

Мисан И. А.¹, Аришева О. С.^{1,2}, Гармаш И. В.^{1,2}, Кабельо Ф. Р.¹, Кобалава Ж. Д.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова ДЗМ», Москва, Россия

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель	Изучить частоту встречаемости и влияние неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на клинические исходы пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ДХСН).
Материал и методы	Включено 338 пациентов с ДХСН, NYHA II–IV функциональный класс (S1, 2% мужчин, средний возраст 72,8±11,7 лет), артериальная гипертензия (АГ) у 90%, инфаркт миокарда у 37%, фибрилляция предсердий у 64%, хроническая болезнь почек (ХБП) у 42%, сахарный диабет 2 типа (СД2) у 35%, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40% у 27%). НАЖБП диагностировали на основании клинических рекомендаций Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2021). Стадию стеатоза печени определяли с помощью метода транзитной эластометрии, с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука (CAP – controlled attenuation parameter, S, дБ/м) при помощи аппарата FibroScan. Пороговые значения CAP <294 дБ/м соответствовали степени стеатоза – S0, 295–309 дБ/м – S1, 310–330 дБ/м – S2, ≥ 331 дБ/м – S3.
Результаты	НАЖБП диагностирована у 28,9% пациентов. Больные были разделены на 2 группы: в группу 1 вошли лица с ДХСН и НАЖБП (n=98 (28,9%), 50,0% мужчин), в группу 2 – с ДХСН без НАЖБП (n=240 (71,0%), 51,6% мужчин). Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами НАЖБП у обследуемых пациентов являлись: уровень систолического артериального давления ≥130 мм рт. ст. (отношение шансов (ОШ) 3,700; p <0,001), наличие в анамнезе СД2 (ОШ 2,807; p <0,005), окружность талии >111 см (ОШ 2,530; p <0,012). Пациенты с уровнем CAP ≥331 дБ/м (S3) характеризовались более неблагоприятным прогнозом в течение 2-летнего периода наблюдения в отношении комбинированного показателя неблагоприятного исхода (общая смертность + повторная госпитализация) (Кривые Каплана–Мейера – Log-Rank p=0,035).
Выводы	НАЖБП выявлена почти у трети пациентов, госпитализированных с ДХСН. АГ, СД2 и абдоминальное ожирение ассоциировались с высоким риском развития НАЖБП. Однако лишь выраженный стеатоз (S3) являлся независимым предиктором неблагоприятных клинических исходов в течение 2-летнего периода после поправки на известные факторы риска.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; неалкогольная жировая болезнь печени; транзитная эластометрия; FibroScan; контролируемый параметр затухания ультразвука; стеатоз; прогноз
Для цитирования	Misan I.A., Arisheva O.S., Garmash I.V., Cabello F.R., Kobalava Z.D. Prevalence and Prognostic Value of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients Hospitalized With Decompensated Chronic Heart Failure. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(12):72–76. [Russian: Мисан И.А., Аришева О.С., Гармаш И.В., Кабельо Ф.Р., Кобалава Ж.Д. Распространенность и прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):72–76].
Для цитирования	Мисан Ирина Александровна. E-mail: irina.misan20@gmail.com

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и заболевания печени являются одними из наиболее частых причин заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. За последние несколько десятилетий неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала ведущей в этиологии хронических заболеваний печени, ее общая распространенность увеличилась в 5 раз и колеблется от 24

до 30% в зависимости от исследуемой популяции и метода, используемого для установления диагноза [3]. Анализ частоты встречаемости НАЖБП в Российской Федерации, по данным проведенных исследований, показал рост заболеваемости с 27,0% в 2007 г. до 37,3% в 2014 г. [4].

Доказана независимая связь НАЖБП с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений (включая сердечную недостаточность – СН), с развитием

Центральная иллюстрация. Распространенность и прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности



ФК СН (NYHA) – классификация хронической сердечной недостаточности по функциональному классу, в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, СН – сердечная недостаточность, ДХСН – декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, САД – систолическое артериальное давление, СД2 – сахарный диабет 2 типа, АГ – артериальная гипертензия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек.

более неблагоприятного прогноза [5]. Предполагается, что ХСН и НАЖБП имеют общие факторы риска и патофизиологические процессы развития и прогрессирования (например, фиброз органов, системное воспаление низкой активности) и могут иметь некоторые потенциальные корреляции [6]. Известно, что наличие НАЖБП у больных ХСН существенно ухудшает прогноз и течение СН [7]. Однако проведенные ранее исследования, посвященные комплексной оценке НАЖБП и ее влияния на течение и прогноз при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ДХСН), весьма немногочисленны и представлены данными зарубежной литературы [8–10].

