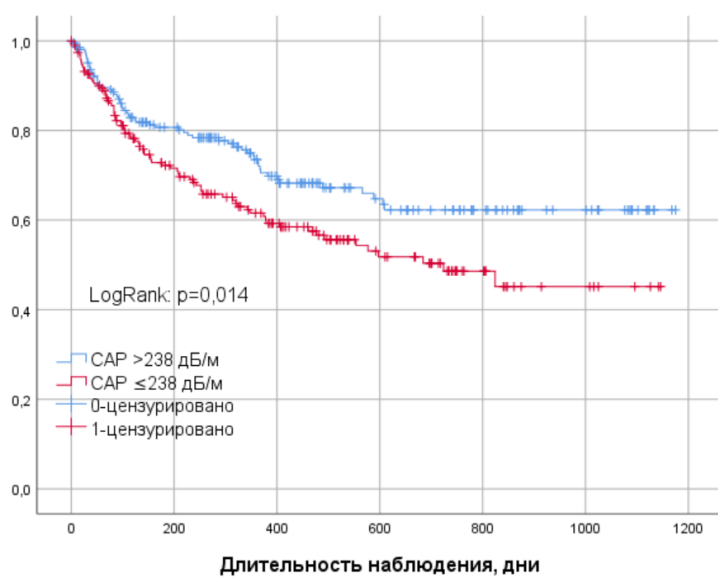


Рисунок 23 – Кривые Каплана-Мейера (повторные госпитализаций с прогрессирующей СН) у пациентов с ХСН в зависимости от значения САР.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клинические последствия метаболического синдрома и ожирения продолжают возрастать в связи с увеличением распространенности хронических заболеваний, обусловленных этими процессами. Несмотря на то, что отдельные состояния, связанные с ожирением, подробно изучены, в настоящее время мало данных, оценивающих сопутствующие заболевания, такие как НАЖБП, а также взаимодействие этих коморбидных состояний, их влияние на тяжесть и прогрессирование болезней.

По данным некоторых исследований, у лиц с НАЖБП чаще выявляются такие сопутствующие заболевания как АГ, СД, ИБС, инсульт, заболевания легких, чаще развивается СН, по сравнению с пациентами без НАЖБП [188, 70]. Предыдущие клинические исследования показали, что НАЖБП ассоциирована с изменениями энергетического метаболизма миокарда, с развитием субклинического ремоделирования, систолической и диастолической дисфункции миокарда на ранних стадиях заболевания, независимо от установленных факторов риска СН, что позволяет предположить, что НАЖБП может быть независимым фактором риска развития и прогрессирования СН [22, 122, 24, 124, 189, 26].

Показано, что у пациентов с НАЖБП снижается скорость раннего диастолического расслабления (e'), систолическая скорость (s'), ухудшается общая продольная деформация и скорость систолической деформации, развивается ремоделирование миокарда и сердечная дисфункция [190, 24]. Диастолическая дисфункция является сильным предиктором будущих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности СНсФВ [191]. Новые данные свидетельствуют о том, что НАЖБП может играть более выраженную роль в патогенезе СНсФВ [93, 192–194].

Появляется все больше исследований и крупных метаанализов, свидетельствующих о в 1,5–3,5 раза более высоком риске развития СН de novo у пациентов с НАЖБП [20, 21, 52, 70, 132–134]. При этом по данным

некоторых исследований при НАЖБП риск развития СНсФВ выше, чем СНнФВ. По данным ретроспективного когортного исследования проведенного Fudim M. и соавт., установлено, что пациенты с НАЖБП имели на 23% более высокий риск возникновения СН, чем при отсутствии НАЖБП. При этом с более высоким риском развития СНсФВ по сравнению с СНнФВ [20].

В настоящее время патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП и СН изучены недостаточно. Предполагается, что важную роль играет повышение инсулинорезистентности, дислипидемия, окислительный стресс, субклиническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, висцеральное и миокардиальное ожирение, увеличение площади поверхности тела, что, в свою очередь, приводит к повышенному давлению наполнения ЛЖ и развитию недостаточности ЛЖ [195, 196]

Согласно полученным нами данным, почти у трети пациентов, госпитализированных с ХСН выявлена НАЖБП. Пациенты с сопутствующей НАЖБП были моложе, имели большее бремя кардиометаболических заболеваний, таких как ожирение, СД2 и АГ, а также более высокую частоту ХОБЛ или БА по сравнению с группой с ХСН без НАЖБП. В нашем исследовании более высокая частота встречаемости НАЖБП выявлена у пациентов с СНсФВ – 48,3%, тогда как при СНнФВ НАЖБП диагностировалась у 36,4% пациентов.

Полученные нами данные согласуются с результатами недавнего проспективного исследования среди амбулаторных пациентов (n=181), которое показало, что распространённость НАЖБП у пациентов с СНсФВ достигает 50% и превышает таковую в общей популяции. Также пациенты с НАЖБП и ХСН имели более высокий ИМТ, частоту СД 2 и более тяжелую СН, при этом имели сопоставимую ФВ ЛЖ [69].

Согласно данным исследования Valbusa F. и соавт., включившем 212 пациентов госпитализированных с декомпенсацией ХСН, НАЖБП верифицирована у 51,4% пациентов [68].

По данным другого исследования, проведенного Zhang Z. и соавт. на популяции пациентов с СНнФВ распространенность НАЖБП, диагностированная с помощью УЗИ, составляла >36%, что также превышало распространенность в общей популяции. При этом группа пациентов с НАЖБП была моложе, имела более высокий ИМТ. Однако исследуемые группы достоверно не различались по уровню ФВ ЛЖ [42].

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. При этом оценка стеатоза печени с помощью контролируемого параметра затухания ультразвука (CAP) у пациентов с ХСН ранее не изучалась.

В проведенном нами исследовании обнаружены более низкие значения NT-proBNP у пациентов с НАЖБП и ХСН по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП. Также нами выявлена обратная зависимость степени стеатоза печени и уровня NT-proBNP. В группе лиц с выраженным стеатозом, соответствующем стадии S3, регистрировалась достоверно более низкие значения медианы NT-proBNP, по сравнению с группой с умеренным стеатозом (S1, S2) и отсутствием стеатоза (S0), где значения NT-proBNP были наибольшие.

В литературе нами не найдено исследований, в которых выявлены ассоциации между уровнями NTproBNP в группе пациентов с ХСН и НАЖБП. В нескольких публикациях сообщалось о существовании обратной взаимосвязи между уровнем NTproBNP и наличием НАЖБП. В исследовании MESA у 4529 участников, не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями, более низкие уровни NT-proBNP были связаны с большей распространенностью НАЖБП [197]. В другом исследовании у 351 пациента с подтвержденной при биопсии НАЖБП, у которых отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, низкие уровни NT-proBNP тесно

ассоциировались с более высокой распространенностью НАСГ [198]. А. Metwaly и соавт. выявили тенденцию к снижению содержания NT-proBNP у больных НАЖБП и его достоверное повышение у пациентов с циррозом печени после перенесенного вирусного гепатита С [199]. У пациентов с СД 2 типа и НАЖБП снижение уровня NT-proBNP в плазме крови независимо ассоциировалось с высоким содержанием жира в печени, которое измеряли с помощью магнитно-резонансной спектроскопии [200].

Во многих исследованиях жировая дистрофия печени рассматривается как проявление висцерального ожирения [201–203]. Во Фрамингемском исследовании была выявлена обратная связь между уровнями NTproBNP в плазме и накоплением внутрибрюшного висцерального жира даже после поправки на ИМТ, в то время как связь уровней NTproBNP с содержанием подкожного жира отсутствовала [204]. В другом исследовании показана значимая связь между более высокими уровнями NT-proBNP и меньшим количеством внутripеченочного жира, измеренного с помощью магнитно-резонансной спектроскопии [201]. У 608 пациентов с сахарным диабетом 2 типа была продемонстрирована обратная корреляция между содержанием BNP и ИМТ, причем связь между BNP и массой висцерального жира была более сильной по сравнению с другими показателями ожирения [205]. Более высокие уровни натрийуретических пептидов независимо ассоциировались с «благоприятным» профилем ожирения, характеризующимся меньшим количеством висцерального жира и жира в печени и более высоким содержанием жира в нижней части тела [206].

Снижение уровня NT-proBNP при наличии НАЖБП может быть связано с увеличением резистентности печеночных синусоидов, которая приводит к снижению преднагрузки и, следовательно, снижению внутрисердечного давления наполнения [93]. По мере прогрессирования НАЖБП увеличивается чреспеченочная обструкция кровотока, вызванная повышенным сопротивлением в синусоидальной области, что приводит к дальнейшему снижению содержания NT-proBNP [207]. Также показано, что метаболический

синдром связан со снижением натрийуретических пептидов (ANP, BNP и CNP) и измененной экспрессией их рецепторов (NPR-A, NPR-B и NPR-C) [208]. Натрийуретические пептиды (НП) выводятся из кровообращения с помощью натрийуретического пептидного рецептора-С (NPR-C) [209]. Рецепторы НП обнаружены в жировой ткани, сердечной и скелетной мышце, почках и печени. Увеличение уровня инсулина в организме снижает NPR-A и NPR-B в жировой ткани и увеличивает NPR-C, тогда как голодание вызывает противоположный эффект [210]. Таким образом, повышение инсулина приводит к уменьшению уровней НП, поскольку их клиренс увеличивается, и снижается способность натрийуретических пептидов оказывать свое клеточное действие из-за уменьшения количества рецепторов NPR-A и NPR-B [211].

При этом в исследовании 316 пациентов с СНнФВ уровень мозгового натрийуретического пептида оставался важным прогностическим фактором позволявшим предсказать ухудшение симптомов СН, нарастание гемодинамических нарушений и повышенную смертность независимо от уровня ИМТ несмотря на его более низкие значения у пациентов с избыточным весом и ожирением [212]

В ходе проведенного нами исследования, в группе пациентов с ХСН и НАЖБП диагностировались более высокие значения ФВ ЛЖ, частое наличие ГЛЖ [89,8% против 72,7%, $p=0,025$] и фенотипа СНсФВ [48,3% против 37,7%, $p=0,003$]. Установлена ассоциация большего уровня значений контролируемого параметра затухания ультразвука с сохранённой ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами промежуточной и низкой ФВ ЛЖ ($p=0,023$).

В нескольких зарубежных исследованиях изучались ассоциации НАЖБП со структурно-функциональными характеристиками миокарда у пациентов с ХСН. В исследовании Zhang Z и соавт., включившем 102 пациента с СНнФВ, пациенты с НАЖБП имели большую ММЛЖ, ИММЛЖ. Другие эхокардиографические характеристики, включая ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ТЗСЛЖ и соотношение ранней диастолической и предсердной скоростей

(соотношение E/A) существенно не отличались между двумя группами. Однако ограничениями исследования являлись относительно небольшая выборка пациентов, а также включение пациентов только с фенотипом СНнФВ [42].

В исследовании Miller A. и соавт., включившем 181 пациента с СНсФВ выявлена более тяжелая СН (III–IV ФК) у пациентов с НАЖБП, большая толщина МЖП по сравнению с пациентами без НАЖБП. Также при эхокардиографии у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом регистрировался больший диаметр ЛП и чаще имелась диастолическая дисфункция ≥ 2 степени [69].

В ходе работы нами впервые на российской популяции произведена комплексная оценка углеводного, липидного обмена, функциональное состояние почек и печени. Согласно данным нашего исследования, пациенты в группе с ХСН и НАЖБП имели более выраженные нарушения углеводного и липидного обмена (более высокие уровни триглицеридов, холестерина и ЛПНП, гликемии и гликированного гемоглобина) по сравнению с пациентами группы без НАЖБП.

В нескольких зарубежных исследованиях проводилась оценка данных липидного и углеводного обмена у пациентов с ХСН при наличии НАЖБП, выявлено, что при наличии НАЖБП чаще регистрировались более высокие значения ИМТ, сахарный диабет 2 типа, выявлялись дислипидемия или более частое применение статинов [52, 69]. В исследовании Miller A. и соавт. (n=181), включавших пациентов с СНсФВ продемонстрировано, что пациенты с ХСН при наличии НАЖБП имели более высокий ИМТ (p=0,004), большую частоту СД2 (p=0,03), а также более тяжелый класс СН, определенный по NYHA (p=0,01), при этом уровень ЛПНП был ниже у пациентов с НАЖБП (p = 0,02), хотя больший процент пациентов с НАЖБП получал терапию статинами (p = 0,18) [69].

