



Антох К.Ю.¹ ✉, Григоренко Е.А.^{1,2}, Семенова Н.В.¹, Колядко М.Г.¹, Курушко Т.В.¹, Васильева Н.А.³, Зайцев Ю.В.⁴, Шептулина А.Ф.⁵, Драпкина О.М.⁵, Митьковская Н.П.^{1,2}

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь

⁴ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Гепатокардиальный континуум: кардиометаболические риски у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Антох К.Ю. – сбор и обработка материала, написание текста; Григоренко Е.А. – сбор и обработка материала, редактирование; Семенова Н.В., Колядко М.Г., Курушко Т.В., Васильева Н.А., Зайцев Ю.В. – сбор и обработка материала; Шептулина А.Ф. – сбор и обработка материала, редактирование; Драпкина О.М. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Митьковская Н.П. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ в рамках научного проекта M23РНФ-231 «Распространенность и факторы, ассоциированные с нарушениями костно-мышечного статуса, у пациентов молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени в российской и белорусской популяциях» совместно с ФГБУ «НМИЦ ТИПМ» Минздрава России, № гос. регистрации 20221914 от 27.12.2022.

Подана: 11.01.2025

Принята: 12.02.2025

Контакты: gladun-karina@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить факторы, оказывающие влияние на кардиометаболические риски пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Проведено поперечное сравнительное одноцентровое исследование, в которое были включены 109 пациентов трудоспособного возраста обоих полов с АГ I–II степени и НАЖБП, разделенные на 2 группы в зависимости от наличия/отсутствия фиброза печени: 1-я группа (основная) – пациенты с АГ, НАЖБП и фиброзом печени (n=68, 62,4%), средний возраст 47,1±7,94 года; 2-я группа (контрольная) – пациенты с АГ, НАЖБП без фиброза печени (n=41, 37,6%), средний возраст 49,2±8,09 года. Всем пациентам проводилось полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Полученные данные интерпретировали как достоверные, а различия между показателями считали значимыми при p<0,05.

Результаты. При развитии фиброза печени у пациентов с АГ и НАЖБП отмечалось ухудшение показателей углеводного, пуринового и липидного обменов, скорости клубочковой фильтрации; выявлено более значимое повышение атерогенных фракций холестерина, установлены большие, чем у пациентов с отсутствием



фибротических изменений, показатели индекса массы тела, веса, окружности талии, более высокие концентрации в сыворотке крови мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного белка, креатинина и мочевины, гамма-глутамилтранспептидазы, инсулина, более высокие значения индекса HOMA-IR, что позволяет рассматривать фиброз печени в качестве дополнительного фактора, повышающего общий сердечно-сосудистый риск.

Заключение. Сочетание артериальной гипертензии, неалкогольной жировой болезни и фиброза печени является ключевым аспектом в клинической практике, позволяющим реклассифицировать риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории пациентов в сторону его увеличения. Необходимы дальнейшие исследования для разработки эффективных профилактических стратегий, направленных на снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, факторы риска, фиброз печени, дислипидемия, инсулинорезистентность, артериальное давление

Antyukh K.¹ ✉, Grigorenko E.^{1,2}, Semenova N.¹, Kolyadko M.¹, Kurushko T.¹, Vasilyeva N.³, Zaitsev Yu.⁴, Sheptulina A.⁵, Drapkina O.⁵, Mitkovskaya N.^{1,2}

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus

⁴ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Hepatocardial Continuum: Cardiometabolic Risks in Patients with Arterial Hypertension and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Antyukh K. – material collecting and processing, text writing; Grigorenko E. – material collecting and processing, editing; Semenova N., Kolyadko M., Kurushko T., Vasilyeva N., Zaitsev Yu. – material collecting and processing; Sheptulina A. – material collecting and processing, editing; Drapkina O. – study concept and design, editing; Mitkovskaya N. – study concept and design, analysis of the data obtained, editing.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research within the framework of the scientific project M23RNF-231 "Prevalence and factors associated with the musculoskeletal disorders in young and middle-aged patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease in Russian and Belarusian populations" in cooperation with the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, registration no. 20221914 dated 12/27/2022.

