

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АСАТУЛЛИНА

Земфира Рифкатовна

**АССОЦИАЦИЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА И
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ СО СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ СЕРДЦА**

3.1.18. – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Синеглазова Альбина Владимировна

Казань – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРАХ РИСКА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени. Современное состояние проблемы.....	12
1.2 Кардиометаболические факторы риска, неалкогольная жировая болезнь печени и натрийуретический пептид.....	18
1.3 Структурно-функциональные параметры сердца у лиц с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени.....	22
1.4 Индексы стеатоза печени и сердечно-сосудистые заболевания.....	25
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	28
2.1 Дизайн и характеристика исследования.....	28
2.2 Анкетирование и физикальный осмотр.....	30
2.3 Лабораторные методы обследования	31
2.4 Расчетные индексы стеатоза и фиброза печени.....	33
2.5 Инструментальные методы обследования	34
2.6 Статистические методы исследования.....	37
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	40
3.1 Особенности кардиометаболического профиля и натрийуретического пептида с учетом неалкогольной жировой болезни печени и ожирения.....	40
3.2 Особенности неалкогольной жировой болезни печени у лиц молодого возраста. Расчетные индексы стеатоза и фиброза печени	59
3.3 Структурно-функциональные параметры сердца у лиц молодого возраста с учетом наличия НАЖБП и ожирения	71
3.4 Взаимосвязь эхокардиографических параметров с лабораторно- инструментальными показателями и индексами стеатоза и фиброза печени, показателями липидного и углеводного обменов	78

ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Серьезной проблемой здравоохранения является рост распространенности избыточной массы тела (избМТ), ожирения и сахарного диабета 2 типа с тенденцией к их омоложению когорты [9, 19, 40]. Одновременно с этим увеличивается доля пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [25, 214, 217], которая на настоящий момент стала основной причиной хронических заболеваний печени как во всем мире, так и в России, поражая около трети взрослого населения [25, 51, 52, 68, 214, 217]. Распространенность НАЖБП растет среди подростков и молодых людей [34, 142], а начало заболевания в молодом возрасте может иметь более высокие риски метаболических осложнений [98].

На сегодняшний день мнения авторов относительно НАЖБП расходятся: так, одни считают ее независимым кардиометаболическим фактором риска (КМФР) [8, 102, 171, 177, 209], другие же рассматривают ее в рамках метаболического синдрома [124, 162, 176]. Понимание спектра НАЖБП, как континуума от ожирения к метаболическому синдрому и сахарному диабету, может способствовать раннему выявлению и своевременной коррекции происходящих при ней нарушений [72, 135]. В европейских клинических рекомендациях, разработанных совместно ассоциациями по изучению печени, диабета, ожирения, было предложено выделение в рамках стеатотической болезни печени метаболически ассоциированной жировой болезни печени (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD, МАЖБП) у лиц с кардиометаболическими факторами риска при исключении других причин стеатоза [120].

В связи с ростом распространенности ожирения и метаболических нарушений ожидается увеличение числа больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и актуальным является вопрос ее ранней диагностики, в том числе выявление пациентов с предстадией ХСН (преХСН) [13, 63, 64, 70].

Одним из маркеров, позволяющим диагностировать преХСН служит натрийуретический пептид (НУП) [64, 100]. Тем не менее у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью его использование может быть затруднено в связи с описанным феноменом «дефицита натрийуретического пептида» [122, 144, 182, 201, 229]. Нерешенным остается вопрос изменений натрийуретического пептида у лиц молодого возраста при НАЖБП на фоне кардиометаболических факторов риска.

Отсутствует также единая точка зрения о возможном влиянии НАЖБП на возникновение и прогрессирование имеющихся изменений структурно-функциональных параметров сердца. Остается неясным, имеет ли НАЖБП независимое влияние на параметры сердца или оно опосредовано часто сопутствующими НАЖБП экзогенно-конституциональным и абдоминальным ожирением, а также другими кардиометаболическими факторами риска [43, 154, 178, 211]. Имеется ограниченное количество исследований, направленных на изучение связи НАЖБП со структурно-функциональными параметрами сердца среди лиц молодого возраста без сопутствующих кардиометаболических заболеваний, представляющих потенциал для ранних профилактических вмешательств [118].

Таким образом, изучение особенностей кардиометаболических факторов риска, натрийуретического пептида и структурно-функциональных параметров сердца при различной степени повышения индекса массы тела (ИМТ) и НАЖБП в когорте молодых людей представляет несомненный интерес.

Степень разработанности темы

В настоящее время увеличивается число лиц, страдающих метаболическим синдромом и ожирением с одновременным омоложением данной когорты [9, 19, 40]. Параллельно с этим происходит рост числа пациентов, страдающих НАЖБП [25, 214, 217]. Существует представление о НАЖБП, как континууме от ожирения к метаболическому синдрому и сахарному диабету [72, 135]. В то же время недостаточно данных о дополнительной роли НАЖБП в дисметаболических нарушениях, происходящих при ожирении и изменениях натрийуретического

пептида. Что особенно актуально в связи с активным изучением связи НАЖБП с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [15, 75, 154, 173, 211]. Однако, имеется ограниченное количество исследований у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистой патологии, посвященных ассоциациям НАЖБП и факторов кардиометаболического риска и связи НАЖБП с эхокардиографическими параметрами [43, 118]. Существуют отдельные работы, показавшие структурно-функциональное ремоделирование сердца у лиц с НАЖБП [53, 88, 178]. Тем не менее, дискуссионным остается вопрос о роли НАЖБП в связи с ожирением в изменениях структуры и гемодинамики миокарда среди пациентов молодого возраста. Получение новых данных с целью улучшения понимания данной проблемы может составить основу для персонификации подхода в кардиометаболической профилактике. В связи с чем было запланировано диссертационное исследование.

Цель исследования

Изучить факторы кардиометаболического риска и структурно-функциональные параметры сердца у лиц молодого возраста с избыточной массой тела, ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени для совершенствования мероприятий кардиометаболической профилактики.

Задачи исследования

1. Выявить особенности кардиометаболического профиля и различия в уровне натрийуретического пептида у лиц с избыточной массой тела, ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени.
2. Изучить у лиц молодого возраста с кардиометаболическими факторами риска и неалкогольной жировой болезнью печени результаты расчетных индексов стеатоза печени с учетом ультразвукового исследования и оценки контролируемого параметра затухания ультразвука.
3. Выявить различия структурно-функциональных параметров сердца у лиц молодого возраста с избыточной массой тела, ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени.

4. Изучить взаимосвязь индексов стеатоза печени, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени и структурно-функциональных параметров сердца у лиц молодого возраста с факторами кардиометаболического риска.

Научная новизна

Впервые в когорте лиц молодого возраста установлено возрастание уровня висцерального жира, частоты гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, повышения С-реактивного белка (СРБ), артериальной гипертензии (АГ) от избыточной массы тела к ожирению и его сочетанию с неалкогольной жировой болезнью печени.

Впервые в когорте лиц молодого возраста с факторами кардиометаболического риска изучена чувствительность и специфичность индексов стеатоза печени для оценки риска неалкогольной жировой болезни печени, определенной по данным ультразвукового исследования и контролируемого параметра затухания ультразвука. Показано, что наиболее высокой чувствительностью обладал индекс Hepatic Steatosis index (HSI).

Впервые установлено, что повышение натрийуретического пептида у лиц молодого возраста ассоциируется с наличием НАЖБП, $HSI \geq 36$ и женским полом, а снижение – с наличием экзогенно-конституционального ожирения.

Впервые показано, что НАЖБП в сочетании с ожирением у лиц молодого возраста без кардиометаболических заболеваний увеличивает вероятность повышения пред- и постнагрузки на сердце в связи с более высокими значениями массы миокарда левого желудочка, конечно-систолического и конечно-диастолического объемов.

Впервые у лиц молодого возраста без кардиометаболических заболеваний выявлена независимая связь повышения индексов стеатоза печени (Triglyceride and Glucose index (TyG) и HSI)) с возрастанием вероятности ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и увеличением пред- и постнагрузки на сердце.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в новых данных, демонстрирующих нарастание от избыточной массы тела к ожирению и НАЖБП

дисметаболических процессов, проявляющихся в повышении уровня висцерального жира, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, повышении С-реактивного белка, артериальной гипертензии. А также в новом понимании роли индексов стеатоза печени (HSI и TyG) как ранних маркеров НАЖБП и их ассоциаций с изменениями структурно-функциональных параметров сердца.

Практическая значимость работы заключается в доказанной связи НАЖБП на фоне ожирения с увеличением объема левого предсердия, конечно-диастолического размера и конечно-систолического объема левого желудочка, массы миокарда левого желудочка; а повышение индексов стеатоза печени (HSI и TyG) – с ремоделированием ЛЖ и повышением пред- и постнагрузки на сердце. Полученные данные обосновывают рекомендации о необходимости проведения эхокардиографии с анализом как структурных, так и функциональных параметров сердца с целью формирования индивидуальных программ кардиометаболической профилактики лицам с ожирением и НАЖБП.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена на клинической базе кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России в ООО «Консультативно-диагностический центр» Авиастроительного района г. Казани с 2021 по 2023 год. С учетом критериев включения и невключения в исследование было отобрано 142 человека мужского (51,2%) и женского пола (48,8%) в возрасте $Me = 35$ [31-38] лет. Изучены факторы кардиометаболического риска и структурно-функциональные параметры сердца в группах: метаболически здоровых, лиц с избыточной массой тела, ожирением и НАЖБП на фоне ожирения, а также проведен анализ влияния НАЖБП на особенности их изменений. В ходе исследования были использованы следующие методы: анкетирование (опросник Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-C) для выявления риска пагубного потребления алкоголя), клинический (физикальный осмотр, измерение антропометрических показателей, заполнение карты обследования), лабораторный (общеклинический, биохимический), инструментальный (биоимпедансометрия, ультразвуковое исследование печени,

эластометрия печени с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука, эхокардиография).

Исследование в рамках диссертационной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России (протокол №6 от 22 июня 2021 года).

Положения, выносимые на защиту

1. В молодом возрасте у лиц с избыточной массой тела, ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени нарастает частота повышения уровня висцерального жира, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, повышения СРБ, артериальной гипертензии. НАЖБП на фоне ожирения, $HSI \geq 36$ и женский пол увеличивают вероятность повышения натрийуретического пептида, в то время как наличие экзогенно-конституционального ожирения – снижает.

2. У лиц молодого возраста с факторами кардиометаболического риска индекс стеатоза печени HSI обладает наибольшей чувствительностью при сопоставлении с данными ультразвукового исследования и контролируемого параметра затухания ультразвука.

3. Возрастание индекса массы тела и наличие НАЖБП при ожирении связано с более высокими значениями массы миокарда левого желудочка, объема левого предсердия, конечно-диастолического размера и конечно-систолического объема левого желудочка. Сочетание НАЖБП, экзогенно-конституционального и абдоминального ожирения у лиц молодого возраста увеличивает шанс повышения пред- и постнагрузки на сердце.

4. У лиц молодого возраста увеличение массы миокарда левого желудочка связано с повышением индекса HSI; а конечно-диастолического и систолического объемов левого желудочка – с повышением индекса TuG. Повышение индекса $TuG \geq 4,49$ увеличивает шанс ремоделирования левого желудочка в 2,13 раза.

Степень достоверности

Достоверность диссертационной работы основана на достаточном объеме данных, полученных при обследовании 142 пациентов, применении актуальных

методов диагностики, соответствующих действующим клиническим рекомендациям, современных и корректных методах статистической обработки полученной информации с использованием программы IBM Statistics (версия 26).

Публикации и апробация результатов

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований, из них 3 – в журналах, входящих в международные базы цитирования (Scopus, Web of Science). Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных № 2023622351, № 2023622388.

Результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийской ежегодной научно-практической конференции врачей медико-санитарных частей МВД РФ с участием врачей Республики Татарстан «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общемедицинской практике» (г. Казань, 2021 г., 2023 г.), на Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (г. Казань, 2023 г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Москва, 2023 г.), а также на Всероссийской научно-практической конференции «Кардиометаболические заболевания: от факторов риска к коморбидности» (г. Казань, 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России в рамках обучения студентов, ординаторов и слушателей циклов дополнительного профессионального образования. Практические рекомендации диссертационной работы используются в клинко-диагностической работе ООО «КДЦ Авиастроительного района» города Казани и при проведении школ здоровья для пациентов.

Личный вклад автора

Автор участвовал в планировании и формировании концепции исследования, проводил поиск и анализ литературных данных по изучаемой теме. Автор лично осматривал пациентов, интерпретировал результаты опросников, лабораторных и инструментальных методов обследования, создавал базу данных с последующей статистической обработкой полученной информации, представлением результатов работы в научных докладах и публикациях, написанием рукописи диссертационной работы с наглядным оформлением результатов в виде таблиц и рисунков.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 странице и содержит главы: введение, обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы. Список литературы состоит из 232 источников (67 отечественных и 165 зарубежных). Диссертационная работа иллюстрирована 23 таблицами и 8 рисунками.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРАХ РИСКА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени. Современное состояние проблемы

Распространенность НАЖБП увеличивается параллельно с ростом распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа [16, 31, 217]. Частота НАЖБП в популяции с избыточной массой тела составляет 69,9%, среди лиц с ожирением – 75,3% [133]. В целом, по мере роста уровня ожирения растет и распространенность метаболического синдрома. В десяти крупных европейских когортах (163 517 человек) стандартизированный по возрасту процент пациентов с метаболическим синдромом варьировал от 24 до 65% у женщин и от 43% до 78% у мужчин [218]. По данным NHANES III в когорте, включавшей 11 674 человек, показано, что частота НАЖБП в 11,5 раз возрастает при наличии метаболического синдрома и увеличивается с нарастанием количества его критериев [210]. Неалкогольная жировая болезнь печени на сегодняшний день стала наиболее частой причиной хронических заболеваний печени как в России, так и во всем мире [25, 51, 68, 214, 217]. Распространенность НАЖБП в общей популяции в мире составляет от 7% до 33% [214]. В России распространенность НАЖБП у пациентов амбулаторного звена согласно исследованию DIREG 1, проведенного в 2007 году, составляла 27%, тогда как по результатам исследования DIREG 2, которое было проведено в 2015 году, распространенность НАЖБП составляла уже 37,3% [18, 52], тем самым показывая увеличение на 10% за 7 лет. Обобщенная распространенность НАЖБП в России по результатам метаанализа 2023 года составила 27,6% (в исследованиях до 2015 года обобщенная частота НАЖБП составляла 22,4%, тогда как в работах после 2015 года – 31,9%) [25]. При этом НАЖБП приводит к значительному глобальному медицинскому и экономическому бремени [109]. Распространенность и количество случаев НАЖБП продолжают расти среди

подростков и молодых людей независимо от пола и региона, что может привести к предсказуемому увеличению бремени хронических заболеваний печени в ближайшем будущем [34, 142]. Начало заболевания в молодом возрасте может иметь более высокие риски метаболических осложнений [98].

НАЖБП представляет собой широкий спектр поражений печени от стеатоза до фиброза и цирроза печени, развития гепатоцеллюлярной карциномы [155, 204].

Согласуются с концепцией «множественного удара» в патофизиологии НАЖБП представления о ней как метаболическом континууме, ассоциированном с ожирением и инсулинорезистентностью [135]. Отмечая не только факт аккумуляции жировой ткани в печени, но и происходящие изменения всех видов обмена при этом заболевании, в 2023 году в консенсусном заявлении Delphi (мультиобщественное объединение с участием различных организаций по изучению печени по всему миру) и в последующем в европейских клинических рекомендациях [120], разработанных совместно ассоциациями по изучению печени, диабета, ожирения, было предложено выделение в рамках стеатотической болезни печени метаболически ассоциированной жировой болезни печени у лиц с факторами кардиометаболического риска при исключении других причин стеатоза [72]. Здесь стоит отдельно отметить, что в настоящее время прения в отношении терминологии продолжают, однако в России на сегодняшний день рекомендуется использовать термин НАЖБП [11, 33].

Стоит учесть, что если не проводится целенаправленная диагностика, то НАЖБП долгое время протекает бессимптомно до развития потенциально необратимой печеночной недостаточности [80, 207]. Диагностика НАЖБП в рутинной практике заключается в проведении трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) печени [33, 44], которое не всегда проводится в амбулаторной практике бессимптомным пациентам и является оператор-зависимым методом исследования [129]. Кроме того, имеются и объективные ограничения диагностики стеатоза печени с применением ультразвукового исследования: низкая чувствительность выявления легкой степени стеатоза и диагностика стеатоза у лиц с морбидным ожирением [130, 179, 188].

Использование современной высокопольной магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости или протонной магнитнорезонансной спектроскопии ограничено малой доступностью и дороговизной. Компьютерная томография имеет малую специфичность в отношении жировой инфильтрации печени, поэтому не рекомендуется для диагностики НАЖБП [18]. Оценка контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) при проведении эластометрии может быть дополнительно использована как метод, позволяющий выявить и количественно оценить стеатоз печени [7, 14, 33, 77, 129]. Однако и на этот количественный метод диагностики могут оказывать влияние факторы, такие как индекс массы тела пациента, узкие межреберные промежутки [115]. Биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП и единственным достоверным методом выявления стеатогепатита, позволяя оценить визуально и количественно выраженность стеатоза, воспаление и фиброза [18, 82], однако ограничена в использовании в связи со стоимостью, инвазивностью, необходимостью наличия обученного персонала и оборудования [19].

Таким образом, остается актуальной проблема поиска точных и доступных в амбулаторной практике неинвазивных диагностических методик [12, 38, 106, 107, 153, 179, 189, 223]. Для выявления лиц с высоким риском развития НАЖБП на первичном этапе могут использоваться расчетные индексы стеатоза печени, которые являются интегральными показателями и включают в себя данные метаболического профиля [4, 37, 222].

Предложено немало различных индексов стеатоза печени. В клинических рекомендациях указан индекс стеатоза (St-index, St-индекс) как скрининговый метод оценки риска стеатоза печени [33, 73], однако в нем одной из важных переменных является возраст, что не позволяет провести независимую оценку риска у лиц молодого возраста.

Индекс стеатоза печени HSI был предложен как простой инструмент скрининга НАЖБП [139]. В ходе разработки индекса оценивали различные показатели: индекс массы тела, окружность талии (ОТ), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), гликемию сыворотки крови,

гликированного гемоглобина (HbA1c), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы, мочевой кислоты (МК) и С-реактивного белка, однако по результатам множественного логистического регрессионного анализа в расчет индекса вошли только отношение аланинаминотрансферазы к аспартатаминотрансферазе, пол и наличие сахарного диабета, как имеющие наибольшую прогностическую значимость. В данном исследовании наличие НАЖБП определялось по данным УЗИ в когорте пациентов, средний возраст которых составил $52,2 \pm 10,7$ лет. Включая доступные для врача амбулаторного звена параметры, данный индекс при этом имеет высокие уровни чувствительности и специфичности: 93,1% и 92,4%, соответственно. По данным последних исследований среди пациентов со средним возрастом $52,5 \pm 14,5$ лет, без исключения кардиометаболических заболеваний, индекс HSI может иметь даже лучшие показатели чувствительности и специфичности в отношении диагностики стеатоза печени при сравнении с УЗИ, которое сохраняет свою чувствительность, но специфичность остается относительно низкой [14]. Однако, отсутствуют данные о диагностической значимости индекса HSI в когорте лиц молодого возраста.

Предложенный также как метод прогнозирования НАЖБП индекс Non-Alcoholic Fatty Liver Disease–Liver Fat Score, NAFLD-LFS [192] при разработке сопоставлялся с содержанием жира в печени, измеряемого с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии. По результатам множественного логистического и линейного регрессионного анализа наличие метаболического синдрома и диабета 2 типа, сывороточный инсулин натощак, АСТ и соотношение АСТ/АЛТ были независимыми предикторами НАЖБП. Чувствительность метода составила 86%, специфичность – 71%. Добавление генетической информации к оценке улучшило точность прогноза всего на $< 1\%$. Этот индекс рассчитывался в популяции лиц 18-75 лет с хроническим повышением трансаминаз в крови без заболеваний печени специфической этиологии, однако включая лиц с сахарным диабетом 2 типа.

Индекс триглицеридов и глюкозы TyG , являющийся методом скрининга резистентности к инсулину, изучался на когорте лиц 18-65 лет с впервые диагностированными нарушениями уровня глюкозы натощак, нарушением толерантности к глюкозе или их комбинацией [206]. Как маркер выявления НАЖБП предложен по результатам исследования пациентов в возрасте $49,5 \pm 14,9$ лет в сопоставлении с ультразвуковым исследованием печени [219]. Однако исследование проводилось без исключения пациентов с сахарным диабетом. В настоящее время продолжается активное изучение индекса TyG как потенциального метода ранней диагностики НАЖБП. Так, в исследовании 2022 года при рассмотрении взрослых пациентов, прошедших эластографию печени, средний возраст которых составлял 53,0 года, была показана надежность TyG как предиктора НАЖБП, однако в данном исследовании были включены пациенты с сахарным диабетом [191]. В другом исследовании 6870 женщин и 7411 мужчин, (средний возраст = 43,27 и 44,78 лет, соответственно) индекс TyG и связанные с ним параметры показали лучшую прогностическую эффективность при установлении НАЖБП по данным УЗИ при сравнении с другими 15 индексами ожирения и липидного обмена для прогнозирования НАЖБП, в том числе с индексом HSI и индексом висцерального ожирения (ИВО) [222]. Отдельно отмечается ассоциация более высокого начального уровня TyG и его траектория изменения с риском развития НАЖБП [99]. Тем не менее отсутствуют данные о прогностической значимости индекса TyG в когорте лиц молодого возраста.

В исследовании, направленном на изучение диагностической ценности и ограничений нескольких индексов стеатоза печени с использованием биопсии печени в качестве эталонного стандарта у большой группы пациентов ($n = 324$) с подозрением на НАЖБП, были изучены пять индексов стеатоза: индекс жировой печени (fatty liver index, FLI), NAFLD-LFS, HSI, ИВО и индекс TyG [187]. Средний возраст обследованных составил $52,6 \pm 11,43$ года, включались в том числе и пациенты с сахарным диабетом. За исключением ИВО, индексы стеатоза показали линейную тенденцию в зависимости от степени стеатоза. Однако их корреляция с гистологической степенью стеатоза была слабо-умеренной. Все индексы стеатоза

имели адекватную диагностическую точность наличия стеатоза. Важно отметить, что диагностическая точность TyG для стеатоза $\geq 5\%$ была наиболее высокой (0,90; 95% ДИ: 0,84–0,94), при сравнении с HSI (0,81; 95% ДИ: 0,71–0,88) и с FLI (0,83; 95% ДИ: 0,72–0,91). Точность всех этих индексов при выявлении самых высоких степеней стеатоза ($> 33\%$) снизилась до удовлетворительной-очень плохой. Так, NAFLD-LFS дал наилучшие значения площади под кривой (AUC ROC) – 0,72; 95% ДИ: 0,66–0,77. Диагностическая эффективность индексов стеатоза для наличия стеатоза, диагностированного с помощью УЗИ, в рамках данного исследования была довольно низкой: наибольшие AUC ROC составили 0,71 (95% ДИ: 0,63–0,79) для NAFLD-LFS; 0,65 (95% ДИ: 0,58–0,73) для HSI; 0,63 (95% ДИ: 0,54–0,71) для TyG . AUC ROC для ИВО и для FLI были наиболее низкими: 0,60 (95% ДИ: 0,51–0,70) и 0,56 (95% ДИ: 0,48–0,64), соответственно. В то же время индекс FLI, валидированный при использовании УЗИ печени на выборке 496 пациентов, показывал чувствительность 87%, специфичность – 86%, в то время как индекс стеатоза печени HSI изучался на 10724 пациентах и показывал более высокую чувствительность (93,1%) и специфичность (92,4%) [139, 213].

На сегодняшний день актуальна диагностика НАЖБП на самых ранних стадиях, поскольку идет «омоложение» НАЖБП в связи с высокой распространенностью факторов кардиометаболического риска у лиц молодого возраста. Однако, принимая во внимание возраст обследованных в представленных исследованиях, а также не исключение лиц с кардиометаболическими заболеваниями, в первую очередь с сахарным диабетом, становится понятным, что недостаточно данных по оценке перечисленных индексов стеатоза печени и их сопоставлению с результатами УЗИ у лиц молодого возраста без кардиометаболических заболеваний на начальной стадии НАЖБП.

Понимая, что фиброз печени является независимым предиктором смертности пациентов с НАЖБП [205], для выявления групп риска прогрессирующего течения НАЖБП могут использоваться расчетные индексы фиброза. Например, непатентованный индекс Fibrosis-4 Index (FIB-4) — это простой неинвазивный метод, который может играть роль «красного флага» для раннего выявления

пациентов с высоким риском прогрессирующего фиброза печени и их направления на специализированную помощь [87]. Изначально он использовался среди пациентов с хроническим гепатитом С, позже этот индекс начали применять и для пациентов с НАЖБП [79]. Однако, использование его как скринингового метода может быть ограничено высоким риском гипердиагностики и немалого процента ложноотрицательных результатов, в том числе из-за включения возраста как одного из определяющих параметров [156].

1.2 Кардиометаболические факторы риска, неалкогольная жировая болезнь печени и натрийуретический пептид

В клинических рекомендациях делается акцент на печеночных осложнениях и в связи с этим выделяется групп риска прогрессирующей НАЖБП с развитием фиброза [18, 33, 36], однако у лиц с низким риском фиброза могут быть одновременно высокие риски развития кардиометаболических заболеваний [203], которые являются основной причиной летальных исходов пациентов с НАЖБП. Вместе с этим наличие у пациента с НАЖБП трех и более кардиометаболических факторов риска повышают и риск прогрессирования фиброза печени [72, 120, 203].

Ожирение само по себе является гетерогенным [131, 183], а универсальный показатель экзогенно-конституционального ожирения – индекс массы тела может как недооценивать заболевание в случае метаболически нездорового человека с нормальными его значениями, так и переоценивать в ситуации метаболически здорового человека с его повышенными значениями [208]. Традиционно НАЖБП связывают с наличием у пациентов метаболических нарушений, прежде всего избыточной массы тела или ожирения [41]. Вместе с этим все больше появляется данных не только о возможности самого наличия НАЖБП у пациентов без ожирения, но и наблюдения о более тяжелом течении заболевания печени и худших клинических прогнозах у худых лиц с НАЖБП [134, 146, 181].

Увеличение висцерального жира при НАЖБП, в частности, связано с системным воспалением [147]. Висцеральная жировая ткань также играет важную роль при инсулинорезистентности, однако механизм того, как дисфункциональная

жировая ткань приводит к развитию инсулинорезистентности, остается не до конца изученным [111]. Обладая высокой метаболической активностью, жировая ткань секретирует адипокины, такие как лептин, резистин и адипонектин. Лептин оказывает значительное влияние на дефосфорилирование субстрата рецептора инсулина-1. Кроме того, лептин оказывает значительное влияние на фиброз печени посредством трансформирующего фактора роста бета-1. Было показано, что уровни адипонектина положительно коррелируют с чувствительностью к инсулину, но, с другой стороны, он оказывает негативное влияние на маркеры воспаления и фактор некроза опухоли-альфа, который индуцирует инсулинорезистентность, поэтому низкие уровни адипонектина потенциально могут быть значимым фактором инсулинорезистентности и приводить к НАЖБП [163]. Таким образом, взаимодействие инсулинорезистентности и жировой ткани – одно из наиболее важных звеньев патогенеза НАЖБП [185].

Повышение инсулинорезистентности и возникновение, ухудшение течения НАЖБП могут рассматриваться как взаимозависимые состояния. Так, инсулинорезистентность, с одной стороны, признана одним из основных патогенетических факторов развития НАЖБП [152, 175]. В рамках исследования, включавшем взрослых японцев всех возрастов, после поправки на другие факторы у пациентов с НАЖБП с большей вероятностью (отношение шансов (ОШ) = 1,49) развивались дисметаболические нарушения, в том числе и инсулинорезистентность, по сравнению с лицами без НАЖБП [126]. Это подтверждает мнение о НАЖБП, как о движущей силе развивающейся инсулинорезистентности и метаболической дисфункции. Вместе с этим в исследовании пациентов с избыточной массой тела и ожирением, у которых ранее не было диагностировано нарушений углеводного обмена, не выявлено взаимосвязи между степенью инсулинорезистентности и степенью выраженности НАЖБП [5]. Тем не менее отсутствуют данные о независимой связи инсулинорезистентности и НАЖБП в когорте лиц молодого возраста.