Исследование Park J. и соавт., в котором приняли участие 7445 пациентов с СН и 778 739 человек без СН в возрасте от 40 до 80 лет (стеатогепатит и

фиброз определялись с использованием пороговых значений индекса жировой дистрофии печени (FLI) и шкалы фиброза BARD), показало, что по мере увеличения баллов по FLI возрастает доля пациентов, страдающих такими сопутствующими заболеваниями, как гипертония, СД, МС, дислипидемия. Также увеличиваются значения уровня глюкозы в плазме натощак, общего холестерина, триглицеридов, ИМТ и окружности талии [52].

По данным нашего исследования оценка функционального состояния печени в группе с НАЖБП показала преобладание клеточного повреждения (повышение АЛТ и снижении индекса де Ритиса), однако полученные медианы значений АЛТ и АСТ в группе с НАЖБП оставались в пределах нормальных значений. Нами не было выявлено достоверных различий в уровне ГГТ, ЩФ. Также согласно данным нашего исследования, в группе с НАЖБП и ХСН регистрировались более низкие значения прямого билирубина по сравнению с группой без НАЖБП.

В литературе не было найдено данных о выявленной взаимосвязи лабораторных показателей повреждения печени с наличием НАЖБП и стеатоза печени у пациентов с ХСН. При этом согласно результатам крупного метаанализа, объединяющего данные 11 исследований с участием 4084 пациентов, у 25% пациентов с НАЖБП и у 19% пациентов с НАСГ отмечался нормальный уровень АЛТ при клинической манифестации заболевания [213]. В исследовании Fracanzani AL. и соавт., с анализом гистологических данных 458 пациентов с НАЖБП установили, что у 53% пациентов без НАСГ наблюдалось повышение уровня АЛТ в сыворотке, в то время как у почти 60% пациентов с нормальной АЛТ был диагностирован НАСГ [214].

Показатели ЩФ, ГГТ, билирубина при НАЖБП как правило не превышают 2–3 верхних границ нормы [95].

Сывороточный билирубин образуется в основном в процессе разрушения эритроцитов и представляет собой продукт распада гемоглобина и других гемовых веществ и используется в качестве биохимического маркера для диагностики гепатобилиарных и метаболических заболеваний. В печеночных

клетках происходит конъюгация свободного билирубина с глюкуроновой кислотой, с помощью фермента глюкуронозилтрансферазы приводя к образованию конъюгированного (прямого) билирубина [215].

На протяжении многих лет широко обсуждаются антиоксидантные и цитопротекторные свойства билирубина [216–218]. Появляется все больше данных свидетельствующих о важной роли билирубина в предотвращении окислительного стресса, являющегося одним из ключевых звеньев в патогенезе кардиометаболических заболеваний [153–155]. В ряде исследований выявлена обратная корреляция уровня билирубина с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, метаболическим синдромом и ожирением [141–143]. В метаанализе Nano J и соавт. включившем 16 наблюдательных исследований (n=175 911), выявлена обратная связь уровней билирубина с неблагоприятными метаболическими исходами [219].

Существуют достаточно противоречивые данные относительно взаимосвязи между наличием НАЖБП и значениями билирубина. Так, в большинстве исследований выявлены более низкие значения билирубина у пациентов с НАЖБП [144–147, 220, 221]. В поперечном исследовании, проведенном на корейской популяции с участием 17 348 лиц, проходящих плановый медицинский осмотр, было обнаружено неуклонное снижение распространенности НАЖБП по мере увеличения уровня билирубина в сыворотке как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,001$ для обоих полов). При проведении многофакторного регрессионного анализа, скорректированного с учетом других метаболических факторов риска, данная зависимость сохранялась (отношение шансов (ОШ) = 0,88, 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,80–0,97) [144].

Схожие данные были получены в когортном исследовании 5900 корейских мужчин в возрасте от 30 до 59 лет, без признаков заболевания печени и без основных факторов риска заболевания печени на исходном уровне. Участники исследования ежегодно проходили медицинские осмотры

в течение 7-летнего периода наблюдения, в ходе которого было выявлено, что более высокие уровни прямого билирубина в сыворотке были значительно связаны с более низким риском развития НАЖБП, даже с поправкой на различные метаболические параметры (коэффициент риска при сравнении самого высокого и самого низкого квартиля 0,86, 95% ДИ 0,76-0,98; $P = 0,039$) [145].

В исследованиях Salomone F. и соавт. [147], Hjelkrem M. и соавт. [146], Kumar R. и соавт. [222] оценивалась связь между сывороточным билирубином и НАСГ у пациентов с НАЖБП, во всех перечисленных исследованиях выявлена обратная связь между уровнями неконъюгированного билирубина и гистопатологической тяжестью поражения печени. Исследователи объясняют полученные результаты возможной защитной антиоксидантной и цитопротекторной функцией неконъюгированного билирубина.

В крупном метаанализе Liang C. и соавт., включившем 24 рандомизированных контролируемых, поперечных и когортных исследований с общим количеством 101 517 участников, регистрировалась обратная связь между уровнем прямого билирубина и наличием НАЖБП в мужской подгруппе (95% ДИ = 0,76–0,96), а уровень непрямого билирубина был отрицательно связан с наличием НАСГ (95% ДИ = 0,01–0,12) [223].

Однако по данным другого исследования проведенного Ма Х и соавт. уровни циркулирующего общего билирубина были значительно выше у пациентов с умеренным и тяжелым стеатозом и выявлялась положительная взаимосвязь между уровнями циркулирующей глюкуронозилтрансферазы с фракцией жира печени у пациентов с НАЖБП с тяжелым стеатозом, определенным по данным МРТ [221].

По данным проведенных исследований, не было выявлено взаимосвязи между значениями билирубина и риском развития НАЖБП [224, 225, 220]. Так в исследовании Kunutsor SK. и соавт. с применением менделевской

рандомизации не было выявлено ассоциаций между повышенными уровнями общего билирубина и снижением риска возникновения НАЖБП, диагностированной на основании МРТ, при средней продолжительности наблюдения, составившей 4,2 года [225]. Также по данным ретроспективного поперечного исследования у 1672 итальянских детей и подростков с ожирением, сообщалось, что билирубин не обеспечивал защиту от МС и НАЖБП у детей с тяжелым ожирением [220]. Согласно данным другого исследования, проведенном на 403 участниках, не было выявлено взаимосвязи между генетически повышенными уровнями билирубина в плазме и снижением риска НАЖБП, определяемой по данным УЗИ [224].

Традиционно концентрация билирубина в сыворотке крови рассматривалась лишь как индикатор состояния печени, однако последние доклинические и патофизиологические исследования указывают на то, что повышенный уровень билирубина в плазме может также играть защитный эффект, в то время как низкий уровень может способствовать развитию сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [226]. В ряде исследований была продемонстрирована взаимосвязь повышенных уровней билирубина с более низкими рисками ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, инсульт и заболевания периферических артерий [149–152]. Недавний метаанализ 12 проспективных исследований ($n = 368\ 567$) подтвердил, что отношение риска сердечно-сосудистых заболеваний для групп с наименьшим и наибольшим уровнем билирубина составляет 0,75 (95% доверительный интервал: 0,58–0,97), при этом гетерогенность была высокой ($I^2=87,5\%$, $p<0,001$). Метаанализ "доза-реакция" тех же данных продемонстрировал значительную U-образную связь между циркулирующим билирубином и сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно у мужчин ($p<0,01$). Самый низкий риск сердечно-сосудистых событий наблюдался у участников с уровнем билирубина 17–20 мкмоль/л в сыворотке крови [227]

Другим важным недорогим и легкодоступным, высокочувствительным лабораторным тестом, используемым в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря и желчных путей является ГГТ. Данный фермент обладает большой чувствительностью к потреблению алкоголя и часто повышен даже при нормальных значениях остальных печеночных показателей [228]. Уровни ГГТ часто повышены при НАЖБП, связаны со степенью фиброза и используются для скрининга данного заболевания [229, 230].

ГГТ - является ферментом, связывающимся с цитоплазматическими мембранами многих клеток, включая гепатоциты, клетки желчных протоков, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек, сердца, головного мозга и семенных пузырьков и участвующим в метаболизме глутатиона и цистеина и является маркером окислительного стресса [231].

Некоторые исследования показали, что у пациентов с метаболическим синдромом или ожирением высокие уровни ГГТ коррелируют с повышенным риском развития НАЖБП [232, 233]. Во многих исследованиях выявлена взаимосвязь высоких значений ГГТ с многими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая метаболический синдром, диабет, дислипидемию [225, 234, 235].

По данным исследования Lee DS. и соавт., включившем 3451 пациента Фрэмлингемского исследования сердца, со средним сроком наблюдения 19 лет, выявлено, что повышенные уровни ГГТ были ассоциированы со следующими факторами риска ССЗ: возраст, мужской пол, дислипидемия, ИМТ, гликемия, уровень АД и статус курения. Высокие уровни ГГТ в сыворотке крови были проспективно связаны с увеличением частоты МС, а также сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, помимо известных кардиометаболических факторов риска, включая СРБ. Также авторами выявлена дозозависимая связь между уровнем ГГТ и МС по всем четырем квартилям. После корректировки на возраст, пол и употребление алкоголя, коэффициент риска развития МС увеличивался на 2,54 в четвертом квартиле

($p < 0,001$). В конце периода наблюдения у испытуемых из самого высокого квартиля ГГТ наблюдалось скорректированное увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний на 67% [234].

Кроме того, появляется все больше исследований свидетельствующих о том, что ГГТ является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, ИБС, ФП, СН [156, 157]. Проспективное исследование проведенное Dhingra R. и соавт., включившее 3544 пациента Фрэммингемского исследования, без сердечной недостаточности и инфаркта миокарда в анамнезе (средний период наблюдения – 23,6 года) показало, что участники с уровнем ГГТ в сыворотке крови на уровне медианы или выше имели риск развития сердечной недостаточности в 1,71 раза выше (95% ДИ: 1,21;2,41) по сравнению с лицами с концентрацией ГГТ ниже медианы [236]. В проспективном исследовании Wannamethee SG и соавт. с участием 3494 мужчин в возрасте от 60 до 79 лет, без предшествующего анамнеза ХСН или инфаркта миокарда, со средним периодом наблюдения составившем 9 лет зарегистрировано 168 случаев СН de novo. Согласно полученным данным, повышенный уровень ГГТ (верхний квартиль, ≥ 38 Ед/л) ассоциировался с повышенным риском возникновения СН у мужчин в возрасте < 70 лет, но не у мужчин в возрасте ≥ 70 лет, после коррекции на другие известные кардиометаболические факторы риска [237]. В исследовании Ess M. и соавт. с участием 1087 амбулаторных пациентов с ХСН, распространенность повышенной ГГТ составила 43% у мужчин и 48% среди женщин, а также установлена независимая связь ГГТ с тяжестью СН и неблагоприятными исходами у данной группы пациентов [159]. Аналогично в исследовании Poelzl и соавт., ($n=1033$ амбулаторных пациента с ХСН, средний период наблюдения – 34,4 месяца) распространенность повышенной ГГТ составила 42,9% у мужчин (ГГТ > 65 Ед/л) и 50,2% у женщин (ГГТ > 38 Ед/л), что было выше, чем у здоровых лиц соответствующего пола и возраста. При этом повышение ГГТ было связано с увеличением тяжести СН по классу NYHA, фракции выброса ЛЖ и уровня NTproBNP. Кроме того, повышенный

ГГТ был независимым предиктором смерти или трансплантации сердца [158]. В исследовании van Deursen VM. И соавт., включавшем 323 пациента с ХСН, более высокое центральное венозное давление (ЦВД) ассоциировалось с увеличением ГГТ в сыворотке крови, а повышенные уровни АЛТ, АСТ или прямого билирубина с более высоким ЦВД и низким сердечным индексом [238].