Цель исследования

Целью данного исследования было изучение распространенности, клинических ассоциаций и прогностического значения НАЖБП у пациентов с ДХСН.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование было включено 338 пациентов (51,2% мужчин, средний возраст 72,7±11,7 лет), госпитализированных с ДХСН, NYHA II–IV функциональный класс.

Декомпенсация СН диагностирована в соответствии с действующими рекомендациями [11]. НАЖБП диа-

гностировали на основании клинических рекомендаций Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2021) [4].

Критериями исключения из исследования были: другие хронические заболевания печени (аутоиммунные заболевания печени, вирусные гепатиты и др.), терминальная почечная недостаточность, острый коронарный синдром или инсульт давностью менее месяца, значительное употребление алкоголя в анамнезе (>210 мл этанола в неделю для мужчин, >140 мл в неделю для женщин) и/или алкогольный эксцесс перед госпитализацией, использование препаратов, которые могут способствовать развитию стеатоза (тамоксифен, кортикостероиды, химиотерапия), онкология, правосторонний гидроторакс, напряженный асцит, выраженный когнитивный дефицит, иммобилизация.

У всех пациентов при поступлении производилась оценка общего состояния, симптомов сердечной недостаточности, физическое обследование, степень стеатоза печени (СП) определяли методами транзистентной эластометрии, с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука (CAP – Controlled attenuation parameter, S, дБ/м) при помощи аппарата FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция) по стандартной методике. Пороговые значения CAP <294 дБ/м соответствовали степени

СП 0 – S0, 295–309 дБ/м – S1, 310–330 дБ/м – S2, более 331 дБ/м – S3 [12].

Оценку долгосрочных клинических исходов проводили методом структурированного телефонного опроса через 3, 6, 12, 24 месяца. В качестве конечной точки оценивали суммарный показатель общей смертности и повторных госпитализаций.

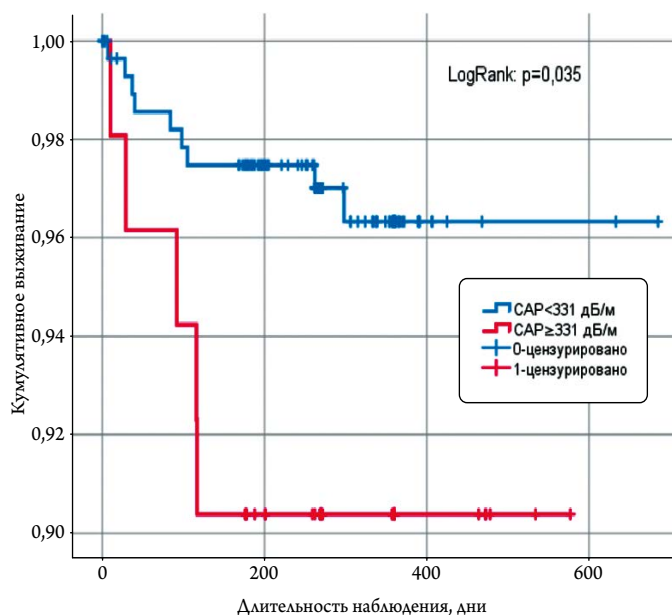
Статистическую обработку данных проводили с использованием Statistica (версия 8.0; Statsoft) и SPSS (версия 22.0). Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана–Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия. Для оценки прогностической значимости разных методов (в качестве непрерывной и дискретной величины) в отношении риска наступления переменных интереса использовали одно- и многофакторные модели регрессионного анализа Кокса. Выбор включенных в модели переменных осуществляли с учетом их клинической значимости.

Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике. Пациентов включали в исследование после подписания ими информированных согласий.

Результаты

Большинство обследованных имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ) – 90,2%, фибрилляцию предсердий (ФП) – 64,4%, абдоминальное ожирение – 90,5%, хроническую болезнь почек (ХБП) – 42,3%, ожирение – 42,6%, сахарный диабет 2 типа (СД2) – 35,2%, фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) $\leq 40\%$ – 28%, НАЖБП – 28,9%. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Рисунок 1. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность + повторная госпитализация) в зависимости от значения САР



В зависимости от наличия/отсутствия НАЖБП больные были разделены на 2 группы. В группу 1 включено 98 пациентов с ДХСН и НАЖБП, в группу 2 – 240 больных с ДХСН без НАЖБП.