Печень играет важную роль в гомеостазе липидного и углеводного обменов, находясь в «эпицентре» кардиометаболических заболеваний [58]. Изменения в

метаболизме липидов и липопротеинов в печени являются основными факторами, способствующими повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП [113]. Согласно литературным данным дислипидемия при НАЖБП встречается в 60-70 % случаев и характеризуется гипертриглицеридемией, повышением в плазме крови уровня свободных жирных кислот и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности [23, 26]. В то же время имеются ограниченные данные об особенностях нарушений липидного обмена при НАЖБП среди лиц молодого возраста без кардиометаболических заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности артериальная гипертензия, нарушение ритма сердца, дислипидемия представляют собой наиболее частые коморбидности, сопутствующие стеатозу печени [76]. При этом заболеваемость ССЗ значительно возрастает при наличии НАЖБП, вне зависимости от пола, возраста и статуса курения. Так, по данным крупного азиатского исследования шанс заболеваемости ССЗ у пациентов с НАЖБП увеличивался почти в 1,5 раза за 5-летний период наблюдения [95].

Данные последних исследований свидетельствуют о высокой распространенности артериальной гипертензии среди пациентов с НАЖБП (23,98%) [165]. В то же время по результатам систематического обзора и метаанализа продемонстрировано наличие двунаправленных связей между НАЖБП и артериальной гипертензией, независимо от традиционных факторов кардиометаболического риска [101]. Вместе с этим у пациентов с НАЖБП и артериальной гипертензией при сравнении с группой лиц с изолированной артериальной гипертензией наблюдаются большие риски сердечно-сосудистых осложнений [59]. Наряду с этим при анализе данных 1348 молодых взрослых и при использовании данных 3359 участников Национального обследования здоровья и питания (цикл 2017-2018 гг., NHANES), наличие гипертензии опосредовалось в значительной части ожирением [190].

В то время как одни авторы считают, что связь между НАЖБП, метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью установлена [31, 55],

другие высказывают мнение о том, что НАЖБП может присутствовать без признаков метаболического синдрома [102]. Недостаточно данных об отличиях кардиометаболического профиля при сочетании ожирения с НАЖБП от ожирения без изменений печени. Продолжаются также дискуссии о независимом влиянии НАЖБП на сосудистый риск и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [8, 124, 162, 171, 176, 177, 209]. Стоит отметить, что в приведенных выше исследованиях рассматривались в том числе и пациенты с сахарным диабетом, поэтому судить о самостоятельной роли НАЖБП затруднительно.

Таким образом, на сегодняшний день взаимосвязи НАЖБП и кардиометаболической дисрегуляции кажутся гораздо более сложными [31, 41, 125], чем предполагалось ранее, и требуют дальнейшего изучения. Вместе с этим продолжается активное исследование патогенеза НАЖБП и дискуссия о концепциях ведения пациентов, направленных на самые ранние патофизиологические изменения, а именно дисфункцию адипоцитов и резистентность к инсулину [112, 184].

В контексте более высоких сердечно-сосудистых рисков при НАЖБП вызывает интерес изменения содержания натрийуретических пептидов. Появляется все больше данных участия натрийуретических пептидов в патофизиологии метаболических заболеваний [144, 157, 216]. Показано, что уровни натрийуретических пептидов могут снижаться у пациентов с ожирением [182], но популяционные данные, сравнивающие характер этой взаимосвязи при полном спектре состояний, опосредованных инсулинорезистентностью, избыточном весе/ожирении, метаболическом синдроме, ограничены. Так, по данным Фремингемского исследования 3333 участников без сердечной недостаточности (средний возраст = 58 лет; 54% женщин) уровни натрийуретического пептида в плазме были обратно пропорциональны всем компонентам метаболического синдрома, за исключением повышенного артериального давления [96]. Наличие нескольких факторов метаболического риска связано с низким уровнем циркулирующего натрийуретического пептида, даже после поправки на индекс массы тела. В то же время как уровни натрийуретического пептида среди 60

молодых людей (13–17 лет) с ожирением были положительно связаны с характеристиками метаболического синдрома; артериальным давлением, ИМТ, индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR) [202].

Вместе с этим имеется весьма ограниченное количество работ по оценке влияния НАЖБП на уровень натрийуретических пептидов у лиц без сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы [3]. Так, в одном из исследований сниженные уровни натрийуретического пептида были независимо связаны с высоким содержанием жира в печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [158]. Исходя из этого авторами предполагается, что дефицит натрийуретических пептидов может играть роль в развитии НАЖБП при сахарном диабете. В другом исследовании пациентов среднего возраста даже после поправки на возраст, пол, ИМТ, инсулинорезистентность, уже существующий диабет, гипертонию и дислипидемию, было показано, что у пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП без известных сердечно-сосудистых заболеваний более низкие уровни натрийуретических пептидов в плазме тесно связаны с более высокой распространенностью НАЖБП [159].

Стоит отметить, что в большинстве исследований рассматривались, в том числе и пациенты с сахарным диабетом, поэтому судить о независимой от ожирения и сахарного диабета связи НАЖБП с факторами кардиометаболического риска и натрийуретическим пептидом трудно.

1.3 Структурно-функциональные параметры сердца у лиц с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени

Результаты нескольких недавних исследований продемонстрировали тесную связь между НАЖБП и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые являются основной причиной летальных исходов пациентов, страдающих НАЖБП [15, 85, 127, 169, 209], в том числе на ранних стадиях поражения печени [151]. Представляется интересным, что в общенациональном когортном исследовании взрослых шведов всех возрастов, включая пожилых, были представлены данные, что наличие НАЖБП было связано с повышением на 65% риска развития МАСЕ

(major adverse cardiovascular event) в среднем в течение 13 лет [173]. Важно отметить, что указанный риск был независим от распространенных кардиометаболических факторов риска. Кроме этого, риск каждого из компонентов MACE (включая риск развития впервые возникшей сердечной недостаточности) был выше во всех гистологических категориях НАЖБП. По данным ретроспективного анализа без малого 174 тысяч пациентов разного возраста НАЖБП в значительной степени связана с увеличением кумулятивной заболеваемости сердечной недостаточностью [168].

Имеются данные, что НАЖБП может оказывать влияние на анатомические структуры сердца [43, 53, 154]. Так, метаанализ 16 перекрестных исследований продемонстрировал, что НАЖБП, которая устанавливалась по данным визуализации печени, была связана с субклиническими изменениями структуры сердечной мышцы (увеличением массы миокарда левого желудочка), а также со снижением скорости ранней диастолической релаксации, повышением уровня давления наполнения левого желудочка и увеличением объема левого предсердия, однако пациенты с НАЖБП и без нее были не сопоставимы по ожирению и сахарному диабету [88].

По данным Фремингемского исследования увеличение содержания жира в печени было связано с множественными проявлениями субклинической сердечной дисфункции, однако при этом большинство взаимосвязей было опосредовано ожирением [211]. Вместе с этим в популяционном исследовании CARDIA (развитие риска ишемической болезни сердца у молодых взрослых) при повторении эхокардиографии через 30 лет, многофакторный анализ с поправкой на факторы риска сердечной недостаточности установил, что НАЖБП была связана с возникновением гипертрофии ЛЖ, аномальной геометрией ЛЖ, однако поправка на индекс массы тела привела к тому, что ассоциации стали незначимыми. Поэтому авторы делают вывод о том, что НАЖБП среди лиц среднего возраста связана с субклиническими изменениями с течением времени в структуре/функции левого желудочка, и ожирение во многом объясняет эту связь [154]. По данным метаанализа НАЖБП связана с нарушением систолической и диастолической

функции с изменениями структуры сердца, также авторы подчеркивают важность выявления НАЖБП у пациентов с метаболической дисфункцией, поскольку это может представлять собой дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска [178].

В то же время по данным некоторых исследований описывается независимое от ожирения влияние НАЖБП на эхокардиографические параметры. Так, на субклиническом уровне были выявлены нарушения проводимости и структурных параметров среди 72 пациенток $31,3 \pm 3,8$ лет с неалкогольной жировой болезнью печени без ожирения [118], однако в исследование включались только женщины и не анализировались изменения функциональных параметров сердца. По данным другого исследования стационарных гериатрических пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний НАЖБП без ожирения была связана с диастолической дисфункцией левого желудочка (ОШ = 6,562, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,014-21,373, $p = 0,002$) [110], однако в этом исследовании не исключались пациенты с сахарным диабетом, который также мог влиять на полученные результаты.

Отдельно рассматривается возможное влияние НАЖБП, начиная со стеатоза, на развитие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), однако механизмы их взаимоотношений остаются неопределенными и продолжают изучаться [89, 138, 172, 196, 199]. Отдельные авторы также обсуждают диагностические проблемы, связанные с одновременным наличием НАЖБП и СНсФВ, и предлагают признать СНсФВ, связанную с НАЖБП, как отдельный фенотип [196]. Сохранение повышенного риска после корректировки на клинические и демографические факторы позволяет предположить эпидемиологическую связь между НАЖБП и сердечной недостаточностью, выходящую за рамки общих факторов риска, что также требует дальнейшего изучения [174].

В последнее время активно обсуждается стадия, предшествующая сердечной недостаточности, предлагаются три категории в пределах этой стадии, охватывающие структурные аномалии, сердечный стресс и субклиническую

сердечную недостаточность [100]. Всесторонне понимая эти категории, можно получить ценные данные об аномалиях в структуре и функции сердца, а также о молекулярной экспрессии в миокарде, находящемся в состоянии стресса. Эти знания могут способствовать продвижению ранней диагностики и получения более глубокого понимания предшествующих сердечной недостаточности состояний, включая сердечный стресс и субклиническую сердечную недостаточность [70, 100]. По результатам опроса Российского кардиологического общества большинство респондентов сочли необходимым выделить в классификации предстadium хронической сердечной недостаточности аналогично предиабету или предгипертензии и выразили готовность к оценке риска развития и ранней диагностике доклинических стадий [13]. Лица с кардиометаболическими факторами риска относятся к группе риска развития преХСН [70, 100]. Однако, несмотря на их возможную ассоциацию с НАЖБП, сама НАЖБП не рассматривается в числе факторов, влияющих на риск развития преХСН.

Подводя итог, можно заключить, что остаются нерешенными вопросы об особенностях кардиометаболических факторов риска при НАЖБП и ее связи с изменениями структурно-функциональных параметров сердца у лиц молодого возраста без кардиометаболических заболеваний.

1.4 Индексы стеатоза печени и сердечно-сосудистые заболевания

На сегодняшний день в клинических рекомендациях в качестве предиктора высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП предложено определять индекс FLI [33], однако исследования по изучению ассоциаций с повышением риска проводились на когортах лиц более старшего возраста и не исключалось влияние инсулинорезистентности, сахарного диабета. Исследования, направленные на связи индекса FLI со структурно-функциональными параметрами сердца включали пациентов с кардиометаболическими заболеваниями, в том числе с сахарным диабетом, а также пожилых пациентов [57, 90]. В рамках общенационального популяционного исследования в Корее были получены данные о том, что более высокий показатель FLI был независимо связан с

повышенным риском сердечной недостаточности у здоровой корейской популяции [140], однако исследовались все возрастные группы, в том числе пациенты пожилого возраста и старше.

В большом популяционном исследовании NHANES продемонстрировали связь индекса стеатоза печени NAFLD-LFS с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, стенокардией, сердечно-сосудистой и общей смертностью [92]. По данным исследования, проведенного в Греции в течение 20 лет, индекс NAFLD-LFS был связан с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ = 1,35, 95% ДИ: 1,00-2,30) и смертности от всех причин (ОШ = 1,43, 95% ДИ: 1,08-2,01) [180], однако без оценки связи с эхокардиографическими параметрами.

В крупном исследовании 3605 участников с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна, средний возраст которых в группах составлял от $46,15 \pm 10,48$ до $53,35 \pm 11,58$ лет, была выявлена линейная связь индекса HSI с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [148].

В последнее время активно изучаются ассоциации индекса стеатоза печени TuG, как показателя инсулинорезистентности, с риском развития ишемической болезни сердца и тяжестью коронарного атеросклероза [228], а также риском развития хронической сердечной недостаточности [224, 225, 226, 227]. Индекс TuG рассматривается как предиктор смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе среди молодого населения, однако в эти исследования включались и лица с диабетом [93, 149, 150, 195, 221]. Вместе с этим имеется ограниченное количество данных об ассоциации между показателями индексов стеатоза печени и структурно-функциональными параметрами сердца у лиц молодого возраста без сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы [225]. Так, в исследовании 61 госпитализированного пациента ($54,6 \pm 11,6$ лет) без сахарного диабета индекс TuG был достоверно связан с неблагоприятными исходами у пациентов с острым инфарктом миокарда [81], тогда как в другом исследовании индекс TuG был связан с краткосрочным уровнем смертности у пациентов без диабета ($68,9 \pm 14,8$ лет), госпитализированных с острой сердечной

недостаточностью [220]. В ретроспективном исследовании 617 пациентов с ожирением была показана связь между повышенным индексом TuG и субклинической систолической дисфункцией левого желудочка, однако рассматривались пациенты разных возрастов [94].

Тем не менее, на сегодняшний день имеется ограниченное количество данных о связи индекса TuG со структурно-функциональными параметрами сердца у лиц молодого возраста без сердечной недостаточности, в то время как работы по изучению ассоциаций изменений индексов HSI и NAFLD-LFS с изменением структурных и гемодинамических параметров отсутствуют в доступной литературе.

Таким образом, остаются нерешенными вопросы о роли НАЖБП и дополнительном к ожирению вкладе в изменения кардиометаболических факторов риска и структурно-функциональных параметров сердца, а также возможностях применения индексов стеатоза печени в прогнозировании изменений структуры и гемодинамики сердца у лиц молодого возраста. В связи с чем запланирована данная работа.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и характеристика исследования

Диссертационное исследование было выполнено на базе кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (2013 г.) и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России (протокол №6 от 22 июня 2021 года). Обследование проводилось при условии получения добровольного информированного согласия.

Расчет объема выборки для исследования был произведен с использованием программы «Epi Info TM», позволяющей оценить выборочную совокупность с учетом числа прикрепленного населения к Консультативно-диагностическому центру Авиастроительного района города Казани и распространенности ожирения [47] и неалкогольной жировой болезни печени [210].

Проведено сплошное поперечное клиническое исследование 142 лиц мужского (51,2%) и женского пола (48,8%) в возрасте $Me = 35$ [31-38] лет.

При отборе обследуемых учитывались критерии включения и невключения в исследование.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте 25-44 лет;
- наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- психические расстройства, затрудняющие контакт;
- отказ от участия в исследовании;

- острые инфекционные заболевания на момент обследования и инфекционные заболевания специфической этиологии (вирусные гепатиты, ВИЧ, туберкулез);

- алкогольная болезнь печени;
- наличие кардиометаболических заболеваний (сахарного диабета; ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий; ХСН, в том числе с сохраненной фракцией выброса) [104];

- аутоиммунные воспалительные заболевания;
- наличие верифицированной онкопатологии на момент обследования;
- декомпенсированные заболевания жизненно важных органов;
- вторичные причины ожирения, включая заболевания эндокринной системы с нарушениями функции гипофиза, надпочечников, щитовидной железы;
- имплантированные медицинские устройства;
- наличие в теле силиконовых имплантов, металлических конструкций;
- беременность и лактация.

На основе понимания НАЖБП как метаболического континуума в контексте прогрессирования дисметаболических процессов при выполнении исследования сформированы 4 группы:

- в первую группу были определены метаболически здоровые [208] лица с нормальным ИМТ без абдоминального ожирения (АО) и без НАЖБП (n=36);
- вторую группу составили лица с ИМТ ≥ 25 кг/м², но < 30 кг/м² без НАЖБП (n=54);
- в третью группу вошли обследованные с ИМТ ≥ 30 кг/м² без НАЖБП (n=34);
- четвертую группу составили обследованные с НАЖБП (n=18).

Третья и четвертая группы были сопоставимы по средним значениям ИМТ (Me ИМТ_{3 группы} = 33,46 кг/м², Me ИМТ_{4 группы} = 35,84 кг/м²; p=0,165) и частоте АО (p = 0,944), различаясь лишь по наличию НАЖБП.

2.2 Анкетирование и объективный осмотр

Проводилось клиническое обследование с изучением анамнеза и физикальным осмотром. Для исследования была составлена карта обследования, в которой предусматривались ответы респондентов на вопросы:

- опросника the WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance для оценки факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний;
- для выявления вторичных причин заболеваний печени, включающие вопросы о длительном применении лекарственных средств, наличии вирусного гепатита;
- опросника AUDIT-C для выявления риска пагубного потребления алкоголя.

Рассчитывался ИМТ. Для расчета использовалась формула Кетле. ИМТ классифицировался в соответствии рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [232]. **Избыточная масса тела** устанавливалась при $30 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ} \leq 25 \text{ кг/м}^2$, **экзогенно-конституциональное ожирение** устанавливалось при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$.

Абдоминальное ожирение выявлялось при окружности талии ≥ 94 см и/или при отношении окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) $> 0,9$ у мужчин; у женщин – при ОТ ≥ 80 см и/или ОТ/ОБ $> 0,85$. Измерения окружности талии и бедер проводились в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [1].

Уровень артериального давления измерялся у всех обследованных на аппарате Omron M2 Basic (OMRON Healthcare Co. Ltd, Китай/Япония). **Артериальная гипертензия** устанавливалась при ее наличии в анамнезе, постоянном приеме антигипертензивных препаратов. В случае приема антигипертензивной терапии (АГТ), оценивался уровень контроля АГ [2]. Остальные случаи повышения систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. во время обследования классифицировались как факт повышения АД без наличия диагноза АГ. Данные обследованные были приглашены для последующего наблюдения с целью верификации диагноза.

2.3 Лабораторные методы обследования

Всем обследованным было проведено исследование развернутой липидограммы. Результаты измерений параметров липидного профиля были трактованы согласно клиническим рекомендациям [29].

Анализ **показателей липидного обмена** проводился с использованием автоматического биохимического анализатора AU 480 («Beckman Coulter», США). Уровень **общего холестерина** определялся ферментативным колориметрическим методом («Beckman Coulter», Ирландия), гиперхолестеринемия выявлялась при значениях ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л. **Холестерин липопротеинов высокой плотности** изучался гомогенным энзиматическим колориметрическим методом («Beckman Coulter», Япония), для мужчин показатели $\leq 1,0$ ммоль/л, а для женщин – $\leq 1,2$ ммоль/л считались сниженными. **Холестерин липопротеинов низкой плотности** измерялся с использованием прямого энзиматического метода («Beckman Coulter», Япония). Повышение ХС-ЛПНП оценивалось с учетом **сердечно-сосудистого риска**, который рассчитывался с использованием шкалы The systematic coronary risk evaluation (SCORE2) для лиц 40 лет и старше, шкалы относительного сердечно-сосудистого риска для лиц 39 лет и моложе, а также стратификации риска при артериальной гипертензии в соответствии с клиническими рекомендациями [2, 29].

Показатели **триглицеридов** исследованы с применением энзиматического колориметрического метода с глицерол-фосфат-оксидазой и 4-аминофеназоном («Beckman Coulter», Ирландия), гипертриглицеридемия устанавливалась при уровне $\geq 1,7$ ммоль/л. Рассчитывались значения **холестерина липопротеинов невысокой плотности** (ХС-нелВП) по формуле (1), а также **индекса атерогенности** (ИА) по формуле (2). Уровень ХС-нелВП $> 3,4$ ммоль/л и значения ИА $> 3,0$ Ед трактовались как повышенные.

$$\text{ХС-нелВП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП} \quad (1)$$

Индекс атерогенности, отражающий соотношение атерогенных фракций с антиатерогенными фракциями липопротеинов, был рассчитан по формуле А.Н. Климова (2) [17]:

$$\text{ИА (Ед)} = (\text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП}) / \text{ХС-ЛПВП} \quad (2)$$

Уровень **глюкозы крови натощак** определялся ферментативным гексокиназным методом («Beckman Coulter», Ирландия), **гликированный гемоглобин** определялся с помощью метода турбидиметрического иммуноингибирования (Randox, Великобритания) на автоматическом биохимическом анализаторе AU 480 («Beckman Coulter», США). **Нарушенная гликемия натощак** (НГН) диагностировалась при повышении глюкозы плазмы $\geq 6,1$ ммоль/л [1]. При повышении гликированного гемоглобина выше нормальных значений исследовалась **нарушенная толерантность к глюкозе** (НТГ). **Предиабет** устанавливался по уровню глюкозы крови натощак 6,1-6,9 ммоль/л и/или гликированного гемоглобина 6,0-6,5% [1]. Уровень **инсулина крови** определялся с помощью иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (Siemens, Германия) с использованием тест-комплекта (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd, Великобритания). Рассчитывался **индекс НОМА-IR** по формуле (3) [160]:

$$\text{НОМА} - \text{IR} = \frac{\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}}{22,5} \quad (3)$$

Повышенными значениями индекса инсулинорезистентности считались значения НОМА-IR $> 2,25$ [42].

С-реактивный белок оценивался при использовании иммунотурбидиметрического метода на анализаторе AU 480 («Beckman Coulter», США) с применением диагностических наборов «Beckman Coulter», Япония. Повышенным значением СРБ считался > 3 мг/л [20, 137].

Мочевая кислота исследовалась кинетическим методом с использованием биохимического анализатора AU 480 («Beckman Coulter», США). Гиперурикемия определялась при уровне мочевой кислоты > 360 мкмоль/л [198].

Аланинаминотрансфераза и **аспартатаминотрансфераза** были исследованы кинетическим методом с использованием биохимического анализатора AU 480 («Beckman Coulter», США) и рассчитан коэффициент де Ритиса как АСТ/АЛТ; результат $> 2,0$ расценивался как высокий риск компонента алкогольной этиологии [31]. Повышенными считались уровни АЛТ и АСТ более 40 Ед/л.

Всем пациентам исследовался уровень **N-терминального мозгового натрийуретического пептида** в крови с помощью метода иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (Siemens, Германия) с применением набора реагентов компании Siemens Healthcare Diagnostics, США) в Turbo режиме. Повышенным N-терминального мозгового натрийуретического пептида считался уровень > 125 пг/л [63, 69].

Лептин в плазме крови определялся методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада. Референсными значениями лептина был уровень от 3,7 нг/мл до 11,1 нг/мл.

Развернутое биохимическое исследование крови также включало определение уровня **креатинина** в сыворотке с применением кинетического колориметрического метода с использованием реагента Beckman Coulter, Ирландия на биохимическом анализаторе AU 480 («Beckman Coulter», США). **Скорость клубочковой фильтрации** рассчитывалась с использованием формулы СКД-ЕРІ [145] и соответствовала референсным значениям во всей когорте обследованных.

Помимо этого, у всех обследованных был изучен **общий анализ крови** с использованием автоматических анализаторов XP 300 («Sysmex», Япония), MicroCC 20 Plus (High Technology Inc., США), CELL DYN Emerald (Abbott, США) и СОЭ-метр Vakuett (Greiner Bio One, Австрия). Дополнительно проводился ручной подсчет лейкоцитарной формулы.

2.4 Расчетные индексы стеатоза и фиброза печени

У всех участников исследования были рассчитаны индексы стеатоза печени: **Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – Liver Fat Score** рассчитывался по формуле (4) [192]:

$$\text{NAFLD-LFS} = -2,89 + 1,18 * \text{метаболический синдром (да-1, нет-0)} + 0,45 * \text{сахарный диабет 2 типа (да-2, нет-0)} + 0,15 * \text{инсулин в мЕд/л} + 0,04 * \text{АСТ в ЕД/л} - 0,94 * \text{АСТ/АЛТ} \quad (4)$$

Пороговое значение для НАЖБП было установлено на уровне -0,64, что означает, что у лиц с более высокими баллами НАЖБП, вероятно, будет диагностирована.

Hepatic Steatosis Index рассчитывался по формуле (5) [139]:

$$\text{HSI} = 8 * \text{АЛТ/АСТ} + \text{ИМТ} (+2, \text{ если сахарный диабет 2 типа или если женщина}) \quad (5)$$

Значения HSI 36 и выше оценивались как высокая вероятность положительного диагноза НАЖБП.

Triglyceride and Glucose index рассчитывался по формуле (6) [219]:

$$\text{TuG} = \ln [\text{Триглицериды (мг/дл)} * \text{глюкоза натощак (мг/дл)}] / 2 \quad (6)$$

Значения индекса TuG 4,49 и выше расценивались как высокая вероятность стеатоза печени.

Также для оценки риска наличия фиброза печени всем обследованным был рассчитан индекс фиброза печени **FIB-4** по формуле (7) [79, 114]:

$$\text{FIB-4} = \text{Возраст (лет)} * \text{АСТ (МЕ/л)} / \text{тромбоциты (10}^9\text{/л)} * \sqrt{\text{АЛТ(МЕ/л)}} \quad (7)$$

Значения FIB-4 < 1,45 отражали отрицательную прогностическую значимость фиброза печени, FIB-4 ≥ 1,45 оценивались как риск наличия фиброза печени.

2.5 Инструментальные методы обследования

Биоимпедансометрия была проведена с использованием аппарата Tanita® BC-601 [6, 21, 108, 167, 197, 212, 215]. С помощью биоимпедансометрии измерялись и оценивались:

- процент содержания жировой массы – пропорциональное количество жира относительно массы тела;
- процент содержания мышечной массы – пропорциональное количество мышц относительно массы тела;

- уровень висцерального жира. Нормальным уровнем считались показатели от 1 до 12 Ед., показатели 13 Ед. и более свидетельствовали о повышенном уровне висцерального жира (УВЖ).

Ультразвуковое исследование печени и гепатобилиарной зоны проводилось трансабдоминально на аппарате Mindray DC-8 (Китай) всем включенным в исследование [33, 36].

К основным признакам стеатоза печени при ультразвуковой диагностике относились:

- дистальное затухание эхосигнала;
- гиперэхогенность ткани печени диффузного характера;
- повышенная эхогенность печени по сравнению с почками;
- нечеткость и обеднение сосудистого рисунка.

Лицам с наибольшими значениями суммы расчетных индексов стеатоза печени (NAFLD-LFS, HSI и TyG), находящихся в верхнем тертиле, была проведена **эластометрия**, исследование эластичности печени с оценкой **контролируемого параметра затухания ультразвука** и жесткости печени (E) на аппарате Fibroscan® 430 mini + (Echosens, Франция) на базе Медико-санитарной части федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Измерения проводились в положении лежа на спине. Значения КПЗУ 248-267 дБ/м соответствовали 1 степени стеатоза печени (S1), 268-279 дБ/м – стеатозу 2 степени (S2), 280 дБ/м и выше – 3 степени стеатоза (S3) [120, 143]. Результаты неинвазивного измерения жесткости печени (E) интерпретировались следующим образом: значения 4-7 кПа соответствовали 1 степени фиброза печени (F1), выше 7 кПа – второй степени фиброза (F2), значения от 10,2 кПа соответствовали 3 степени предполагаемого фиброза (F3), выше 12,5 – четвертой степени (F4) [123].

Всем обследованным была проведена **эхокардиография** (Эхо-КГ) с тканевой доплерометрией. Исследование проводилось трансторакально на аппарате Mindray DC-8 в режимах М и В в соответствии с клиническими рекомендациями [56, 194]. Для оценки диастолической функции анализировались

параметры: отношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A), соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усреднённой скорости подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу ($E/e' > 14$), индексированный объем левого предсердия (ЛП) (> 34 мл/м²), максимальную скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с. Наличие хотя бы одного критерия диастолической дисфункции [63, 64] являлось критерием невключения в исследование.

Определялся объем и размер левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) и его индекс, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) и его индекс, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударный объем (УО) и его индекс, минутный объем кровотока (МОК), измерялась толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и его индекс (ИММЛЖ).

Измерения проводились в положении лежа на левом боку (импульсной, тканевой и цветной доплерографией) для количественной оценки камер сердца, их размеров, систолической и диастолической функции ЛЖ с помощью датчика Mindray P 4-2 (1,3-5,4 МГц).

Нормативные значения измерений ЛЖ для **КДР** составляли: для женщин = 3,9-5,3 см, для мужчин = 4,2-5,9 см; для **КСР** у женщин = 2,8-3,3 см, для мужчин = 2,5-4,0 см [194].

Референсные значения **КДО** составляли для женщин = 56-104 мл, для мужчин = 67-155 мл; **КСО** для женщин = 19-49 мл, для мужчин = 22-58 мл; **толщины ЗСЛЖ** для женщин = 0,6-0,9 см, для мужчин = 0,6-1,1 см; **толщины МЖП** для женщин = 0,6-0,9 см, для мужчин = 0,6-1,1 см [194].

Расчет значения ММЛЖ проводился в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE) и вычислялся по формуле Devereux R. В. с соавторами [121].