Одним из возможных механизмов, лежащих в основе повышения ГГТ при СН, является формирование системного венозного застоя. Уменьшение сердечного выброса, вызванное снижением сократительной способности сердца при СН, приводит к повышению давления в венозной системе, включая печень. Застойная гепатопатия формируется при развитии застоя в печеночной паренхиме, вследствие повышенного ЦВД. Повреждение гепатоцитов при застойной гепатопатии вызвано ишемией и гипоперфузией, возникающими при снижении кровоснабжения печени вследствие повышения давления в венозной системе [160–163]. В исследовании Ukita R. и соавт. разработана методика перевязки легочной артерии у овец, позволяющая воспроизвести застойную гепатопатию, контролируя степень повреждения печени. Методика предполагает постепенное раздувание имплантированной манжетки для легочной артерии, с имплантацией катетера в правый желудочек для взятия образцов венозной крови и измерения давления. Срок наблюдения в среднем составлял 9 недель, после чего производилась гистопатологическая оценка тканей печени. У четырех из девяти испытуемых было обнаружено повреждение печени средней или тяжелой степени, а у трех из них развился промежуточный фиброз. В анализах крови при развитии фиброза средней и тяжелой степени выявлялось повышение содержания желчных кислот в плазме, уровня ГГТ и АСТ [239].

В настоящее время обсуждается возможные механизмы влияния ГГТ на развитие ХСН. Известно, что ГГТ связана с атерогенезом и участвует в процессе окисления ЛПНП, что может способствовать развитию ИБС и инфаркта миокарда, которые являются основными причинами СН [240, 241].

Кроме того, ГГТ также участвует в процессах антиоксидантной защиты, обеспечивая поставку для синтеза глутатиона, который является важным компонентом системы антиоксидантов, что делает её потенциальным маркером окислительного стресса [242]. Также было отмечено, тесная связь ГГТ с системным воспалением, которое играет важную роль в развитии СН [158, 243]. Следует отметить, что ранее в исследованиях показано, что клинически значимая портальная гипертензия у пациентов с НАЖБП встречается редко, а тяжелая портальная гипертензия появляется только при развитии цирроза печени [244, 245].

Также в нашем исследовании, регистрировалась достоверно более низкое количество В-линий у лиц в группе с НАЖБП и ХСН при проведении УЗИ легких за период госпитализации. При анализе взаимосвязи между значениями степени стеатоза печени по данным контролируемого параметра затухания ультразвука обнаружена достоверная взаимосвязь между более высокой степенью стеатоза и более низкой суммой В-линий.

В нескольких исследованиях сообщалось о наличии обратной взаимосвязи между количеством В-линий и ИМТ. Большое количество подкожной жировой ткани у лиц с высоким ИМТ может препятствовать выявлению В-линий [246–248]. Также известно о существовании «парадокса ожирения» у пациентов с наличием СН, согласно которому пациенты с избыточной массой тела и ожирением легкой степени имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с нормальной или сниженной массой тела [246, 247, 249, 250]. В связи с этим, предполагают, что уменьшение В-линий и снижение уровня NTproBNP при большем ИМТ, избытке висцерального жира, может быть связано с меньшей частотой легочного застоя и более благоприятными исходами [251, 252].

При этом, в исследовании Norwich T. несмотря на более низкие уровни BNP у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, данный параметр прогнозировал нарушение гемодинамики, ухудшение симптомов и более высокую смертность при всех уровнях ИМТ, что позволяет использовать

данный параметр в качестве важного прогностического маркера при ХСН и избыточной массе тела и ожирении [212].

Нами впервые изучены показатели системного воспаления среди пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП. При изучении воспалительных маркеров у пациентов с ХСН при наличии НАЖБП выявлены более высокие значения индексов системного воспаления (НЛИ, ТЛИ, СИВИ), по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП. При этом не было выявлено различий по уровню СРБ между группами пациентов в зависимости от наличия НАЖБП.

Системное воспаление является ключевым патофизиологическим фактором прогрессирования НАЖБП, трансформации стеатоза в стеатогепатит, что связано в дальнейшем с повышенным риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [253, 254]. «Золотым стандартом» для диагностики НАЖБП является биопсия с последующим морфологическим исследованием биоптата, однако данная процедура инвазивная, дорогостоящая и несёт потенциальные осложнения, поэтому её применение не рекомендовано в качестве инструмента первой линии для диагностики стеатоза печени, воспаления и фиброза печени [95, 101]. В связи с этим большое внимание уделяется изучению неинвазивных методов диагностики НАЖБП, а также фиброза печени. В последние годы в качестве потенциальных новых маркеров диагностики и мониторинга прогрессирования дислипидемии, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний широко изучаются следующие воспалительные биомаркеры: НЛИ, ТЛИ, а также СИВИ [255, 256].

. В ряде исследований и метаанализов показана взаимосвязь НЛИ с прогрессирующим воспалением и развитием неалкогольного стеатогепатита и фиброза у пациентов с НАЖБП [257, 258, 259, 260, 261].

По данным крупного метаанализа и систематического обзора Shavakhi M и соавт., включившего 13 исследований, выявлено, что у пациентов с НАЖБП на стадии неалкогольного стеатогепатита или фиброза наблюдались повышенные уровни НЛИ, по сравнению с пациентами контрольной группы.

В проведенной работе нами проводилась оценка функционального состояния почек. По данным литературы, НАЖБП оказывает неблагоприятное влияние на функцию почек, почти половина пациентов с НАЖБП имеет ХБП [262, 263]. При этом ХБП часто встречается у пациентов с ХСН и ухудшает ее течение. Снижение СКФ у пациентов с ХСН ассоциировано с более неблагоприятным прогнозом [264].

В нашем исследовании снижение фильтрационной функции почек отмечено у более 60% пациентов с ХСН. Однако нами не выявлено достоверных различий по частоте и степени снижения уровня СКФ в зависимости от наличия НАЖБП. При этом в нашем исследовании у пациентов с ХСН и НАЖБП регистрировались достоверно более высокие значения мочевой кислоты, а также достоверно чаще выявлялась бессимптомная гиперурикемия по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП.

В работах нескольких отечественных авторов выявлено достоверно значимое ухудшение функции почек в группе пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП [265, 266]. По данным исследования проведенного Стаценко и соавт., включившем 144 пациента с ХСН ишемического генеза (I–III ФК), выявлено, что в группе пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП достоверно чаще выявлялось снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², регистрировался более высокий уровень альбуминурии и чаще отмечалось повышение альбумин-креатининового соотношения > 30 мг/г по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП. Также авторами была обнаружена прямая взаимосвязь между уровнем СКФ и расчетными индексами стеатоза печени (FLI) и фиброза печени (NFS), а также между уровнем альбумин-креатининового соотношения и значениями FLI и NFS [265].

По данным другого исследования, проведенного Драпкиной и соавт. включившем 77 пациентов с ХСН, выявлено, что по мере увеличения

вероятности фиброза печени по данным расчетной шкалы NFS, у пациентов снижалось значение СКФ и увеличивалась стадия ХБП [266].

Известно, что системный венозный застой, развивающийся при ХСН и являющийся важным фактором в развитии печеночного застоя, может повышать значения плотности печени, измеренной с применением непрямой эластометрии. Однако в литературе нами не найдено данных о влиянии системного венозного застоя на показатели стеатоза печени. При планировании нашего исследования мы предположили, что венозный застой паренхимы печени не повлияет на значения контролируемого параметра затухания ультразвука и, соответственно, на степень стеатоза печени. В ходе проведенного нами исследования выявлено, что значения контролируемого параметра затухания ультразвука достоверно не изменялись за период госпитализации в стационаре и при дальнейшем амбулаторном наблюдении, что позволяет использовать данный показатель для определения стеатоза печени вне зависимости от степени компенсации СН.

Согласно данным нашего исследования выявлена независимая неблагоприятная прогностическая роль низких значений стеатоза печени и высоких значений плотности (эластичности) печени у пациентов с ХСН в отношении развития повторных госпитализаций с СН, смерти от всех причин и смерти от СН в течение наблюдаемого периода после поправки на установленные факторы риска и потенциальные искажающие факторы.

Влияние НАЖБП и стеатоза печени на прогноз и течение ХСН изучалось лишь в нескольких зарубежных исследованиях [42, 50, 68]. В нескольких работах, проведенных Valbusa F. и соавт. выявлено, что НАЖБП, особенно на стадии фиброза печени у пациентов с ХСН ухудшает прогноз и течение СН [50, 68]. Однако стоит отметить, что стеатоз в приведенных исследованиях диагностировали с помощью ультразвукового исследования печени, имеющего низкую чувствительность для выявления стеатоза легкой степени. А также использовали для оценки тяжести НАЖБП только неинвазивные

биомаркеры прогрессирующего фиброза печени - расчетные показатели фиброза, основанные на лабораторных показателях (FIB-4, APRI).

При этом по данным другого исследования, проведенном Zhang Z. и соавт. и включившем 102 пациента с СНнФВ, не обнаружено взаимосвязи между наличием НАЖБП у пациентов с ХСН и развитием основных сердечно-сосудистых событий и повторной госпитализации с СН [42]. В данном исследовании также использовалось ультразвуковое исследование печени для диагностики стеатоза, не оценивалась тяжесть фиброза печени и анализу была доступна только группа пациентов с СНнФВ.

В настоящее время доказано, что наличие ожирения и избытка висцерального жира, включая внутрипеченочный и эпикардальный, являются независимыми факторами риска многих ССЗ, таких как СН, ИБС, острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия и гипертония [206, 267, 268]. Однако вместе с тем во многих исследованиях и крупных метаанализах было продемонстрировано, что пациенты, уже страдающие СН и имеющие избыточную массу тела и ожирение I степени имеют лучший сердечно-сосудистый прогноз, чем лица с СН и нормальной или сниженной массой тела [55–62]. Данный феномен получил название "парадокс ожирения» или обратная эпидемиология, однако точные механизмы, лежащие в его основе до конца не изучены.

По данным крупного метаанализа Oreopoulos A. и соавт., включившем 9 наблюдательных исследований с участием 28 209 пациентов, со средним сроком наблюдения в 2,7 года, у лиц с СН и избыточным весом по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ общая смертность была на 16% ниже, а сердечно-сосудистая смертность — на 19% ниже по сравнению с лицами с СН без повышенного ИМТ. При этом у пациентов с ожирением и СН прогноз был еще более благоприятный: общая смертность была на 33% ниже, а сердечно-сосудистая смертность — на 40% ниже [58].

Более поздний метаанализ проведенный Sharma A. и соавт, включивший данные 6 исследований (n=22 807), показал, что в течение среднего периода

наблюдения 2,8 года, наиболее низкий риск неблагоприятных исходов регистрировался у пациентов с СН и избыточным весом (ИМТ: 25—29,9 кг/м²): в отношении общей смертности (ОР 0,78; ДИ 0,68–0,89), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,79; ДИ 0,70–0,90) и повторной госпитализации с СН (ОР 0,92; ДИ 0,86–0,97). Тогда как самый высокий риск неблагоприятных исходов выявлен у пациентов с СН, имеющих недостаточный ИМТ (<20 кг/м²): общая смертность увеличивалась на 27%, смертность от ССЗ на 20% и риск госпитализации на 19% [61]

Анализ данных амбулаторной когорты проспективного, наблюдательного, долгосрочного регистра Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, включившего 9104 пациента, показал, что общая и сердечно-сосудистая смертность были обратно связаны с уровнями площади поверхности тела (ППТ) у пациентов с ХСН. В группах мужчин и женщин лица с наименьшим квартилем ППТ (мужчины <1,84 м² и женщины <1,64 м²) имели значительно более высокие показатели смертности в течение наблюдаемого периода ($p < 0,0001$), при этом связь со смертностью была более выраженной у мужчин. Однако ППТ не была связана с повторными госпитализациями по поводу СН [269].

В метаанализе Zhang J. и соавт., включившем 9 исследований и 96 424 пациентов с СНсФВ и СНнФВ выявлена U-образная зависимость между ИМТ и смертностью у пациентов с СН, с минимальным риском смертности при ИМТ 32-33 кг/м², как для пациентов с СНсФВ, так и для пациентов с СНнФВ [250]. В другом метаанализе, проведенном Li S. и соавт. среди 11 исследований с участием 69 273 пациентов с СНсФВ, наблюдалась положительная линейная связь ИМТ с госпитализацией по поводу СН, в то время как между ИМТ и смертностью от всех причин выявлена U-образная связь с самой низкой частотой событий при ИМТ 32–34 кг/ м² [270].

