

Многофакторный прогноз развития неалкогольной жировой болезни печени при висцеральном ожирении у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Логачева И. В.¹, Рязанова Т. А.¹, Пономарев С. Б.¹, Макарова В. Р.²

Цель. Разработать модель развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на стадии стеатоза при висцеральном ожирении у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В работу включены пациенты мужского пола с ИБС, стабильной стенокардией напряжения и АГ — 75 больных (группа наблюдения — ГН), и независимая группа контроля (ГК) — 38 больных. Всем пациентам проводилось клинко-инструментальное исследование: определялись антропометрические показатели, проводилась визуализация и измерение толщины интраабдоминального жира (ТИЖ) и толщины эпикардального жира (ТЭЖ) методом ультразвукового исследования, выполнялась эхокардиография, состояние печени оценивалось с помощью клинических и функциональных биохимических тестов и ультразвукового исследования, анализировался липидный и углеводный спектр. Методами факторного и корреляционного анализа определялось влияние каждого из исследованных показателей на вероятность развития НАЖБП.

Результаты. Результатом исследования явилась разработка математической модели прогнозирования вероятности развития НАЖБП на стадии стеатоза. После получения значимых переменных (индекс массы тела (ИМТ), ТЭЖ, ТИЖ, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR)) с высоким коэффициентом корреляции с функцией отклика (НАЖБП), была построена регрессионная модель. Полученное регрессионное уравнение имело следующий вид: прогностический индекс $K = -24,9 + 0,81 \times \text{ИМТ} + 1,06 \times \text{ТЭЖ} + 0,02 \times \text{ТИЖ} + 0,6 \times \text{ТЗСЛЖ} - 1,07 \times \text{НОМА-IR}$. Для проверки разработанной модели использовалось двойное слепое рандомизированное исследование на независимой ГК. При $K < 9,37$ риск развития НАЖБП можно рассматривать как низкий, при $K > 15,38$ — как высокий, значения от 9,37 до 15,38 рассматриваются как промежуточные.

Заключение. В ходе исследования была разработана оригинальная модель, позволяющая рассчитать вероятность развития НАЖБП. Полученная модель с оценкой факторов риска у больных ИБС и АГ с висцеральным ожирением может использоваться для планирования стратегии профилактики, направленной на замедление развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Получен Патент на изобретение № 2718325RU от 01.04.2020.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, многофакторное прогнозирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск; ²БУЗ УР Республиканский клинко-диагностический центр Минздрава УР, Ижевск, Россия.

Логачева И. В.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики ФПК и ПП, ORCID: 0000-0002-8544-8423, Рязанова Т. А. — ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-3567-3972, Пономарев С. Б. — д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ORCID: 0000-0002-9936-0107, Макарова В. Р. — врач-кардиолог аритмологического отделения, ORCID: 0000-0002-4271-8948.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): logiv@udm.ru

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ВО — висцеральное ожирение, ГК — группа контроля, ГН — группа наблюдения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, К — расчетные значения прогностического индекса, ЛЖ — левый желудочек, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТИЖ — толщина интраабдоминального жира, ТЭЖ — толщина эпикардального жира, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — факторы риска, ЭхоКГ — эхокардиография, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности.

Рукопись получена 10.07.2020

Рецензия получена 10.08.2020

Принята к публикации 17.08.2020



Для цитирования: Логачева И. В., Рязанова Т. А., Пономарев С. Б., Макарова В. Р. Многофакторный прогноз развития неалкогольной жировой болезни печени при висцеральном ожирении у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4015. doi:10.15829/1560-4071-2021-4015

Multivariate prognosis of non-alcoholic fatty liver disease development in visceral obesity in patients with coronary artery disease and hypertension

Logacheva I. V.¹, Ryazanova T. A.¹, Ponomarev S. B.¹, Makarova V. R.²

Aim. To create a model for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) development at the steatosis stage in visceral obesity in patients with coronary artery disease (CAD) and hypertension (HTN).