Submitted: 11.01.2025

Accepted: 12.02.2025

Contacts: gladun-karina@mail.ru

Abstract

Purpose. To study factors influencing cardiometabolic risks in patients with arterial hypertension (AH) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. A cross-sectional comparative single-center study was conducted involving 109 patients of both sexes of working age with stage I–II AH and NAFLD. The patients were divided into two groups depending on liver fibrosis presence/absence. Group 1 (main) included patients with AH, NAFLD and liver fibrosis (n=68, 62.4%), with an average age of 47.1 ± 7.94 years; Group 2 (control) included patients with AH, and NAFLD without liver fibrosis (n=41, 37.6%), with an average age of 49.2 ± 8.09 years. All patients underwent full clinical, laboratory and instrumental examinations. The data obtained were interpreted as reliable, and differences between indicators were considered significant at $p < 0.05$.

Results. At liver fibrosis, in patients with hypertension and NAFLD, a deterioration of carbohydrate, purine and lipid metabolism, as well as glomerular filtration rate, was observed; a more significant increase in atherogenic cholesterol fractions was revealed, higher body mass index, weight, waist circumference, higher levels of blood serum uric acid, high-sensitivity C-reactive protein, creatinine and urea, gamma-glutamyl transpeptidase, insulin, as well as higher values of the HOMA-IR index than those in patients with no fibrotic changes were established suggesting that liver fibrosis should be considered as an additional factor increasing the overall cardiovascular risk.

Conclusion. The combination of arterial hypertension, nonalcoholic fatty disease, and liver fibrosis is a key aspect in clinical practice allowing reclassifying the risk of cardiovascular disease occurrence and progression in the above category of patients as increasing. Further researches are required to elaborate effective preventive strategies aimed at reducing cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and nonalcoholic fatty liver disease.

Keywords: arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, risk factors, liver fibrosis, dyslipidemia, insulin resistance, blood pressure

■ ВВЕДЕНИЕ

С увеличением продолжительности жизни и широкой распространенностью хронических неинфекционных заболеваний наличие коморбидности становится основанием для проведения научных исследований, оценивающих вклад неконвенционных факторов в общий сердечно-сосудистый риск. Разнообразие клинических проявлений и взаимодействий между заболеваниями требует междисциплинарного подхода к их профилактике, диагностике и лечению. У пациентов с сочетанной патологией наблюдаются более высокие показатели осложнений, инвалидизации и смертности, ухудшается прогноз жизни и трудоспособности [1].

В последние годы внимание исследователей привлекают гепатокардиальные связи – взаимодействия между печенью и сердечно-сосудистой системой, которые могут оказывать значительное влияние на клинические исходы, увеличивая риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ухудшая функцию печени. Наиболее частым вариантом коморбидности болезней печени и сердечно-сосудистых заболеваний в терапевтической практике является сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и артериальной гипертензии (АГ).

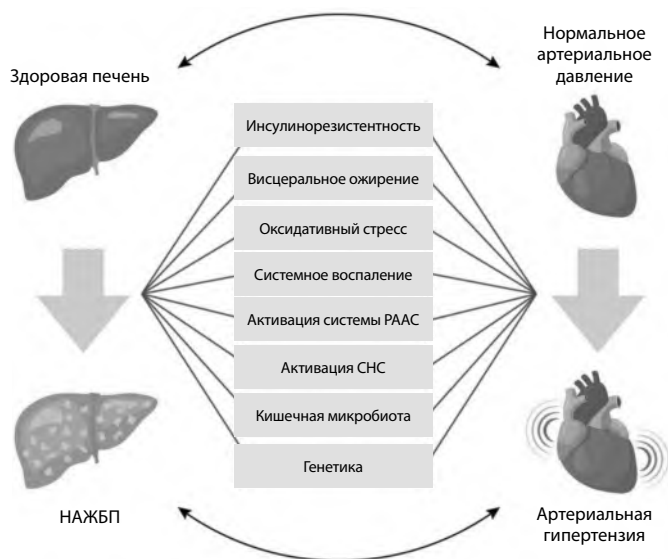
АГ и НАЖБП формируют социально значимые проблемы общественного здравоохранения. Каждое из этих состояний ассоциируется с повышенным риском

развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако их сочетание может повышать кардиоваскулярные риски, что требует изучения механизмов взаимодействия между ними.