В ряде исследований существование «парадокса ожирения» при ХСН обнаружено не только при анализе ИМТ, но и при учете окружности талии и процента жировой ткани [62–64, 66]. В исследовании, проведенном Lavie C. и

соавт. включавшем 209 пациентов с прогрессирующей хронической систолической СН обнаружено, что увеличение процента жира в организме на каждый 1% было связано с 13% снижением основных сердечно-сосудистых событий независимо от других факторов [62]. По данным исследования Clark A. и соавт., проведенном на 2718 пациентах с прогрессирующей СН, выявлено что повышенный ИМТ (≥ 25 кг/м²) и ОТ (≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин) были ассоциированы с более благоприятным прогнозом в отношении первичной конечной точки по сравнению с пациентами с СН имеющими нормальный ИМТ и ОТ [63].

Механизмы, лежащие в основе «парадокса ожирения» в настоящее время до конца не изучены, однако предполагается, что дополнительная жировая ткань может защищать организм от катаболических изменений, ведущих к сердечной кахексии [66, 271, 272]. Также известно, что некоторые цитокины, продуцируемые жировой тканью у пациентов с ожирением, могут оказывать протективное действие на сердечно-сосудистую систему, в частности адипонектин, апелин, оментин и др. [66, 272]. От количества жировой ткани также зависит количество растворимых рецепторов фактора некроза опухоли-альфа, которые могут оказывать защитное действие на пациентов с ожирением, как с острой, так и с хронической сердечной недостаточностью, нейтрализуя вредные биологические эффекты фактора некроза опухоли-альфа [273]. Другими обсуждаемыми причинами благоприятного прогноза у пациентов с избыточной массой тела и ожирением может быть их более частое обращение к врачу из-за более частого наличия и более тяжелого течения сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Это требует более раннего назначения болезнь-модифицирующей терапии, что может улучшить прогноз в данной группе пациентов. Кроме того, у пациентов с ожирением и избыточным весом, как правило, наблюдаются более высокие цифры артериального давления, чем у пациентов с нормальной и сниженной массой тела, что теоретически может привести к переносимости большего количества кардиопротекторных препаратов, таких как бета-блокаторы, ингибиторы

РААС и антагонисты альдостерона в более высоких дозах, что может привести к улучшению прогноза [66, 274, 275] Также известно, что СН является тяжелым истощающим заболеванием приводящая к непреднамеренной потере веса у данных пациентов вследствие прогрессирования СН, что также может оказывать влияние на более негативный прогноз в данной группе пациентов [276, 277].

Таким образом, в рамках данного исследования проведена комплексная оценка НАЖБП, оценен её частота среди пациентов с ХСН, изучены клинико-лабораторные особенности и влияние НАЖБП на течение и прогноз при ХСН. Установлено, что почти треть пациентов с ХСН страдает от НАЖБП. Также был составлен фенотипический портрет пациента с ХСН в сочетании с НАЖБП, который позволяет своевременно выявлять специфические метаболические нарушения и особенности клинического течения, характерные для данной группы пациентов. Пациенты с ХСН и НАЖБП отличаются пониженным уровнем NT-proBNP и суммы В-линий, значения которых обратно пропорциональны степени выраженности стеатоза, что усложняет диагностику и оценку тяжести ХСН. Рекомендуется проведение лабораторных исследований для выявления нарушений углеводного, липидного обмена, признаков системного воспаления и повреждения печени. Индексы стеатоза печени могут быть полезны в диагностике НАЖБП у пациентов с ХСН. Значения контролируемого параметра затухания ультразвука (САР) достоверно не меняются при декомпенсации ХСН, что позволяет использовать этот показатель для оценки состояния пациентов с любой степенью компенсации ХСН. Анализ значений САР у пациентов с ХСН помогает выявить пациентов с наиболее неблагоприятными отдалёнными исходами.

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-proBNP, но более частым сохранением клинических проявлений СН к моменту выписки из стационара. Независимыми факторами, ассоциированными с НАЖБП у пациентов с ХСН являлись значения индекса HSI $>39,5$, повышение значений контролируемого параметра затухания ультразвука > 263 дБ/м, 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 ($p=0,023$). Продвинутые стадии стеатоза печени отличались более низкими значениями NT-proBNP и суммы В-линий.
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 (CAP) в зависимости от компенсации ХСН как на госпитальном, так и в отдалённом периоде наблюдения. Не выявлено достоверных различий между значениями CAP и плотностью печени при поступлении и при выписке ($p > 0,05$).
5. Значения контролируемого затухания ультразвука (CAP) ≤ 265 дБ/м достоверно увеличивают риск смерти от всех причин в 2,63 раза ($p = 0,009$), 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 сумма В-линий, 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 с СН.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БА – бронхиальная астма
БИВА – биоимпедансный векторный анализ
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДДЛЖ – диастолическая дисфункция ЛЖ
ДИ – доверительный интервал
ДСН – декомпенсация сердечной недостаточности
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КДР – конечно-диастолический размер
КСР – конечно-систолический размер
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НПВ – нижняя полая вена
НУП – натрийуретический пептид
НЭ – непрямая эластометрия
ОНМК- острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – относительный риск

ОТ – окружность талии
ОШ – отношение шансов
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
САД - систолическое артериальное давление
СВ – сердечный выброс
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
левого желудочка
СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса
левого желудочка
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого
желудочка
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ТА – трансаминазы
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиограмма

Эхо-КГ – эхокардиография

AUC – площадь под кривой

HbA1C — гликированный гемоглобин

HSI – индекс стеатоза печени

LAP – продукт накопления липидов

NT-proBNP – NT-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

St-index – индекс стеатоза

TYG – индекс триглицериды-глюкоза

VAI – индекс висцерального ожирения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Savarese, G. Global Public Health Burden of Heart Failure / G. Savarese, L.H. Lund // *Cardiac Failure Review*. – 2017. – Vol. 3 (1). – P.7–11.
2. Asrani, S.K. Burden of liver diseases in the world / S.K. Asrani, H. Devarbhavi, J. Eaton, et al. // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 70 (1). – P.151–171.
3. Conrad, N. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals / N. Conrad, A. Judge, J. Tran, et al. // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391 (10120). – P.572–580.
4. Smeets, M. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database / M. Smeets, B. Vaes, P. Mamouris, et al. // *BMJ open*. – 2019. – Vol. 9 (1). – P.e022972.
5. van Riet, E.E.S. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review / E.E.S. van Riet, A.W. Hoes, K.P. Wagenaar, et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18 (3). – P.242–252.
6. Gerber, Y. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 / Y. Gerber, S.A. Weston, M.M. Redfield, et al. // *JAMA internal medicine*. – 2015. – Vol. 175(6). – P. 996–1004.
7. Shah, K.S. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes / K.S. Shah, H. Xu, R.A. Matsouaka, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70(20). – P.2476–2486.
8. Chalasani, N. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine, et al. // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67(1). – P.328–357.
9. Jichitu, A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management / A. Jichitu, S. Bungau, A.M.A. Stanescu, et al. // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11(4). – P.689.
10. Драпкина, О.М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) / О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин // *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. – 2014. – №. 24 (4). – С.32–38.
11. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской

Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев, и др. // Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2015. – № 25 (6). – С.31–41.

12. Ткачёв, А.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Ростове-на-Дону: региональные результаты исследования DIREG-2 / А.В. Ткачёв, Г.Н. Тарасова, В.С. Грошили, и др. // Терапевтический Архив. – 2016. – №. 88 (8). – С. 59–66.

13. Younossi, Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif, et al. // Hepatology. – 2016. – Vol. 64 (1). – P. 73–84.

14. Дедов, И.И. Междисциплинарные Клинические Рекомендации «Лечение Ожирения И Коморбидных Заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко, и др. // Ожирение и метаболизм. – 2021. – № 18 (1). – С. 5–99.

15. Quek, J. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis / J. Quek, K.E. Chan, Z.Y. Wong, et al. // The Lancet. Gastroenterology & Hepatology. – 2023. – Vol. 8 (1). – P. 20–30.

16. Bhatia, L.S. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? / L.S. Bhatia, N.P. Curzen, P.C. Calder, C.D. Byrne // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33 (10). – P. 1190–1200.

17. Mellinger, J.L. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study / J.L. Mellinger, K.M. Pencina, J.M. Massaro, et al. // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 63 (2). – P. 470–476.

18. Targher, G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis / G. Targher, C.D. Byrne, A. Lonardo, et al. // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 65 (3). – P. 589–600.

19. Mahfood Haddad, T. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / T. Mahfood Haddad, S. Hamdeh, A. Kanmanthareddy, V.M. Alla // Diabetes & Metabolic Syndrome. – 2017. – Vol. 11 (1). – P. S209–S216.

20. Fudim, M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Heart Failure Among Medicare Beneficiaries / M. Fudim, L. Zhong, K.V. Patel, et al. // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10 (22). – P.e021654.

21. Mantovani, A. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals / A. Mantovani, G. Petracca, A. Csermely, et al. // Gut. – 2022. – P. gutjnl-2022-327672.

22. Goland, S. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment / S. Goland, S. Shimoni, T. Zornitzki, et al. // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 40 (10). – P. 949–955.
23. Fintini, D. Early left ventricular abnormality/dysfunction in obese children affected by NAFLD / D. Fintini, M. Chinali, G. Cafiero, et al. // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. – 2014. – Vol. 24 (1). – P. 72–74.
24. VanWagner, L.B. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study / L.B. VanWagner, J.E. Wilcox, L.A. Colangelo, et al. // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 62 (3). – P. 773–783.
25. Wijarnpreecha, K. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis / K. Wijarnpreecha, S. Lou, P. Panjawatanan, et al. // *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. – 2018. – Vol. 50 (11). – P. 1166–1175.
26. Chiu, L.S. The association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiac structure and function-Framingham Heart Study / L.S. Chiu, A. Pedley, J.M. Massaro, et al. // *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2020. – Vol. 40 (10). – P. 2445–2454.
27. Yong, J.N. Non-alcoholic fatty liver disease association with structural heart, systolic and diastolic dysfunction: a meta-analysis / J.N. Yong, C.H. Ng, C.W. M. Lee, et al. // *Hepatology International*. – 2022. – Vol. 16 (2). – P. 269–281.
28. Goliopoulou, A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Echocardiographic Parameters of Left Ventricular Diastolic Function: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Goliopoulou, P. Theofilis, E. Oikonomou, et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24 (18). – P. 14292.
29. Gohil, N.V. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Left Ventricular Diastolic Dysfunction: A Systematic Review / N.V. Gohil, N. Tanveer, V.K. Makkena, et al. // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15 (8). – P. e43013.
30. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы / О.М. Драпкина, А.А. Яфарова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2017. – № 13 (5). – С. 645–650.
31. Ахмедов, В.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени / В.А. Ахмедов // *РМЖ* – 2018. – № 26 (1–2). – С. 86–88.

32. Гарбузенко, Д.В. Неалкогольная жировая болезнь печени как независимый фактор кардиометаболического риска сердечно-сосудистых заболеваний / Д.В. Гарбузенко, Д.В. Белов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2021. – № 10 (194). – С. 22–34.
33. Badmus, O.O. Mechanisms Linking Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) to Cardiovascular Disease / O.O. Badmus, T.D. Hinds, D.E. Stec // Current Hypertension Reports. – 2023. – Vol. 25 (8). – P. 151–162.
34. Boden, G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids / G. Boden // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity. – 2011. – Vol. 18 (2). – P. 139–143.
35. Rijzewijk, L.J. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes / L.J. Rijzewijk, J.T. Jonker, R.W. Meer van der, et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 56 (3). – P. 225–233.
36. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W.J. Paulus, C. Tschöpe // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62 (4). – P. 263–271.
37. Кобалава, Ж.Д. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом / Ж.Д. Кобалава, Н.Б. Ешниязов, В.В. Медовщиков, Э.Р. Хасанова // Кардиология. – 2019. – № 59 (4). – С. 76–87.
38. Агеев, Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Кардиология. – 2023. – №. 63 (3) – С. 3–12.
39. Tah, S. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: An Evolving Understanding / S. Tah, M. Valderrama, M. Afzal, et al. // Cureus – 2023. – Vol. 15 (9). – P. e46152.
40. Ливзан, М.А. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания / М.А. Ливзан, О.В. Гаус, Н.А. Николаев, Т.С. Кролевец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 1 (10). – С.57–65.
41. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология: практич.рук-во / О. М. Драпкина, А. О. Буеверов – Видокс, 2019. – 103 с.