Material and methods. The study included male patients with coronary artery disease, stable angina and hypertension: experimental group — 75 patients, control group — 38 patients. All patients underwent an anthropometric assessment, visualization and measurement of the intraabdominal fat thickness (AIFT) and epicardial fat thickness (EFT) by ultrasound, and echocardiography. The liver state was assessed using clinical and functional biochemical tests and ultrasound. Lipid and carbohydrate metabolism parameters was also evaluated. The influence of each of the studied

indicators on NAFLD development was determined using the factor and correlation analysis.

Results. We created a mathematical model for predicting the NAFLD at the steatosis stage. Using significant variables (body mass index (BMI), EFT, AIFT, left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) value), a regression model was created. There was following resulting regression equation: prognostic index $K = -24,9 + 0,81 \times \text{BMI} + 1,06 \times \text{EFT} + 0,02 \times \text{AIFT} + 0,6 \times \text{LVPWT} - 1,07 \times \text{HOMA-IR}$. To test the developed model, a double-blind randomized study was performed. At $K < 9,37$, the risk of NAFLD can be regarded as low, at $K > 15,38$ — as high. Values from 9,37 to 15,38 are considered intermediate.

Conclusion. During the study, an original model was developed to calculate the likelihood of NAFLD development. The resulting model with the assessment of risk factors in patients with CAN and HTN with visceral obesity can be used to plan a prevention strategy. Patented invention №2718325RU dated 01.04.2020.

Key words: coronary artery disease, hypertension, visceral obesity, multifactorial prediction.

Relationships and Activities: none.

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk; ²Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk, Russia.

Logacheva I.V.* ORCID: 0000-0002-8544-8423, Ryazanova T.A. ORCID: 0000-0002-3567-3972, Ponomarev S.B. ORCID: 0000-0002-9936-0107, Makarova V.R. ORCID: 0000-0002-4271-8948.

*Corresponding author: logiv@udm.ru

Received: 10.07.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 17.08.2020

For citation: Logacheva I.V., Ryazanova T.A., Ponomarev S.B., Makarova V.R. Multivariate prognosis of non-alcoholic fatty liver disease development in visceral obesity in patients with coronary artery disease and hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4015. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4015

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обуславливают свыше 17,5 млн смертей в год. Основным направлением в предупреждении развития заболеваний и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы считается выявление и коррекция факторов риска (ФР) [1]. Среди основных ФР выделяются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение. Следует подчеркнуть, что АГ ассоциируется с ишемической болезнью сердца (ИБС) в 87-90% случаев [2]. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, выявили ведущие ФР, которые требуют наибольшего внимания со стороны медицинского сообщества. Так, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в Российской Федерации (РФ) составляет 44%, гиперхолестеринемии — 60%, абдоминального ожирения (АО) — 55% (мужчины/женщины — 44/61,8%) [3]. Согласно представлениям об ожирении как о гетерогенном заболевании, особая роль придается количеству висцеральной жировой ткани — висцеральному ожирению (ВО), тем более, что в многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях установлено липотоксическое действие висцерального жира [4, 5]. В национальных клинических рекомендациях по ожирению в качестве ассоциированных с ожирением заболеваний предложено рассматривать АГ, дислипидемию, предиабет и сахарный диабет 2 типа, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [6]. По результатам российского исследования DIREG 2, НАЖБП была диагностирована у 37,3% больных: неалкогольный стеатоз — у 75,6%, неалкогольный стеатогепатит — у 24,4% больных, при этом 80,5% пациентов имели индекс массы тела (ИМТ) >27 кг/м², АО — 67,2% [7]. Наиболее распространенными ФР в этой популяции оказались АГ — 69,9%, гиперхолестеринемия — 68,8%, дислипидемия — 75,9% пациентов. Другими словами, распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска среди взрослого населения РФ в структурном отношении совпадает по многим параметрам с заболеваниями печени неинфекционной и неалкогольной природы. В этом отношении совершенно справедливо мнение ведущих отечественных интернистов, рассматрива-