Референсные значения **ММЛЖ** для женщин определялись как 67-162 г, для мужчин – 88-224 г [194].

ИММЛЖ высчитывался при помощи деления **ММЛЖ** на площадь поверхности тела. Площадь поверхности тела (рассчитанная по формуле Du Bois) [117], использовалась и для индексации КСО, КДО.

Значения **ИММЛЖ** > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² для женщин рассматривались как признак гипертрофии миокарда ЛЖ [194].

Для определения типов гипертрофии миокарда ЛЖ рассчитывался **ИОТ** стенки ЛЖ по формуле (8):

$$\mathbf{ИОТ = (2 * толщина ЗСЛЖ) / КДР ЛЖ} \quad \mathbf{(8)}$$

При нормальных значениях **ИОТ** и **ИММЛЖ** устанавливалась нормальная геометрия ЛЖ. Вместе с этим при повышении **ИММЛЖ** выделялись концентрический тип гипертрофии ЛЖ (при **ИОТ** > 0,42) или эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ (при **ИОТ** ≤ 0,42). При нормальных значениях **ИММЛЖ** и **ИОТ** > 0,42 определялся концентрический тип ремоделирования ЛЖ [186, 194].

Для оценки систолической функции миокарда ЛЖ производилось измерение фракции выброса ЛЖ и ударного объема ЛЖ по методу Симпсона. Нормальными значениями **ФВ** ЛЖ считались > 50% и рассчитывались по формуле (9):

$$\mathbf{ФВ, \% = (КДО - КСО) / КДО * 100 \%} \quad \mathbf{(9)}$$

Объем левого предсердия измерялся согласно рекомендациям по методу Симпсона. Нормой считались значения **объема ЛП** для женщин = 22-52 мл, для мужчин = 18-58 мл [194]. Оценивался передне-задний линейный размер ЛП. Нормативные значения у женщин = 2,7-3,8 см, у мужчин = 3,0-4,0 см [194].

2.6 Статистические методы исследования

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 версии (США). Анализ проводился с применением методов непараметрической статистики. Количественные параметры были представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (IQR = 25-75%).

При сравнении независимых переменных применялись критерии U-Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса.

При описании качественных признаков использовались абсолютные числа (n) и их процентные доли (%), анализировались с применением χ^2 Пирсона (при ожидаемой частоте изучаемого признака менее 5 – точного критерия Фишера). Рассчитывалось отношение шансов и его 95% доверительный интервал (ДИ).

Для анализа взаимосвязей между количественными показателями проводился корреляционный анализ по Спирмену.

Для количественной оценки чувствительности и специфичности индексов стеатоза печени при бинарной классификации обследованных по наличию НАЖБП использовался метод ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic) [164].

При анализе количественных данных был использован метод деления на тертили: первый тертиль включал нижнюю треть полученных значений, второй – среднюю треть, третий – верхнюю треть. Третий тертиль ММЛЖ определялся при 130-162 г и 179-224 г; КДО ЛЖ – при 88-104 мл и 126-155 мл; КСО ЛЖ – при 39-49 мл и 46-58 мл у женщин и мужчин соответственно.

Для выявления линейной зависимости количественного показателя от других количественных показателей применялся метод множественного регрессионного анализа с описанием уравнения (10) множественной линейной регрессии:

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0, \quad (10)$$

где y – зависимый показатель,

x – независимые показатели,

$a_1 \dots a_n$ – коэффициент регрессии,

a_0 – величина зависимой переменной при нулевом значении всех факторов.

Для выявления зависимости бинарного показателя (вероятности) от количественных и (или) качественных показателей использовался метод бинарной логистической регрессии [28]. Модели множественной логистической регрессии выражались уравнением (11):

$$p = \text{logit}^{-1}(a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0), \quad (11)$$

где p – вероятность наступления исхода в долях единицы,

x – независимые показатели,

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии,

a_0 – константа.

Отбор переменных производился путем пошаговой прямой селекции (назад Вальда). Статистическая значимость полученных моделей определялась универсальным критерием коэффициентов моделей χ^2 . Коэффициентом детерминации (R^2) служил показатель Нэйджелкера. Оценка диагностической эффективности прогностических моделей и поиск оптимального значения порога классификации (точка «cut-off») выполнены методом ROC-кривой.

Применен метод построения «Дерева решений» (Decision Tree) для выявления скрытых закономерностей путем построения продукционных моделей [48], использовался метод CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection).

Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Особенности кардиометаболического профиля и натрийуретического пептида с учетом неалкогольной жировой болезни печени и ожирения

При изучении факторов кардиометаболического риска выявлены особенности частоты их встречаемости при наличии НАЖБП (таблица 1).

Таблица 1 – Частота встречаемости факторов кардиометаболического риска с учетом наличия НАЖБП

Факторы кардиометаболического риска	Общая выборка (n=142)	Без НАЖБП (n = 124)	С НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}
		1	2	
	n (%)	n (%)	n (%)	
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	106 (74,6)	88 (71,0)	18 (100)	0,042
Абдоминальное ожирение	75 (52,8)	59 (47,6)	16 (88,9)	0,001
Повышение жировой массы в теле	78 (55,3)	63 (51,2)	15 (83,3)	0,010
Уровень висцерального жира > 12	9 (6,4)	2 (1,6)	7 (38,9)	0,000
ОХС ≥ 5 ммоль/л	65 (45,8)	55 (44,4)	10 (55,6)	0,343
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	26 (18,3)	20 (16,1)	6 (33,3)	0,078
↓ХС-ЛПВП, Мужчины < 1,0 ммоль/л, Женщины < 1,2 ммоль/л	39 (27,5)	35 (28,2)	4 (22,2)	0,594
↑ ХС-ЛПНП	98 (69,0)	81 (65,3)	17 (94,4)	0,013
ХС-неЛВП > 3,4 ммоль/л	82 (57,7)	67 (54,0)	15 (83,3)	0,019
Индекс атерогенности > 3	59 (41,8)	49 (39,8)	10 (55,6)	0,207
Предиабет	30 (21,1)	23 (18,5)	7 (38,9)	0,048
НОМА-IR > 2,52	33 (23,7)	20 (16,5)	13 (72,2)	0,000
Гиперинсулинемия	6 (4,2)	2 (1,6)	4 (22,2)	0,000

Продолжение таблицы 1

Факторы кардиометаболического риска	Общая выборка (n=142)	Без НАЖБП (n = 124)	С НАЖБП (n = 18)	P _{1,2}
		1	2	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Впервые установленное повышение артериального давления \geq 130/85 мм рт ст.	44 (30,9)	39 (31,4)	5 (27,7)	0,008
АГ или АГТ	22 (15,5)	13 (10,5)	9 (50,0)	0,000
Неконтролируемая АГ	2 (1,4)	0 (0)	2 (11,1)	0,100
Гиперурикемия	44 (31,2)	40 (32,5)	4 (22,2)	0,378

Примечание: n – количество лиц, у которых выявлен признак; % – доля лиц, у которых выявлен признак; p_{1,2} – уровень достоверности между лицами без НАЖБП и с ней по критерию χ^2 Пирсона.

У лиц с НАЖБП шанс наличия ожирения был в 21,2 раза выше, чем у лиц без НАЖБП (95% ДИ: 4,62-97,01). Шанс наличия АО у лиц с НАЖБП был выше в 8,8 раз, чем у лиц без нее (95% ДИ: 1,94-39,96). Как мужчины, так и женщины с НАЖБП имели более высокие значения ОТ при сравнении с лицами без НАЖБП. При наличии НАЖБП в 4,7 раз (95% ДИ: 1,31-17,28) увеличивалась вероятность повышенной жировой массы в теле и повышенного уровня висцерального жира – в 38,5 раз выше (95% ДИ: 7,11-208,30). Средние значения общего процентного содержания жира в организме и уровня висцерального жира были достоверно выше в группе обследованных с установленной НАЖБП (таблица 2).

Впервые установленное повышение артериального давления \geq 130/85 мм рт. ст. наблюдалось у 44 обследованных. Каждый шестой имел установленную артериальную гипертензию. Неконтролируемая артериальная гипертензия диагностирована у каждого десятого, имеющего артериальную гипертензию. Среди лиц с НАЖБП установлена более высокая частота встречаемости артериальной гипертензии, а также более высокие средние значения САД и ДАД. Частота встречаемости неконтролируемой артериальной гипертензии у лиц с НАЖБП и без нее не различалась.

Около 20% обследованных имели впервые выявленные нарушения углеводного обмена. При наличии НАЖБП чаще наблюдались предиабет, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Вероятность наличия инсулинорезистентности при НАЖБП возрастала в 13,13 раза (95% ДИ: 4,21-40,95), а гиперинсулинемии в – 17,42 раз (95% ДИ: 2,92-103,88). Средние уровни глюкозы, гликированного гемоглобина, НОМА-IR и инсулина были также выше у лиц с НАЖБП при сравнении с обследованными без структурных изменений печени.

Среди параметров липидного обмена достоверные различия установлены для ХС-нелВП, интегрального показателя нарушения липидного профиля, а также ХС-ЛПНП, оцениваемого с учетом степени сердечно-сосудистого риска. Так, группа с НАЖБП имела вероятность наличия повышенного значения ХС-ЛПНП в 9 раз выше (95% ДИ: 1,16-70,13), а ХС-нелВП – в 4,25 раз выше (95% ДИ: 1,17-15,43) при сравнении с группой лиц без НАЖБП.

Таблица 2 – Количественная характеристика основных показателей факторов кардиометаболического риска с учетом наличия НАЖБП

Факторы кардиометаболического риска	Общая выборка (n=142)	Без НАЖБП (n = 124)	С НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}
		1	2	
	Me [25-75%]	Me [25-75%]	Me [25-75%]	
Возраст, лет	35,0 [30,0-38,0]	35,0 [29,5-38,0]	36,5 [33,0-39,0]	0,157
ИМТ, кг/м ²	27,45 [24,4-31,8]	26,75 [24,1-30,2]	35,84 [34,8-39,4]	0,000
ОТ у женщин, см	86,0 [76,75-100,0]	85,0 [76,00-91,5]	112,0 [105,0-121,5]	0,000
ОТ у мужчин, см	91,0 [84,0-98,0]	89,5 [83,0-96,0]	114,0 [94,0-120,0]	0,001
Жир в теле, %	27,2 [20,7-38,0]	25,0 [20,35-37,25]	39,2 [32,1-46,1]	0,001
УВЖ, Ед.	7,0 [5,0-9,0]	7,0 [4,5-8,0]	11,5 [10,0-16,0]	0,000
ОХС, ммоль/л	4,94 [4,21-5,57]	4,85 [4,12-5,5]	5,07 [4,82-6,82]	0,025
ТГ, ммоль/л	1,03 [0,73-1,51]	0,98 [0,71-1,39]	1,48 [1,03-2,48]	0,005

Продолжение таблицы 2

Факторы кардиометаболи- ческого риска	Общая выборка (n=142)	Без НАЖБП (n = 124)	С НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}
		1	2	
	Me [25-75%]	Me [25-75%]	Me [25-75%]	
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,29 [1,05-1,49]	1,29 [1,05-1,5]	1,3 [1,18-1,47]	0,759
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,27 [2,59-3,74]	3,21 [2,53-3,7]	3,57 [3,32-4,09]	0,010
ХС-нелВП, ммоль/л	3,59 [2,9-4,31]	3,49 [2,85-4,22]	3,83 [3,64-4,81]	0,017
Индекс атерогенности	2,77 [2,16-3,43]	2,76 [2,12-3,4]	3,04 [2,57-3,91]	0,085
Глюкоза, ммоль/л	4,25 [3,9-4,6]	4,2 [3,9-4,6]	4,5 [4,2-4,8]	0,014
Гликированный гемоглобин, %	5,4 [5,1-5,9]	5,3 [5,1-5,8]	5,9 [5,4-6,0]	0,008
Инсулин, мкМЕ/л	8,29 [5,42-12,6]	7,55 [4,9-11,8]	21,25 [11,0-26,6]	0,000
НОМА-IR	1,6 [1,0-2,48]	1,48 [0,88-2,25]	4,32 [2,1-4,98]	0,000
САД, мм рт.ст.	123,0 [113,0-131,0]	121,0 [112,0-130,0]	128,5 [120,0-140,0]	0,017
ДАД, мм рт.ст.	78,0 [71,0-85,0]	75,0 [70,0-83,5]	85,5 [80,0-91,0]	0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	310,07 [257,1-371,2]	308,85 [258,32-375,7]	321,12 [248,62- 353,21]	0,587

Примечание: Me – медиана; [25 – 75 %] – интерквартильный размах; p_{1,2} – уровень достоверности между лицами без НАЖБП (1) и лицами с НАЖБП (2) по U-критерию Манна-Уитни; УВЖ – уровень висцерального жира.

Учитывая влияние ожирения на факторы кардиометаболического риска, для оценки их особенностей при ожирении в сочетании с НАЖБП при дальнейшем анализе обследованные были разделены на 4 группы. В первую группу были определены метаболически здоровые [208] лица с нормальным ИМТ без АО, эта группа являлась основной группой сравнения; во вторую группу – лица с $25 \text{ кг/м}^2 \geq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$ без НАЖБП; 3 группа – ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ без НАЖБП; 4 группа – с НАЖБП на фоне ожирения. Таким образом, обследованные 3-й и 4-й групп имели

экзогенно-конституциональное ожирение ($Me_{\text{ИМТ 3 группы}} = 33,46 \text{ кг/м}^2$, $Me_{\text{ИМТ 4 группы}} = 35,84 \text{ кг/м}^2$; $p=0,165$) и были сопоставимы по частоте АО ($p = 0,944$), различаясь лишь по наличию НАЖБП. Обследованные в четырех группах были сопоставимы по полу ($p=0,093-0,789$) и возрасту: $Me_{1\text{ группа}} = 33 [29,5-37]$ года, $Me_{2\text{ группа}} = 36 [29-39]$ лет, $Me_{3\text{ группа}} = 35 [31-38]$ лет, $Me_{4\text{ группа}} = 36,5 [33-39]$ лет; $p_{1,2}=0,211$, $p_{1,3}=0,544$, $p_{1,4}=0,058$, $p_{2,3}=0,577$, $p_{2,4}=0,494$, $p_{3,4}=0,148$.

Группа лиц с НАЖБП и ожирением была сопоставима с группой лиц только с ожирением по частоте повышения жировой массы в теле (таблица 3) и по средним значениям процентного содержания жира в теле (таблица 4). Однако, при оценке показателей висцерального ожирения были установлены нарастания средних значений уровня висцерального жира и самой частоты встречаемости повышенного уровня висцерального жира в группе с НАЖБП в сочетании с ожирением при сравнении с группой лиц с экзогенно-конституциональным ожирением. При одновременном наличии НАЖБП и ожирения шанс повышения уровня висцерального жира возрастал в 10,18 раз (95% ДИ: 1,83-56,53).

Частота повышения уровня лептина и его средние значения возрастали от 1-й к 4-й группе, но без значимых различий между группами, имеющими ожирение и НАЖБП.

При анализе кардиометаболического профиля с учетом наличия НАЖБП и ожирения наблюдалось нарастание частоты нарушений липидного обмена, однако между лицами с ожирением, но без НАЖБП и группой с НАЖБП оно не было статистически достоверным. Было установлено достоверное нарастание средних значений ОХС, ТГ, ХС-нелВП и ХС-ЛПНП, индекса атерогенности в группах от 1-й к 4-й.

Таким образом, не установлено отличий липидного профиля у лиц с НАЖБП и ожирением от группы лиц только с ожирением.

Наблюдалось нарастание частоты предиабета и инсулинорезистентности от 1-й к 4-й группе. Установлена достоверно более высокая частота встречаемости

гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при НАЖБП и ожирении в сравнении с обследованными, имеющих ожирение без НАЖБП.

Гиперинсулинемия была установлена достоверно чаще при НАЖБП в сочетании с ожирением, шанс наличия гиперинсулинемии был в 1,28 раза выше (95% ДИ: 1,01-1,64), чем у лиц только лишь с ожирением. Отдельно важно отметить, что гиперинсулинемия не встречалась в случае наличия ожирения, но без НАЖБП.

Шанс наличия инсулинорезистентности при НАЖБП в сочетании с ожирением был в 5,43 раз выше (95% ДИ: 1,54-19,10), чем у лиц только лишь с ожирением. Также в этой группе были установлены достоверно более высокие средние значения НОМА-IR. Средние значения инсулина крови при НАЖБП были выше, чем у обследованных с ожирением, но без НАЖБП.

Частота предиабета не различалась в группах лиц с ожирением и НАЖБП, но тем не менее средние значения гликированного гемоглобина были выше в случае сочетания ожирения и НАЖБП при сравнении с лицами с ожирением.

Обращает на себя внимание, что имевшиеся ранее различия в уровне артериального давления были нивелированы при сравнении в 4-х группах.

Частота повышения АД и средние значения САД и ДАД у лиц с НАЖБП и ожирением не отличались от указанных значений у лиц с изолированным ожирением. Шансы развития артериальной гипертензии при одновременном наличии НАЖБП и ожирения увеличивались в 4,66 раза (95% ДИ: 1,30-16,73). Несмотря на то, что частота встречаемости АГ была выше у лиц НАЖБП при сравнении с лицами с изолированным ожирением, частота неконтролируемой АГ была сопоставима.

В ряде работ показано наличие двунаправленной связи между гиперурикемией и НАЖБП [71, 91, 230]. В когорте обследованных в рамках диссертационной работы практически у каждого третьего наблюдалось повышение уровня мочевой кислоты, однако частота встречаемости гиперурикемии и средние значения мочевой кислоты в сравниваемых группах не различались.

Таблица 3 – Частота изменений факторов кардиометаболического риска с учетом ИМТ и наличия НАЖБП

Показатель	Метаболически здоровые (n = 36)	Лица с избытМТ (n = 54)	Лица с ожирением (n = 34)	Лица с ожирением и НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}	p _G
	1	2	3	4							
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)							
Частота изменений данных биоимпедансометрии											
Повышение жировой массы в теле	5 (13,9)	26 (49,1)	32 (94,1)	15 (83,3)	0,001	0,000	0,000	0,000	0,011	0,209	0,000
УВЖ > 12 Ед.	0 (0)	0 (0)	2 (5,9)	7 (38,9)	-	0,140	0,000	0,074	0,000	0,003	0,000
Частота повышения лептина											
Лептин > 11,1 пг/мл	10 (27,7)	25 (46,3)	24 (70,6)	15 (83,3)	0,066	0,000	0,000	0,012	0,008	0,495	0,000
Частота встречаемости нарушений липидного обмена											
ОХС ≥ 5 ммоль/л	14 (38,9)	21 (38,9)	20 (58,8)	10 (55,6)	1,000	0,095	0,245	0,068	0,216	0,820	0,191
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	2 (5,6)	9 (16,7)	9 (26,5)	6 (33,3)	0,115	0,016	0,007	0,267	0,132	0,603	0,041
↓ ХС-ЛПВП муж. < 1,0 ммоль/л; жен. < 1,2 ммоль/л	5 (13,9)	20 (37,0)	10 (29,4)	4 (22,2)	0,016	0,114	0,439	0,462	0,248	0,578	0,106
↑ ХС-ЛПНП	22 (61,1)	32 (59,3)	27 (79,4)	17 (94,4)	0,861	0,121	0,011	0,064	0,007	0,236	0,014
ХС-нелВП > 3,4 ммоль/л	16 (44,4)	28 (51,9)	23 (67,6)	15 (83,3)	0,491	0,051	0,006	0,144	0,018	0,225	0,023
ИА > 3	5 (13,9)	24 (45,3)	20 (58,8)	10 (55,6)	0,002	0,000	0,001	0,218	0,451	0,820	0,001

Продолжение таблицы 3

Показатель	Метаболически здоровые (n = 36)	Лица с избМТ (n = 54)	Лица с ожирением (n = 34)	Лица с ожирением и НАЖБП (n = 18)	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{1,4}	P _{2,3}	P _{2,4}	P _{3,4}	P _G
	1	2	3	4							
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)							
Частота встречаемости нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности											
НГН	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	-	-	0,333	-	0,250	0,346	0,074
НТГ	2 (5,6)	14 (25,9)	7 (20,6)	7 (38,9)	0,022	0,080	0,004	0,617	0,371	0,197	0,024
НГН + НТГ	2 (5,6)	14 (25,9)	7 (20,6)	7 (38,9)	0,022	0,080	0,004	0,617	0,371	0,197	0,024
НОМА-IR > 2,52	0 (0)	9 (17,3)	11 (32,4)	13 (72,2)	0,010	0,000	0,000	0,124	0,000	0,009	0,000
Гиперинсулинемия	0 (0)	2 (3,7)	0 (0)	4 (22,2)	0,515	-	0,010	0,520	0,031	0,011	0,001
Частота встречаемости повышения артериального давления											
Впервые установленное АД ≥ 130/85 мм рт. ст.	4 (11,1)	22 (40,7)	13 (38,2)	5 (27,7)	0,464	0,348	0,103	0,551	0,012	0,097	0,026
АГ или АГТ	0 (0)	7 (12,9)	6 (17,6)	9 (50,0)	0,039	0,010	0,000	0,553	0,002	0,024	0,000
Неконтролируемая АГ	-	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	-	-	-	-	0,333	0,333	0,100
Частота встречаемости гиперурикемии											
МК > 360 мкмоль/л	9 (25,0)	18 (33,3)	13 (39,4)	4 (22,4)	0,398	0,200	0,822	0,567	0,375	0,214	0,481

Продолжение таблицы 3

Показатель	Метаболически здоровые (n = 36)	Лица с избМТ (n = 54)	Лица с ожирением (n = 34)	Лица с ожирением и НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}	p _G
	1	2	3	4							
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)							
Частота встречаемости повышения СРБ											
СРБ > 3 мг/л	4 (11,1)	11 (20,4)	13 (38,2)	12 (66,7)	0,248	0,008	0,000	0,067	0,000	0,048	0,000

Примечание: n – количество лиц, у которых выявлен признак; % – частота выявления признака; p_{1,2} – уровень достоверности между 1 и 2 группами; p_{1,3} – уровень достоверности между 1 и 3 группами; p_{1,4} – уровень достоверности между 1 и 4 группами; p_{2,3} – уровень достоверности между 2 и 3 группами; p_{2,4} – уровень достоверности между 2 и 4 группами; p_{3,4} – уровень достоверности между 3 и 4 группами по критерию χ^2 Пирсона, p_G – статистическая значимость общего направления сдвига изменяемой переменной по критерию χ^2 Пирсона. УВЖ – уровень висцерального жира; МК – мочевая кислота; ИА – индекс атерогенности.

На сегодняшний день является доказанным наличие провоспалительного фона у лиц с ожирением и сопутствующими дисметаболическими расстройствами [54, 131] и продолжается активное обсуждение повышений маркеров воспаления при НАЖБП [97, 141]. Установлено достоверное увеличение частоты встречаемости повышения уровня СРБ > 3 мг/л (отношение шансов = 3,32; 95% ДИ: 1,02-10,72) и его средних значений при наличии НАЖБП в отличии от изолированного ожирения.

Таблица 4 – Средние значения факторов кардиометаболического риска с учетом ИМТ и наличия НАЖБП

Показатель	Метаболически здоровые (n = 36)	Лица с избыМТ (n = 54)	Лица с ожирением (n = 34)	Лица с ожирением и НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}	p _{K-W}
	1	2	3	4							
	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]							
Средние значения данных биоимпедансметрии											
Жир в теле, %	16,3 [13,3-24,55]	24,7 [20,9-35,2]	39,4 [27,2-42,2]	39,2 [32,1-46,1]	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,366	0,000
УВЖ, Ед.	3,0 [2,0-5,0]	7,0 [5,0-8,0]	9,0 [8,0-11,0]	11,5 [10,0-16,0]	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000
Средние значения лептина											
Лептин, пг/мл	4,56 [1,56-15,34]	9,66 [4,71-22,41]	33,21 [11,28-47,78]	37,5 [19,81-49,14]	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,544	0,000
Средние значения показателей липидного обмена											
ОХС, ммоль/л	4,58 [3,91-5,25]	4,69 [4,00-5,47]	5,09 [4,69-5,75]	5,08 [4,82-6,82]	0,559	0,021	0,008	0,046	0,013	0,584	0,010
ТГ, ммоль/л	0,76 [0,57-0,93]	1,06 [0,82-1,39]	1,14 [0,82-1,81]	1,48 [1,03-2,48]	0,003	0,000	0,000	0,155	0,016	0,211	0,000
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,37 [1,18-1,52]	1,22 [1,00-1,50]	1,25 [1,09-1,41]	1,30 [1,18-1,47]	0,081	0,309	0,497	0,456	0,373	0,722	0,332

Продолжение таблицы 4

Показатель	Метаболически здоровые (n = 36)	Лица с избМТ (n = 54)	Лица с ожирением (n = 34)	Лица с ожирением и НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}	p _{K-W}
	1	2	3	4							
	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]							
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,98 [2,5-3,61]	3,08 [2,45-3,66]	3,38 [2,94-3,91]	3,57 [3,32-4,09]	0,928	0,036	0,004	0,070	0,009	0,226	0,010
ХС-неЛВП, ммоль/л	3,25 [2,0-3,69]	3,45 [2,74-4,31]	3,81 [3,3-4,46]	3,83 [3,64-4,81]	0,266	0,003	0,001	0,095	0,028	0,465	0,003
Индекс атерогенности	2,32 [2,06-2,78]	2,78 [2,12-3,76]	3,09 [2,37-3,66]	3,04 [2,57-3,91]	0,026	0,001	0,001	0,414	0,273	0,693	0,003
Количественные показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности											
Глюкоза, ммоль/л	4,2 [3,9-4,4]	4,15 [4,0-4,55]	4,49 [4,0-4,8]	4,5 [4,2-4,8]	0,453	0,028	0,003	0,094	0,012	0,365	0,010
Гликированный гемоглобин, %	5,2 [4,95-5,65]	5,4 [5,1-5,95]	5,35 [5,1-5,9]	5,9 [5,4-6,0]	0,085	0,193	0,002	0,874	0,042	0,040	0,017
НОМА-IR	0,99 [0,71-1,18]	1,6 [1,14-2,23]	2,23 [1,41-3,37]	4,32 [2,1-4,98]	0,000	0,000	0,000	0,059	0,000	0,003	0,000
Инсулин, мкМЕ/мл	5,42 [4,27-6,72]	8,4 [6,38-11,85]	11,6 [7,47-15,2]	21,25 [11,0-26,6]	0,000	0,000	0,000	0,056	0,000	0,002	0,000

Продолжение таблицы 4

Показатель	Метаболически здоровые (n = 36)	Лица с избМТ (n = 54)	Лица с ожирением (n = 34)	Лица с ожирением и НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}	p _{к-w}
	1	2	3	4							
	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]							
Количественные показатели САД и ДАД											
САД, мм рт. ст.	116,0 [105,5-123,0]	127,0 [115,0-134,0]	121,0 [114,0-134,0]	128,5 [120,0-140,0]	0,001	0,010	0,000	0,539	0,184	0,078	0,000
ДАД, мм рт. ст.	73,0 [67,5-77,0]	79,0 [70,0-85,0]	79,5 [73,0-87,0]	85,5 [80,0-91,0]	0,017	0,001	0,000	0,252	0,015	0,054	0,000
Количественные показатели мочевой кислоты											
Мочевая кислота, мкмоль/л	306,76 [266,73-368,15]	306,04 [237,61-371,2]	331,46 [260,89-388,59]	321,12 [248,62-353,21]	0,645	0,564	0,673	0,255	0,856	0,315	0,670
Количественные показатели СРБ											
СРБ, мг/л	0,78 [0,41-1,25]	1,31 [0,78-2,55]	2,27 [1,01-4,83]	4,26 [1,75-7,3]	0,004	0,000	0,000	0,053	0,001	0,045	0,000

Примечание: Me – медиана; [25 – 75 %] – интерквартильный размах; p_{1,2} – уровень достоверности между 1 и 2 группами; p_{1,3} – уровень достоверности между 1 и 3 группами; p_{1,4} – уровень достоверности между 1 и 4 группами; p_{2,3} – уровень достоверности между 2 и 3 группами; p_{2,4} – уровень достоверности между 2 и 4 группами; p_{3,4} – уровень достоверности между 3 и 4 группами по U-критерию Манна-Уитни; p_{к-w} – уровень достоверности между четырьмя сравниваемыми группами по критерию Краскела-Уоллиса; УВЖ – уровень висцерального жира.

Натрийуретический пептид был оценен во всей когорте. Повышение НУП > 125 пг/мл было установлено у 27 обследованных (16,4%).