42. Zhang, Z. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance / Z. Zhang, P. Wang, F. Guo, et al. // *The Journal of International Medical Research*. – 2018. – Vol. 46 (9). – P. 3959–3969.
43. Capone, F. Cardiometabolic HFpEF: NASH of the Heart / F. Capone, R. Vettor, G.G. Schiattarella // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147 (6). – P. 451–453.
44. Аришева, О.С. Распространенность и прогностическое значение поражения печени при хронической сердечной недостаточности / О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Б.К. Сарлыков // *Клиническая фармакология и терапия* – 2021. – № 30 (1). – С. 70–74.
45. Fallo, F. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension / Fallo F., Dalla Pozza A., Sonino N., et al. // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. – 2009. – Vol. 19 (9). – P. 646–653.
46. Mantovani, A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes / A. Mantovani, M. Pernigo, C. Bergamini, et al. // *PloS One*. – 2015. – Vol. 10 (8). – P. e0135329.
47. Lee, H. Association between Non-Alcoholic Steatohepatitis and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus / H. Lee, G. Kim, Y.J. Choi, et al. // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2020. – Vol. 44 (2). – P. 267–276.
48. Catena, C. Association of non-alcoholic fatty liver disease with left ventricular changes in treatment-naïve patients with uncomplicated hypertension / C. Catena, G. Brosolo, A. Da Porto, et al. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9 – P.1030968.
49. Takahashi, T. The impact of non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score on cardiac prognosis in patients with chronic heart failure / T. Takahashi, T. Watanabe, T. Shishido, et al. // *Heart and Vessels*. – 2018. – Vol. 33 (7) – P. 733–739.
50. Valbusa, F. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of all-cause mortality in elderly patients admitted for acute heart failure / F. Valbusa, D. Agnoletti, L. Scala, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 265 – P. 162–168.
51. Yoshihisa, A. Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction / A. Yoshihisa, Y. Sato, T. Yokokawa, et al. // *ESC heart failure*. – 2018. – Vol. 5 (2) – P. 262–270.

52. Park, J. The association of hepatic steatosis and fibrosis with heart failure and mortality / J. Park, G. Kim, H. Kim, et al. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 197.
53. Peters, A.E. Association of liver fibrosis risk scores with clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT / A.E. Peters, A. Pandey, C. Ayers, et al. // *ESC heart failure*. – 2021. – Vol. 8 (2). – P. 842–848.
54. Horwich, T.B. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure / T.B. Horwich, G.C. Fonarow, M.A. Hamilton, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol. 38 (3). – P. 789–795.
55. Fonarow, G.C. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry / G.C. Fonarow, P. Srikanthan, M.R. Costanzo, et al. // *American Heart Journal*. – 2007. – Vol. 153 (1). – P. 74–81.
56. Zamora, E. Does body mass index influence mortality in patients with heart failure? / E. Zamora, J. Lupón, A. Urrutia, et al. // *Revista Espanola De Cardiologia*. – 2007. – Vol. 60 (11). – P. 1127–1134.
57. Kenchaiah, S. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program / S. Kenchaiah, S.J. Pocock, D. Wang, et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116 (6). – P. 627–636.
58. Oreopoulos, A. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis / A. Oreopoulos, R. Padwal, K. Kalantar-Zadeh, et al. // *American Heart Journal*. – 2008. – Vol. 156 (1). – P. 13–22.
59. Kapoor, J.R. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship / J.R. Kapoor, P.A. Heidenreich // *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 159 (1). – P. 75–80.
60. Haass, M. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial / M. Haass, D.W. Kitzman, I.S. Anand, et al. // *Circulation. Heart Failure*. – 2011. – Vol. 4 (3). – P. 324–331.
61. Sharma, A. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure / A. Sharma, C.J. Lavie, J.S. Borer, et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115 (10). – P. 1428–1434.

62. Lavie, C.J. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox / C.J. Lavie, A.F. Osman, R.V. Milani, M.R. Mehra // *The American Journal of Cardiology*. – 2003. – Vol. 91 (7). – P. 891–894.
63. Clark, A.L. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure / A.L. Clark, J. Chyu, T.B. Horwich // *The American Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 110 (1). – P. 77–82.
64. Clark, A.L. Obesity and the obesity paradox in heart failure / A.L. Clark, G.C. Fonarow, T.B. Horwich // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 56 (4). – P. 409–414.
65. Lavie, C.J. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure / C.J. Lavie, A. Sharma, M.A. Alpert, et al. // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2016. – Vol. 58 (4). – P. 393–400.
66. Lavie, C.J. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure / C.J. Lavie, M.A. Alpert, R. Arena, et al. // *JACC. Heart failure*. – 2013. – Vol. 1 (2). – P. 93–102.
67. Oga, E.A. The Obesity Paradox and Heart Failure: A Systematic Review of a Decade of Evidence / E.A. Oga, O.R. Eseyin // *Journal of Obesity*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 9040248.
68. Valbusa, F. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of 1-year all-cause and cardiac hospital readmissions in elderly patients admitted for acute heart failure / F. Valbusa, S. Bonapace, D. Agnoletti, et al. // *PloS One*. – 2017. – Vol. 12 (3). – P. e0173398.
69. Miller, A. Prevalence and staging of non-alcoholic fatty liver disease among patients with heart failure with preserved ejection fraction / A. Miller, J. McNamara, S.L. Hummel, et al. // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 12440.
70. Minhas, A.M.K. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Heart Failure, and Long-Term Mortality: Insights From the National Health and Nutrition Examination Survey / A.M.K. Minhas, V. Jain, M.H. Maqsood, et al. // *Current Problems in Cardiology*. – 2022. – Vol. 47 (12). – P. 101333.
71. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические Рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач, и др. // *Российский Кардиологический Журнал*. – 2020. – №. 25 (11). – С. 311–374.
72. McDonagh, T.A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, et al. // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599–3726.

73. Abajobir, A. A. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / A. A. Abajobir, K. H. Abate, C. Abbafati, et al. // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390 (10100). – P. 1211–1259.
74. Groenewegen, A. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd, A.W. Hoes // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22 (8). – P. 1342–1356.
75. Bragazzi, N.L. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017 / N.L. Bragazzi, W. Zhong, J. Shu, et al. // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – Vol. 28 (15) – P. 1682–1690.
76. Heidenreich, P.A. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P.A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar, et al. // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145 (18). – P. e895–e1032.
77. Benjamin, E.J. Heart disease and stroke statistics-2018 Update: A report from the american heart association / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway et al. // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137 (12) – P. e67–e492.
78. Фомин, И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, и др. // *Журнал сердечная недостаточность*. – 2006. – Т. 7. – № 3. – С. 112–115.
79. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – № 21 (8). – С. 7–13.
80. Поляков, Д.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, и др. // *Кардиология*. – 2021. – № 61 (4) – С. 4–14.
81. Звартау, Н.Э. Анализ сведений о распространенности сердечной недостаточности, летальности и нагрузке на систему здравоохранения по данным кодирования в 15 Субъектах Российской Федерации / Н.Э. Звартау, А.Е. Соловьева, Г.В. Ендубаева, и др. // *Российский Кардиологический Журнал*. – 2023. – №. 28(S2) – С.9–15.

82. Askoxylakis, V. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review / V. Askoxylakis, C. Thieke, S.T. Pleger, et al. // BMC cancer. – 2010. – Vol. 10. – P. 105.
83. Драпкина, О.М. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации / О.М. Драпкина, С.А. Бойцов, В.В. Омеляновский, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №. 26 (6). – С. 81–89.
84. Соловьева, А.Е. Хроническая сердечная недостаточность согласно кодам МКБ-10 в электронных медицинских записях Санкт-Петербурга: распространенность, нагрузка на систему здравоохранения, исходы / А.Е. Соловьева, Г.В. Ендубаева, Н.Г. Авдонина, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №. 26 (S3). – С.15–22.
85. Stolfo, D. Persistent high burden of heart failure across the ejection fraction spectrum in a nationwide setting / D. Stolfo, L.H. Lund, L. Benson, et al. // Journal of the American heart association. – 2022. – Vol. 11 (22). – P. e026708.
86. Madelaire, C. Burden and causes of hospital admissions in heart failure during the last year of life / C. Madelaire, F. Gustafsson, S.L. Kristensen, et al. // JACC. Heart failure. – 2019. – Vol. 7 (7). – P. 561–570.
87. Eguchi, S. Burden of repeated hospitalizations on patients with heart failure: an analysis of administrative and claims data in Japan / S. Eguchi, Y. Morita, H. Mitani, et al. // Drugs - Real World Outcomes. – 2022. – Vol. 9 (3). – P. 377–389.
88. Арутюнов, А.Г. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ / А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов, и др. // Кардиология. – 2015. – №. 55 (5) – С. 12–21.
89. Braunstein, J.B. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure / J.B. Braunstein, G.F. Anderson, G. Gerstenblith, et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 42 (7). – P. 1226–1233.
90. Mentz, R.J. Noncardiac comorbidities and acute heart failure patients / R.J. Mentz, G.M. Felker // Heart Failure Clinics. – 2013. – Vol. 9 (3). – P. 359–367.
91. Scrutinio, D. Prognostic impact of comorbidities in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic heart failure / Scrutinio D., Passantino A., Guida P., et al. // European Journal of Internal Medicine. – 2016. – Vol. 34. – P. 63–67.

92. El Hadi, H. Relationship between heart disease and liver disease: A two-way street / H. El Hadi, A. Di Vincenzo, R. Vettor, M. Rossato. // *Cells*. – 2020. – Vol. 9 (3). – P. 567.
93. Salah, H.M. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction / H.M. Salah, A. Pandey, A. Soloveva, et al. // *JACC. Basic to translational science*. – 2021. – Vol. 6 (11). – P. 918–932.
94. Pais, R. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges / R. Pais, A.S. Barritt, Y. Calmus, et al. // *Journal of hepatology*. – 2016. – Vol. 65 (6). – P. 1245–1257.
95. Лазебник, Л.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, С.В. Туркина, и др. // *Экспериментальная И Клиническая Гастроэнтерология*. – 2021. – № 1 (185). – С. 4–52.
96. Younossi, Z. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention / Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., et al. // *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Vol. 15 (1). – P. 11–20.
97. Younossi, Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective / Z.M. Younossi // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 70 (3). – P. 531–544.
98. Younossi, Z.M. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review / Z.M. Younossi, P. Golabi, J.M. Paik, et al. // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 77 (4). – P. 1335–1347.
99. Younossi, Z.M. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / Z.M. Younossi, P. Golabi, L. de Avila, et al. // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 71 (4). – P. 793–801.
100. En Li Cho, E. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis / E. En Li. Cho, C.Z. Ang, J. Quek, et al. // *Gut*. – 2023. – Vol. 72 (11). – P. 2138–2148.
101. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации российского общества по изучению печени, российской гастроэнтерологической ассоциации, российской ассоциации эндокринологов, российской ассоциации геронтологов и гериатров и национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2022. – №. 32 (4). – С. 104–140.