ющее НАЖБП (на стадии стеатоза) в качестве заболевания, оказывающего негативное влияние на прогрессирование ССЗ и представляющего собой модифицируемый ФР [8]. В связи с этим прогнозирование развития НАЖБП (на ранней стадии стеатоза) у коморбидных кардиологических больных (ИБС, АГ), очевидно, поможет уменьшить риск возникновения ассоциированной с ней сердечно-сосудистой патологии. Подтверждением сказанному служит недавний метаанализ, включивший 34 тыс. пациентов, показавший сопряженность наличия НАЖБП с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 65% в течение последующих 7 лет наблюдения [9]. Ведущая роль в формировании НАЖБП при ожирении принадлежит инсулинорезистентности, провоцирующей активацию липолиза с образованием большого количества свободных жирных кислот и формированием стеатоза печени. НАЖБП сопровождается структурно-геометрическими и функциональными нарушениями сердца. Тяжесть структурно-функциональных нарушений сердца сопоставима с выраженностью поражения печени [10]. У больных с НАЖБП наблюдалось увеличение толщины эпикардального жира (ТЭЖ), продемонстрирована связь между ТЭЖ и степенью тяжести НАЖБП, выявлена корреляция стеатоза печени с толщиной интраабдоминального жира (ТИЖ) [11].

Таким образом, существующие доказательства указывают на наличие ассоциативных ФР, оказывающих влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии и НАЖБП. В силу наличия двусторонних множественных причинно-следственных связей, вероятно, можно рассматривать НАЖБП в качестве дополнительного фактора кардио-метаболического риска, прогнозирование развития которого на ранней стадии жировой инфильтрации печени предотвратит (замедлит) риск возникновения кардио-метаболических осложнений.

Цель исследования — создать модель развития НАЖБП на стадии стеатоза при ВО у коморбидных пациентов с ИБС и АГ.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good

Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку полученных результатов. В работу включено 75 пациентов мужского пола (группа наблюдения — ГН) и независимая группа контроля (ГК), состоящая из 38 больных, госпитализированных в клинко-диагностический центр Удмуртской Республики с диагностированной ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса и АГ III стадии, 1-3 степени. Средний возраст больных ГН составил $61,1 \pm 1,5$ года, ГК — $57,4 \pm 2,2$ лет. Больные ГН, в зависимости от ИМТ, были распределены на 3 подгруппы: первая (1ГН) — 22 человека с ИМТ до 25 кг/м^2 , вторая (2ГН) — 26 человек с ИМТ от 25 кг/м^2 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ (избыточный вес), третья (3ГН) — 27 человек с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$. Подобным образом были распределены больные ГК (1ГК — 8, 2ГК — 15, 3ГК — 15 пациентов). Из исследования исключались больные с острым коронарным синдромом, симптоматической АГ, хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса, сахарным диабетом, постоянной формой фибрилляции предсердий, хроническими гепатитами.

Для диагностики общего и ВО у всех больным определялись антропометрические показатели: рост, вес, ИМТ, определялась окружность талии/окружность бедер, рассчитывался индекс ВО. Проводилась визуализация и измерение ТИЖ и ТЭЖ методом ультразвукового исследования (УЗИ) (ультразвуковой аппарат Siemens Acuson Antares). Для количественной оценки размеров камер сердца, систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) была проведена эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ в импульсном и тканевом режиме с расчетом индекса массы миокарда, толщиной задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и объемом левого предсердия. Состояние печени оценивалось с помощью клинических и функциональных биохимических тестов (аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза-аспаргиновая/аланиновая трансаминаза, гамма-глутамилтрансфераза, билирубин и щелочная фосфатаза). В качестве неинвазивных методов диагностики использовалось УЗИ печени с последующей балльной оценкой морфометрических (переднезадний размер и косо-вертикальный размер правой и левой доли печени) и качественных показателей по специально разработанной оригинальной шкале с максимальной выраженностью ультразвуковых симптомов НАЖБП, соответствующих 13 баллам [12]. В ряде случаев для исключения фиброза печени проводилась эластометрия (FibroScan). Таким образом диагностировалась НАЖБП на стадии стеатоза (первая клинко-морфологическая стадия), исклю-

чался стеатогепатит (неалкогольный и алкогольный) и цирроз печени. Кроме того, определялся липидный (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой/высокой плотности, триглицериды) и углеводный (глюкоза плазмы натощак, уровень инсулина, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR)) профиль.