Частота повышения натрийуретического пептида в группе лиц с ожирением (3 группа) имела тенденцию к более низким значениям как в сравнении с лицами, имеющими избыточную массу тела (2 группа), так и в сравнении с группой обследованных с НАЖБП на фоне ожирения (4 группа), рисунок 1.

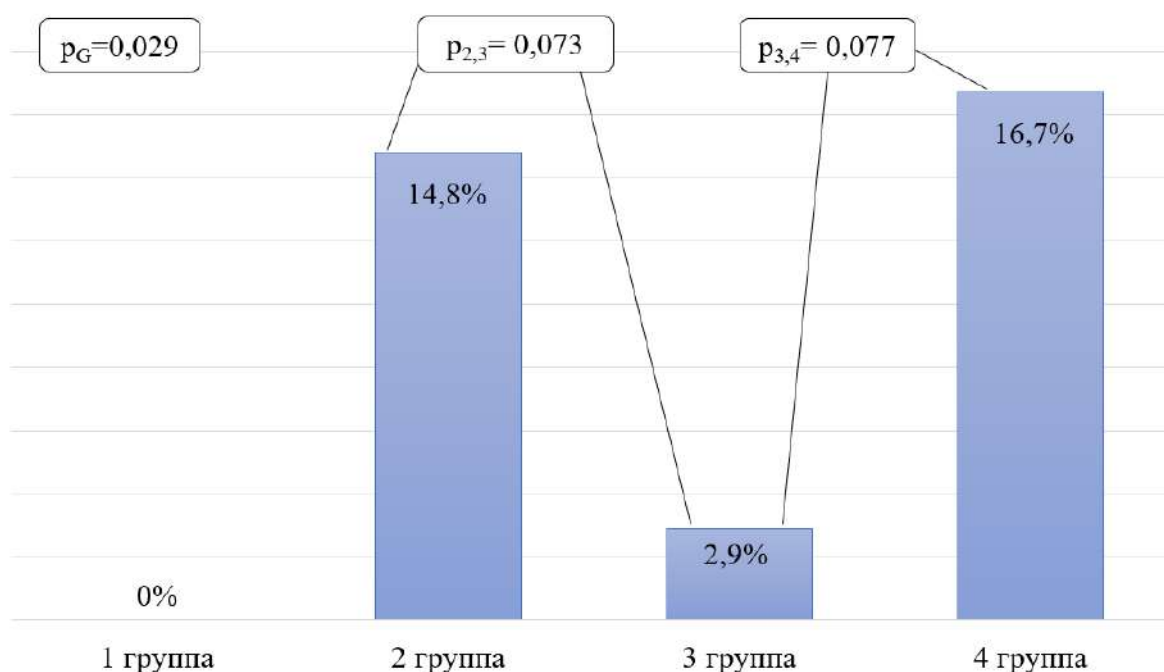


Рисунок 1 – Частота повышения натрийуретического пептида с учетом наличия ожирения и НАЖБП

Примечание: % – частота выявления признака; 1 группа – метаболически здоровые с нормальным ИМТ без АО и без НАЖБП; 2 группа – $25 \text{ кг/м}^2 \geq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$ без НАЖБП; 3 группа – $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ без НАЖБП; 4 группа – лица с НАЖБП; $p_{2,3}$ – уровень достоверности между 2 и 3 группами; $p_{3,4}$ – уровень достоверности между 3 и 4 группами по критерию χ^2 Пирсона, p_G – статистическая значимость общего направления сдвига изменяемой переменной по критерию χ^2 Пирсона.

Полученные данные о более низкой частоте повышения натрийуретического пептида у лиц с ожирением при сравнении с лицами с избыточной массой тела согласуются с описанным феноменом «дефицита натрийуретического пептида» при ожирении [122, 144, 182, 201, 229]. По мере повышения ИМТ наблюдается тенденция к снижению частоты повышения натрийуретического пептида, что

может объясняться ингибирующим влиянием адипокинов, приводящих к дисбалансу клеточных рецепторов натрийуретического пептида. Но в то же время, полученные данные демонстрируют, что наличие экзогенно-конституционального ожирения при одновременном присутствии НАЖБП ассоциируется с увеличением частоты повышения натрийуретического пептида.

Вместе с этим средние значения НУП в группах статистически не различались (таблица 5).

Таблица 5 – Средние значения натрийуретического пептида с учетом ИМТ и наличия НАЖБП

Показатель	Метаболически здоровые (n = 36)	Лица с изБМТ (n = 54)	Лица с ожирением (n = 34)	Лица с ожирением и НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}	p _{K-W}
	1	2	3	4							
	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]							
НУП, пг/мл	57,8 [40,45-81,1]	70,3 [48,4-93,9]	63,05 [37,7-97,4]	50,5 [37,8-80,1]	0,053	0,647	0,912	0,135	0,110	0,803	0,158

Примечание: Me – медиана; [25 – 75 %] – интерквартильный размах; p_{1,2} – уровень достоверности между 1 и 2 группами; p_{1,3} – уровень достоверности между 1 и 3 группами; p_{1,4} – уровень достоверности между 1 и 4 группами; p_{2,3} – уровень достоверности между 2 и 3 группами; p_{2,4} – уровень достоверности между 2 и 4 группами; p_{3,4} – уровень достоверности между 3 и 4 группами по U-критерию Манна-Уитни; p_{K-W} – уровень достоверности между четырьмя сравниваемыми группами по критерию Краскела-Уоллиса.

С учетом разнонаправленных изменений натрийуретического пептида при ожирении и его сочетании с НАЖБП на следующем этапе анализа с целью оценки вклада ожирения и НАЖБП в повышение уровня натрийуретического пептида был выполнен метод бинарной логистической регрессии. Для построения прогностической модели были включены следующие показатели: пол, оценка экзогенно-конституционального и абдоминального ожирения, уровня висцерального жира, дислипидемии, НАЖБП, а также расчетных индексов стеатоза печени.

Было получено уравнение логистической регрессии (12):

$$p = \text{logit}^{-1}(2,03 + 1,98 * X_{\text{НАЖБП}} + 1,53 * X_{\text{НСИ} \geq 36} - 2,13 * X_{\text{ПОЛ}} - 2,31 * X_{\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2}) \quad (12),$$

где p – вероятность повышения натрийуретического пептида > 125 пг/мл (%), $X_{\text{НАЖБП}}$ – наличие НАЖБП (0 - без НАЖБП, 1 - с НАЖБП), $X_{\text{НСИ} > 36}$ – наличие повышения значения индекса HSI (0 – HSI < 36 , 1 – HSI ≥ 36), $X_{\text{ПОЛ}}$ – пол обследованных (0 – женщина, 1 – мужчина), $X_{\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2}$ – наличие повышения ИМТ ≥ 30 кг/м² (0 – ИМТ < 30 кг/м², 1 – ИМТ ≥ 30 кг/м²).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,004$). Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 23,4% факторов, определяющих вероятность повышения натрийуретического пептида.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, предикторами повышения НУП выступают: женский пол, наличие НАЖБП и повышение индекса HSI ≥ 36 . Экзогенно-конституциональное ожирение и мужской пол снижают вероятность повышения натрийуретического пептида. Так, в случае наличия НАЖБП и экзогенно-конституционального ожирения у женщины вероятность повышения натрийуретического пептида составит 30%, а при наличии НАЖБП без экзогенно-конституционального ожирения – 81%. Мужчина с экзогенно-конституциональным ожирением и НАЖБП будет иметь вероятность повышения

натрийуретического пептида 5%, в то время при наличии НАЖБП без экзогенно-конституционального ожирения – 34%.

При построении модели для группы метаболических нездоровых (2, 3, 4 группы, n = 106) получено уравнение (13):

$$p = \text{logit}^{-1}(1,69 * X_{\text{НАЖБП}} - 2,27 * X_{\text{ПОЛ}} - 1,88 * X_{\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2} - 0,84), \quad (13)$$

где p – вероятность повышения натрийуретического пептида > 125 пг/мл (%), $X_{\text{НАЖБП}}$ – наличие НАЖБП (0 – без НАЖБП, 1 – с НАЖБП), $X_{\text{ПОЛ}}$ – пол обследованных (0 – женщина, 1 – мужчина), $X_{\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2}$ – наличие повышения ИМТ ≥ 30 кг/м² (0 – ИМТ < 30 кг/м², 1 – ИМТ ≥ 30 кг/м²).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,006$). Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 22,4% факторов, определяющих вероятность повышения натрийуретического пептида. Продемонстрирована значимая положительная ассоциация повышения НУП с НАЖБП, женским полом. Наличие ожирения снижало вероятность повышения натрийуретического пептида.

Полученные данные подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к трактовке значений натрийуретического пептида с учетом наличия ожирения и НАЖБП.

Для изучения взаимосвязи факторов кардиометаболического риска и показателей, отражающих НАЖБП, был проведен непараметрический корреляционный анализ. Наиболее значимые корреляционные связи установлены с параметрами, характеризующими различные типы ожирения, показателями липидного профиля и углеводного обмена, инсулинорезистентности, а также уровнем лептина и натрийуретического пептида (таблица 6), что согласуется с результатами дискриптивной статистики.

Таблица 6 – Взаимосвязь уровня трансаминаз, индексов стеатоза и фиброза печени, данных эластометрии с оценкой КПЗУ и факторов кардиометаболического риска

Показатели НАЖБП		АЛТ	АСТ	NAFLD- LFS	HSI	TyG Index	FIB-4	КПЗУ	E
ОХС, ммоль/л	r _s	0,271	0,198	0,223	0,263	0,436	-0,017	0,202	-0,325
	p	0,000	0,011	0,004	0,001	0,000	0,825	0,437	0,203
ТГ, ммоль/л	r _s	0,394	0,373	0,355	0,398	0,878	0,080	0,689	-0,071
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,308	0,002	0,787
ХС-ЛПВП, ммоль/л	r _s	-0,059	-0,045	-0,017	-0,029	-0,181	-0,050	-0,371	-0,231
	p	0,453	0,566	0,832	0,710	0,021	0,527	0,142	0,372
ХС-ЛПНП, ммоль/л	r _s	0,309	0,221	0,224	0,267	0,351	-0,063	0,248	-0,270
	p	0,000	0,005	0,004	0,001	0,000	0,427	0,336	0,295
ХС-нелВП, ммоль/л	r _s	0,302	0,222	0,240	0,286	0,513	-0,003	0,348	-0,258
	p	0,000	0,004	0,002	0,000	0,000	0,966	0,171	0,317
Индекс атерогенности	r _s	0,286	0,218	0,258	0,276	0,573	0,065	0,500	-0,095
	p	0,000	0,005	0,001	0,000	0,000	0,411	0,041	0,718
НУП, пг/мл	r _s	-0,150	-0,143	-0,080	-0,003	-0,184	0,046	-0,697	-0,117
	p	0,056	0,069	0,308	0,966	0,019	0,561	0,002	0,654
Лептин, пг/мл	r _s	-0,066	-0,090	0,331	0,570	0,064	-0,278	0,130	-0,216
	p	0,438	0,290	0,000	0,000	0,453	0,001	0,644	0,440
Глюкоза, ммоль/л	r _s	0,196	0,222	0,214	0,165	0,126	0,122	0,202	-0,112
	p	0,012	0,004	0,006	0,035	0,109	0,121	0,438	0,668
Гликированный гемоглобин, %	r _s	0,023	0,058	0,297	0,208	0,234	0,036	0,576	-0,308
	p	0,772	0,458	0,000	0,008	0,003	0,645	0,016	0,229
НОМА-IR	r _s	0,276	0,222	0,477	0,335	0,280	-0,073	0,570	0,047
	p	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	0,362	0,017	0,856
Инсулин, мкМЕ/л	r _s	0,246	0,184	0,491	0,338	0,292	-0,115	0,575	0,084
	p	0,002	0,019	0,000	0,000	0,000	0,145	0,016	0,749
ИМТ, кг/м ²	r _s	0,244	0,182	0,484	0,878	0,464	-0,129	0,776	-0,147
	p	0,002	0,020	0,000	0,000	0,000	0,101	0,000	0,573

Продолжение таблицы 6

Показатели НАЖБП		АЛТ	АСТ	NAFLD- LFS	HSI	TyG Index	FIB-4	КПЗУ	E
КМФР									
ОТ, см у женщин	r_s	0,328	0,170	0,485	0,786	0,506	-0,160	0,912	0,523
	p	0,002	0,123	0,000	0,000	0,000	0,146	0,004	0,228
ОТ, см у мужчин	r_s	0,414	0,369	0,491	0,766	0,585	-0,017	0,588	-0,348
	p	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,879	0,074	0,325
ОТ/ОБ, у женщин	r_s	0,185	0,077	0,367	0,526	0,492	-0,098	0,858	0,684
	p	0,093	0,485	0,001	0,000	0,000	0,377	0,014	0,090
ОТ/ОБ, у мужчин	r_s	0,423	0,391	0,340	0,319	0,399	0,078	0,039	-0,380
	p	0,000	0,000	0,002	0,004	0,000	0,492	0,914	0,279
Процентное содержание жира в теле, %	r_s	-0,039	-0,047	0,227	0,566	0,123	-0,174	0,186	-0,238
	p	0,619	0,549	0,004	0,000	0,120	0,027	0,474	0,357
Уровень висцерального жира	r_s	0,364	0,310	0,497	0,794	0,590	-0,044	0,806	-0,133
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,582	0,000	0,610

Примечание: r_s – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень достоверности.

Обращают на себя внимание установленные сильные корреляционные связи между КПЗУ и уровнем висцерального жира, что тоже согласуется с полученными ранее результатами о более высоких значениях этого показателя при НАЖБП.

Выявлены прямые корреляционные связи средней силы между КПЗУ и уровнем инсулина, НОМА-IR, гликированного гемоглобина, что также согласуется с полученными ранее данными о более высоких значениях этих показателей при одновременном наличии НАЖБП и ожирения.

Расчетный индекс стеатоза печени HSI не только имел достоверные корреляционные связи с подавляющим большинством параметров липидного и углеводного обменов, но и корреляции наибольшей силы по сравнению с другими индексами и показателями, отражающими абдоминальное ожирение, особенно у женщин, а также с уровнем висцерального жира.

Таким образом, полученные при анализе факторов кардиометаболического риска данные свидетельствуют о том, что у лиц с НАЖБП более высокая частота встречаемости повышения ХС-ЛПНП, ХС-нелВП, предиабета, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, а также артериальной гипертензии.

Тем не менее, при изучении особенностей кардиометаболического профиля у лиц, имеющих НАЖБП на фоне ожирения, выявлены характерные от ожирения без НАЖБП отличия. В частности, чаще установлено повышение уровня висцерального жира, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, повышение СРБ. Эти результаты согласуются с данными литературы и могут быть объяснены активностью висцеральной жировой ткани и стеатозом печени, как компонентом эктопического отложения висцерального жира [32, 78, 97, 231]. Важно отметить, что несмотря на более высокую частоту артериальной гипертензии при НАЖБП и ожирении, средние значения как систолического, так и диастолического АД не отличались от группы с ожирением без НАЖБП.

3.2 Особенности неалкогольной жировой болезни печени у лиц молодого возраста. Расчетные индексы стеатоза и фиброза печени

Всем обследованным было проведено трансабдоминальное ультразвуковое исследование печени с целью диагностики стеатоза. По результатам УЗИ стеатоз печени был установлен у 14 лиц (10,14%).

Известно, что УЗИ способно обнаружить стеатоз, поражающий уже более 20% паренхимы печени [37]. С целью выявления лиц высокого риска развития НАЖБП рекомендовано применять расчетные индексы стеатоза печени [37, 38, 119]. В связи с этим для оценки риска наличия НАЖБП были рассчитаны индексы стеатоза и фиброза печени. В общей когорте обследованных повышение одного и более индекса стеатоза печени было выявлено у 92 обследованных (64,8%). Чаще было установлено повышение индекса HSI ≥ 36 – у 72 обследованных (50,7%), значение индекса TyG $\geq 4,49$ имели 58 обследованных (40,8%), значение индекса NAFLD-LFS $\geq -0,640$ было установлено у 39 лиц (27,5%).

В группе лиц, имеющих повышение индекса стеатоза (n=92) их распределение с учетом частоты одновременного повышения одного, двух, трех индексов представлено на рисунке 2. Одновременное повышение всех трех индексов выше референсных значений имели 20 обследованных (21,7%).

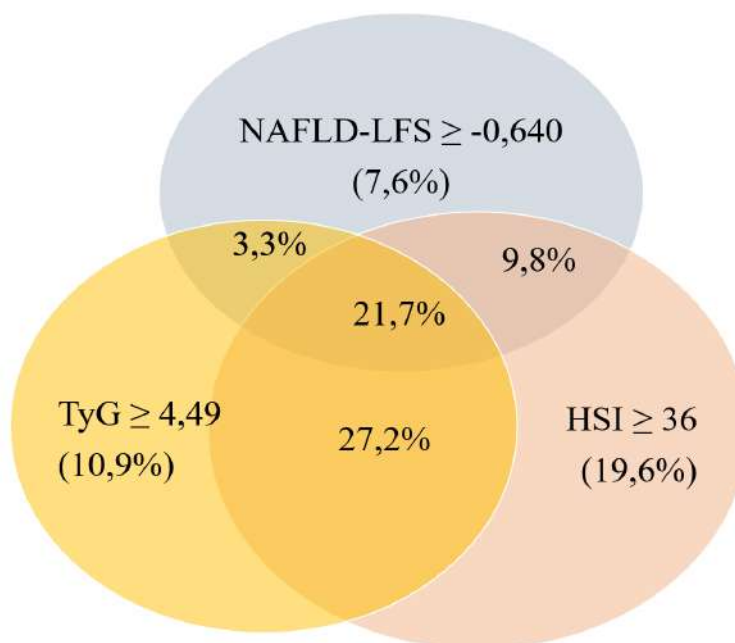


Рисунок 2 – Распределение обследованных с повышенными расчетными индексами стеатоза печени

Примечание: NAFLD-LFS – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Liver Fat Score, HSI – Hepatic Steatosis index, TyG – Triglyceride and Glucose index

Средние значения всех анализируемых расчетных индексов стеатоза печени были достоверно выше в группе лиц с наличием НАЖБП по данным УЗИ (таблица 7).

Частоты повышений значений всех изучаемых индексов стеатоза также были достоверно выше отрезных значений в группе лиц с НАЖБП по данным УЗИ (таблица 8).

Таблица 7 – Количественная характеристика лабораторно-инструментальных показателей НАЖБП и индексов стеатоза и фиброза печени с учетом наличия НАЖБП

Показатели НАЖБП	Общая выборка (n=142)	Нет НАЖБП по УЗИ (n = 128)	НАЖБП по УЗИ (n = 14)	p _{1,2}
		1	2	
	Me [25-75%]	Me [25-75%]	Me [25-75%]	
АЛТ, Ед/л	17,73 [12,99 – 30,16]	17,42 [12,72 – 27,2]	42,76 [25,76 – 68,78]	0,001
АСТ, Ед/л	19,91 [16,95–24,12]	19,76 [16,94–23,38]	26,07 [20,93–40,22]	0,018
АСТ/АЛТ	1,06 [0,78–1,36]	1,08 [0,82–1,36]	0,63 [0,55–1,02]	0,001
NAFLD-LFS	-1,5 [-2,5 – -0,54]	-1,83 [-2,55 – -0,79]	0,6 [0,17–1,89]	0,000
HSI	35,8 [32,2–40,7]	35,25 [31,65–39,2]	49,30 [44,20–52,90]	0,000
TyG	4,42 [4,28–4,65]	4,4 [4,26–4,61]	4,67 [4,58–4,84]	0,003
FIB-4	0,64 [0,52–0,79]	0,64 [0,52–0,78]	0,56 [0,49–0,91]	0,843

Примечание: Me – медиана; [25 – 75 %] – интерквартильный размах; p_{1,2} – уровень достоверности между лицами с НАЖБП по данным УЗИ и без нее по U-критерию Манна-Уитни.

Таблица 8 – Частота изменений лабораторно-инструментальных показателей НАЖБП и индексов стеатоза и фиброза печени с учетом наличия НАЖБП

Показатели НАЖБП	Общая выборка (n=142)	Нет НАЖБП по УЗИ (128)	НАЖБП по УЗИ (n = 14)	p _{1,2}
		1	2	
	n (%)	n (%)	n (%)	
АЛТ > 40 Ед/л	20 (14,1)	12 (9,4)	8 (57,1)	0,000
АСТ > 40 Ед/л	10 (7,0)	6 (4,7)	4 (28,6)	0,001
АСТ/АЛТ > 1,3	41 (29,7)	39 (31,5)	2 (14,3)	0,183
NAFLD-LFS \geq -0,640	39 (27,5)	28 (21,9)	11 (78,6)	0,000
HSI \geq 36	72 (50,7)	58 (45,3)	14 (100)	0,000
TyG \geq 4,49	58 (40,8)	46 (35,9)	12 (85,7)	0,001
FIB-4 \geq 1,45	2 (1,4)	1 (0,8)	1 (7,1)	0,055

Примечание: n – количество лиц, у которых выявлен признак; % – доля лиц, у которых выявлен признак; p_{1,2} – уровень достоверности между лицами с НАЖБП по данным УЗИ и без нее по критерию χ^2 Пирсона.

Лицам с наибольшими значениями суммы (третий тертиль) всех расчетных индексов стеатоза печени (NAFLD-LFS, HSI и TyG) была проведена эластометрия с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука и жесткости печени (рисунок 3).

Среди 15 обследованных, которым была проведена эластометрия с оценкой КПЗУ, стеатоз печени был выявлен у 10 человек. По данным эластометрии у 5 обследованных (30%) не было обнаружено структурных изменений печени. Стеатоз 1 степени был выявлен у двух лиц, один обследованный имел стеатоз 2 степени. Стеатоз 3 степени был установлен у 7 лиц (46,6%), двое из которых имели признаки фиброза печени по данным эластометрии.

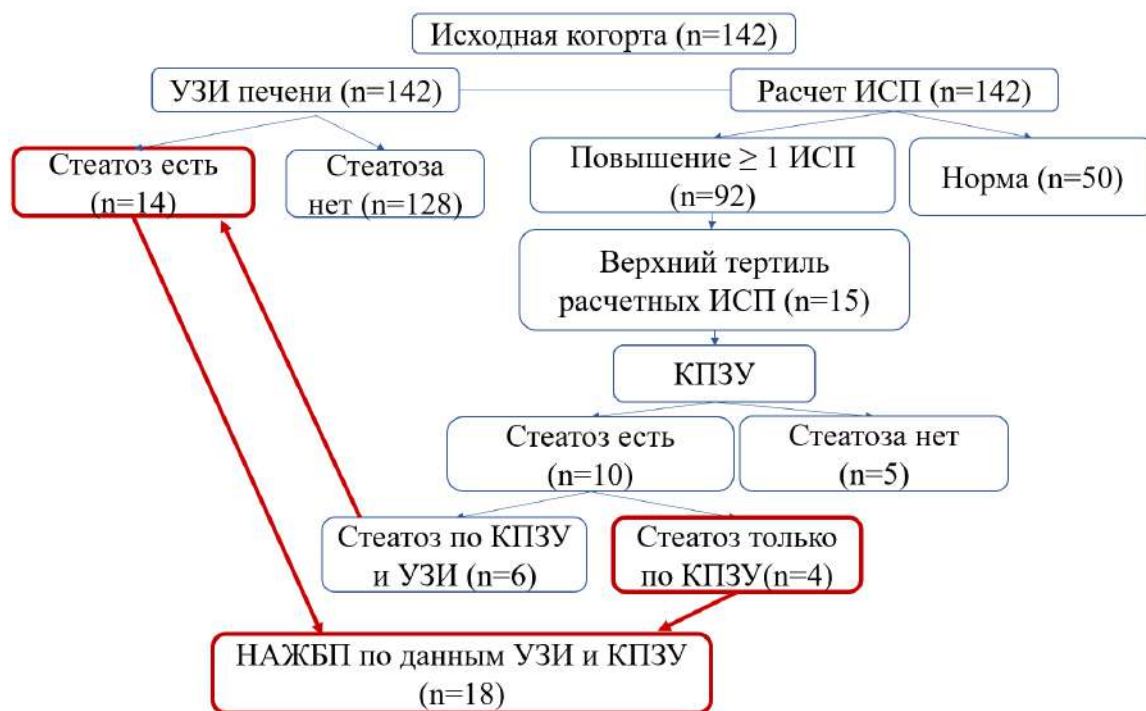


Рисунок 3 – Схема диагностики НАЖБП с использованием УЗИ, индексов стеатоза печени, КПЗУ

Примечание: ИСП – индексы стеатоза печени, УЗИ – ультразвуковое исследование, КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука.

Для дальнейшего анализа прогностической значимости индексов стеатоза печени были исключены метаболически здоровые лица. Проанализировав сопоставление значений расчетных индексов с результатами УЗИ печени, показано, что HSI превалировал по чувствительности над NAFLD-LFS и TuG (таблица 9). Чувствительность данных тестов приблизительно соответствовала заявленной, изучаемой так же при сопоставлении с УЗИ печени [37, 139, 219], а специфичность была ниже. Чувствительность HSI была высокой, TuG и NAFLD-LFS – умеренной. Причиной может быть наличие доклинических УЗИ-негативных изменений печени у лиц молодого возраста без сопутствующих заболеваний. Отрицательная прогностическая значимость индексов была не столь высока, тем не менее важно отметить, что для скрининга лиц, нуждающихся в дообследовании на наличие НАЖБП, наиболее значимым является показатель чувствительности [39].

Таблица 9 – Сопоставление результатов ультразвуковой диагностики НАЖБП и расчетных индексов стеатоза печени среди лиц с КМФР

Индексы стеатоза печени	Лица с НАЖБП по УЗИ, n = 14		Лица без НАЖБП по УЗИ, n = 106		Se, % ИП: (ИП+ЛО)	Sp, % ИО: ЛП+ИО
	ИП	ЛО	ЛП	ИО		
NAFLD-LFS	n = 11; 78,6 %	n = 3; 21,4 %	n = 24; 22,6 %	n = 82; 77,4 %	78,6	77,4
HSI	n = 14; 100 %	n = 0; 0 %	n = 56; 52,8 %	n = 50; 47,2 %	100	47,2
TyG	n = 12; 85,7 %	n = 2; 14,3 %	n = 42; 39,6 %	n = 64; 60,4 %	85,7	60,4

Примечание: ИП-истинно положительные значения, ЛО – ложноотрицательные значения, ЛП – ложноположительные значения, ИО – истинно отрицательные значения. Se – чувствительность; Sp – специфичность.

При проведении анализа ROC-кривых для диагностики НАЖБП по данным УЗИ (рисунок 4) индекс стеатоза печени HSI показал наибольшую чувствительность с максимальной площадью под кривой (таблица 10).

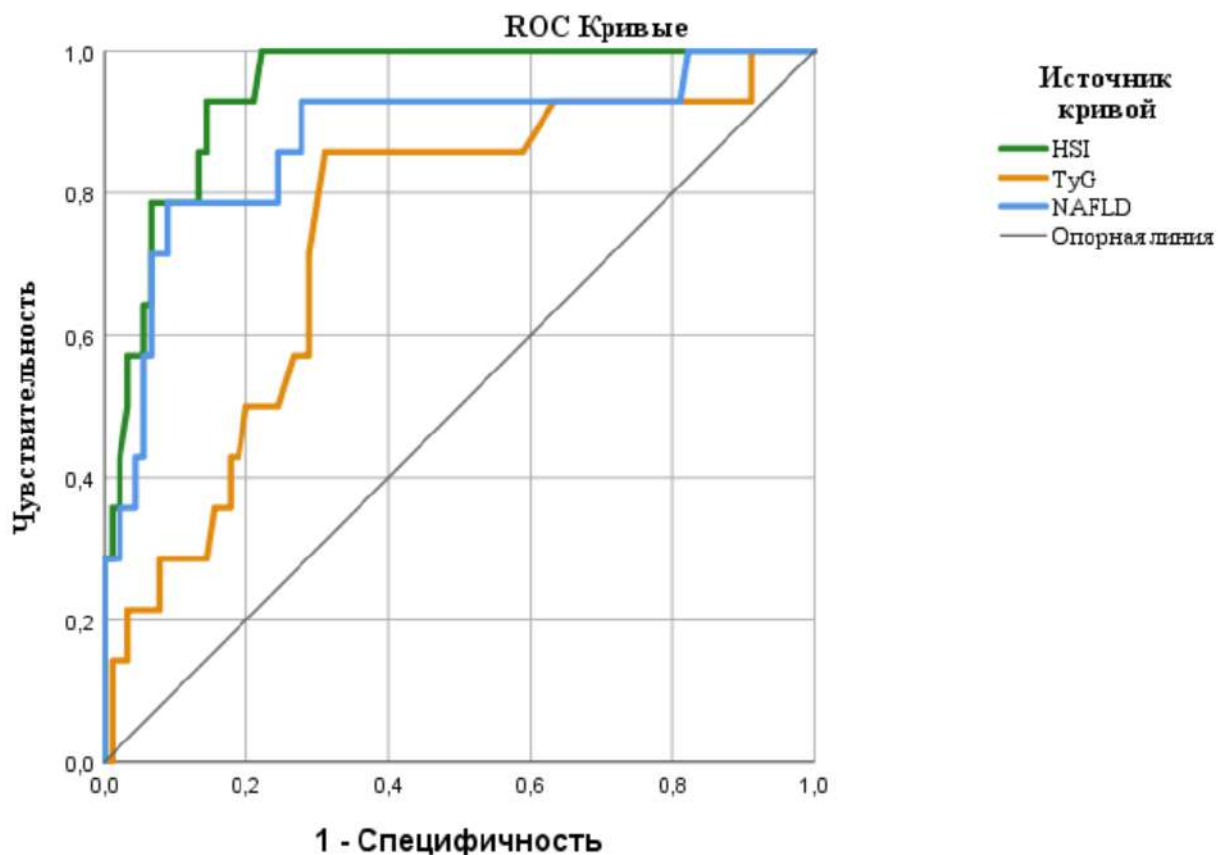


Рисунок 4 – ROC-кривые индексов стеатоза печени в диагностике НАЖБП по данным УЗИ

Таблица 10 – Результаты ROC-анализа для индексов стеатоза печени при прогнозировании наличия НАЖБП по данным УЗИ

Индексы стеатоза печени	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	AUC ROC	ДИ	p
NAFLD-LFS	-0,640	85,7	74,4	0,876	0,761-0,990	0,000
HSI	36,0	100	37,8	0,944	0,899-0,990	0,000
TyG	4,49	85,7	55,4	0,742	0,606-0,879	0,004

Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность, AUC ROC – площадь под кривой.