102. Cusi, K. American Association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the american association for the study of liver diseases (AASLD) / K. Cusi, S. Isaacs, D. Barb, et al. // *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. – 2022. – Vol. 28 (5). – P. 528–562.
103. Маевская, М.В. Национальный консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями / М.В. Маевская, Ю.В. Котовская, В.Т. Ивашкин, и др. // *Терапевтический архив*. – 2022. – №. 94 (2). – С. 216–253.
104. Pierantonelli, I. Nonalcoholic fatty liver disease: basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH / I. Pierantonelli, G. Svegliati-Baroni. // *Transplantation*. – 2019. – Vol. 103 (1). – P. e1–e13.
105. Ye, Q. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / Q. Ye, B. Zou, Y.H. Yeo, et al. // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 5 (8). – P. 739–752.
106. Shi, Y. The Prevalence of lean/nonobese nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Shi, Q. Wang, Y. Sun, et al. // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2020. – Vol. 54 (4). – P. 378–387.
107. Younossi, Z.M. Clinical and patient-reported outcomes from patients with nonalcoholic fatty liver disease across the world: data from the global non-alcoholic steatohepatitis (NASH)/ Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) Registry / Z.M. Younossi, Y. Yilmaz, M.-L. Yu, et al. // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the american gastroenterological association*. – 2022. – Vol. 20 (10). – P. 2296–2306.e6.
108. Ge, X. Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990-2017: a population-based observational study / X. Ge, L. Zheng, M. Wang, et al. // *BMJ open*. – 2020. – Vol. 10 (8). – P. e036663.
109. Lee, S. Visceral adiposity as a risk factor for lean non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors / S. Lee, K.W. Kim, J. Lee, et al. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – Vol. 36 (11). – P. 3212–3218.
110. Zhang, X. The Association of sarcopenia and visceral obesity with lean nonalcoholic fatty liver disease in chinese patients with type 2 diabetes mellitus / X. Zhang, Z. He, Q. Si, et al. // *Journal of Diabetes Research*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 2229139.

111. Shen, S. Positive Association Between the Chinese Visceral Adiposity Index and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults / S. Shen, H. Huang, J. Wang, et al. // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2023. – Vol. 68 (2). – P. 656–664.
112. Mantovani, A. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease / A. Mantovani, E. Scorletti, A. Mosca, et al. // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2020. – Vol. 111S – P. 154170.
113. Adams, L.A. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases / L.A. Adams, Q.M. Anstee, H. Tilg, G. Targher. // *Gut*. – 2017. – Vol. 66 (6). – P. 1138–1153.
114. Anstee, Q.M. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Q.M. Anstee, A. Mantovani, H. Tilg, G. Targher // *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Vol. 15 (7). – P. 425–439.
115. Mantovani, A. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis / A. Mantovani, A. Csermely, G. Petracca, et al. // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – Vol. 6 (11). – P. 903–913.
116. DiStefano, J.K. NAFLD in normal weight individuals / J.K. DiStefano, G.S. Gerhard. // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2022. – Vol. 14(1). – P.45.
117. Younes, R. NASH in lean individuals / R. Younes, E. Bugianesi. // *Seminars in liver disease*. – 2019. – Vol. 39 (1). – P. 86–95.
118. Yoshitaka, H. Nonoverweight nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiovascular disease: a post hoc analysis of a cohort study / H. Yoshitaka, M. Hamaguchi, T. Kojima, et al. // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96 (18). – P. e6712.
119. Golabi, P. Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Metabolically Abnormal and Have a Higher Risk for Mortality / P. Golabi, J. Paik, N. Fukui, et al. // *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association*. – 2019. – Vol. 37 (1) – P. 65–72.
120. Kim, Y. Cardiovascular risk is elevated in lean subjects with nonalcoholic fatty liver disease / Y. Kim, E. Han, J.S. Lee, et al. // *Gut and Liver*. – 2022. – Vol. 16 (2). – P. 290–299.
121. Arvind, A. Risk of cardiovascular disease in individuals with nonobese nonalcoholic fatty liver disease / A. Arvind, J.B. Henson, S.A. Osganian, et al. // *Hepatology Communications*. – 2022. – Vol. 6 (2). – P. 309–319.

122. Fotbolcu, H. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease / H. Fotbolcu, T. Yakar, D. Duman, et al. // *Cardiology Journal*. – 2010. – Vol. 17 (5). – P. 457–463.
123. Mantovani, A. Cardiovascular Disease and Myocardial Abnormalities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / A. Mantovani, S. Ballestri, A. Lonardo, G. Targher. // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2016. – Vol. 61 (5). – P. 1246–1267.
124. Simon, T.G. Nonalcoholic Steatohepatitis is Associated with Cardiac Remodeling and Dysfunction / Simon T.G., Bamira D.G., Chung R.T., et al. // *Obesity*. – 2017. – Vol. 25 (8). – P. 1313–1316.
125. VanWagner, L.B. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study / L.B. VanWagner, J.E. Wilcox, H. Ning, et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9 (4). – P. e014279.
126. Kim, N.H. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population / N.H. Kim, J. Park, S.H. Kim, et al. // *Heart*. – 2014. – Vol. 100 (12). – P. 938–943.
127. Granér, M. Ectopic fat depots and left ventricular function in nondiabetic men with nonalcoholic fatty liver disease / M. Granér, K. Nyman, R. Siren, et al. // *Circulation. Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 8 (1). – P. e001979.
128. Sunbul, M. Nonalcoholic Steatohepatitis Score is an Independent Predictor of Right Ventricular Dysfunction in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / M. Sunbul, T. Kivrak, E. Durmus, et al. // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2015. – Vol. 33 (5). – P. 294–299.
129. Jung, J.Y. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on left ventricular diastolic function and geometry in the Korean general population / J.Y. Jung, S.K. Park, J.-H. Ryoo, et al. // *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*. – 2017. – Vol. 47 (6). – P. 522–532.
130. Chung, G.E. Nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis are associated with left ventricular diastolic dysfunction / G.E. Chung, J.-H. Lee, H. Lee, et al. // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 272. – P. 137–144.
131. Borges-Canha, M. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiac function and structure-a meta-analysis / M. Borges-Canha, J.S. Neves, D. Libânio, et al. // *Endocrine*. – 2019. – Vol. 66 (3). – P. 467–476.
132. Simon, T.G. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort / T.G. Simon, B. Roelstraete, H. Hagström, et al. // *Gut*. – 2022. – Vol. 71 (9). – P. 1867–1875.

133. Li, W. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident heart failure: a meta-analysis of observational studies / W. Li, W. Wen, D. Xie, et al. // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2022. – Vol. 13. – P. 20406223221119626.
134. Han, B. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Defined by Fatty Liver Index and Incidence of Heart Failure in the Korean Population: A Nationwide Cohort Study / B. Han, G.B. Lee, S.Y. Yim, et al. // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12 (3). – P. 663.
135. Голубева, Ю.А. Взаимосвязь депрессии и неалкогольной жировой болезни печени: что известно на сегодняшний день / Ю.А. Голубева, А.Ф. Шептулина, О.М. Драпкина. // *Доказательная Гастроэнтерология*. – 2022. – №. 11 (1). – С. 20–27.
136. Du, X. Rate and Associated Factors of Fatigue in Chinese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Survey / X. Du, J. Hu, J. Xue, et al. // *International Journal of General Medicine*. – 2024. – Vol. 17. – P. 2945–2953.
137. Mostafa, A.M. Fatigue, depression, and sleep disorders are more prevalent in patients with metabolic-associated fatty liver diseases / A.M. Mostafa, S.M. Hafez, N.M. Abdullah, Y. Fouad. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2024. – Vol. 36 (5). – P. 665–673.
138. Newton, J.L. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease / J.L. Newton. // *Digestive Diseases*. – 2010. – Vol. 28 (1). – P. 214–219.
139. Pavlovic, N.V. Fatigue in Persons With Heart Failure: A Systematic Literature Review and Meta-Synthesis Using the Biopsychosocial Model of Health / N.V. Pavlovic, N.A. Gilotra, C.S. Lee, et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2022. – Vol. 28 (2). – P. 283–315.
140. Al-Sutari, M.M. Symptom Burden and Quality of Life Among Patients With Heart Failure / M.M. Al-Sutari, M.S. Abdalrahim // *SAGE open nursing*. – 2024. – Vol. 10. – P. 23779608241242023.
141. Oda, E. Total bilirubin is inversely associated with metabolic syndrome but not a risk factor for metabolic syndrome in Japanese men and women / E. Oda, Y. Aizawa. // *Acta Diabetologica*. – 2013. – Vol. 50 (3). – P. 417–422.
142. Lee, M.J. Serum bilirubin as a predictor of incident metabolic syndrome: a 4-year retrospective longitudinal study of 6205 initially healthy Korean men / M.J. Lee, C.H. Jung, Y.M. Kang, et al. // *Diabetes & Metabolism*. – 2014. – Vol. 40 (4). – P. 305–309.
143. Lee, Y.-B. Change in Serum Bilirubin Level as a Predictor of Incident Metabolic Syndrome / Y.-B. Lee, S.-E. Lee, J.E. Jun, et al. // *PloS One*. – 2016. – Vol. 11 (12). – P. e0168253.

144. Kwak, M.-S. Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease / M.-S. Kwak, D. Kim, G.E. Chung, et al. // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2012. – Vol. 18 (4). – P. 383–390.
145. Chang, Y. A cohort study of serum bilirubin levels and incident non-alcoholic fatty liver disease in middle aged Korean workers / Y. Chang, S. Ryu, Y. Zhang, et al. // *PloS One*. – 2012. – Vol. 7 (5). – P. e37241.
146. Hjelkrem, M. Unconjugated hyperbilirubinemia is inversely associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) / M. Hjelkrem, A. Morales, C.D. Williams, S.A. Harrison. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2012. – Vol. 35 (12). – P. 1416–1423.
147. Salomone, F. Unconjugated bilirubin, a potent endogenous antioxidant, is decreased in patients with non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis / F. Salomone, G. Li Volti, C. Rosso, et al. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol. 28 (7). – P. 1202–1208.
148. Tian, J. Association between bilirubin and risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease based on a prospective cohort study / J. Tian, R. Zhong, C. Liu, et al. // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6 – P. 31006.
149. Schwertner, H.A. Comparison of various lipid, lipoprotein, and bilirubin combinations as risk factors for predicting coronary artery disease / H.A. Schwertner, J.R. Fischer. // *Atherosclerosis*. – 2000. – Vol. 150 (2). – P. 381–387.
150. Perlstein, T.S. Serum total bilirubin level, prevalent stroke, and stroke outcomes: NHANES 1999-2004 / T.S. Perlstein, R.L. Pande, M.A. Creager, et al. // *The American Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 121 (9). – P. 781- 788.e1.
151. Yoshino, S. Characterization of the effect of serum bilirubin concentrations on coronary endothelial function via measurement of high-sensitivity C-reactive protein and high-density lipoprotein cholesterol / S. Yoshino, S. Hamasaki, S. Ishida, et al. // *Heart and Vessels*. – 2013. – Vol. 28 (2). – P. 157–165.
152. Bulmer, A.C. Bilirubin acts as a multipotent guardian of cardiovascular integrity: more than just a radical idea / A.C. Bulmer, B. Bakrania, E.F. Du Toit, et al. // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2018. – Vol. 315 (3). – P. H429–H447.
153. M S. Total bilirubin in young men and women: association with risk markers for cardiovascular diseases / M S., A S., G D., et all // *Clinical biochemistry*. – 2013. – Vol. 46 (15).
154. Vitek, L. Bilirubin as a signaling molecule / L. Vitek // *Medicinal Research Reviews*. – 2020. – Vol. 40 (4). – P. 1335–1351.