Средний возраст пациентов с НАЖБП был статистически значимо ниже, чем в группе без НАЖБП ($69,9 \pm 11,3$ против $73,9 \pm 11,3$ лет, $p=0,004$), в группе 1 чаще диагностировалось ожирение (60,2% против 35,4%, $p<0,001$), СД2 (48,9% против 29,6%, $p<0,001$), АГ (94,8% против 88,3%, $p=0,050$) и ХБП (51,0% против 38,7%, $p=0,018$), были статистически значимо выше показатели систолического артериального давления (САД) (134 (117; 150) против 123 (108; 140) мм рт. ст., $p=0,001$) и диастолического давления (ДАД) (75 (66; 83) против 71 (63; 80), мм рт. ст., $p=0,054$), регистрировались более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) ($36,4$ (33; 41) против 30 (26; 33) $\text{кг}/\text{м}^2$, $p<0,001$) и окружности талии (ОТ) ($118,1 \pm 11,9$ против $104,9 \pm 14,3$ см, $p<0,001$), чем у пациентов 2 группы соответственно (табл. 1).

Многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что предикторами НАЖБП у обследуемых пациентов являлись: уровень САД ≥ 130 мм рт. ст. (ОШ 3,700; $p<0,001$), наличие в анамнезе СД2 (ОШ 2,807; $p<0,005$), ОТ > 111 см (ОШ 2,530; $p<0,012$).

При помощи анализа кривых выживаемости Каплана–Мейера нами было выявлено, что пациенты с уровнем САР ≥ 331 дБ/м (S3) характеризовались более неблагоприятным прогнозом в течение 2-летнего периода наблюдения в отношении комбинированного показателя неблагоприятного исхода (общая смертность + повторная госпитализация) (Log-Rank $p=0,035$) (рис. 1).

Проведенный многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что выраженный стеатоз печени (САР ≥ 331 дБ/м – S3) был независимо связан с повышенным риском развития комбинированного неблагоприятного исхода [отношение рисков (ОР) 4,04, 95% ДИ: 1,14–14,32, $p=0,031$], после поправки на возраст, пол, ИМТ, наличие АГ и СД2 в анамнезе, уровень глюкозы натощак.

Обсуждение

Данная работа является одним из первых проспективных исследований, проведенных в Российской Федерации с целью оценки распространенности и прогностического значения НАЖБП у пациентов с ДХСН. По полученным нами данным, НАЖБП была выявлена почти у трети пациентов, госпитализированных с ДХСН. Пациенты с НАЖБП и ДХСН были моложе, однако относились к одной возрастной группе и имели более высокое бремя кардиометаболических сопутствующих заболеваний, включая ожирение, СД2, ГБ, а также чаще страдали ХБП и ХОБЛ или БА по сравнению с группой с ДХСН

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов (n=338)

Параметр	Общая группа	Группа 1 (пациенты с ХСН и НАЖБП)	Группа 2 (пациенты с ХСН без НАЖБП)	P
Пол (м/ж), n (%)	173 (51,2) / 165 (48,8)	49 (50) / 49 (50)	124 (51,6) / 116 (48,3)	0,111
Возраст, годы	72,8±11,7	69,9±11,3	73,9±11,6	0,046
Длительность СН, годы	2 (1; 5)	2 (1; 5)	1 (0,5; 5)	0,941
ФК СН, NYHA, n (%) II/ III/ IV	95 (28,1) / 174 (51,4) / 69 (20,4)	33 (33,7) / 47 (47,9) / 18 (18,4)	62 (25,8) / 127 (52,9) / 51 (21,2)	0,187
ФВЛЖ <40, n (%)	92 (27,2)	25 (25,5)	67 (27,9)	0,098
АГ, n (%)	305 (90,2)	93 (94,8)	212 (88,3)	0,050
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	169 (50,0)	44 (44,9)	125 (52,0)	0,850
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	126 (37,3)	36 (36,7)	90 (37,5)	0,787
ФП, n (%)	218 (64,4)	60 (60,1)	158 (65,8)	0,207
Периферический атеросклероз, n (%)	37 (10,9)	15 (15,3)	22 (9,2)	0,749
СД2, n (%)	119 (35,2)	48 (48,9)	71 (29,6)	<0,001
Хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма, n (%)	51 (15,1)	18 (18,4)	33 (13,8)	0,046
Хроническая болезнь почек, n (%)	143 (42,3)	50 (51,0)	93 (38,7)	0,018
Хроническая анемия, n (%)	69 (20,4)	18 (18,4)	51 (21,3)	0,540
Курение, n (%)	61 (18)	22 (22,4)	39 (16,3)	0,818
ИМТ	31,2 (27,3; 35,1)	36,4 (32,9; 40,6)	30,1 (26,3; 33,4)	<0,001
Ожирение, n (%)	144 (42,6)	59 (60,2)	85 (35,4)	<0,001
Окружность талии, см	105 (96; 116)	118 (110; 125)	103 (96; 114)	<0,001
Окружность талии >80/94 см, n (%)	306 (90,5)	97 (98,9)	209 (87,1)	<0,001
САД, мм рт. ст.	126 (111; 144)	136 (121; 153)	123 (108; 140)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	71 (64; 81)	75 (67; 83)	70 (63; 79)	0,013

Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом Me (Q25; Q75), среднего±стандартное отклонение – M±SD, числа пациентов – n (%). СН – сердечная недостаточность; NYHA (II–IV) – классификация ХСН по функциональному классу (ФК), в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

без НАЖБП. Полученные нами данные согласуются с литературой [10, 11]. Наличие в анамнезе ГБ, СД2 и абдоминального ожирения у обследуемых нами пациентов ассоциировались с более высоким риском развития НАЖБП. Это свидетельствует о том, что предикторами НАЖБП у пациентов с ДХСН являлись те же факторы, что и в общей популяции.

В настоящее время НАЖБП рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы, накоплены данные в пользу взаимосвязи НАЖБП с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [5].

При анализе наших данных было выявлено, что у пациентов с выраженным стеатозом печени (S3), определяемым с помощью ТЭ, в 4 раза чаще развивались неблагоприятные комбинированные исходы (общая смертность от всех причин + повторная госпитализация), в течение 2-летнего периода наблюдения, даже после поправки на возможные факторы риска.

Полученные нами результаты не противоречат данным двух проспективных исследований, проведенных в Италии. Первое включало 264 пациента с СН (средний

возраст 83±9 лет, 51,1% мужчин, длительность наблюдения составила 58 месяцев – 4,8 года), второе – 212 пациентов с СН (средний возраст 82±9 лет, со сроком наблюдения 1 год). Было выявлено, что наличие НАЖБП было связано с повышенным риском смертности от всех причин (скорректированное ОР 1,82, 95% ДИ: 1,22–2,81, p<0,005), а также с 5-кратным увеличением риска повторной госпитализации по любой причине в течение 1 года (скорректированное ОР 5,05, 95% доверительный интервал 2,78–9,10, p<0,0001), даже после поправки на установленные факторы риска и потенциальные искажающие факторы [13, 14].

Ограничения исследования связаны с относительно коротким сроком наблюдения (12 месяцев) лишь в одном клиническом центре.

Выводы

Таким образом, результаты нашей работы свидетельствуют о высокой распространенности НАЖБП, выявленной с помощью ТЭ, среди пациентов с ДХСН. Выявлено, что выраженный стеатоз (S3) у пациентов, госпитализированных с ДХСН, являлся независимым

предиктором неблагоприятного комбинированного клинического исхода (общая смертность + повторная госпитализация). Эти данные подтверждают необходимость систематического скрининга НАЖБП для оценки тяжести стеатоза печени у пациентов с ДХСН, а также проведение дальнейших клинических исследований в таких группах пациентов в сочетании с изучением ос-

новных патогенных путей для определения потенциальных терапевтических целей и улучшения долгосрочных исходов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.11.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):151–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016.25:2
3. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA, Vesa CM, Toma MM, Bustea C et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics*. 2021;11(4):689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689
4. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Drapkina O.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for the therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1):4–52. [Russian: Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1):4–52]. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-185-1-4-52
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
6. Correale M, Tricarico L, Leopizzi A, Mallardi A, Mazzeo P, Tucci S et al. Liver disease and heart failure. *Panminerva Medica*. 2020;62(1):26–37. DOI: 10.23736/S0031-0808.19.03768-6
7. Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V. et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Therapeutic Archive*. 2022;94(2):216–53. [Russian: Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022;94(2):216–53]. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363
8. Zhang Z, Wang P, Guo F, Liu X, Luo T, Guan Y et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(9):3959–69. DOI: 10.1177/0300060518782780
9. Minhas AMK, Jain V, Maqsood MH, Pandey A, Khan SS, Fudim M et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Heart Failure, and Long-Term Mortality: Insights From the National Health and Nutrition Examination Survey. *Current Problems in Cardiology*. 2022;47(12):101333. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101333
10. Minhas AMK, Bhopalwala HM, Dewaswala N, Salah HM, Khan MS, Shahid I et al. Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With in-Hospital Outcomes in Primary Heart Failure Hospitalizations With Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Current Problems in Cardiology*. 2023;48(8):101199. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101199
11. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). *Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
12. Petroff D, Blank V, Newsome PN, Shalimar, Voican CS, Thiele M et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021;6(3):185–98. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30357-5
13. Valbusa F, Bonapace S, Agnoletti D, Scala L, Grillo C, Arduini P et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of 1-year all-cause and cardiac hospital readmissions in elderly patients admitted for acute heart failure. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0173398. DOI: 10.1371/journal.pone.0173398
14. Valbusa F, Agnoletti D, Scala L, Grillo C, Arduini P, Bonapace S et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of all-cause mortality in elderly patients admitted for acute heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2018;265:162–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.129