При анализе в общей группе, включавшей как лиц, которым была установлена НАЖБП по данным УЗИ, так и лиц, у которых НАЖБП диагностирована по КПЗУ, также наибольшую чувствительность показал индекс стеатоза печени HSI (таблица 11). Все индексы показали более низкую чувствительность по сравнению с предыдущим анализом. Это может объясняться тем, что отрезные точки данных индексов были определены при сравнении их с УЗИ печени, которое менее чувствительно относительно оценки КПЗУ. Таким образом, при начальных стадиях стеатоза печени значения расчетных индексов могут находиться в референсных значениях (высокие нормальные). По этой причине проводилась оценка КПЗУ лицам, имевшим значения индексов стеатоза печени в третьих тертилях.

Таблица 11 – Сопоставление расчетных индексов стеатоза печени с диагностикой НАЖБП по данным УЗИ и оценки КПЗУ среди лиц с КМФР

Индексы стеатоза печени	Лица с НАЖБП по УЗИ и КПЗУ, n = 18		Лица без НАЖБП по УЗИ и КПЗУ, n = 88		Se, % ИП: (ИП+ЛО)	Sp, % ИО: ЛП+ИО
	ИП	ЛО	ЛП	ИО		
NAFLD-LFS	n = 14; 77,8 %	n = 4; 22,2 %	n = 21; 23,8 %	n = 67; 76,1 %	77,8	76,1
HSI	n = 17; 94,4 %	n = 1; 5,6 %	n = 53; 60,2 %	n = 35; 39,8%	94,4	39,8
TyG	n = 13; 72,2 %	n = 5; 27,8%	n = 41; 46,6 %	n = 47; 53,4 %	72,2	53,4

Примечание: ИП-истинно положительные значения, ЛО – ложноотрицательные значения, ЛП – ложноположительные значения, ИО – истинно отрицательные значения. Se – чувствительность; Sp – специфичность.

При анализе полученных данных ROC-кривых (рисунок 5) индекс стеатоза печени HSI также показал наибольшую чувствительность для диагностики НАЖБП с учетом УЗИ и оценкой КПЗУ при эластометрии печени (таблица 12).

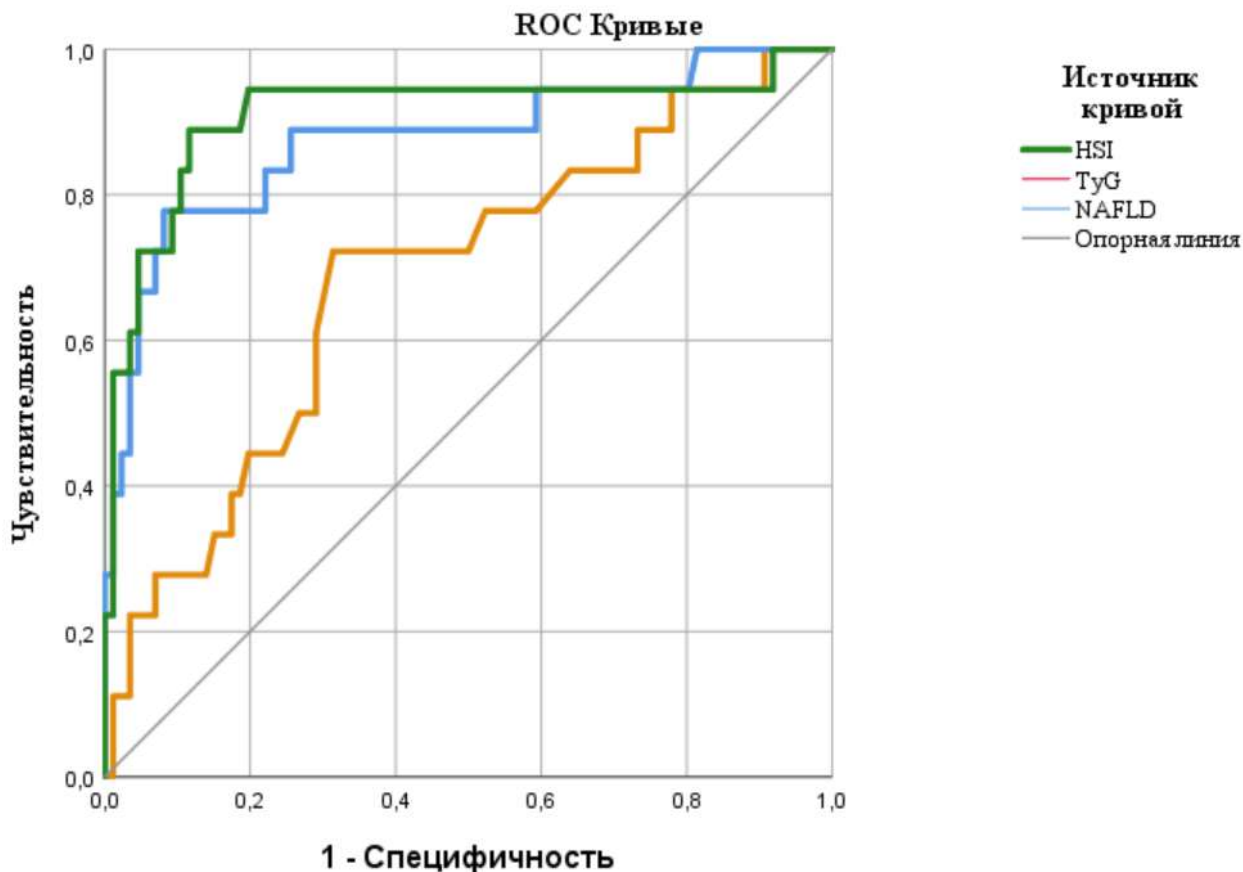


Рисунок 5 – ROC-кривая индексов стеатоза печени в диагностике НАЖБП по данным УЗИ и КПЗУ

Таблица 12 – Результаты ROC-анализа для индексов стеатоза печени при прогнозировании наличия НАЖБП по данным УЗИ и КПЗУ

Индексы стеатоза печени	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	AUC ROC	ДИ	p
NAFLD-LFS	-0,640	83,3	75,6	0,876	0,795-0,987	0,000
HSI	36,0	94,4	38,4	0,910	0,811-1,000	0,000
TyG	4,49	72,2	54,7	0,685	0,547-0,823	0,014

Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность, AUC ROC – площадь под кривой.

При проведении трансабдоминального ультразвукового исследования и оценки КПЗУ НАЖБП была установлена у 12,7% обследованных (n = 18) (таблица

13). Частота встречаемости НАЖБП не различалась у мужчин и женщин. Среди 18 лиц, у которых по данным инструментальных методов диагностики была выявлена НАЖБП, у 3 обследованных отмечалось одновременное повышение трансаминаз, не превышающее 3 уровней верхних границ нормы при соотношении АСТ/АЛТ < 1,3.

Таблица 13 – Частота встречаемости НАЖБП в общей когорте и с учетом пола обследованных

Данные	Общая выборка (n=142)	Женщины (n = 68)	Мужчины (n = 74)	p _{1,2}
		1	2	
	n (%)	n (%)	n (%)	
НАЖБП	18 (12,7)	9 (13,2)	9 (12,2)	0,913

Примечание: n – количество лиц, у которых выявлен признак; % – доля лиц, у которых выявлен признак; p_{1,2} – уровень достоверности между женским (1) и мужским (2) полом по критерию χ^2 Пирсона.

Все средние значения используемых индексов стеатоза печени были достоверно выше в группе лиц с НАЖБП (таблица 14).

Таблица 14 – Лабораторно-инструментальные показатели печени с учетом наличия НАЖБП

Показатели НАЖБП	Общая выборка (n=142)	Без НАЖБП (n = 124)	С НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}
		1	2	
	Me [25-75%]	Me [25-75%]	Me [25-75%]	
АЛТ, Ед/л	17,73 [12,99–30,16]	16,93 [12,39–27,14]	39,2 [19,15–68,78]	0,000
АСТ, Ед/л	19,91 [16,95–24,12]	19,73 [16,93–23,27]	26,07 [20,93–36,76]	0,005
АСТ/АЛТ	1,06 [0,78–1,36]	1,09 [0,82–1,37]	0,65 [0,55–1,02]	0,000
NAFLD-LFS	-1,5 [-2,5 – -0,54]	-1,89 [-2,58– -0,82]	0,6 [-0,03–1,72]	0,000
HSI	35,8 [32,2–40,7]	35,2 [31,5–39,05]	49,3 [42,9–52,9]	0,000
TyG Index	4,42 [4,28–4,65]	4,4 [4,26–4,61]	4,6 [4,52–4,84]	0,004
FIB-4	0,64 [0,52–0,79]	0,64 [0,53–0,78]	0,56 [0,49–0,89]	0,630
КПЗУ, дБ/м	271,0 [235,5–330,0]	218,0 [199,0–230,0]	309,0 [271,0–348,0]	0,002
E, кПА	4,6 [3,95–6,1]	5,8 [5,0–6,4]	4,3 [3,9–5,1]	0,297

Примечание: Me – медиана; [25 – 75 %] – интерквартильный размах; p_{1,2} – уровень достоверности между лицами с НАЖБП и без нее по U-критерию Манна-Уитни.

Важно отметить, что все средние значения анализируемых индексов стеатоза печени нарастают в группах по мере увеличения стадии стеатоза по данным КПЗУ (таблица 15).

Таблица 15 - Количественная характеристика индексов стеатоза и фиброза печени при различных степенях стеатоза по данным КПЗУ

Индексы стеатоза и фиброза печени	S1 (n = 2)	S2 (n = 1)	S3 F0 (n = 5)	S3 F2-3 (n = 2)	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{1,4}	P _{2,3}	P _{2,4}	P _{3,4}	P _{K-W}
	1	2	3	4							
	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]							
NAFLD-LFS	1,57 [0,6-2,54]	-1,88	0,95 [0,6-1,72]	1,32 [1,15-1,5]	0,088	0,003	0,000	0,086	0,000	0,000	0,000
HSI	45,8 [39,9-51,7]	33,4	47,5 [44,2-50,1]	53,0 [49,8-56,2]	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000
TyG	4,68 [4,6-4,77]	4,29	4,61 [4,59-4,84]	4,92 [4,77-5,07]	0,001	0,000	0,000	0,233	0,023	0,136	0,000
FIB-4	0,69 [0,49-0,89]	0,69	0,72 [0,53-0,8]	0,36 [0,34-0,39]	0,239	0,016	0,287	0,174	0,658	0,795	0,145

Примечание: Me – медиана; [25 – 75 %] – интерквартильный размах; p_{1,2} – уровень достоверности между 1 и 2 группами; p_{1,3} – уровень достоверности между 1 и 3 группами; p_{1,4} – уровень достоверности между 1 и 4 группами; p_{2,3} – уровень достоверности между 2 и 3 группами; p_{2,4} – уровень достоверности между 2 и 4 группами; p_{3,4} – уровень достоверности между 3 и 4 группами по U-критерию Манна-Уитни; p_{K-W} – уровень достоверности между четырьмя сравниваемыми группами по критерию Краскела-Уоллиса.

При анализе ассоциаций значений расчетных индексов с числовыми показателями стеатоза печени можно увидеть, что все оцениваемые индексы показывают достоверную корреляцию с КПЗУ, причем NAFLD-LFS – связь средней силы, а HSI и TyG индексы – сильные корреляционные связи (таблица 16). Индекс FIB-4 среди обследованных не показал достоверной ассоциации с количественной оценкой жесткости печени, что согласуется с данными о низкой чувствительности у лиц молодого возраста, полученные данные также объясняются единичным случаем выраженного фиброза ($\geq F3$), при котором этот тест наиболее прогностически точен [33].

Таблица 16 – Взаимосвязь значений расчетных индексов стеатоза печени с данными эластометрии с оценкой КПЗУ

		Параметры эластометрии	
		КПЗУ, дБ/м	E, кПа
Индексы стеатоза и фиброза печени	NAFLD-LFS	r_s	0,629
		p	0,007
HSI		r_s	0,717
		p	0,001
TyG Index		r_s	0,720
		p	0,001
FIB-4		r_s	-0,189
		p	0,468

Примечание: r_s – коэффициент корреляции Спирмена; p - уровень достоверности.

Таким образом, НАЖБП была выявлена у 12,7% (n=18) лиц молодого возраста. Важно отметить, что 4 случая НАЖБП были диагностированы только по данным оценки КПЗУ при эластометрии у лиц с наибольшими значениями суммы всех расчетных индексов стеатоза печени, что подтверждает более высокую чувствительность данного неинвазивного метода [14]. Изучаемые индексы

стеатоза печени в свою очередь показали ценность в выявлении групп высокого риска НАЖБП, в том числе на УЗИ-негативных стадиях у лиц молодого возраста.

3.3 Структурно-функциональные параметры сердца у лиц молодого возраста с учетом наличия НАЖБП и ожирения

В общей когорте обследованных отклонений эхокардиографических параметров сердца от референсных значений выявлено не было. При расчете ИОТ и ИММЛЖ установлено повышение ИОТ у 35,2 %, повышение ИММЛЖ у 3,5 % обследованных. Анализируя геометрию миокарда, было отмечено наличие ее отклонений от нормальной у трети обследованных молодого возраста (n=51; 35,9%). Среди отклонений геометрии миокарда наиболее часто встречалось концентрическое ремоделирование (n=46; 32,4%). В 2,8% и 0,7% случаев соответственно установлена концентрическая и эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Концентрическая гипертрофия миокарда установлена только у женщин, другие типы ремоделирования миокарда были сопоставимы по полу (таблица 17).

Таблица 17 – Структура частоты ремоделирования миокарда левого желудочка у лиц молодого возраста с учетом пола обследованных

Геометрия ЛЖ	Общая выборка (n=142)	Мужчины (n = 74)	Женщины (n = 68)	p _{1,2}
		1	2	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Нормальная геометрия	91 (64,1)	46 (62,2)	45 (66,2)	0,618
КРЛЖ	46 (32,4)	28 (37,8)	18 (26,5)	0,148
КГЛЖ	4 (2,8)	0 (0)	4 (5,8)	0,050
ЭГЛЖ	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,5)	0,295

Примечание: n – количество лиц, у которых выявлен признак; % – доля лиц, у которых выявлен признак; p_{1,2} – уровень достоверности между мужским (1) и женским (2) полом по критерию χ^2 Пирсона; КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Стоит отметить, что частота встречаемости разных типов геометрии миокарда не различалась в зависимости от наличия ожирения и НАЖБП ($p = 0,573-0,962$), таблица 18. Единственный обследованный с эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ находился в группе метаболически здоровых лиц с нормальным ИМТ и без НАЖБП.

Частота ремоделирования в целом была сопоставима между группой лиц с ожирением и НАЖБП (38,8%; $n=7$) и группой лиц с изолированным ожирением (47,1%; $n=16$), $p_{3,4}=0,573$.

Важно подчеркнуть, что отсутствовала корреляционная взаимосвязь уровня натрийуретического пептида как с ИОТ ($r_s=-0,079$; $p=0,350$), так и с ИММЛЖ ($r_s=0,052$; $p=0,536$). Средние значения натрийуретического пептида в группах с ремоделированием и нормальной геометрией миокарда не различались (61,2 [41,0-85,7] пг/мл и 61,0 [42,5-93,6] пг/мл, соответственно; $p=0,623$).

Таблица 18 – Частота встречаемости различных типов ремоделирования миокарда с учетом ИМТ и наличия НАЖБП

Показатели геометрии ЛЖ	Метаболически здоровые (n = 36)	Лица с избМТ (n = 54)	Лица с ожирением (n = 34)	Лица с ожирением и НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}	p _G
	1	2	3	4							
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)							
Нормальная	28 (77,7)	34 (62,9)	18 (52,9)	11 (61,1)	0,137	0,029	0,197	0,352	0,888	0,573	0,182
КРЛЖ	7 (19,4)	19 (35,2)	14 (41,2)	6 (33,3)	0,107	0,047	0,260	0,572	0,866	0,580	0,245
КГЛЖ	0 (0)	1 (1,8)	2 (5,8)	1 (5,5)	0,412	0,140	0,153	0,310	0,408	0,962	0,409
ЭГЛЖ	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,218	0,328	0,475	-	-	-	0,397

Примечание: n – количество лиц, у которых выявлен признак; % – частота выявления признака; p_{1,2} – уровень достоверности между 1 и 2 группами; p_{1,3} – уровень достоверности между 1 и 3 группами; p_{1,4} – уровень достоверности между 1 и 4 группами; p_{2,3} – уровень достоверности между 2 и 3 группами; p_{2,4} – уровень достоверности между 2 и 4 группами; p_{3,4} – уровень достоверности между 3 и 4 группами по критерию χ^2 Пирсона, p_G – статистическая значимость общего направления сдвига изменяемой переменной по критерию χ^2 Пирсона; КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Анализируя структурные параметры сердца в четырех группах (таблица 19), было установлено достоверное нарастание при наличии ожирения и НАЖБП: размера ЛП, толщины МЖП и ЗСЛЖ, а также ММЛЖ и тенденция к нарастанию ИОТ. Важно отметить, что в случае сочетания НАЖБП и ожирения в отличие от лиц только с ожирением выявлены более высокие значения ММЛЖ, а также тенденция к более высоким значениям размера ЛП, толщины МЖП.

Рассматривая функциональные параметры сердца в четырех группах (таблица 20), было установлено достоверное нарастание объема ЛП, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ, УО ЛЖ, МОК, а также снижение индекса УО и ФВ от первой группы к четвертой. Важно отметить, что у обследованных с сочетанием НАЖБП и ожирения в отличие от лиц только с ожирением наблюдались более высокие значения объема ЛП, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, тенденция к более высокому КДО ЛЖ и более низкие значения ФВ ЛЖ.

Таблица 19 – Количественная характеристика структурных параметров сердца с учетом ИМТ и наличия НАЖБП

Показатель	Общая выборка (n = 142)	Метаболически здоровые (n = 36)	Лица с избМТ (n = 54)	Лица с ожирением (n = 34)	Лица с ожирением и НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}	p _{K-W}
		1	2	3	4							
	Me [25-75%]	Me [25-75%]	Me [25-75%]	Me [25-75%]	Me [25-75%]							
Размер ЛП, см	3,5 [3,4-3,6]	3,4 [3,4-3,5]	3,5 [3,4-3,65]	3,5 [3,4-3,6]	3,65 [3,5-3,8]	0,014	0,007	0,001	0,601	0,037	0,084	0,002
Толщина МЖП, см	0,9 [0,79-0,91]	0,8 [0,78-0,88]	0,9 [0,8-0,96]	0,9 [0,8-0,99]	0,95 [0,9-1,0]	0,001	0,001	0,000	0,753	0,041	0,076	0,000
Толщина ЗСЛЖ, см	0,91 [0,81-1,0]	0,84 [0,8-0,99]	0,91 [0,88-1,0]	1,0 [0,9-1,0]	1,0 [0,9-1,0]	0,006	0,001	0,013	0,325	0,241	0,523	0,003
ИОТ	0,41 [0,38-0,43]	0,39 [0,36-0,41]	0,4 [0,38-0,43]	0,41 [0,40-0,44]	0,41 [0,39-0,42]	0,105	0,011	0,132	0,159	0,798	0,363	0,064
ММЛЖ, г	135,3 [112,7-166,2]	121,9 [103,7-137,8]	144,45 [113,95-17,9]	137,45 [120,3-173,7]	173,95 [151,3-179,8]	0,006	0,007	0,000	0,820	0,007	0,013	0,000
ИММЛЖ, г/м ²	72,1 [61,49-83,76]	67,71 [61,66-76,79]	79,59 [61,82-88,95]	69,54 [60,56-89,77]	80,56 [72,72-84,65]	0,078	0,541	0,022	0,446	0,755	0,218	0,170

Примечание: Me – медиана; [25 – 75 %] – интерквартильный размах; p_{1,2} – уровень достоверности между 1 и 2 группами; p_{1,3} – уровень достоверности между 1 и 3 группами; p_{1,4} – уровень достоверности между 1 и 4 группами; p_{2,3} – уровень достоверности между 2 и 3 группами; p_{2,4} – уровень достоверности между 2 и 4 группами; p_{3,4} – уровень достоверности между 3 и 4 группами по U-критерию Манна-Уитни; p_{K-W} – уровень достоверности между четырьмя сравниваемыми группами по критерию Краскела-Уоллиса.

Таблица 20 – Количественная характеристика функциональных параметров сердца с учетом ИМТ и наличия НАЖБП

Показатель	Общая выборка (n = 142)	Метаболически здоровые (n = 36)	Лица с избМТ (n = 54)	Лица с ожирением (n = 34)	Лица с ожирением и НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}	p _{K-W}
		1	2	3	4							
		Me [25-75%]	Me [25-75%]	Me [25-75%]	Me [25-75%]							
Объем ЛП, мл	47,0 [45,0-49,0]	46,0 [45,0-48,0]	47,0 [46,0-48,0]	48,0 [46,0-49,0]	49,0 [48,0-50,0]	0,117	0,009	0,000	0,070	0,000	0,033	0,000
КДР, см	4,6 [4,2-4,9]	4,4 [4,1-4,9]	4,6 [4,3-4,9]	4,6 [4,2-4,9]	4,9 [4,8-5,0]	0,127	0,224	0,000	0,931	0,001	0,016	0,002
КДО, мл	78,0 [70,0-79,5]	75,0 [69,0-78,0]	78,0 [70,0-84,0]	78,0 [78,0-83,0]	84,5 [78,0-89,0]	0,003	0,000	0,000	0,491	0,036	0,092	0,000
КДО индекс, см/м ²	40,7 [37,93-43,96]	41,80 [37,94-44,01]	40,25 [38,03-44,63]	39,78 [36,51-43,91]	39,37 [36,78-42,19]	0,882	0,192	0,123	0,150	0,122	0,617	0,225
КСР, см	2,9 [2,8-3,0]	2,9 [2,8-2,9]	2,85 [2,75-2,95]	2,9 [2,90-3,0]	3,0 [2,80-3,0]	0,766	0,050	0,074	0,024	0,065	0,752	0,044
КСО, мл	29,23 [26,22-31,2]	27,45 [24,84-28,86]	30,02 [27,3-31,98]	30,42 [28,86-31,6]	33,75 [31,2-35,1]	0,001	0,000	0,000	0,680	0,014	0,022	0,000
КСО индекс, мл/м ²	15,42 [14,07-16,87]	15,48 [14,02-16,72]	15,48 [14,41-17,37]	14,8 [13,86-16,68]	15,55 [13,97-16,81]	0,410	0,078	0,811	0,300	0,795	0,604	0,731

Продолжение таблицы 20

Показатель	Общая выборка (n = 142)	Метаболически здоровые (n = 36)	Лица с избМТ (n = 54)	Лица с ожирением (n = 34)	Лица с ожирением и НАЖБП (n = 18)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}	p _{K-W}
		1	2	3	4							
		Me [25-75%]	Me [25-75%]	Me [25-75%]	Me [25-75%]							
ФВ, %	62,0 [61,0-63,0]	63,0 [62,0-63,8]	62,0 [60,0-64,0]	62,0 [61,0-63,0]	60,0 [60,0-62,0]	0,067	0,028	0,000	0,744	0,017	0,017	0,002
УО, мл	47,58 [43,51-50,7]	47,31 [43,31-49,14]	47,58 [43,55-52,89]	49,14 [46,8-52,29]	51,45 [47,4-54,29]	0,054	0,005	0,001	0,503	0,114	0,312	0,006
Индекс УО, мл/м ²	25,34 [23,64-27,27]	26,37 [23,99-27,74]	24,93 [23,40-27,42]	25,12 [22,27-26,42]	24,06 [22,52-25,31]	0,598	0,067	0,005	0,211	0,026	0,191	0,030
МОК, л/мин	3524,4 [3188,77- 4034,7]	3360,63 [2898,0-3820,44]	3463,20 [3080,07- 4127,82]	3647,28 [3330,6- 4230,45]	3818,95 [3577,8- 4117,5]	0,104	0,007	0,001	0,187	0,072	0,419	0,007

Примечание: Me – медиана; [25 – 75 %] – интерквартильный размах; p_{1,2} – уровень достоверности между 1 и 2 группами; p_{1,3} – уровень достоверности между 1 и 3 группами; p_{1,4} – уровень достоверности между 1 и 4 группами; p_{2,3} – уровень достоверности между 2 и 3 группами; p_{2,4} – уровень достоверности между 2 и 4 группами; p_{3,4} – уровень достоверности между 3 и 4 группами по U-критерию Манна-Уитни; p_{K-W} – уровень достоверности между четырьмя сравниваемыми группами по критерию Краскела-Уоллиса.

Таким образом, при НАЖБП на фоне ожирения установлены особенности структурно-функциональных параметров сердца, заключающиеся в изменениях пред- и постнагрузки, более высокой массы миокарда ЛЖ, а также более низкой фракции выброса ЛЖ, что согласуется с результатами других исследований [89, 196, 199]. Вместе с этим в исследуемой когорте все изучаемые эхокардиографические параметры укладывались в референсные значения. Исходя из этого НАЖБП может рассматриваться как фактор риска ранних изменений миокарда, развития субклинической, пре-хронической сердечной недостаточности [100].

3.4 Взаимосвязь эхокардиографических параметров с лабораторно-инструментальными показателями и индексами стеатоза и фиброза печени, показателями липидного и углеводного обменов

Для изучения взаимосвязи лабораторно-инструментальных показателей и расчетных индексов стеатоза и фиброза печени, липидного и углеводного обменов, инсулинорезистентности со структурно-функциональными параметрами сердца был проведен корреляционный анализ (таблица 21).

Значения индекса стеатоза печени NSI имели корреляционную связь умеренной силы с объемом ЛП, КСО и КДО ЛЖ, УО ЛЖ, толщиной МЖП, ММЛЖ и обратную связь слабой силы с ФВ ЛЖ и индексом УО.

Корреляционные связи умеренной силы была обнаружена между значениями индекса стеатоза печени TuG и КДО ЛЖ, толщиной МЖП, ММЛЖ и связи слабой силы между с объемом ЛП, КСО ЛЖ, УО, ИММЛЖ и ЗСЛЖ.

Установлены достоверные корреляционные связи средней силы КПЗУ с объемом ЛП, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, толщиной МЖП и ММЛЖ, а также связи средней силы между E и ИОТ.