155. Punzo, A. Bile Acids and Bilirubin Role in Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Diseases / A. Punzo, A. Silla, F. Fogacci, et al. // *Diseases*. – 2024. – Vol. 12 (5). – P. 103.
156. Onat, A. Serum γ -glutamyltransferase: independent predictor of risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome, and coronary disease / A. Onat, G. Can, E. Örnek, et al. // *Obesity*. – 2012. – Vol. 20 (4). – P. 842–848.
157. Lee, S.-R. Association between γ -glutamyltransferase level and incidence of atrial fibrillation: A nationwide population-based study / S.-R. Lee, E.-K. Choi, K.-D. Han, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 245. – P. 149–155.
158. Poelzl, G. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure / G. Poelzl, C. Eberl, H. Achrainger, et al. // *Circulation. Heart Failure*. – 2009. – Vol. 2 (4). – P. 294–302.
159. Ess, M. γ -Glutamyltransferase rather than total bilirubin predicts outcome in chronic heart failure / M. Ess, C. Mussner-Seeber, S. Mariacher, et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2011. – Vol. 17 (7). – P. 577–584.
160. Kubo, S.H. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics / Kubo S.H., Walter B.A., John D.H., et al. // *Archives of Internal Medicine*. – 1987. – Vol. 147 (7). – P. 1227–1230.
161. Lau, G.T. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation / G.T. Lau, H.C. Tan, L. Kritharides. // *The American Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol. 90 (12). – P. 1405–1409.
162. Cogger, V.C. Liver dysfunction and heart failure / V.C. Cogger, R. Fraser, D.G. Le Couteur. // *The American Journal of Cardiology*. – 2003. – Vol. 91 (11). – P. 1399.
163. Vasconcelos, L.A.B.A. Clinical evaluation and hepatic laboratory assessment in individuals with congestive heart failure / L.A.B.A. Vasconcelos, E.A. de Almeida, L.F. Bachur. // *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. – 2007. – Vol. 88 (5). – P. 590–595.
164. Morrison, A.E. Causality between non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: A meta-analysis with bias analysis / A.E. Morrison, F. Zaccardi, K. Khunti, M.J. Davies. // *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2019. – Vol. 39 (3). – P. 557–567.
165. Musso, G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity /

G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano. // *Annals of Medicine*. – 2011. – Vol. 43 (8). – P. 617–649.

166. Ballestri, S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis / S. Ballestri, S. Zona, G. Targher, et al. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 31 (5). – P. 936–944.

167. Mantovani, A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis / A. Mantovani, C.D. Byrne, E. Bonora, G. Targher. // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41 (2). – P. 372–382.

168. Targher, G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients / G. Targher, L. Bertolini, F. Poli, et al. // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54 (12). – P. 3541–3546.

169. Chen, Z. Emerging Molecular Targets for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Z. Chen, Y. Yu, J. Cai, H Li. // *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. – 2019. – Vol. 30 (12). – P. 903–914.

170. Hodson, L. The regulation of hepatic fatty acid synthesis and partitioning: the effect of nutritional state / L. Hodson, P.J. Gunn // *Nature Reviews. Endocrinology*. – 2019. – Vol. 15 (12). – P. 689–700.

171. Драпкина, О.М. Атерогенная дислипидемия и печень / О.М. Драпкина. // *Гастроэнтерология. Приложение К Журналу Consilium Medicum*. – 2013. – № 1. – С. 52–55.

172. DeFilippis, A.P. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / A.P. DeFilippis, M.J. Blaha, S.S. Martin, et al. // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 227 (2). – P. 429–436.

173. Katsiki, N. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update / N. Katsiki, D.P. Mikhailidis, C.S. Mantzoros. // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2016. – Vol. 65(8). – P.1109–1123.

174. Deprince, A. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease / A. Deprince, J.T. Haas, B. Staels. // *Molecular Metabolism*. – 2020. – Vol. 42. – P. 101092.

175. Souza, M.R. de A. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease / M.R. de A. Souza, M. de F.F. de M. Diniz, J.E.M. de Medeiros-Filho, M.S.T. de Araújo. // *Arquivos De Gastroenterologia*. – 2012. – Vol. 49 (1). – P. 89–96.

176. Younossi, Z.M. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial / Z.M. Younossi, V. Ratziu, R. Loomba, et al. // REGENERATE Study Investigators // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394 (10215). – P. 2184–2196.
177. Povsic, M. A structured literature review of interventions used in the management of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) / M. Povsic, L. Oliver, N.R. Jiandani, et al. // *Pharmacology Research & Perspectives*. – 2019. – Vol. 7 (3). – P. e00485.
178. Sheka, A.C. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review / A.C. Sheka, O. Adeyi, J. Thompson, et al. // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323 (12). – P. 1175–1183.
179. Harrison, S.A. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort / S.A. Harrison, S. Gawrieh, K. Roberts, et al. // *Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 75 (2). – P. 284–291.
180. Смирнов, А.В. Национальные Рекомендации. Хроническая Болезнь Почек: Основные Принципы Скрининга, Диагностики, Профилактики И Подходы К Лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, и др. // *Нефрология*. – 2012. – №. 16 (1). – С. 89–115.
181. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury / A. Khwaja. // *Nephron. Clinical Practice*. – 2012. – Vol. 120 (4). – P. c179-184.
182. Шальнова, С.А. Гиперурикемия и ее Корреляты В Российской Популяции (результаты Эпидемиологического Исследования Эссе-Рф) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Г.В. Артамонова, Г.В. Толпаров. // *Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии*. – 2014. – №. 10 (2) – С. 153–159.
183. Мареев, Ю.В. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ / Ю.В. Мареев, О.Н. Джигоева, О.Т. Зоря, и др. // *Кардиология*. – 2021. – №. 61 (11). – С. 4–23.
184. Platz, E. Expert consensus document: Reporting checklist for quantification of pulmonary congestion by lung ultrasound in heart failure / E. Platz, P.S. Jhund, N. Girerd, et al. // Study Group on Acute Heart Failure of the Acute Cardiovascular Care Association and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21 (7). – P. 844–851.
185. Hassan, M. Validation of equations for pleural effusion volume estimation by ultrasonography / M. Hassan, R. Rizk, H. Essam, A. Abouelnour. // *Journal of Ultrasound*. – 2017. – Vol. 20 (4). – P. 267–271.

186. Petroff, D. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis / D. Petroff, V. Blank, P.N. Newsome, et al. // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – Vol. 6 (3). – P. 185–198.
187. Siddiqui, M.S. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease / M.S. Siddiqui, R. Vuppalanchi, M.L. Van Natta, et al. /NASH Clinical Research Network // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. – 2019. – Vol. 17 (1). – P. 156- 163.e2.
188. Kwak, M.-S. The association of non-alcoholic fatty liver disease with lung function: A survey design analysis using propensity score / M.-S. Kwak, E. Kim, E.J. Jang, C.-H Lee. // *Respirology*. – 2018. – Vol. 23 (1). – P. 82–88.
189. Lee, Y.-H. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients / Y.-H. Lee, K.J. Kim, M.E. Yoo, et al. // *Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 68 (4). – P. 764–772.
190. Karabay, C.Y. Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study / C.Y. Karabay, G. Kocabay, A. Kalayci, et al. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2014. – Vol. 26 (3). – P. 325–331.
191. Bhatia, R.S. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study / R.S. Bhatia, J.V. Tu, D.S. Lee, et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355 (3). – P. 260–269.
192. Itier, R. Non-alcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction: from pathophysiology to practical issues / R. Itier, M. Guillaume, J.-E. Ricci, et al. // *ESC heart failure*. – 2021. – Vol. 8(2). – P.789–798.
193. Yang, Z. Effects of treatment of non-alcoholic fatty liver disease on heart failure with preserved ejection fraction / Z. Yang, R. Tian, X.-J. Zhang, et al. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1120085.
194. Wang, A. Heart failure with preserved ejection fraction and non-alcoholic fatty liver disease: new insights from bioinformatics / A. Wang, Z. Li, Z. Sun, et al. // *ESC heart failure*. – 2023. – Vol. 10 (1). – P. 416–431.
195. Targher, G. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease / G. Targher. // *Journal of Hepatology*. – 2006. – Vol. 45 (6). – P. 879–881; author reply 881-882.
196. Tana, C. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications / C. Tana, S. Ballestri, F. Ricci, et al. //

International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2019. – Vol. 16 (17). – P. 3104.

197. Sanchez, O.A. Computerized tomography measured liver fat is associated with low levels of N-terminal pro-brain natriuretic protein (NT-proBNP). Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / O.A. Sanchez, M. Lazo-Elizondo, I. Zeb, et al. // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2016. – Vol. 65 (5). – P. 728–735.

198. Qiao, Z.-P. Lower levels of plasma NT-proBNP are associated with higher prevalence of NASH in patients with biopsy-proven NAFLD / Z.-P. Qiao, K.I. Zheng, P.-W. Zhu, et al. // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. – 2020. – Vol. 30 (10). – P. 1820–1825.

199. Metwaly, A. Brain Natriuretic Peptide in Liver Cirrhosis and Fatty Liver: Correlation with Cardiac Performance / A. Metwaly, A.A. Khalik, F.M. Nasr. // *Electronic Physician*. – 2016. – Vol. 8 (2). – P. 1984–1993.

200. Johansen, M.L. Low N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes / M.L. Johansen, M. Schou, J. Rasmussen, et al. // *Diabetes & Metabolism*. – 2019. – Vol. 45 (5). – P. 429–435.

201. Westerbacka, J. Women and men have similar amounts of liver and intra-abdominal fat, despite more subcutaneous fat in women: implications for sex differences in markers of cardiovascular risk / J. Westerbacka, A. Cornér, M. Tiikkainen, et al. // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47 (8). – P. 1360–1369.

202. Thamer, C. Intrahepatic lipids are predicted by visceral adipose tissue mass in healthy subjects / C. Thamer, J. Machann, M. Haap, et al. // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27 (11). – P. 2726–2729.

203. Pietiläinen, K.H. Acquired obesity is associated with increased liver fat, intra-abdominal fat, and insulin resistance in young adult monozygotic twins / K.H. Pietiläinen, A. Rissanen, J. Kaprio, et al. // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol. 288 (4). – P. E768-774.

204. Cheng, S. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals / S. Cheng, C.S. Fox, M.G. Larson, et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 108 (7). – P. 979–984.

205. Sugisawa, T. Visceral fat is negatively associated with B-type natriuretic peptide levels in patients with advanced type 2 diabetes / T. Sugisawa, I. Kishimoto, Y. Kokubo, et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2010. – Vol. 89 (2). – P. 174–180.

206. Neeland, I.J. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile / I.J. Neeland, B.R. Winders, C.R. Ayers, et al. //

- Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62 (8). – P. 752–760.
207. Hirooka, M. Nonalcoholic fatty liver disease: portal hypertension due to outflow block in patients without cirrhosis / M. Hirooka, Y. Koizumi, T. Miyake, et al. // Radiology. – 2015. – Vol. 274 (2). – P. 597–604.
208. Moro, C. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis / C. Moro, M. Lafontan. // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. – 2013. – Vol. 304 (3). – P. 358-368.
209. Mangiafico, S. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics / S. Mangiafico, L.C. Costello-Boerrigter, I.A. Andersen, et al. // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34 (12). – P. 886– 893.
210. Nakatsuji, H. Reciprocal regulation of natriuretic peptide receptors by insulin in adipose cells / H. Nakatsuji, N. Maeda, T. Hibuse, et al. // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2010. – Vol. 392 (1). – P. 100–105.
211. Gentili, A. Modulation of natriuretic peptide receptors in human adipose tissue: molecular mechanisms behind the ‘natriuretic handicap’ in morbidly obese patients / A. Gentili, M.R. Frangione, E. Albin, et al. // Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. – 2017. – Vol. 186. – P. 52–61.
212. Horwich, T.B. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure / T.B. Horwich, M.A. Hamilton, G.C. Fonarow. // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 47 (1). – P. 85–90.
213. Ma, X. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis / X. Ma, S. Liu, J. Zhang, et al. // BMC gastroenterology. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 10.
214. Fracanzani, A.L. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes / A.L. Fracanzani, L. Valenti, E. Bugianesi, et al. // Hepatology. – 2008. – Vol. 48 (3). – P. 792–798.
215. Fujiwara, R. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: Potential benefits of hyperbilirubinemia / R. Fujiwara, M. Haag, E. Schaeffeler, et al. // Hepatology. – 2018. – Vol. 67 (4). – P. 1609–1619.
216. Stocker, R. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance / R. Stocker, Y. Yamamoto, A.F. McDonagh, et al. // Science. – 1987. – Vol. 235 (4792). – P. 1043–1046.