Статистическую обработку материалов осуществляли с помощью программ Microsoft Office Excel и IBM SPSS Statistics Base 22.0. Оценка нормальности распределения исследуемых показателей проводилась на основе значений асимметрии и критерия Шапиро-Уилка. Показатели асимметрии и эксцесса соответствовали необходимым критическим значениям для применения многомерных методов исследования (факторного, регрессионного и дискриминантного анализов). При нормальном распределении определялся показатель средней величины (М) с данными ошибки репрезентативности (m) и среднего квадратичного отклонения (σ). Разработка прогностического индекса осуществлялась по классической схеме планирования эксперимента. Анализ различия дисперсий в двух независимых группах проводили с помощью критерия Фишера (F). Анализ связи между несколькими независимыми переменными проводили с помощью логистической регрессии и ROC-анализа. Статистически значимыми считали $p < 0,05$.

Результаты

При разработке математической модели прогнозирования вероятности развития НАЖБП на стадии стеатоза на первом этапе в качестве предикторов (входных сигналов) использованы, указанные выше, антропометрические показатели, параметры ВО (ТЭЖ, ТИЖ, индекс ВО), данные ЭхоКГ, липидного и углеводного спектра. В качестве функции отклика (выходной сигнал) служили данные о наличии НАЖБП (табл. 1).

Применяя методы факторного и корреляционного анализа, было определено влияние каждого из исследованных показателей на вероятность формирования НАЖБП. При этом выяснено, что максимальные значения коэффициента корреляции отдельных показателей с функцией отклика присущи следующим параметрам: ИМТ ($r=0,87$; $p<0,001$), ТЭЖ ($r=0,82$; $p<0,001$), НОМА-IR ($r=0,71$; $p<0,01$), ТИЖ ($r=0,80$; $p<0,03$), ТЗСЛЖ ($r=0,64$; $p<0,05$). Эти показатели имели значимые высокие коэффициенты парной корреляции с зависимой переменной (НАЖБП) и слабую корреляцию между собой. Остальные показатели не были введены в модель из-за их слабого влияния на вероятность развития НАЖБП. В дальнейшем значимые переменные были использованы нами для пошагового построения регрессионной модели по общепринятой методике. Полученное таким образом регрессионное уравнение имело следу-

ющий вид: $K = -24,9 + 0,81 \times \text{ИМТ} + 1,06 \times \text{ТЭЖ} + 0,02 \times \text{ТИЖ} + 0,6 \times \text{ТЗСЛЖ} - 1,07 \times \text{НОМА-IR}$. Коэффициент множественной корреляции полученной формулы равнялся $R = 0,909$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,82$, что свидетельствовало о высокой эффективности полученного прогностического индекса (вклад дисперсии полученной формулы в общую дисперсию признака $> 0,5$). Программа Microsoft Office Excel, в которой проводились математические расчеты, дает также возможность определения коэффициента Фишера, который для данной модели равнялся 66,37 с уровнем значимости $p < 0,00001$. Полученные оценки свидетельствуют о высокой информативности предлагаемого прогностического коэффициента.

Для сравнения реальных (балльная оценка наличия НАЖБП) и теоретических (расчет коэффициента К) значений НАЖБП была построена диаграмма, представленная на рисунке 1, где на оси ординат представлены расчетные значения прогностического индекса К, на оси абсцисс — балльная оценка развития НАЖБП у конкретных пациентов группы наблюдения. Как видно из рисунка 1, облако распре-

деления точек, характеризующих зависимость между реальным и прогнозируемым значением НАЖБП, имеет правильную форму с отсутствием явных выбросов, с углом наклона к оси ординат $\sim 45^\circ$. Для определения “переходных точек” между подгруппами 1-3 ГН и более точного определения качества данного прогностического индекса пациентам подгрупп 1-3 ГН были рассчитаны средние величины модельного значения НАЖБП (индекса К). Для первой подгруппы (1ГН) моделируемое значение НАЖБП составило $6,78 \pm 0,29$, для второй (2ГН) — $12,72 \pm 0,38$, для 3ГН — $18,03 \pm 0,51$. Затем по формуле: $Y = X_1 + \frac{X_2 - X_1}{2}$ (Y — значение “переходной точки”; X_1 — меньшее среднее значение параметра К сравниваемой подгруппы; X_2 — большее среднее значение параметра К сравниваемой подгруппы) были определены переходные значения индекса К, маркирующие точку перехода из первой (1ГН) во вторую (2ГН) подгруппу (K_1) и из второй (2ГН) в третью (3ГН) подгруппу (K_2), при этом $K_1 = 9,37$ и $K_2 = 15,38$. Одновременно была рассчитана точность метода прогноза для группы наблюдения по формуле:

$$\text{точность} = 100 - \frac{\text{общее число ошибок}}{\text{общее число наблюдений}} \times 100.$$

Точность прогноза для группы наблюдения оказалась равной 90,7%. Всего было зарегистрировано 7 случаев неправильного прогноза (ошибок прогнозирования), из них — ошибок в сторону завышения прогноза — 3, ошибок в сторону занижения прогноза — 4, максимальное число ошибок наблюдалось в 2 подгруппе ГН (5 ошибок из 27 наблюдений).

Для проверки разработанного способа прогноза на независимой ГК использовалось правило двойного слепого рандомизированного исследования, согласно которому случайным образом была сформирована ГК, состоящая из 38 больных ИБС и АГ. У всех пациентов по независимым переменным (ИМТ, ТЭЖ, ТИЖ, ТЗСЛЖ и НОМА-IR) на основании регрессионной модели (изложенной выше) был рассчитан прогностический коэффициент К. В подгруппах было установлено 4 ошибки прогноза: 3 в подгруппе 1ГК (в сторону завышения прогноза)

Таблица 1
Исходная характеристика больных группы наблюдения, n=75 (M±SD)

Показатель	
ИМТ, кг/м ²	29,3±0,5
VAI	2,54±0,20
ТЭЖ, мм	9,1±0,3
ТИЖ, мм	76,6±4,3
НОМА-IR	3,08±0,17
ИММ, г/м ²	114±5,2
ТЗСЛЖ, мм	110±5,2
НАЖБП, баллы	11,4±0,32

Сокращения: ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ТИЖ — толщина интраабдоминального жира, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, VAI — индекс висцерального ожирения.

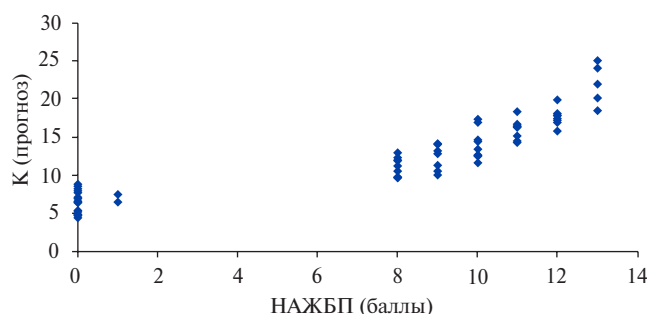


Рис. 1. Отношение между реальными (балльными) и прогнозируемыми значениями (К) НАЖБП в группе наблюдения.

Сокращение: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

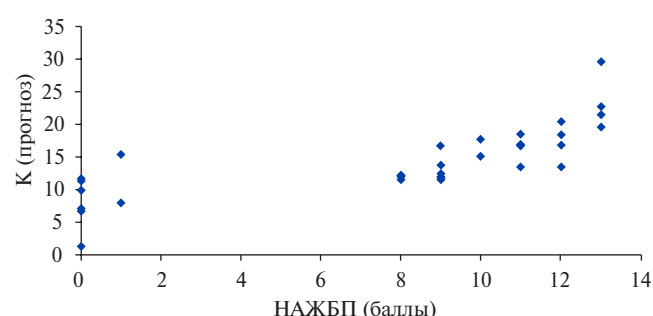


Рис. 2. Отношение между реальными (балльными) и прогнозируемыми значениями (К) НАЖБП в группе контроля.