Таблица 21 – Взаимосвязи лабораторно-инструментальных показателей и расчетных индексов стеатоза и фиброза печени со структурно-функциональными параметрами сердца

Параметры Эхо-КГ		Объем ЛП, мл	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %	УО, мл	Индекс УО	Толщина МЖП, см	ММЛЖ, г	ИММЛЖ, г/м ²	ИОТ	Задняя стенка ЛЖ, см
Показатели состояния печени												
АЛТ, Ед/л	r _s	0,211	0,198	0,187	-0,072	0,181	-0,150	0,194	0,263	0,106	0,022	-0,031
	p	0,007	0,011	0,017	0,358	0,021	0,056	0,013	0,001	0,176	0,778	0,690
АСТ, Ед/л	r _s	0,164	0,152	0,139	-0,044	0,142	-0,133	0,152	0,208	0,081	0,009	-0,057
	p	0,037	0,053	0,076	0,581	0,071	0,091	0,053	0,008	0,303	0,904	0,472
NAFLD-LFS	r _s	0,209	0,203	0,235	-0,169	0,149	-0,188	0,160	0,202	0,037	-0,015	0,105
	p	0,008	0,009	0,003	0,031	0,057	0,016	0,041	0,010	0,643	0,849	0,181
HSI	r _s	0,440	0,396	0,404	-0,210	0,337	-0,154	0,338	0,424	0,141	0,007	0,147
	p	0,000	0,000	0,000	0,004	0,000	0,049	0,001	0,000	0,072	0,928	0,061
TyG Index	r _s	0,176	0,313	0,288	-0,096	0,292	-0,134	0,308	0,278	0,162	0,129	0,157
	p	0,015	0,000	0,000	0,185	0,000	0,088	0,000	0,000	0,040	0,102	0,046
FIB-4	r _s	-0,046	0,023	0,039	-0,035	0,006	0,052	0,040	0,016	0,064	0,004	-0,105
	p	0,562	0,775	0,625	0,656	0,936	0,514	0,613	0,839	0,417	0,961	0,182
КПЗУ, дБ/м	r _s	0,535	0,495	0,485	-0,324	0,459	-0,431	0,540	0,651	0,246	-0,247	0,151
	p	0,033	0,044	0,049	0,205	0,064	0,084	0,025	0,005	0,342	0,340	0,562
E, кПа	r _s	-0,240	-0,001	0,005	-0,048	-0,007	0,003	0,017	0,005	0,023	0,532	0,276
	p	0,371	0,997	0,985	0,855	0,978	0,990	0,948	0,984	0,932	0,028	0,284

Примечание: r_s – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень достоверности.

Таким образом, при корреляционном анализе показателей, отражающих стеатоз печени с эхокардиографическими параметрами получены статистически значимые ассоциации.

Оценка независимого влияния стеатоза печени на структурно-функциональное состояние сердца была проведена с помощью регрессионного анализа. Далее представлены полученные статистически значимые модели.

Для выявления зависимости наличия ремоделирования миокарда от кардиометаболических факторов риска и показателей НАЖБП был применен метод бинарной логистической регрессии. Для построения прогностической модели были включены следующие показатели: пол, наличие конституционального и абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, НАЖБП, а также расчетные индексы стеатоза печени.

Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением регрессии (14):

$$p = \text{logit}^{-1}(0,76 * X_{\text{TyG} \geq 4,49} - 0,95), \quad (14)$$

где p – вероятность наличия ремоделирования сердца (%),

$X_{\text{TyG} \geq 4,49}$ – наличие значений индекса $\text{TyG} \geq 4,49$ (0 – $\text{TyG} < 4,49$, 1 – $\text{TyG} \geq 4,49$).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,033$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 4,4% факторов, определяющих вероятность ремоделирования сердца.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, фактор повышения индекса $\text{TyG} \geq 4,49$ имеет прямую связь с вероятностью ремоделирования сердца и увеличивая его шансы в 2,13 раза (95% ДИ: 1,06-4,30) в когорте лиц молодого возраста.

Был проведен анализ наличия ремоделирования отдельно в группах лиц с ожирением и сочетанием ожирения с НАЖБП, однако статистически значимые модели получены не были. Тем не менее, при проведении корреляционного анализа установлены значимые различия факторов в группах. Так, в группе лиц с ожирением были получены корреляции умеренной силы между конечно-диастолическим и конечно-систолическим объемами с гликемией ($r_s=0,362$;

$p=0,036$ и $r_s=0,401$; $p=0,019$, соотв.) и систолическим артериальным давлением ($r_s=0,395$; $p=0,021$ и $r_s=0,309$; $p=0,045$, соотв.). При этом значимых взаимосвязей с кардиометаболическими факторами риска с ММЛЖ не выявлено. В группе лиц с сочетанием ожирения и НАЖБП установлены прямые корреляционные связи между ММЛЖ и значениями С-реактивного белка ($r_s=0,513$; $p=0,030$), триглицеридов ($r_s=0,531$; $p=0,023$), контролируемого параметра затухания ультразвука ($r_s=0,706$; $p=0,023$), а также ассоциация средней силы конечно-диастолического объема левого желудочка с систолическим артериальным давлением ($r_s=0,523$; $p=0,026$). Таким образом в обеих группах установлена одинаковая связь КДО с САД, однако в группе с ожирением и НАЖБП выявлена дополнительная ассоциация повышения ММЛЖ с уровнем СРБ, ТГ, и КПЗУ, то есть проявлениями адипозопатии.

Полученные данные согласуются с другими исследованиями по изучению ассоциации НАЖБП с ремоделированием сердца [24, 30, 35, 87]. Индекс TyG является индексом стеатоза печени и показателем дисметаболических расстройств при НАЖБП, но полученные данные свидетельствуют о том, что его повышение ассоциировано с риском ремоделирования сердца, что согласуется с данными других исследователей [50, 225, 226].

Для оценки независимой связи индексов стеатоза печени со структурно-функциональными показателями сердца был проведен множественный регрессионный анализ.

Предиктором повышения значений ММЛЖ выступал индекс стеатоза печени HSI. Полученная регрессионная модель (15) характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,73$, что соответствует сильной связи по шкале Чеддока. Модель учитывала 50% факторов, определяющих ММЛЖ ($p = 0,002$; $R^2 = 50,0\%$).

$$Y_{\text{ММЛЖ}} = 59,54 + 2,41 * X_{\text{HSI}} \quad (15)$$

где $Y_{\text{ММЛЖ}}$ – масса миокарда левого желудочка, г, X_{HSI} – индекс стеатоза печени HSI.

Множественный регрессионный анализ для КДО ЛЖ определил вклад индекса TyG . Полученная регрессионная модель (16) характеризуется средней

тесноте связи по шкале Чеддока ($r_{xy} = 0,69$). Полученная модель учитывала 44,2% факторов, определяющих КДО ЛЖ ($p = 0,004$; $R^2 = 44,2\%$).

$$Y_{\text{КДО ЛЖ}} = 26,18 * X_{\text{TyG}} - 36,64, \quad (16)$$

где $Y_{\text{КДО ЛЖ}}$ – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл, X_{TyG} – индекс стеатоза печени TyG.

Регрессионная модель для КСО ЛЖ аналогично модели для КДО ЛЖ показала вклад индекса TyG. Полученная регрессионная модель (17) характеризуется средней теснотой связи по шкале Чеддока ($r_{xy} = 0,66$). Исходя из коэффициента детерминации, полученная модель учитывала 39,4% факторов, определяющих КСО ЛЖ ($p = 0,007$; $R^2 = 39,4\%$).

$$Y_{\text{КСО ЛЖ}} = 13,52 * X_{\text{TyG}} - 29,54 \quad (17)$$

где $Y_{\text{КСО ЛЖ}}$ – конечно-систолический объем левого желудочка, мл, X_{TyG} – индекс стеатоза печени TyG.

Таким образом, в общей когорте было выявлено влияние индекса стеатоза печени HSI на массу миокарда левого желудочка, а также индекса стеатоза печени TyG на значения КДО ЛЖ, КСО ЛЖ. Однако при разделении обследованных по полу не сохранились достоверные результаты.

Далее был проведен анализ предикторов изменений структурно-функциональных параметров сердца в группах лиц с ожирением и НАЖБП на фоне ожирения.

После включения в регрессионный анализ только группы с изолированным ожирением (3 группа), статистически значимая модель получена только для КДО ЛЖ. Установлена связь повышения КДО ЛЖ с увеличением гликемии и систолического артериального давления (18). Полученная регрессионная модель характеризуется средней теснотой связи по шкале Чеддока ($r_{xy} = 0,48$; $p = 0,017$; $R^2 = 23,1\%$).

$$Y_{\text{КДО ЛЖ}} = 35,01 + 5,32 * X_{\text{глюкоза}} + 0,16 * X_{\text{САД}} \quad (18)$$

где $Y_{\text{КДО ЛЖ}}$ – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл, $X_{\text{глюкоза}}$ – глюкоза плазмы натощак, ммоль/л, $X_{\text{САД}}$ – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.

Регрессионный анализ для группы с сочетанием ожирения и НАЖБП позволил построить значимую модель (19) только для ММЛЖ, которая определила влияние 90,1% факторов, представленных индексами стеатоза печени TyG , HSI и $NAFLD-LFS$ ($r_{xy} = 0,95$; $p = 0,002$; $R^2 = 90,1\%$):

$$Y_{\text{ММЛЖ}} = -206,45 + 37,12 * X_{TyG} + 4,54 * X_{HSI} - 17,11 * X_{NAFLD-LFS} \quad (19)$$

где $Y_{\text{ММЛЖ}}$ – масса миокарда левого желудочка, г, X_{TyG} – индекс стеатоза TyG , X_{HSI} – индекс стеатоза HSI , $X_{NAFLD-LFS}$ – индекс стеатоза $NAFLD-LFS$.

Так как все структурно-функциональные параметры у обследованных не выходили за пределы нормы, была выделена группа риска по повышению пред- и постнагрузки на сердце, в которую вошли лица с показателями эхокардиографических параметров, находящихся в третьем тертиле.

С целью определения влияния расчетных индексов стеатоза печени на повышение структурно-функциональных параметров сердца был использован метод бинарной логистической регрессии. Стоит отметить, что результаты бинарной логистической регрессии сопоставимы с полученными ранее данными множественного регрессионного анализа.

Так, была получена зависимость более высокой ММЛЖ (третий тертиль) от значения HSI , описываемая уравнением (20):

$$p = \text{logit}^{-1} (-4,92 + 0,13 * X_{HSI} - 1,06 * X_{\text{пол}}), \quad (20)$$

где p – вероятность определения третьего тертиля ММЛЖ (%), X_{HSI} – значение индекса HSI , $X_{\text{пол}}$ – пол обследованных (0 – женщина, 1 – мужчина).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,000$). Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 27,2% факторов, определяющих вероятность высокого нормального значения ММЛЖ (третий тертиль).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, предикторами высокого нормального (третий тертиль) значения ММЛЖ выступают: женский пол и повышение индекса HSI . Увеличение HSI на 1 единицу повышает шансы третьего тертиля ММЛЖ в 1,13 раза (95% ДИ: 1,07-1,20). Так, при значении индекса $HSI=36$ у мужчины вероятность третьего тертиля ММЛЖ составит 21,5%, а при значении

индекса HSI=45 – 47%. Женщина со значением индекса HSI=36 будет иметь вероятность третьего тертиля ММЛЖ равной 44%, в то время при HSI=45 – 72%.

С целью оценки диагностической значимости прогностической модели была построена ROC-кривая (рисунок 6). Результаты анализа ROC-кривой для регрессионной модели представлены в таблице 22. Пороговое значение для модели составило 0,284. Равные или превышающие его значения функции соответствовали прогнозу высокой нормальной (третий тертиль) ММЛЖ.

Таблица 22 – Результаты ROC-анализа для регрессионной модели вероятности высокой нормальной (третий тертиль) массы миокарда левого желудочка

Прогностический параметр	Se, %	Sp, %	AUC ROC	ДИ	p
3-й тертиль ММЛЖ	78,0	67,4	0,773	0,690-0,856	0,000

Примечание: Se – чувствительность модели; Sp – специфичность модели, AUC ROC – площадь под кривой.

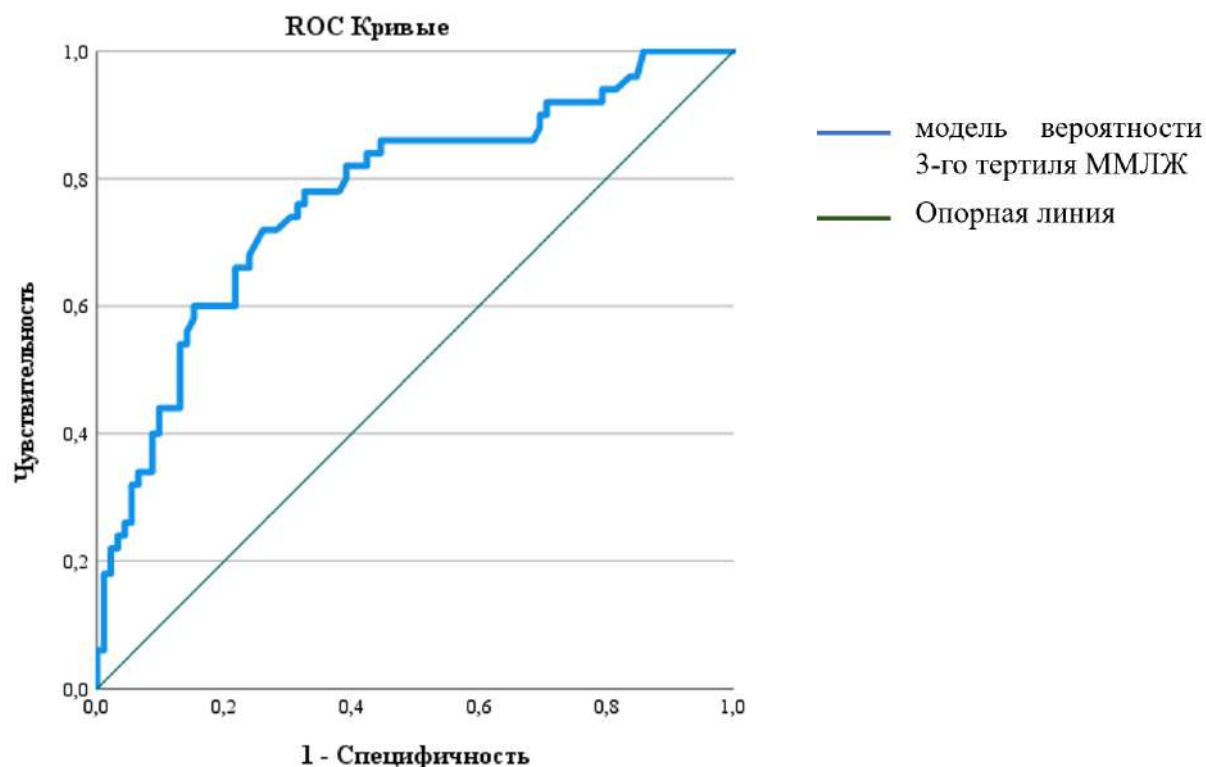


Рисунок 6 – ROC-кривая для регрессионной модели вероятности высокой нормальной (третий тертиль) массы миокарда левого желудочка

Также была выявлена зависимость УО от значений индексов HSI и TyG, описываемая уравнением (21):

$$p = \text{logit}^{-1} (1,34 + 0,11 * X_{\text{HSI}} - 1,66 * X_{\text{TyG}}), \quad (21)$$

где p – вероятность определения третьего тертиля УО (%), X_{HSI} – значение индекса HSI, X_{TyG} – значение индекса TyG. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,000$). Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 13,2% факторов, определяющих вероятность третьего тертиля значения УО.

Пол был включен в анализ, однако в полученной регрессионной модели он не имел значимого влияния.

Например, в случае изменений, происходящих преимущественно за счет повышения индекса HSI, но при нормальных значениях TyG ($\text{HSI}=40$, $\text{TyG}=4$) вероятность третьего тертиля УО составит 32,3%. Тогда как в случае повышения и HSI, и TyG ($\text{HSI}=40$, $\text{TyG}=8$), вероятность снижения УО составит 0,05%.

С целью оценки диагностической значимости прогностической модели была построена ROC-кривая (рисунок 7). Результаты анализа ROC-кривой для регрессионной модели представлены в таблице 23. Пороговое значение для модели составило 0,357. Равные или превышающие его значения функции соответствовали прогнозу третьего тертиля УО.

Таблица 23 – Результаты ROC-анализа для регрессионной модели вероятности третьего тертиля ударного объема

Прогностический параметр	Se, %	Sp, %	AUC ROC	ДИ	p
3-й тертиль УО	65,2	50,9	0,669	0,531-0,807	0,011

Примечание: Se – чувствительность модели; Sp – специфичность модели, AUC ROC – площадь под кривой.

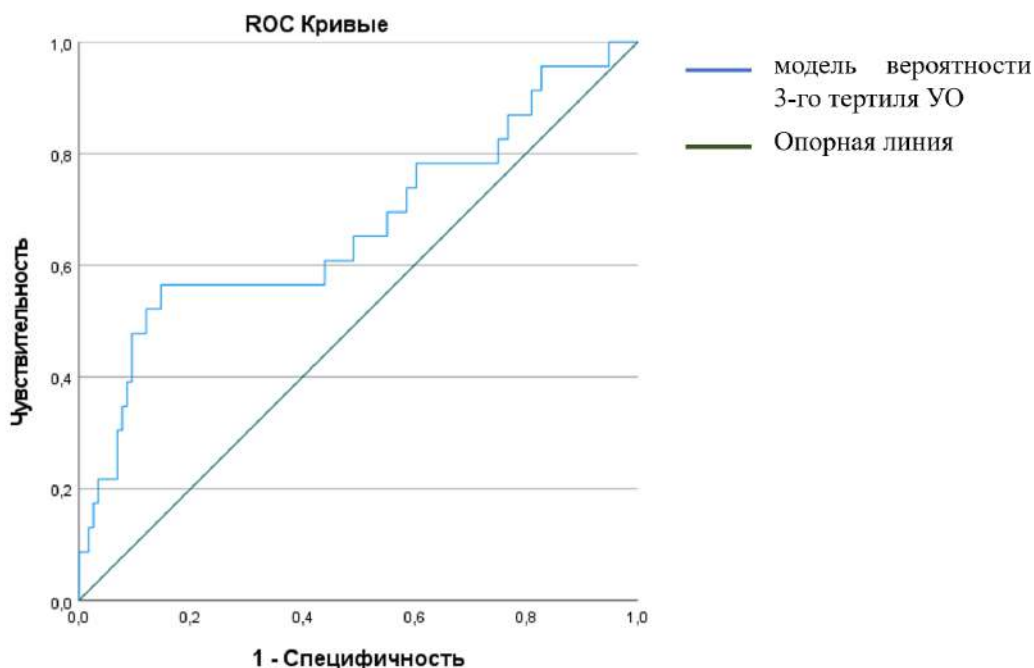


Рисунок 7 – ROC-кривая для регрессионной модели вероятности третьего тертиля ударного объема

При проведении логистического регрессионного анализа для ММЛЖ и УО было определено влияние на нее уровня индекса HSI, включающего лабораторные маркеры рутинного биохимического исследования печени, такие как АЛТ и АСТ, наличия сахарного диабета 2 типа и ИМТ. Учитывая отсутствие в исследовании пациентов с сахарным диабетом, эти результаты демонстрируют возможную ассоциацию НАЖБП со структурно-функциональными параметрами сердца, что также согласуется с другими исследованиями [170, 178, 196]. Так, индекс HSI имел прямую связь с 3-м тертилем ММЛЖ и УО.

Индекс HSI отражает высокое соотношение трансаминаз и степень экзогенно-конституционального ожирения [139], исходя из этого, возможно, сама НАЖБП ассоциируются с ранними изменениями УО, его увеличением, вследствие процессов, приводящих к цитолизу, изменению метаболизма, так называемой стеатотической болезнью печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией [72]. В то время как TyG , являясь индексом инсулинорезистентности [224], тесно связан с формированием сердечной недостаточности [225, 226]. В полученном уравнении видно дифференцированное влияние различных индексов

стеатоза печени на интегральный показатель – УО. Таким образом, влияние TuG и HSI на структурно-функциональные параметры сердца на субклинической стадии является в определенной степени антагонистичным. Однако, как только происходит сдвиг в сторону инсулинорезистентности и запускаются более выраженные дисметаболические процессы, может произойти переход в сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

На следующем этапе анализа было построено дерево решений для выявления групп риска по повышению пред- и постнагрузки на сердце (третьих тертилей КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ММЛЖ) у лиц молодого возраста (рисунок 8). В группе обследованных, имеющих АО, установлен больший процент высоких нормальных (третьих тертилей) значений КДО ЛЖ / КСО ЛЖ / ММЛЖ (53,3%), чем у лиц без АО (16,4%). Наличие АО увеличивало вероятность быть отнесенным к группе риска в 21 раз. В группе лиц, имеющих АО, на втором шаге значимым фактором являлось наличие НАЖБП, которая повышала вероятность высоких нормальных значений (третьих тертилей) у лиц с АО в 9,5 раз (87,5% и 44,1%, соотв.). Среди лиц без НАЖБП предиктором повышения пред- и постнагрузки на втором шаге выступал женский пол. Общий процент верно предсказанных наблюдений с применением данного дерева решений составил $78,2 \pm 3,5\%$.

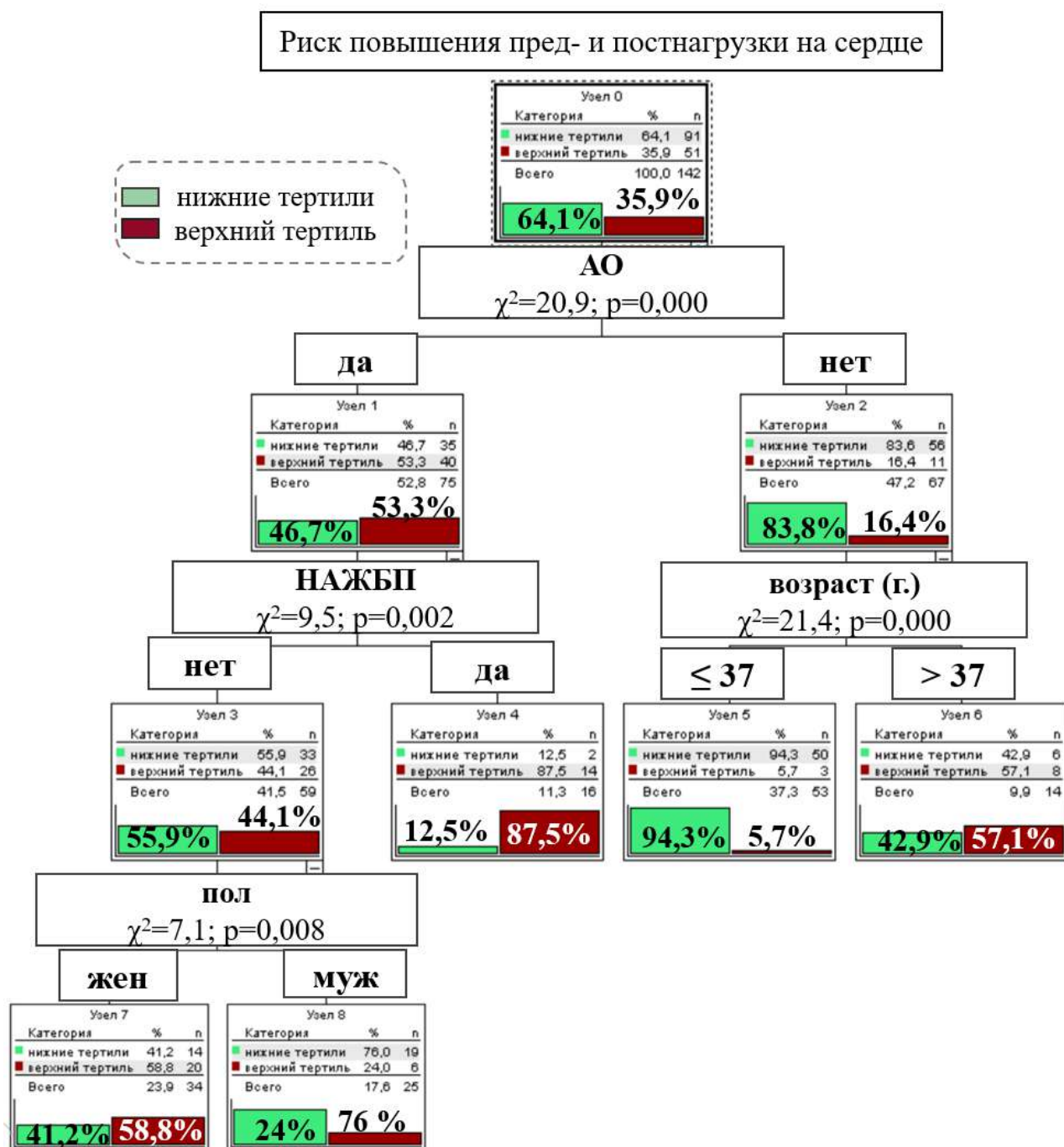


Рисунок 8 – Дерево решений. Выявление групп риска по повышению пред- и постнагрузки на сердце среди лиц молодого возраста
Примечание: χ^2 – критерий Хи-квадрат, p–уровень достоверности

По данным литературы НАЖБП чаще встречается среди мужчин, чем среди женщин (40% против 26%) [217]. Однако за последние 10 лет наблюдается тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин [193], а также более резкий рост смертности, обусловленный сердечно-сосудистыми осложнениями и злокачественными новообразованиями по сравнению с мужчинами [161]. Кроме того, НАЖБП – ведущее показание к трансплантации

печени именно у женщин [164]. Таким образом, полученные нами результаты дерева решений согласуются с литературными данными об особенностях течения НАЖБП у женщин, в том числе с позиций увеличения риска сердечно-сосудистых событий [10, 22].

Из последних исследований становится ясно, что раннее начало НАЖБП связано с худшими исходами, а треть случаев смерти, связанных с хроническими заболеваниями печени, приходится на пациентов с НАЖБП в возрасте до 30 лет [98, 132]. Полученные данные также свидетельствуют о более высоком риске пред- и постнагрузки на сердце у лиц молодого возраста именно при наличии НАЖБП.

Обращает на себя внимание, что полученные данные об увеличении шанса инсулинорезистентности при наличии НАЖБП на фоне ожирения, а также результаты регрессионного анализа об ассоциации ремоделирования с повышением индекса TyG свидетельствуют о тесной связи НАЖБП, инсулинорезистентности и структурно-функциональных параметров сердца. Таким образом, необходимо внимательно относиться к оценке факторов кардиометаболического риска у лиц с НАЖБП в связи с тем, что они являются не только предикторами ее развития, но и структурно-функционального ремоделирования сердца.

Подводя итог данного раздела важно отметить, что при увеличении ИМТ, развитии ожирения, наличии НАЖБП на фоне ожирения происходит нарастание изменений как структурных, так и гемодинамических параметров сердца, отражающих пред- и постнагрузку (наличие третьих тертилей значений КДО и КСО ЛЖ). Одновременные изменения и структуры, и функции сердца могут увеличивать вероятность развития сердечной недостаточности [63].

ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам полученных в диссертации данных наиболее чувствительными в диагностике НАЖБП у лиц молодого возраста без кардиометаболических заболеваний является индекс HSI (чувствительность 100%). Эти данные сопоставимы с результатами проведенных ранее исследований [187, 191, 222], однако на когорте лиц молодого возраста без кардиометаболических заболеваний они представлены впервые. Индексы стеатоза печени предназначены для ранней диагностики групп риска НАЖБП с целью дальнейшего инструментального обследования, в связи с этим приоритетными являются тесты, обладающие большей чувствительностью [39].

Независимый вклад НАЖБП в кардиометаболический профиль дискутабелен [8, 162, 176, 209]. В работе, посвященной изучению взаимосвязей кардиометаболических факторов риска и НАЖБП у молодых мужчин были представлены данные о более высокой частоте нарушений кардиометаболических факторов риска у пациентов с НАЖБП, однако исследовались только мужчины и обследованные не делились на группы, сопоставимые по ожирению [67]. Другое ретроспективное исследование, где сопоставлялись группы пациентов 18-55 лет с НАЖБП и без НАЖБП среди лиц с метаболическим синдромом, продемонстрировало связь НАЖБП с артериальной гипертензией, нарушениями липидного и углеводного обменов и инсулинорезистентностью. Однако говорить о независимом вкладе НАЖБП в изменения кардиометаболического профиля трудно, так как пациенты с НАЖБП имели более высокий ИМТ, и регрессионный анализ оценивал зависимость наличия НАЖБП от факторов кардиометаболического риска [27]. Благодаря дизайну диссертационного исследования, выделению групп лиц с ожирением и с НАЖБП на фоне ожирения, с учетом сопоставимости групп по ИМТ, были получены данные о дополнительном влиянии НАЖБП на фоне ожирения на особенности кардиометаболического профиля у молодых лиц без кардиометаболических заболеваний.