217. Baranano, D.E. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant / D.E. Baranano, M. Rao, C.D. Ferris, S.H. Snyder // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2002. – Vol. 99 (25). – P. 16093–16098.
218. Ziberna, L. Bilirubin is an Endogenous Antioxidant in Human Vascular Endothelial Cells / L. Ziberna, M. Martelanc, M. Franko, S. Passamonti. // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 29240.
219. Nano, J. Association of circulating total bilirubin with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational evidence / J. Nano, T. Muka, M. Cepeda, et al. // *Diabetes & Metabolism*. – 2016. – Vol. 42 (6). – P. 389–397.
220. Bellarosa, C. Association of Serum Bilirubin Level with Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study of 1672 Obese Children / C. Bellarosa, G. Bedogni, A. Bianco, et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10 (13). – P. 2812.
221. Ma, X. Relationship of circulating total bilirubin, UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and the development of non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study / X Ma., X. Zheng, S. Liu, et al. // *BMC gastroenterology*. – 2022. – Vol. 22 (1). – P.6.
222. Kumar, R. Unconjugated hyperbilirubinemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a favorable endogenous response / R. Kumar, A. Rastogi, J.S. Maras, S.K. Sarin. // *Clinical Biochemistry*. – 2012. – Vol. 45 (3). – P. 272–274.
223. Liang, C. Association of Serum Bilirubin with Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Liang, Z. Yu, L. Bai, et al. // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 869579.
224. Luo, L. Genetically Regulated Bilirubin and Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Mendelian Randomization Study / L. Luo, P. An, X. Jia, et al // *Frontiers in Genetics*. – 2018. – Vol. 9. – P. 662.
225. Kunutsor, S.K. Circulating total bilirubin and risk of non-alcoholic fatty liver disease in the PREVEND study: observational findings and a Mendelian randomization study / S.K. Kunutsor, M. Frysz, N. Verweij, et al. // *European Journal of Epidemiology*. – 2020. – Vol. 35 (2). – P. 123–137.
226. Mayer, M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease / M. Mayer. // *Clinical Chemistry*. – 2000. – Vol. 46 (11). – P. 1723–1727.

227. Zuo, L. Dose-Response Association Between Bilirubin and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / L. Zuo, J. Huang, H. Zhang, et al. // *Angiology*. – 2022. – Vol. 73 (10). – P. 911–919.
228. Baral, N. Utility of gamma-glutamyl transpeptidase and mean corpuscular volume in alcoholic liver disease / N. Baral, S. Pokhrel, M. Lamsal, et al. // *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. – 2005. – Vol. 36 (4). – P. 1007–1010.
229. Feng, G. A simpler diagnostic formula for screening nonalcoholic fatty liver disease / G. Feng, N. He, Y.-F. Zhou, et al. // *Clinical Biochemistry*. – 2019. – Vol. 64. – P. 18–23.
230. Chen, L.-W. Gamma-glutamyl transpeptidase elevation is associated with metabolic syndrome, hepatic steatosis, and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A community-based cross-sectional study / L.-W. Chen, M.-S. Huang, Y.-C. Shyu, R.-N. Chien. // *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 37 (9). – P. 819–827.
231. Koenig, G. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk / G. Koenig, S. Seneff. // *Disease Markers*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 818570.
232. Banderas, D.Z. γ -Glutamyl transferase: a marker of nonalcoholic fatty liver disease in patients with the metabolic syndrome / D.Z. Banderas, J. Escobedo, E. Gonzalez, et al. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2012. – Vol. 24 (7). – P. 805–810.
233. Pitisuttithum, P. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease: The Gut and Obesity Asia initiative / P. Pitisuttithum, W.-K. Chan, G.B.-B. Goh, et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26 (19). – P. 2416–2426.
234. Lee, D.S. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study / D.S. Lee, J.C. Evans, S.J. Robins, et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2007. – Vol. 27 (1). – P. 127–133.
235. Zhao, W. The Dose-Response Relationship between Gamma-Glutamyl Transferase and Risk of Diabetes Mellitus Using Publicly Available Data: A Longitudinal Study in Japan / W. Zhao, J. Tong, J. Liu, et al. // *International Journal of Endocrinology*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 5356498.
236. Dhingra, R. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community / R. Dhingra, P. Gona, T.J. Wang, et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2010. – Vol. 30 (9). – P. 1855–1860.

237. Wannamethee, S.G. Γ -glutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men / S.G. Wannamethee, P.H. Whincup, A.G. Shaper, et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – Vol. 32 (3). – P. 830–835.
238. Deursen, V.M. van Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients / V.M. van Deursen, K. Damman, H.L. Hillege, et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2010. – Vol. 16 (1). – P. 84–90.
239. Ukita, R. Pulmonary artery banding in sheep: a novel large animal model for congestive hepatopathy / R. Ukita, W.K. Wu, J. Liang, et al. // *Journal of Applied Physiology*. – 2023. – Vol. 134 (4). – P. 840–845.
240. Paolicchi, A. Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity / A. Paolicchi, M. Emdin, E. Ghiozeni, et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109 (11). – P. 1440.
241. Emdin, M. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque / M. Emdin, A. Pompella, A. Paolicchi. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (14). – P. 2078–2080.
242. Lim, J.-S. Is serum gamma-glutamyltransferase inversely associated with serum antioxidants as a marker of oxidative stress? / J.-S. Lim, J.-H. Yang, B.-Y. Chun. // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2004. – Vol. 37 (7). – P. 1018–1023.
243. Lee, D.-H. Is serum gamma-glutamyltransferase a biomarker of xenobiotics, which are conjugated by glutathione? / D.-H. Lee, M.D. Gross, M.W. Steffes, D.R. Jacobs. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28 (4). – P. e26-28; author reply e29.
244. Puoti, C. Steatosis and portal hypertension / C. Puoti, L. Bellis. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2005. – Vol. 9 (5). – P. 285–290.
245. Moga, L. Patients with NAFLD do not have severe portal hypertension in the absence of cirrhosis / L. Moga, A. Laroyenne, H. Larrue, et al. // *Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 74 (5). – P. 1269–1270.
246. Palazzuoli, A. Ultrasound indices of congestion in patients with acute heart failure according to body mass index / A. Palazzuoli, G. Ruocco, B. Franci, et al. // *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*. – 2020. – Vol. 109 (11). – P. 1423–1433.
247. Brainin, P. Body mass index and B-lines on lung ultrasonography in chronic and acute heart failure / P. Brainin, B. Claggett, E.F Lewis. // *ESC heart failure*. – 2020. – Vol. 7 (3). – P. 1201–1209.

248. Кобалава, Ж.Д. Прогностическое значение диаметра нижней полой вены, ультразвукового исследования легких и NT-proBNP у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и ожирением / Ж.Д. Кобалава, Ф.Р. Кабельо, А.Ф. Сафарова, и др. // Бюллетень Сибирской Медицины. – 2023. – №. 22 (1). – С. 33–40.
249. Donataccio, M.P. Obesity paradox and heart failure / M.P. Donataccio, A. Vanzo, O. Bosello // *Eating and weight disorders: EWD*. – 2021. – Vol. 26 (6) – P. 1697–1707.
250. Zhang, J. Body mass index and all-cause mortality in heart failure patients with normal and reduced ventricular ejection fraction: a dose-response meta-analysis / J. Zhang, A. Begley, R. Jackson, et al. // *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*. – 2019. – Vol. 108 (2). – P. 119–132.
251. Frea, S. Diuretic treatment in high-risk acute decompensation of advanced chronic heart failure-bolus intermittent vs. continuous infusion of furosemide: a randomized controlled trial / S. Frea, S. Pidello, A. Volpe, et al. // *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*. – 2020. – Vol. 109 (4). – P. 417–425.
252. Marcks, N. Re-appraisal of the obesity paradox in heart failure: a meta-analysis of individual data / N. Marcks, A. Aimo, J.L. Januzzi, et al. // *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*. – 2021. – Vol. 110 (8). – P. 1280–1291.
253. Byrne, C.D. NAFLD: A multisystem disease / C.D. Byrne, G. Targher. // *J Hepatol*. – 2015. – Vol. 62 (1S). – P. S47–S64.
254. Лазебник, Л. Б. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени / Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, С. Н. Джадхав, и др. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2019. – № 165 (5). – С. 29–41.
255. Xia, Y. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults / Y. Xia, C. Xia, L. Wu, et al. // *J Clin Med*. – 2023. – Vol. 12 (3). – P. 1128.
256. Gong, P. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke / P. Gong, Y. Liu, Y. Gong, et al. // *J Neuroinflammation*. – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 51.
257. Khoury, T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with inflammatory activity and fibrosis grade in nonalcoholic fatty liver disease / T.

Khoury, A. Mari, W. Nseir, et al. // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 31 (9). – P. 1110–1115.

258. Lauszus, J. S. Activation and functional priming of blood neutrophils in non-alcoholic fatty liver disease increases in non-alcoholic steatohepatitis / J. Lauszus, P. L. Eriksen, M. M. Hansen, et al. // *Clinical and Experimental Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 14. – P. 441–449.

259. Lesmana, C. R. A. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in non-alcoholic fatty liver disease evaluated using transient elastography (TE) with controlled attenuated parameter (CAP) / C. R. A. Lesmana, Y. Kencana, I. Rinaldi, et al. // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. – 2022. – Vol. 15. P. 15–22.

260. Mohamed, N. R. Neutrophil to lymphocyte ratio as a new marker for predicting steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / N. R. Mohamed, M. E. S. Assem, A. E. F. Atef et al. // *International Journal of Advanced Research*. – 2015. – Vol. 3 (10). – P. 688–697.

261. Jayachandra, J. A study on association between neutrophil to lymphocyte ratio and steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / J. Jayachandra, K. N. Sree Raksha, R. R. Desai, et al. // *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. – 2021. – Vol. 10 (25). – P. 1876–1882.

262. Musso, G. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / G. Musso, R. Gambino, JH. Tabibian et al. // *PLoS Med*. – 2014. – Vol.11 (7). – P. e1001680.

263. Byrne, CD. Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease / C.D. Byrne, G. Targher // *J Hepatol*. – 2020. – 72 (4). – P. 785-801.

264. Моисеев, В. С. Национальные рекомендации: сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции / В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов и др. // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – № 8 (112). – С. 7–37.

265. Стаценко, М. Е. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на функциональное состояние почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, С. В. Фабрицкая, и др. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – № 194 (10). – P. 35–42.

266. Драпкина, О.М. Поражение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стеатозом печени / О.М. Драпкина, Е.В. Зятенкова. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2016. – № 15 (1). – С. 26–30.

267. Csige, I. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System / I. Csige, D. Ujvárosy, Z. Szabó, et al. // *Journal of Diabetes Research*. – 2018. – Vol. 2018 – P. 3407306.
268. Neeland, I.J. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I.J. Neeland, R. Ross, J.-P. Després, et al., International Atherosclerosis Society, International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. – 2019. – Vol. 7 (9). – P. 715–725.
269. Zafrir, B. Body surface area as a prognostic marker in chronic heart failure patients: results from the Heart Failure Registry of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / B. Zafrir, N. Salman, M.G. Crespo-Leiro, et al. Investigators on behalf of the H.F.L.-T.R. // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18 (7). – P. 859–868.
270. Li, S. Association of body mass index and prognosis in patients with HFpEF: A dose-response meta-analysis / S. Li, Y. Zheng, Y. Huang, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2022. – Vol. 361. – P. 40–46.
271. Kalantar-Zadeh, K. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure / K. Kalantar-Zadeh, G. Block, T. Horwich, et al // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43 (8) – P. 1439–1444.
272. Parto, P. Body habitus in heart failure: understanding the mechanisms and clinical significance of the obesity paradox / P. Parto, C.J. Lavie, R. Arena, et al.// *Future Cardiology*. – 2016. – Vol. 12 (6). – P. 639–653.
273. Mohamed-Ali, V. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo / V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, K. Bulmer, et al. // *The American journal of physiology*. – 1999. – Vol. 277 (6).
274. Шпагина, О.В. ‘Парадокс ожирения’ – еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний / О.В. Шпагина, И.З. Бондаренко // *Ожирение И Метаболизм*. – 2013. – №. 10 (4). – С. 3–9.
275. Миклишанская, С.В. ‘Парадокс ожирения’ и степень его доказанности / С.В. Миклишанская, Н.А. Мазур, Л.В. Соломасова, и др. // *Терапевтический Архив*. – 2020. – №. 92 (4). – С. 84–90.
276. Habbu A. The obesity paradox: fact or fiction? / A. Habbu, N.M. Lakkis, H. Dokainish // *The American Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 98 (7). – P. 944–948.

277. Banack, H.R. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease / H.R. Banack, J.S. Kaufman // Preventive Medicine. – 2014. – Vol. 62. – P. 96–102.