Сокращение: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

и 1 в подгруппе 2ГК (также в сторону завышения). Точность метода при его проверке в контрольной группе больных составила 89,5%. Дополнительно для определения информативности модели была рассчитана ошибка аппроксимации А (Магнус), которая оказалась равной 9,21%, что является приемлемым результатом для медицинских прогностических систем. Коэффициент корреляции между реальными и прогнозируемыми значениями НАЖБП в контрольной группе составил 0,76. Отношение между реальными и прогнозируемыми значениями НАЖБП в контрольной группе пациентов также было визуализировано в виде диаграммы, представленной на рисунке 2 (на оси ординат — прогнозируемые (расчетные) значения НАЖБП, на оси абсцисс — реальные). При рассмотрении рисунка 2 видно, что распределение точек, характерное для ГК, в целом повторяет картину, наблюдаемую в ГН. Несмотря на некоторую “размытость” облака точек ГК по сравнению с ГН, общая картина оказалась сопоставимой, что подтверждает тезис о том, что случайный выбор пациентов ГК не повлиял на выявленные (в ходе разработки прогностического индекса) закономерности. Таким образом, при $K_1 < 9,37$ риск развития НАЖБП можно расценивать как низкий, при $K_2 > 15,38$ — как высокий, значения от 9,37 до 15,38 рассматриваются как промежуточные.

Обсуждение

Реальная клиническая практика такова, что в настоящее время большинство госпитальных больных имеют серьезную коморбидную патологию. Прежде всего это касается больных сердечно-сосудистого профиля. Кроме того, больные ИБС и АГ имеют традиционные ФР, среди которых выделяется дислипидемия и инсулинорезистентность, а также — ассоциированные сопутствующие заболевания и состояния (сахарный диабет, избыточный вес/ожирение, НАЖБП). Становится очевидным существование между ними многочисленных патогенетических связей,кратно увеличивающих сердечно-сосудистый риск. Первая клинико-морфологическая форма НАЖБП — стеатоз печени (жировая дистрофия) — в 95-100% развивается у лиц с общим ожирением, при этом клинические проявления заболевания, как правило, отсутствуют [13]. Результаты проведенных в последнее время исследований показали, что НАЖБП прямо связана с прогрессированием ССЗ, является не только предиктором, но и их ФР [8, 11]. Продемонстрирована роль НАЖБП в формировании коронарного атеросклероза и атеросклеротического поражения сосудистой стенки у больных с АО и ВО. Получен ранжированный ряд прогностических факторов у больных НАЖБП, в которые входят данные о состоянии каротидных артерий, УЗИ печени, печеночных трансаминаз, показатели

углеводного спектра, которые позволили установить взаимосвязь между наличием НАЖБП и признаками раннего атеросклероза, а также между степенью ВО и выраженностью коронарного атеросклероза [4, 14]. Поскольку известны двунаправленные связи НАЖБП — избыточного веса/ожирения — АГ, влекущие за собой риск возникновения кардиоваскулярных последствий, возможность предсказания развития стеатоза печени, очевидно, может предупредить (замедлить) серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. В связи с этим, актуальным представляется поиск ФР у больных ИБС и АГ с ВО для прогнозирования развития жировой дистрофии печени.

Основная идея настоящей работы состояла в создании прогностической модели развития стеатоза печени при ВО у больных ИБС и АГ. С этой целью была сформирована группа больных с наличием ВО и НАЖБП (группа наблюдения). Для каждого пациента была определена степень выраженности НАЖБП (от 0 до 13 баллов). С помощью регрессионного анализа была создана модель прогнозирования НАЖБП, в которую включены 5 ФР: ИМТ, ТЭЖ, ТИЖ, ТЗСЛЖ, НОМА-IR, выбранные с помощью корреляционного анализа данных. Для регрессионной модели были определены коэффициент множественной корреляции ($R=0,909$), коэффициент детерминации ($R^2=0,82$) и критерий Фишера ($F=66,37$; $p<0,00001$), указывающие на высокую эффективность полученного прогностического индекса (К). С целью качественного определения прогноза ГН была разделена на 3 подгруппы, для которых получены переходные значения индекса, знаменующие точки перехода из зоны низкого риска развития НАЖБП в зону среднего риска развития НАЖБП ($K_1=9,37$), и из зоны среднего риска развития НАЖБП в зону высокого риска развития НАЖБП ($K_2=15,38$). Таким образом, при значении предложенного прогностического индекса $K < 9,37$ единиц вероятен низкий риск развития НАЖБП, при значении К в пределах $9,37 \leq K \leq 15,38$ — средний риск, при значении $K > 15,38$ единиц прогнозируется высокий риск. Рассчитанная точность прогноза составляла 90,66%. Далее, полученный коэффициент, согласно правилу “двойного рандомизированного научного исследования”, был проверен на независимой группе контроля, при этом точность метода составила 89,5%. По результатам работы получен патент № 2718325RU от 01.04.2020.