Существует мнение, что инсулинорезистентность – основной фактор развития НАЖБП [152, 175], вместе с этим другие исследователи говорят о НАЖБП, как о движущей силе развивающейся инсулинорезистентности и метаболической дисфункции [126]. Тесные и комплексные связи между НАЖБП, висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью делают трудным определение пусковых механизмов, ответственных за связь между НАЖБП и кардиометаболическими факторами риска. По полученным результатам данной диссертационной работы у обследованных с НАЖБП на фоне ожирения при сравнении с лицами, имевшими только ожирение, в 10,18 раз возрастал шанс повышения уровня висцерального жира, в 1,28 раз – гиперинсулинемии, в 5,43 раз – инсулинорезистентности, в 3,32 раза – повышения СРБ.

Полученные данные об особенностях липидного обмена согласуются с данными других исследований о высокой частоте встречаемости атерогенной дислипидемии при НАЖБП [46]. Дислипидемические нарушения у лиц с НАЖБП характеризовались высокой частотой встречаемости повышения ХС – ЛПНП и ХС-неЛВП, но не отличались при сопоставлении с группой лиц с ожирением.

Выявленная частота артериальной гипертензии в группе лиц с НАЖБП и ожирением (50%) в целом сопоставима с результатами исследования DIREG 2, где у пациентов с НАЖБП в 68% была диагностирована АГ [52]. Однако по данным последних исследований влияние НАЖБП на наличие гипертонии опосредуется в значительной части ожирением [190]. По результатам диссертационной работы лица с НАЖБП на фоне ожирения в отличие от лиц только с ожирением имели в 4,66 раза больший шанс наличия артериальной гипертензии. Тем не менее частота неконтролируемой артериальной гипертензии, в большей степени определяющей развитие сердечно-сосудистых событий, в группах с НАЖБП и ожирением не различалась.

Таким образом, результаты диссертационной работы согласуются с имеющимися представлениями об ожирении и НАЖБП, как последовательных звеньях метаболического континуума [72, 120] в связи с их влиянием на кардиометаболический профиль. Однако, особенностью данной диссертационной

работы было выявление дополнительного к ожирению вклада НАЖБП в изменения КМФР (повышение уровня висцерального жира, инсулинорезистентность, повышение СРБ, АГ) в когорте лиц молодого возраста.

Ранним маркером сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, в группу риска которой входят лица с кардиометаболическими нарушениями, является натрийуретический пептид [84, 103]. Тем не менее, изучаются возможности его использования и связи изменений на ранних стадиях с параметрами кардиометаболического профиля [83, 96, 202]. В исследовании пациентов с сахарным диабетом сниженные уровни натрийуретического пептида в плазме были независимо связаны с высоким содержанием жира в печени, в связи с чем авторы предполагают, что дефицит натрийуретического пептида может играть роль в развитии НАЖБП при сахарном диабете [158]. В другой работе даже после поправки на возраст, пол, ИМТ, инсулинорезистентность, уже существующий диабет, гипертонию и дислипидемию показано, что у пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП без известных сердечно-сосудистых заболеваний более низкие уровни натрийуретического пептида в плазме тесно связаны с более высокой распространенностью НАЖБП [159]. Однако, исследовались пациенты среднего возраста, диагностика проводилась по биопсии печени, а также остается неясным направление связей.

В диссертационной работе выявлено разнонаправленное влияние ожирения и НАЖБП на значения натрийуретического пептида. Так, у лиц с НАЖБП в сочетании с ожирением вероятность повышения НУП повышалась, тогда как ожирение без НАЖБП снижало эту вероятность, что подчеркивает необходимость дифференцированного взгляда при определении вероятности развития сердечной недостаточности. Полученные при регрессионном анализе данные согласуются с феноменом «дефицита натрийуретического пептида» у лиц с ожирением [122, 144, 182, 201, 229] и в то же время показывают дополнительное влияние НАЖБП на повышение уровня натрийуретического пептида у лиц без кардиометаболических заболеваний молодого возраста. Аналогичных данных в доступных для изучения источниках на момент написания работы не представлено.

В последние годы активно изучается связь НАЖБП со структурно-функциональными параметрами сердца. Однако, остается нерешенным вопрос о непосредственной роли НАЖБП у лиц без кардиометаболических заболеваний. В данной работе были проанализированы связи НАЖБП и эхокардиографических параметров среди лиц молодого возраста с факторами кардиометаболического риска. При сравнении параметров сердца при НАЖБП на фоне ожирения в отличии от лиц, имеющих только ожирение, были выявлены различные структурно-функциональные особенности сердца (более высокие значения массы миокарда левого желудочка, объема левого предсердия, конечно-диастолического размера, конечно-систолического объема левого желудочка, а также более низкая фракция выброса левого желудочка). Схожие результаты были показаны в многоцентровом популяционном исследовании CARDIA в когорте молодых пациентов, однако в данную работу включались пациенты с сахарным диабетом, а также не выделялись группы, имеющие только ожирение и НАЖБП [154]. Так, обследованные с НАЖБП имели достоверно более высокие средние значения ИМТ, в связи с чем результаты во многом объяснялись ожирением. Другие исследователи также продемонстрировали изменения структуры и функции сердца у лиц с НАЖБП независимо от ожирения [110], но в исследуемые когорты были включены пациенты более старшего возраста, $69,62 \pm 12,88$ лет, с сахарным диабетом, который сам мог оказывать влияние на параметры сердца. В работе академика Ройтберга Г. Е. с соавт. (2020) при ретроспективном изучении 30 пациентов с НАЖБП и без нее показано, что у обследованных с НАЖБП, которые все имели инсулинорезистентность, изменяются структурно-функциональные параметры сердца, формируются прогностически неблагоприятные типы ремоделирования левого желудочка [53], однако средний возраст обследованных составил $52 \pm 4,2$ года. Публикация, оценивающая эхокардиографические параметры у молодых, демонстрирует схожие связи структурных параметров сердца при НАЖБП, однако группы не сопоставимы по ожирению, поэтому говорить о независимости связи затруднительно [43]. В исследование, проведенном в рамках данной диссертационной работы, включены лица молодого возраста при

отсутствии сахарного диабета, только с факторами кардиометаболического риска, однако также было установлено, что интегральный показатель НАЖБП – индекс TyG – по результатам регрессионного анализа был независимо связан с увеличением риска ремоделирования сердца.

Результаты диссертационного исследования свидетельствуют о том, что наличие НАЖБП на фоне экзогенно-конституционального и абдоминального ожирения способствует увеличению вероятности повышения пред- и постнагрузки на сердце у лиц молодого возраста, что согласуется с результатами других исследований [43, 118]. Вместе с этим в исследуемой когорте все изучаемые эхокардиографические параметры укладывались в референсные значения. Эти данные и установленную положительную ассоциацию НАЖБП с повышением НУПа можно рассматривать как свидетельство в пользу повышения риска развития субклинической, пре-хронической сердечной недостаточности у лиц молодого возраста с факторами кардиометаболического риска [100].

На сегодняшний день в клинических рекомендациях в качестве предиктора высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП предложено определять индекс FLI [33], однако он имеет меньшую прогностическую ценность [187], а также не включает оценку инсулинорезистентности. В связи с чем в диссертационной работе были использованы индексы стеатоза печени HSI, NAFLD-LFS и TyG, которые также активно изучаются в связи со структурно-функциональным ремоделированием сердца и хронической сердечной недостаточностью [225, 226, 227]. Результаты ранее проведенных работ показывали ассоциацию индекса FLI с различными эхокардиографическими показателями, однако исследовались в когортах лиц с сахарным диабетом и более старшего возраста [57, 90]. В данной диссертационной работе были получены данные об ассоциации индексов стеатоза печени HSI и TyG со структурно-функциональными параметрами сердца у лиц молодого возраста с НАЖБП. Современные стратегии развития здравоохранения [44, 60, 61] одним из основных направлений выделяют проведение первичной профилактики, то есть поиск предикторов выделения групп высокого риска. В данном диссертационном

исследовании по аналогии с проведенными ранее работами [66, 136] были выделены группы лиц, имеющие высокие нормальные значения эхокардиографических показателей (третий тертиль). Данный подход позволил определить ассоциацию повышения пред- и постнагрузки на сердце с индексами стеатоза печени HSI и TyG. Таким образом, индексы стеатоза печени HSI и TyG могут использоваться в клинической практике в качестве как скринингового метода для выделения групп риска по развитию НАЖБП, так и выделения групп риска по повышению пред- и постнагрузки на сердце и в последующем – развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Влияние НАЖБП у лиц с ожирением на увеличение пред- и постнагрузки на сердце продемонстрировано в результатах «Дерева решений», согласно которому наличие НАЖБП у лиц молодого возраста с экзогенно-конституциональным и абдоминальным ожирением в 9,5 раз увеличивает шанс наличия высоких нормальных значений (третий тертиль) массы миокарда левого желудочка, а также конечно-систолического и конечно-диастолического объемов. Дополнительным свидетельством в пользу ассоциации НАЖБП с увеличением массы миокарда левого желудочка является установленная сильная корреляционная связь данного эхокардиографического показателя с контролируемым параметром затухания ультразвука. Среди группы лиц с НАЖБП женщины имели в 7 раз большую вероятность наличия высоких нормальных (третьих тертилей) эхокардиографических значений, чем мужчины. Полученные данные согласуются как с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП в целом, так и более высоким риском у женщин, в том числе с позиций увеличения риска сердечно-сосудистых событий [10, 22]. Таким образом, для всех лиц с НАЖБП необходимо проведение эхокардиографии для выделения групп риска по повышению пред- и постнагрузки на сердце.

Действующий стандарт медицинской помощи при НАЖБП [49] не предусматривает проведение эхокардиографии, а согласно клиническим рекомендациям, изменения структурных параметров определены как предикторы высокого сердечно-сосудистого риска на основании исследований, проведенных на

когортах пациентов старшего возраста, в том числе с сахарным диабетом [33, 105, 128]. Таким образом, результаты данной диссертационной работы дополнительно обосновывают необходимость оценивания структурных и гемодинамических параметров сердца, определяющих изменения пред- и постнагрузки, а также наличие ремоделирования в группе лиц молодого возраста с НАЖБП на фоне ожирения.

Полученные выводы могут повысить эффективность кардиометаболической профилактики при НАЖБП. В том числе с акцентом в оценке эхокардиографических параметров сердца не только на структурные изменения сердца, но и на показатели внутрисердечной гемодинамики.

ВЫВОДЫ

1. У лиц молодого возраста наиболее благоприятный кардиометаболический профиль отмечается при наличии избыточной массы тела с его ухудшением при ожирении и НАЖБП: увеличивается частота повышения уровня висцерального жира (от 0% до 38,9%), гиперинсулинемии (от 3,7% до 22,2%), инсулинорезистентности (от 17,2% до 72,2%), повышения СРБ (от 20,4% до 66,7%), артериальной гипертензии (от 12,9% до 50%).
2. У лиц молодого возраста без кардиометаболических заболеваний принадлежность к женскому полу, наличие НАЖБП и $HSI \geq 36$ увеличивает вероятность повышения натрийуретического пептида, а экзогенно-конституциональное ожирение – снижает эту вероятность.
3. У лиц молодого возраста с факторами кардиометаболического риска по результатам сопоставления индексов стеатоза печени с данными ультразвукового исследования и контролируемого параметра затухания ультразвука наибольшей чувствительностью обладал индекс HSI (100%; AUC ROC = 0,944; и 94,4%; AUC ROC = 0,910, соответственно).
4. У лиц молодого возраста без кардиометаболических заболеваний при наличии ожирения и НАЖБП установлены более высокие значения массы миокарда левого желудочка, объема левого предсердия, конечно-диастолического размера и конечно-систолического объемов левого желудочка, как в сравнении с группой лиц с избыточной массой тела, так и только с ожирением. Наличие НАЖБП у лиц с экзогенно-конституциональным и абдоминальным ожирением увеличивает шанс повышения пред- и постнагрузки на сердце в 9,5 раз.
5. У лиц молодого возраста с факторами кардиометаболического риска повышение массы миокарда левого желудочка связано с повышением индекса HSI; а конечно-диастолического и систолического объемов левого желудочка – с увеличением индекса TuG. Индекс $TuG \geq 4,49$ увеличивает шанс ремоделирования сердца в 2,13 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лицам молодого возраста с факторами кардиометаболического риска, имеющим индекс $TyG \geq 4,49$, рекомендовано проведение эхокардиографии для исключения ремоделирования сердца.

2. Лицам с экзогенно-конституциональным и абдоминальным ожирением с НАЖБП для выявления повышения пред- и постнагрузки на сердце рекомендовано проведение эхокардиографии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективное наблюдение обследованных в соответствии с полученными данными об особенностях кардиометаболического профиля и структурно-функциональных параметров сердца может послужить основанием прогнозирования развития сердечной недостаточности и кардиометаболических заболеваний и совершенствования тактики ведения этой группы лиц. Полученные в диссертационной работе данные могут использоваться при подготовке рекомендаций и индивидуальных профилактических программ для лиц молодого возраста.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АГТ – антигипертензивная терапии
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АО – абдоминальное ожирение
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИА – индекс атерогенности
ИВО – индекс висцерального ожирения
избМТ – избыточная масса тела
ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ
ИМТ – индекс массы тела
ИОТ – индекс относительной толщины
КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КМФР – кардиометаболический фактор риска
КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука
КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МАЗБП – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – мочевая кислота

ММЛЖ – массы миокарда левого желудочка

МОК – минутный объем крови

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НГН – нарушенная гипергликемия натощак

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

НУП – натрийуретический пептид

ОТ – окружность талии

ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

преХСН – предстадия хронической сердечной недостаточности

САД – систолическое артериальное давление

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

УВЖ – уровень висцерального жира

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХС-нелВП – холестерин липопротеинов невысокой плотности

ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ

ЭССЕ-РФ – эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации

Эхо-КГ – эхокардиография

AUC ROC – площадь под кривой

AUDIT-C – Alcohol Use Disorders Identification Test-Concise

CARDIA – The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study

CHAID – Chi Squared Automatic Interaction Detection

FIB-4 – Fibrosis-4 Index

FLI – Fatty Liver Index

HbA1c – Glycated hemoglobin

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

HSI – Hepatic Steatosis Index

MACE – Major Adverse Cardiovascular Event

MASLD – Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease

NAFLD-LFS – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - Liver Fat Score

NHANES – The National Health and Nutrition Examination Survey

TyG – Triglyceride and Glucose index

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № S2 – С. 1-159.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 6117.
3. Асатуллина, З. Р. Кардиометаболические факторы риска и натрийуретический пептид при неалкогольной жировой болезни печени / З. Р. Асатуллина, А. В. Синеглазова // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 6. – С. 95.
4. Асатуллина, З. Р. Расчетные индексы стеатоза печени в практике врача первичного звена / З. Р. Асатуллина, А. В. Синеглазова // Практическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 111-116.
5. Ассоциация инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени / Е. Е. Мишина, А. Ю. Майоров, П. О. Богомолов [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 412-423.
6. Влияние адаптации к пассивной гипертермии на аэробную работоспособность и кардиореспираторную выносливость у спортсменов-любителей / О. С. Глазачев, В. Кофлер, Е. Н. Дудник [и др.] // Физиология человека. – 2020. – Т. 46, № 1. – С. 78-86.
7. Выявление стеатоза печени с использованием параметра контролируемого затухания ультразвука при скрининге пациентов в амбулаторной практике / Л. И. Мельникова, Л. Ю. Ильченко, И. Ю. Певцова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 548-555.
8. 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. – Т. 194, № 10. – С. 22-34.

9. Дадаева, В. А. Профилактика ожирения у детей и подростков / В. А. Дадаева, А. А. Александров, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 142-147.

10. Драпкина, О. М. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания у женщин : насколько велико влияние пола? / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева // Сердце : журнал для практикующих врачей. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 224-228.

11. Жировая болезнь печени : новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации / К. Л. Райхельсон, М. В. Маевская, М. С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 34, № 2. – С. 35-44.

12. Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени / А. Е. Носов, М. Т. Зенина, О. Ю. Горбушина [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 8. – С. 883-889.

13. Иртюга, О. Б. Результаты опроса Российского кардиологического общества «Хроническая сердечная недостаточность. Нерешенные проблемы» / О. Б. Иртюга, С. В. Недогода, М. Ю. Ситникова // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 6. – С. 66-71.

14. Использование контролируемого параметра затухания ультразвукового сигнала для диагностики неалкогольной жировой болезни печени / А. А. Гончаров, А. Н. Сасунова, В. И. Пилипенко [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 8. – С. 641-647.

15. Кардиоваскулярная коморбидность при неалкогольной жировой болезни печени / А. Ю. Тимакова, Ю. П. Скирденко, М. А. Ливзан [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 182, № 10. – С. 88-95.

16. Киселева, Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа : проблема сопряженности и этапности развития / Е. В. Киселева, Т. Ю. Демидова // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 313-319.

17. Климов, А. Н. Причины и условия развития атеросклероза / А. Н. Климов // Превентивная кардиология. – Москва : Медицина, 1977. – С. 260-321.
18. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 24-42.
19. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство / О. М. Драпкина, А. В. Концевая, А. М. Калинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 113-418.
20. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению / Е. В. Шляхто, С. В. Недогада, А. О. Конради [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 7–13.
21. Куприянов, С. В. Влияние ожирения на функциональное состояние кардиореспираторной системы / С. В. Куприянов, Ю. В. Парфенова, Л. М. Семенова // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 2. – С. 23-30.
22. Ливзан, М. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье / М. А. Ливзан, М. И. Сыровенко, Т. С. Кролевец // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 5. – С. 310-317.
23. Липиды, печень и поджелудочная железа на перекрестке эпидемий метаболического синдрома и ожирения / О. В. Ефимова, И. Н. Григорьева, Н. Л. Тов [и др.] // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 77-84.
24. Лясникова, Е. А. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса и метаболическими нарушениями : ассоциация с биомаркерами и параметрами автономной нервной системы / Е. А. Лясникова, А. И. Гареева, В. К. Муслимова // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 4. – С. 57-69.
25. Маев, И. В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России : метаанализ / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый //

Consilium Medicum. – 2023. – № 5. – С. 313-319.

26. Маевская, М. В. Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / М. В. Маевская, М. А. Морозова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 55-61.

27. Мельниченко, Г. А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа / Г. А. Мельниченко, А. Ю. Елисеева, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 45-52.

28. Методы статистической обработки медицинских данных : Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, В. П. Масенко [и др.]. – Москва : РКНПК, 2012. – С. 42.

29. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, И. В. Сергиенко и [др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 250-297.

30. Нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени : изучение состояния проблемы / М. Е. Стаценко, М. Н. Устинова, О. Ю. Свириденко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 22-30.

31. 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. – Т. 94, № 2. – С. 216-253.

32. Неалкогольная жировая болезнь печени : причина или следствие инсулинорезистентности? / Е. Е. Мишина, А. Ю. Майоров., П. О. Богомолов [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 5. – С. 335-343.

33. 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. – Т. 185, № 1. – С. 4-52.

34. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей с ожирением : современные аспекты диагностики и лечения / Е. В. Павловская, Т. В. Строкова, Е. А. Пырьева, Н. М. Шилина // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 53-61.

35. Неалкогольная жировая болезнь печени у кардиологических больных с избыточной массой тела и ожирением / И. В. Логачева, Т. А. Рязанова, В. Р. Макарова, О. В. Сурнина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 6. – С. 27-37.

36. Неалкогольная жировая болезнь печени. Клинические рекомендации / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, М. В. Маевская. // Рубрикатор клинический рекомендаций. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_2 (дата обращения 06.11.2024).

37. Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени : простые «инструменты» уже в руках практического врача / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. А. Косивцова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 2. – С. 134-139.

38. Неинвазивные методы диагностики стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени / И. И. Жирков, А. В. Гордиенко, И. М. Павлович [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 177, № 5. – С. 61-66.

39. Оганов, Р. Г. Основы доказательной медицины : учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / под общей редакцией Р. Г. Оганова. – Москва : Силицея-Полиграф, 2010. – 136 с.

40. Ожирение : оценка и тактика ведения пациентов / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, М. А. Старинская [и др.]. – Москва : ООО «Силицея-Полиграф», 2021. – 174 с.

41. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени : кардио-

метаболические риски и их коррекция / К. А. Комшилова, Н. В. Мазурина, Е. В. Ершова, Е. А. Трошина // *Consilium Medicum*. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 332-337.

42. Ожирение. Клинические рекомендации / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 311-325.

43. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы и почек при неалкогольной жировой болезни печени у молодых / Е. Д. Панкова, В. С. Чулков, Вл. С. Чулков [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. – 2024. – Т. 17, № 4. – С. 65-72.

44. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. Президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16) // ГАРАНТ.РУ : информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/?ysclid=ml1euqmnfmb462980933> (дата обращения 23.09.2024).

45. Пациент с неалкогольной жировой болезнью печени на приеме врача-терапевта : вопросы диагностики и лечения / С. В. Туркина, М. Е. Стаценко, М. А. Косивцова [и др.] // *Терапия*. – 2023. – Т. 9, № 9. – С. 125-134.

46. Плотникова, Е. Ю. Дислипидемия при неалкогольной жировой болезни печени как маркер сердечно-сосудистого риска / Е. Ю. Плотникова // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 64-69.

47. Поведенческие факторы риска в российской популяции : результаты обследования по модифицированной методологии STEPS / Ю. А. Баланова, А. В. Капустина, С. А. Шальнова [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 56-66.

48. Построение систем поддержки принятия решений в медицине на основе деревьев решений / О. С. Жаркова, К. А. Шаропин, А. С. Сеидова [и др.] // *Современные наукоемкие технологии*. – 2016. – № 6. – С. 33-37.

49. Приказ № 603н от 10 ноября 2023 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при неалкогольной жирвоой болезни печени

(диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» и о внесении изменения в стандарт специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 772н // Официальный правовой портал правовой информации. – URL:

<http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202312180012?ysclid=m1eviovjfw127002367> (дата обращения 23.09.2024).

50. Ранние структурно-функциональные нарушения левого желудочка у молодых лиц с артериальной гипертонией : роль инсулинорезистентности / Е. К. Шаварова, Ж. Д. Кобалава, Н. Е. Ежова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 33-41.

51. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста : ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) / С. Е. Евстифеева, С. А. Шальнова, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 9. – С. 40-49.

52. 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. – Т. 25, № 6. – С. 31-41.

53. Ройтберг, Г. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени и ремоделирование миокарда : роль инсулинорезистентности в формировании гепатокардиальных связей / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 177, № 5. – С. 47-52.

54. Романцова, Т. И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т. И. Романцова, Ю. П. Сыч // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 3-17.

55. Сердечно-сосудистые и метаболические риски у пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени / О. А. Кисляк, А. А.

Микаелян, А. В. Стародубова, С. Д. Косюра // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 3. – С. 156-162.

56. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых : консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД) / М. Н. Алехин, С. Ю. Бартош-Зеленая, Н. Ф. Берестень [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 39. – С. 8-18.

57. Стаценко, М. Е. Гепатокардиальные взаимоотношения у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени : фокус на ремоделирование сердца / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. И. Туровец // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 61-68.

58. Стаценко, М. Е. Новый клинический фенотип кардиологического пациента с неалкогольной жировой болезнью печени : монография / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. А. Косивцова. – Волгоград : Издательство ВолгГМУ, 2023. – 112 с.

59. Стаценко, М. Е. Суточный профиль артериального и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 61-67.

60. Указ Президента РФ от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» // Официальный правовой портал правовой информации. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202405070015?ysclid=m1evfm06lv713911065> (дата обращения 23.09.2024).

61. Федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом» / Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России // НМИЦ эндокринологии : интернет-портал. – URL: https://diabet.endocrincentr.ru/specialistam/federalnye_proekty (дата обращения

23.09.2024).

62. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике / В. Т. Ивашкин, М. С. Жаркова, Н. В. Корочанская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 7-18.

63. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311-374.

64. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6162.

65. Цуканов, В. В. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 33-39.

66. Эхокардиографические особенности анатомии левого желудочка сердца у лиц мужского пола с дисплазией соединительной ткани / А. А. Семенкин, В. С. Сапроненко, М. И. Шупина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 232-238.

67. Яковлева, С. В. Взаимосвязь кардиометаболических факторов риска и уровня 25(ОН)Д у молодых мужчин на фоне неалкогольной жировой болезни печени / С. В. Яковлева, И. Ю. Пирогова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 10. – С. 50-57.

68. 2019 Global NAFLD Prevalence : a systematic review and meta-analysis / М. Н. Le, Y. H. Yeo, X. Li [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Vol. 20, № 12. – P. 2809-2817.

69. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the european society of cardiology (ESC) with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC / Т. А. McDonagh, М. Metra, М. Adamo [et al.] // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 42, № 36. – P. 3599-3726.

70. 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.

71. A bidirectional relationship between hyperuricemia and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease / C. Yang, Q. He, Z. Chen [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 821689.

72. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature / M. E. Rinella, J. V. Lazarus, V. Ratziu [et al.] // *J Hepatol*. – 2023. – Vol. 79, № 6. – P. 1542-1556.

73. A new, non-invasive scale for steatosis developed using real-world data from Russian outpatients to aid in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease / I. V. Maev, A. A. Samsonov, L. B. Lazebnik [et al.] // *Adv Ther*. – 2020. – Vol. 37, № 11. – P. 4627-4640.

74. A state of natriuretic peptide deficiency / M. Nyberg, D. Terzic, T. P. Ludvigsen [et al.] // *Endocr Rev*. – 2023. – Vol. 44, № 3. – P. 379-392.

75. A systematic review and meta-analysis of cohort studies on the potential association between NAFLD/MAFLD and risk of incident atrial fibrillation / B. G. Zhou, S. Y. Ju, Y. Z. Mei [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1160532.

76. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease / M. E. Rinella, B. A. Neuschwander-Tetri, M. S. Siddiqui [et al.] // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 77, № 5. – P. 1797-1835.

77. Accuracy of FIBROSCAN controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / P. J. Eddowes, M. Sasso, M. Allison [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 6. – P. 1717-1730.

78. Saponaro, C. Adipose tissue dysfunction and visceral fat are associated with hepatic insulin resistance and severity of NASH even in lean individuals / C. Saponaro, S. Sabatini, M. Gaggini // *Liver Int*. – 2022. – Vol. 42, № 11. – P. 2418-2427.

79. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of

advanced NAFLD fibrosis / S. Mcpherson, T. Hardy, J. F. Dufour [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112, № 5. – P. 740-751.

80. Age-related development of cardiac remodeling and dysfunction in young black and white adults : the coronary artery risk development in young adults study / A. M. Perak, S. S. Khan, L. A. Colangelo [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2021. – Vol. 34, № 4. – P. 388-400.

81. Al-Ali, S. A. Correlation of insulin resistance with short-term outcome in nondiabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction / S. A. Al-Ali, H. A. Alidrisi, A. Hameed // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. e33093.

82. 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.] // *Endocr Pract.* – 2022. – Vol. 28, № 5. – P. 528-562.

83. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community : determinants and detection of left ventricular dysfunction / L. C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, M. M. Redfield [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 345-353.

84. Antoni, B. G. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP : A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC / B. G. Antoni, F. D. Kieran, C. P. Mark // *Eur J Heart Fail.* – 2023. – Vol. 25, № 11. – P. 1891-1898.

85. Armandi, A. Extrahepatic outcomes of nonalcoholic fatty liver disease : cardiovascular diseases / A. Armandi, E. Bugianesi // *Clin Liver Dis.* – 2023. – Vol. 27, № 2. – P. 239-250.

86. Asatullina, Z. Cardiac structure and function in patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease / Z. Asatullina, A. V. Sineglazova // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, № 8. – P. e43711.

87. Assessing liver fibrosis using the FIB4 index in the community setting / A. Blanco-Grau, P. Gabriel-Medina, F. Rodriguez-Algarra [et al.] // *Diagnostics (Basel).* –

2021. – Vol. 11, № 12. – P. 2236.

88. 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.

89. 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.] // *Ther Adv Chronic Dis*. – 2022. – № 13. – P. 20406223221119626.

90. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical left ventricular dysfunction in the general population / K. Hirose, K. Nakanishi, M. R. Di Tullio [et al.] // *Eur Heart J Open*. – 2023. – Vol. 3, № 6. – P. 1-9.

91. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease : an updated systematic review and meta-analysis / Q. Sun, T. Zhang, L. Manji [et al.] // *Clin Epidemiol*. – 2023. – Vol. 15. – P. 683-693.

92. Association between the liver fat score (LFS) and cardiovascular diseases in the national health and nutrition examination survey 1999-2016 / C-O. Lee, H-L. Li, M-F. Tsoi [et al.] // *Ann Med*. – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 1065-1073.

93. Association between the triglyceride-glucose index and all-cause and CVD mortality in the young population with diabetes / C. Liu, D. Liang, K. Xiao [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2024. – Vol. 23, № 1. – P. 171.