Заключение

Разработанная модель прогнозирования развития НАЖБП при ВО у больных ИБС и АГ учитывает основные патогенетические механизмы, связывающие развитие НАЖБП, степень ВО и сердечно-сосудистую патологию.

В ходе исследования был разработан прогностический индекс, позволяющий рассчитать прогноз развития НАЖБП на основании использования таких параметров, как ИМТ, ТЭЖ, ТИЖ, ТЗСЛЖ и НОМА-IR. Точность метода составила 90,66%, при коэффициенте множественной корреляции $R=0,909$, коэффициенте детерминации $R_2=0,82$, критерии Фишера $F=66,37$ с уровнем значимости $p<0,00001$. Проверка способа прогноза на независимой контрольной группе показала точность, равную 89,5%. Полученное уравнение имело следующий вид:
 $K = -24,9 + 0,81 \times \text{ИМТ} + 1,06 \times \text{ТЭЖ} + 0,02 \times \text{ТИЖ} + 0,6 \times \text{ТЗСЛЖ} - 1,07 \times \text{НОМА-IR}$.

При значении предложенного прогностического индекса $K < 9,37$ единиц прогнозируется низкий риск

НАЖБП, при значении K в пределах $9,37 \leq K \leq 15,38$ прогнозируется средний риск развития НАЖБП, при значении $K > 15,38$ единиц прогнозируется высокий риск развития НАЖБП.

Выведенная формула с прогнанированной оценкой ФР у больных ИБС и АГ с ВО может использоваться для прогнозирования развития жировой дистрофии печени с целью планирования стратегии профилактики, направленной на замедление развития ССЗ и их осложнений. Получен Патент на изобретение № 2718325RU от 01.04.2020.

Отношение и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартан Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- Boytsov SA, Pogoseva NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russ J Cardiol. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муromтцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Sletten AC, Peterson LR, Schaffer JE. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. J Intern Med. 2018;284(5):478-91. doi:10.1111/joim.12728.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. Russian Journal of Cardiology. 2016;4:7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. Российский кардиологический журнал. 2016;4:7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(2):24-42. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):24-42. doi:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
- Maevskaya MV, Ivashkin VT, Ivashkin KV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. Therapeutic Archive. 2019;91(2):109-17. (In Russ.) Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. Терапевтический архив. 2019;91(2):109-17. doi:10.26442/00403660.2019.02.000122.
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A metaanalysis. J Hepatol. 2016;65:589-600. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013.
- Baktr AO, Şarl B, Altekin RE, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with subclinical impairment in left ventricular function measured by speckle tracking echocardiography. Anatol J Cardiol. 2015;15(15):137-42. doi:10.5152/akd.2014.5212.
- Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2015;21(22):6820-34. doi:10.3748/wjg.v21.i22.6820.
- Logacheva IV, Ryazanova TA, Makarova VR, Surnina OV. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Cardiac Patients with Overweight and Obesity. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):27-37. (In Russ.) Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р., Сурнина О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у кардиологических больных с избыточной массой тела и ожирением. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):27-37. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-6-27-37.
- Drapkina OM, Yafarova AA. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: scientific problem state. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):645-50. (In Russ.) Дранкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):645-50. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650.
- Denisov NL, Grinevich VB, Chernetsova YV, et al. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the formation of atherosclerotic vascular lesions in patients with abdominal obesity. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(1):62-71. (In Russ.) Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Чернецова Е.В. и др. Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением. 2017. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2017;27(1):62-71. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-1-62-71.