94. Association between the triglyceride-glucose index and subclinical left ventricular systolic dysfunction in obese patients / G. A. Li, J. Huang, J. Wang, L. Fan // *Cardiovasc Diabetol*. – 2024. – Vol. 23, № 1. – P. 161.

95. Association of MAFLD with diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease : A 4, 6-year cohort study in China / Y. Liang, H. Chen, Y. Liu [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2022. – Vol. 107, № 1. – P. 88-97.

96. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals / T. J. Wang, M. G. Larson, M. J. Keyes [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 11. – P. 1345-1353.

97. Associations among adipose tissue immunology, inflammation, exosomes and insulin sensitivity in people with obesity and nonalcoholic fatty liver disease / A.

Fuchs, D. Samovski, G. I. Smith [et al.] // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 161, № 3. – P. 968-981.

98. Barbieri, E. Clinical features and metabolic complications for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in youth with obesity / E. Barbieri, N. Santoro, G. R. Umamo // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1062341.

99. Baseline level and change trajectory of the triglyceride-glucose index in relation to the development of NAFLD : a large population-based cohort study / Y. Wang, J. Wang, L. Liu [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1137098.

100. Bayes-Genis, A. Pre-heart failure, heart stress, and subclinical heart failure : bridging heart health and heart failure / A. Bayes-Genis, B. Bozkurt // *JACC Heart Fail.* – 2024. – Vol. 12, № 6. – P. 1115-1118.

101. Bidirectional association between hypertension and NAFLD : a systematic review and meta-analysis of observational studies / G. Li, Y. Peng, Z. Chen [et al.] // *Int J Endocrinol.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 8463640.

102. Bril, F. Metabolic syndrome and its association with nonalcoholic steatohepatitis / F. Bril, A. Sanyal, K. Cusi // *Clin Liver Dis.* – 2023. – Vol. 27, № 2. – P. 187-210.

103. B-type natriuretic peptide is associated with indices of left ventricular dysfunction in healthy subjects from the general population : the Akershus cardiac examination 1950 study / M. O. Pervez, J. Brynildsen, A. Tveit [et al.] // *Clin Chem.* – 2021. – Vol. 67, № 1. – P. 204-215.

104. Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Adiposity and Dysglycemia Drivers: JACC State-of-the-Art Review / J. I. Mechanick, M. E. Farkouh, J. D. Newman, W. T. Garvey // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, № 5. – P. 525-538.

105. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease / H. Hagström, P. Nasr, M. Ekstedt [et al.] // *S. Liver Int.* – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 197-204.

106. Castera, L. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Castera, M. Friedrich-Rust, R. Loomba // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 156, № 5. – P. 1264-1281.

107. Clinical and molecular biomarkers for diagnosis and staging of NAFLD / S. Di Mauro, A. Scamporrino, A. Filippello [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 21. – P. 11905.

108. Comparison of bioelectrical impedance analyser (BIA) with dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) scan in assessing the body composition of adult individuals with type 2 diabetes mellitus / S. G. Dastidar, P. Gargari, D. Das [et al.] // *IJEM* : website. – URL: https://journals.lww.com/indjem/fulltext/9900/comparison_of_bioelectrical_impedance_analyser.10.aspx (accessed 03.10.2024).

109. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease / A. Mantovani, E. Scorletti, A. Mosca [et al.] // *Metabolism.* – 2020. – № 111S. – P. 154170.

110. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease and left ventricular diastolic dysfunction in non-obese adults : a cross-sectional study / F. Cong, L. Zhu, L. Deng [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 90.

111. Cotter, T. G. Nonalcoholic fatty liver disease 2020 : the state of the disease / T. G. Cotter, M. Rinella // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 258, № 7. – P. 1851-1864.

112. DCRM 2.0 : Multispecialty practice recommendations for the management of diabetes, cardiorenal, and metabolic diseases / Y. Handelsman, J. E. Anderson, G. L. Bakris [et al.] // *Metabolism.* – 2024. – Vol. 2024. – P. 155931.

113. Deprince, A. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease / A. Deprince, J. T. Haas, B. Staels // *Mol Metab.* – 2020. – № 42. – P. 101092.

114. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R. K. Sterling, E. Lissen, N. Clumeck [et al.] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 1317-1325.

115. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease : a systematic review and meta-analysis / K. Pu, Y. Wang, S. Bai [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 51.

116. Diagnostic accuracy of FibroScan and factors affecting measurements / S.

Oeda, K. Tanaka, A. Oshima [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. 940.

117. Du Bois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. Du Bois, E. F. Du Bois // *Nutrition*. – 1916. – Vol. 5, № 5. – P. 303-313.

118. Early cardiac electrical and structural changes in patients with non-obese non-alcoholic fatty liver disease / E. Aksu, A. Sokmen, M. Ispiroglu [et al.] // *Kardiologija*. – 2021. – Vol. 61, № 5. – P. 51-58.

119. EASL-EASD-EASO Clinical practice guideline for the management of non-alcoholic liver disease / European association for the study of the liver (EASL) and European association for the study of diabetes (EASD) and European association for the study of obesity (EASO) // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – P. 1121-1140.

120. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) / F. Tacke, P. Horn, V. Wai-Sun Wong [et al.] // *J Hepatol*. – 2024. – Vol. 81, № 3. – P. 492-542.

121. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy : Comparison to necropsy findings / R. B. Devereux, D. R. Alonso, E. M. Lutas [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 1986. – Vol. 57, № 6. – P. 450-458.

122. Effects of age, sex, and obesity on N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in the general population / H. I. Choi, M. Y. Lee, B. K. Oh [et al.] // *Circ J*. – 2021. – Vol. 85, № 5. – P. 647-654.

123. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease : a meta-analysis of diagnostic accuracy / E. A. Tsochatzis, K. S. Gurusamy, S. Ntaoula [et al.] // *J Hepatol*. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 650-659.

124. Evolution of NAFLD and Its Management / M. S. Mundi, S. Velapati, J. Patel [et al.] // *Nutr Clin Pract*. – 2020. – Vol. 35, № 1. – P. 72-84.

125. Faasse, S. The role of NAFLD in cardiometabolic disease : an update / S. Faasse, H. Braun, M. Vos // *F1000 Research*. – 2018. – № 7. – P. 170.

126. Fatty liver as a risk factor for progression from metabolically healthy to metabolically abnormal in non-overweight individuals / Y. Hashimoto, M. Hamaguchi,

T. Fukuda [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 57, № 1. – P. 89-97.

127. Fatty liver disease, heart rate and cardiac remodelling : evidence from the UK biobank / O. Jamialahmadi, F. Tavaglione, A. Rawshani [et al.] // *Liver Int*. – 2023. – Vol. 43, № 6. – P. 1247-1255.

128. Fatty liver index as a simple and useful predictor for 10-year cardiovascular disease risks determined by Framingham risk score in the general Korean population / T. H. Chung, J. K. Kim, J. H. Kim, Y.J. Lee // *J Gastrointest Liver Dis*. – 2021. – Vol. 30, № 2. – P. 221-226.

129. Ferraioli, G. Quantitative assessment of liver steatosis using ultrasound controlled attenuation parameter (Echosens) / G. Ferraioli // *J Med Ultrason* (2001). – 2021. – Vol. 48, № 4. – P. 489-495.

130. Ferraioli, G. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis / G. Ferraioli, L. B. Soares Monteiro // *World J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 25, № 40. – P. 6053-6062.

131. Gilden, A. H. Obesity / A. H. Gilden, V. A. Catenacci, J. M. Taormina // *Ann Intern Med*. – 2024. – Vol. 177, № 5. – P. 65-80.

132. Global burden of NAFLD and chronic liver disease among adolescents and young adults / J. M. Paik, K. Kabbara, K. E. Eberly [et al.] // *Hepatology*. – 2022. – Vol. 75, № 5. – P. 1204-1217.

133. 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.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2023. – Vol. 8, № 1. – P. 20-30.

134. 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.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – Vol. 5, № 8. – P. 739-752.

135. Godoy-Matos, A. F. NAFLD as a continuum : from obesity to metabolic syndrome and diabetes / A. F. Godoy-Matos, W. S. Silva Júnior, C. M. Valerio // *Diabetol Metab Syndr*. – 2020. – Vol. 12. – P. 60.

136. Guo, F. Garvey WT. Development of a Weighted Cardiometabolic Disease

Staging (CMD5) System for the Prediction of Future Diabetes / F. Guo, W. T. Garvey // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 10. – P. 3871-3877.

137. Guo, F. The progression of cardiometabolic disease : validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity / F. Guo, D. R. Moellering, W. T. Garvey // *Obesity.* – 2014. – Vol. 22, № 1. – P. 110-118.

138. 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 Fail.* – 2023. – Vol. 10, № 1. – P. 416-431.

139. Hepatic steatosis index : a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / J. H. Lee, D. Kim, H. J. Kim [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2010. – Vol. 42, № 7. – P. 503-508.

140. Higher fatty liver index is associated with increased risk of new onset heart failure in healthy adults : a nationwide population-based study in Korea / J. H. Roh, J. H. Park, H. Lee [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 204.

141. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease - novel insights into cellular communication circuits / M. Peiseler, R. Schwabe, J. Hampe [et al.] // *J Hepatol.* – 2022. – Vol. 77, № 4. – P. 1136-1160.

142. Increasing prevalence of NAFLD/NASH among children, adolescents and young adults from 1990 to 2017 : a population-based observational study / X. Zhang, M. Wu, Z. Liu [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11, № 5. – P. e042843.

143. Karlas, T. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis / T. Karlas, D. Petroff, M. Sasso // *J Hepatol.* – 2017. – Vol. 66, № 5. – P. 1022-1030.

144. Insulin resistance and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide among healthy adults / J. B. Echouffo-Tcheugui, S. Zhang, J. W. McEvoy [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2023. – Vol. 8, № 10. – P. 989-995.

145. Kidney disease : improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / A. Levin, P. Stevens, J. Coresh [et al.] // *Kidney Int Suppl.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1-150.

146. Lean individuals with NAFLD have more severe liver disease and poorer clinical outcomes (NASH-CO Study) / O. Nabi, N. Lapidus, J. Boursier [et al.] // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 78, № 1. – P. 272-283.

147. Li, C. Visceral adipose tissue Tregs and the cells that nurture them / C. Li, R. G. Spallanzani, D. Mathis // *Immunol Rev*. – 2020. – Vol. 295, № 1. – P. 114-125.

148. Linear relationship between hepatic steatosis index and major adverse cardiovascular events in hypertensive patients with obstructive sleep apnea : a real-world cohort study from China / W. Wen, C. Xintian, Z. Qing [et al.] // *Rev Cardiovasc Med*. – 2023. – Vol. 24, № 10. – P. 280.

149. Lipid-based insulin-resistance markers predict cardiovascular events in metabolic dysfunction associated steatotic liver disease / A. Colantoni, T. Bucci, N. Cocomello [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2024. – Vol. 23, № 1. – P. 175.

150. Liu, C. The association between the triglyceride-glucose index and the risk of cardiovascular disease in US population aged ≤ 65 years with prediabetes or diabetes : a population-based study / C. Liu, D. Liang // *Cardiovasc Diabetol*. – 2024. – Vol. 23, № 1. – P. 168.

151. Liver disease is a significant risk factor for cardiovascular outcomes – A UK Biobank study / A. Roca-Fernandez, R. Banerjee, H. Thomaidis-Brears [et al.] // *J Hepatol*. – 2023. – Vol. 79, № 5. – P. 1085-1095.

152. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects / K. M. Korenblat, E. Fabbrini, B. S. Mohammed [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134, № 5. – P. 1369-1375.

153. Long, M. T. Advances in non-invasive biomarkers for the diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease / M. T. Long, S. Gandhi, R. Loomba // *Metabolism*. – 2020. – Vol. 111S. – P. 154259.

154. 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.] // *J Am Heart Assoc*. – 2024. – Vol. 9, № 4. – P. e014279.

155. Loomba, R. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease / R. Loomba, S. L. Friedman, G. I. Shulman // *Cell*. – 2021. – Vol. 184, №

10. – P. 2537-2564.

156. Low accuracy of FIB-4 and NAFLD fibrosis scores for screening for liver fibrosis in the population / I. Graupera, M. Thiele, M. Serra-Burriel [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 20, № 11. – P. 2567-2576.

157. Low natriuretic peptide levels and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction / T. Kondo, R. Campbell, P. S. Jhund [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2024. – Vol. 12, № 8. – P. 1442-1455.

158. 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 Metab.* – 2019. – Vol. 45, № 5. – P. 429-435.

159. 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.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2020. – Vol. 30, № 10. – P. 1820-1825.

160. Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia.* – 1985. – T. 28, № 7. – P. 412-419.

161. Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States / J. M. Paik, L. Henry, L. De Avila [et al.] // *Hepatol Commun.* – 2019. – Vol. 3, № 11. – P. 1459-1471.

162. Muzurović, E. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk / E. Muzurović, D. P. Mikhailidis, C. Mantzoros // *Metabolism.* – 2021. – Vol. 119. – P. 154770.

163. NAFLD, insulin resistance, and diabetes mellitus type 2 / M. Marušić, M. Paić, M. Knobloch [et al.] // *Can J Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 6613827.

164. Nahm, F. S. Receiver operating characteristic curve : overview and practical use for clinicians / F. S. Nahm // *Korean J Anesthesiol.* – 2022. – Vol. 75, № 1. – P. 25-36.

165. NASH / Liver fibrosis prevalence and incidence of nonliver comorbidities among people with NAFLD and incidence of NAFLD by metabolic comorbidities :

lessons from South Korea / J. Park, E. Y. Lee, J. Li [et al.] // *Dig Dis.* – 2021. – Vol. 39, № 6. – P. 634-645.

166. NASH leading cause of liver transplant in women : updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances / M. Nouredin, A. Vipani, C. Bresee [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113, № 11. – P. 1649-1659.

167. New bioimpedance analysis system : improved phenotyping with whole-body analysis / A. Pietrobelli, F. Rubiano, M-P. St-Onge [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2004. – Vol. 58, № 11. – P. 1479-1484.

168. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of new-onset heart failure : a retrospective analysis of 173,966 patients / C. Roderburg, S. Krieg, A. Krieg A [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2023. – Vol. 112, № 10. – P. 1446-1453.

169. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases : a Mendelian randomization study / H. Peng, S. Wang, M. Wang [et al.] // *Metabolism.* – 2022. – Vol. 133. – P. 155220.

170. 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.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 18. – P. 14292.

171. Nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis associated with increased risk of cardiovascular events in a prospective study / F. Baratta, D. Pastori, F. Angelico [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, № 10. – P. 2324-2331.

172. 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 Fail.* – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 789-798.

173. 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.

174. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of heart failure among medicare beneficiaries / M. Fudim, L. Zhong, K. V. Patel [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 22. – P. e021654.

175. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart / E. P. Stahl, D. S. Dhindsa, S. K. Lee [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73, № 8. – P. 948-963.
176. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart : JACC state-of-the-art review / E. P. Stahl, D. S. Dhindsa, S. K. Lee [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 73, № 8. – P. 948-963.
177. Non-alcoholic fatty liver disease and the incidence of myocardial infarction : a cohort study / D. H. Sinn, D. Kang, Y. Chang [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 833-839.
178. Non-alcoholic fatty liver disease association with structural heart, systolic and diastolic dysfunction : a meta-analysis / J. N. Yong, C. H. Ng, C. W. Lee [et al.] // Hepatol Int. – 2022. – Vol. 16, № 2. – P. 269-281.
179. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease : current evidence and practice / J. H. Zhou, J. J. Cai, Z. G. She, H. L. Li // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, № 11. – P. 1307-1326.
180. Non-invasive tools for liver steatosis and steatohepatitis predict incidence of diabetes, cardiovascular disease and mortality 20 years later : the ATTICA cohort study (2002-2022) / M. Kouvari, C. Chrysohoou, E. Damigou [et al.] // Clin Nutr. – 2024. – Vol. 43, № 3. – P. 900-908.
181. 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 (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, № 18. – P. e6712.
182. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions : overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study / S. Baldassarre, S. Fragapani, A. Panero [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 119.
183. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity / L. P. Mayoral, G. M. Andrade, E. P. Mayoral [et al.] // Indian J Med Res. – 2020. – Vol. 151, № 1. – P. 11-21.
184. Pafili, K. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to

treatment concepts in humans / K. Pafili, M. Roden // *Mol Metab.* – 2021. – Vol. 50. – P. 101122.

185. Pal, S. C. Insulin resistance and adipose tissue interactions as the cornerstone of metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease pathogenesis / S. C. Pal, N. Méndez-Sánchez // *World J Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 29, № 25. – P. 3999-4008.

186. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19, № 7. – P. 1550-1558.

187. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Fedchuk, F. Nascimbeni, R. Pais [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 40, № 10. – P. 1209-1222.

188. Petzold, G. Role of ultrasound methods for the assessment of NAFLD / G. Petzold // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, № 15. – P. 4581.

189. Piazzolla, V. A. Noninvasive diagnosis of NAFLD and NASH / V. A. Piazzolla, A. Mangia // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1005.

190. Pirola, C. J. Non-alcoholic fatty liver disease mediates the effect of obesity on arterial hypertension / C. J. Pirola, S. Sookoian // *Liver Int.* – 2023. – Vol. 43, № 10. – P. 2167-2176.

191. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis : triglyceride glucose index-related parameters / Y. Xue, J. Xu, M. Li [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 951689.

192. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors / A. Kotronen, M. Peltonen, A. Hakkarainen [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 137, № 3. – P. 865-872.

193. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population / T. Arshad, P. Golabi, J. Paik [et al.] // *Hepatol Commun.* – 2019. – Vol. 3, № 1. – P. 74-83.

194. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults : an update from the american society of echocardiography and the european association of, cardiovascular imaging / R. M. Lang, B. P. Luigi, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur. Hear. J. – Cardiovasc. Imaging.* – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 412-412.

195. Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population : a systematic review and meta-analysis / X Liu, Z. Tan, Y. Huang [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 124.

196. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction / H. M. Salah, A. Pandey, A. Soloveva [et al.] // *JACC Basic Transl Sci.* – 2021. – Vol. 6, № 11. – P. 918-932.

197. Reliability and validity of commercially available low-cost bioelectrical impedance analysis / K. L. Vasold, A. C. Parks, D. M. L. Phelan [et al.] // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 406-410.

198. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette , M. Doherty, E. Pascual [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76, № 1. – P. 29-42.

199. Risk of heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease : JACC review topic of the week / A. Mantovani, C. D. Byrne, G. Benfari [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2022. – Vol. 79, № 2. – P. 180-191.

200. Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity / A. L. Fracanzani, L. Valenti, E. Bugianesi [et al.] // *J Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1244-1249.

201. Sanjiv, J. S. BNP : Biomarker not perfect in heart failure with preserved ejection fraction / J. S. Sanjiv // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43, № 20. – P. 1952-1954.

202. Schaalán, M. Association of cardiac NT pro- β -type natriuretic peptide with metabolic and endothelial risk factors in young obese hypertensive patients : a perspective on the hypothalamic pituitary adrenal axis activation / M. Schaalán, W. Mohamed, R. Rahmo // *Diabetol Metab Syndr.* – 2016. – Vol. 8. – P. 52.

203. Schubach, A. Hepatologist consultation in low-risk MASLD / A. Schubach, R. M. Carr, M. F. Abdelmalek // *N Engl J Med.* – 2024. – Vol. 391, № 4. – P. 373-375.

204. Shah, P. A. Harrison NAFLD-related hepatocellular carcinoma : the growing challenge / P. A. Shah, R. Patil, S. A. Harrison // *Hepatology.* – 2023. – Vol. 77, № 1. – P. 323-338.

205. Shay, J. E. S. The effect of obesity on gastrointestinal disease / J. E. S. Shay, A. Singh // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2023. – Vol. 52, № 2. – P. 403-415.
206. Simental-Mendía, L. E. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects / L. E. Simental-Mendía, M. Rodríguez-Morán, F. Guerrero-Romero // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2008. – Vol. 6, № 4. – P. 299-304.
207. Sivell, C. Nonalcoholic fatty liver disease : a silent epidemic / C. Sivell // *Gastroenterol Nurs.* – 2019. – Vol. 42, № 5. – P. 428-434.
208. Stefan, N. Metabolically healthy and unhealthy normal weight and obesity / N. Stefan // *Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 487-493.
209. Targher, G. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease : clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications / G. Targher, C. D. Byrne, H. Tilg // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, № 9. – P. 1691-1705.
210. The association between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic abnormalities in The United States population / R. Jinjuvadia, F. Antaki, P. Lohia, S. Liangpunsakul // *J Clin Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 51, № 2. – P. 160-166.
211. 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 Int.* – 2020. – Vol. 40, № 10. – P. 2445-2454.
212. The correlation between body composition and the functional state of cardiovascular system in young men in dependence on the hemodynamics types / M. I. Nemesh, O. P. Kentesh, O. S. Palamarchuk [et al.] // *Wiad. Lek.* – 2018. – Vol. 71, № 2. – P. 366-371.
213. The fatty liver index : a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population / G. Bedogni, S. Bellentani, L. Miglioli [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 33.
214. 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.
215. The influence of body composition on the state of the cardiovascular system

in women / O. Kostenchak-Svystak, M. Nemesh, O. Palamarchuk [et al.] // Georgian Med. News. – 2020. – № 308. – P. 58-62.

216. The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome / P. K. Santhekadur, D. P. Kumar, M. Seneshaw [et al.] // Biomed Pharmacother. – 2017. – Vol. 92. – P. 826-835.

217. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide : a systematic review and meta-analysis / K. Riazi, H. Azhari, J. H. Charette [et al.] // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2022. – Vol. 7, № 9. – P. 851-861.

218. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe : a collaborative analysis of ten large cohort studies / J. V. van Vliet-Ostaptchouk, M. L. Nuotio, S. N. Slagter [et al.] // BMC Endocr Disord. – 2014. – Vol. 14. – P. 9.

219. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease / S. Zhang, T. Du, J. Zhang [et al.] // Lipids Health Dis. – 2017. – Vol. 16. – P. 15.

220. Cheng, H. The triglyceride glucose index predicts short-term mortality in non-diabetic patients with acute heart failure / H. Cheng, W. Huang, X. Huang // Adv Clin Exp Med. – 2024. – Vol. 33, № 2. – P. 103-110.

221. The triglyceride-glucose index is a predictor for cardiovascular and all-cause mortality in CVD patients with diabetes or pre-diabetes : evidence from NHANES 2001-2018 / Q. Zhang, S. Xiao, X. Jiao [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 279.

222. The usefulness of obesity and lipid-related indices to predict the presence of non-alcoholic fatty liver disease / G. Sheng, S. Lu, Q. Xie [et al.] // Lipids Health Dis. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 134.

223. Tincopa, M. A. Non-invasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis / M. A. Tincopa, R. Loomba // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2023. – Vol. 8, № 7. – P. 660-670.

224. Triglyceride glucose (TyG) index : a surrogate biomarker of insulin resistance / V. K. Ramdas Nayak, P. Satheesh P, M. T. Shenoy [et al.] // J Pak Med Assoc. – 2022. – Vol. 72, № 5. – P. 986-988.

225. Triglyceride-glucose index and heart failure : a systematic review and meta-analysis / A. Khalaji, A. H. Behnoush, S. Khanmohammadi [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 244.

226. Triglyceride-glucose index associates with incident heart failure : a cohort study / L. Xu, M. Wu, S. Chen [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2022. – Vol. 48, № 6. – P. 101365.

227. Triglyceride-glucose index in the development of heart failure and left ventricular dysfunction : analysis of the ARIC study / R. Huang, Y. Lin, X Ye [et al.] // *J Prev Cardiol.* – 2022. – Vol. 29, № 11. – P. 1531-1541.

228. TyG index is positively associated with risk of CHD and coronary atherosclerosis severity among NAFLD patients / J. Zhao, H. Fan, T. Wang [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 123.

229. Unexpectedly low natriuretic peptide levels in patients with heart failure / K. N. Bachmann, D. K. Gupta, M. Xu [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 192-200.

230. Uric acid may serve as the sixth cardiometabolic criterion for defining MASLD / L. He, K. Qiu, W. Zheng [et al.] // *J Hepatol.* – 2024. – Vol. 80, № 4. – P. e152-e153.

231. Visceral adipose tissue and risk of nonalcoholic fatty liver disease : A Mendelian randomization study / M. Tao, G. Zhou, J. Liu [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2023. – Vol. 99, № 4. – P. 370-377.

232. WHO. Physical status : the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Published 1995 // World Health Organization : website. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003> (accessed: 03.10.2024).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Частота встречаемости факторов кардиометаболического риска с учетом наличия НАЖБП	39
Таблица 2 – Количественная характеристика основных показателей факторов кардиометаболического риска с учетом наличия НАЖБП	41
Таблица 3 – Частота изменений факторов кардиометаболического риска с учетом ИМТ и наличия НАЖБП	45
Таблица 4 – Средние значения факторов кардиометаболического риска с учетом ИМТ и наличия НАЖБП	48
Рисунок 1 – Частота повышения натрийуретического пептида с учетом наличия ожирения и НАЖБП.....	51
Таблица 5 – Средние значения натрийуретического пептида с учетом ИМТ и наличия НАЖБП	53
Таблица 6 – Взаимосвязь уровня трансаминаз, индексов стеатоза и фиброза печени, данных эластометрии с оценкой КПЗУ и факторов кардиометаболического риска.....	56
Рисунок 2 – Распределение обследованных с повышенными расчетными индексами стеатоза печени.....	59
Таблица 7 – Количественная характеристика лабораторно-инструментальных показателей НАЖБП и индексов стеатоза и фиброза печени с учетом наличия НАЖБП.....	60
Таблица 8 – Частота изменений лабораторно-инструментальных показателей НАЖБП и индексов стеатоза и фиброза печени с учетом наличия НАЖБП.....	61
Рисунок 3 – Схема диагностики НАЖБП с использованием УЗИ, индексов стеатоза печени, КПЗУ.....	62
Таблица 9 – Сопоставление результатов ультразвуковой диагностики НАЖБП и расчетных индексов стеатоза печени среди лиц с КМФР.....	63

Рисунок 4 – ROC-кривые индексов стеатоза печени в диагностике НАЖБП по данным УЗИ.....	63
Таблица 10 – Результаты ROC-анализа для индексов стеатоза печени при прогнозировании наличия НАЖБП по данным УЗИ.....	64
Таблица 11 – сопоставление расчетных индексов стеатоза печени с диагностикой НАЖБП по данным УЗИ и оценки КПЗУ среди лиц с КМФР.....	64
Рисунок 5 – ROC-кривая индексов стеатоза печени в диагностике НАЖБП по данным УЗИ и КПЗУ.....	65
Таблица 12 – Результаты ROC-анализа для индексов стеатоза печени при прогнозировании наличия НАЖБП по данным УЗИ и КПЗУ.....	65
Таблица 13 – Частота встречаемости НАЖБП в общей когорте и с учетом пола обследованных.....	66
Таблица 14 – Лабораторно-инструментальные показатели печени с учетом наличия НАЖБП.....	67
Таблица 15 - Количественная характеристика индексов стеатоза и фиброза печени при различных степенях стеатоза по данным КПЗУ.....	68
Таблица 16 – Взаимосвязь значений расчетных индексов стеатоза печени с данными эластометрии с оценкой КПЗУ.....	69
Таблица 17 – Структура частоты ремоделирования миокарда левого желудочка у лиц молодого возраста с учетом пола обследованных.....	71
Таблица 18 – Частота встречаемости различных типов ремоделирования миокарда с учетом ИМТ и наличия НАЖБП.....	72
Таблица 19 – Количественная характеристика структурных параметров сердца с учетом ИМТ и наличия НАЖБП.....	74
Таблица 20 – Количественная характеристика функциональных параметров сердца с учетом ИМТ и наличия НАЖБП.....	75
Таблица 21 – Взаимосвязи лабораторно-инструментальных показателей и расчетных индексов стеатоза и фиброза печени со структурно-функциональными параметрами сердца.....	78

Таблица 22 – Результаты ROC-анализа для регрессионной модели вероятности высокой нормальной (третий тертиль) массы миокарда левого желудочка.....	83
Рисунок 6 – ROC-кривая для регрессионной модели вероятности высокой нормальной (третий тертиль) массы миокарда левого желудочка.....	83
Таблица 23 – Результаты ROC-анализа для регрессионной модели вероятности третьего тертиля ударного объема	84
Рисунок 7 – ROC-кривая для регрессионной модели вероятности третьего тертиля ударного объема	85
Рисунок 8 – Дерево решений. Выявление групп риска по повышению пред- и постнагрузки на сердце среди лиц молодого возраста.....	87