Общие патофизиологические связи между НАЖБП и АГ представлены на рисунке.

НАЖБП является прогрессирующим заболеванием, для которого характерна вариабельность гистологических изменений в печени: от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы [2]. Высокий, очень высокий и экстремальный риск ССЗ имеют пациенты с прогрессирующими формами НАЖБП, включая НАСГ и/или выраженный фиброз [3].

Сегодня влияние НАЖБП на развитие и прогрессирование болезней внутренних органов выходит далеко за пределы формирования заболеваний печени. Доказана ее связь с повышением сердечно-сосудистого риска как самостоятельно, так и в составе метаболического синдрома. Несмотря на то что НАЖБП не включена в диагностические критерии метаболического синдрома [3], все больше данных поддерживает концепцию, согласно которой НАЖБП можно рассматривать как печеночное проявление метаболического синдрома [4]. Кроме того, эпидемиологические исследования подтверждают тот факт, что одновременное наличие НАЖБП и АГ независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска существенно ухудшает прогноз и увеличивает вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений [5]. В 2022 г. были опубликованы результаты исследования The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), проведенного в Китае с участием более 45 тыс. человек, свидетельствующие о том, что пациенты с АГ и НАЖБП имели более



Общие патофизиологические механизмы, отражающие связь между артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени [4]

Common pathophysiological links underlining the association between arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease [4]

высокий риск смертности от ССЗ по сравнению с пациентами с изолированной НАЖБП. Кроме того, риск смерти был выше у пациентов с НАЖБП и неконтролируемой АГ (ОР 2,36, 95% ДИ 1,36–4,10, $p < 0,01$). После поправки на такие факторы, как наличие сахарного диабета, индекс массы тела (ИМТ), возраст, пол и статус курения, по-прежнему наблюдался более высокий уровень смертности [6].

В исследовании Song Q.R. et al. в течение 13-летнего периода наблюдения за более чем 70 тыс. пациентов с НАЖБП было отмечено, что наличие высокого нормального артериального давления (АД) в диапазоне 120/80–139/89 мм рт. ст. увеличивает смертность от ССЗ в 1,5 раза по сравнению с группой с нормальным уровнем АД (95% ДИ 1,293–1,877, $p < 0,001$) [7].

В исследовании Ehimen C. Aneni et al., в котором приняли участие 5362 человека среднего возраста обоих полов, была оценена перекрестная связь между уровнем АД (нормальное АД, высокое нормальное АД, АГ) и НАЖБП. Установлено, что в группе пациентов с высоким нормальным АД и АГ распространенность НАЖБП составила 37,5% и 59,3% соответственно, в то время как в группе пациентов с нормальным АД доля пациентов с НАЖБП составила 16,5%. При этом отсутствие ожирения и контроль АД (АД $< 140/90$ мм рт. ст.) у пациентов с АГ были связаны с 40% снижением риска распространенности НАЖБП. Важно отметить, что у пациентов с нормальным АД и высоким нормальным АД в сравнении с пациентами, имеющими в анамнезе АГ, риск фиброза печени был более низким (FIB-4 $\geq 1,3$) [8].

По данным метаанализа [9], включавшего 11 наблюдательных когортных исследований, наличие АГ ассоциировалось с увеличением риска развития НАЖБП в 1,63 раза (95% ДИ 1,41–1,88, $I^2=37,6\%$). С другой стороны, наличие НАЖБП ассоциировалось с увеличением риска развития АГ в 1,55 раза (95% ДИ 1,29–1,87, $I^2=80,5\%$). Данный метаанализ указывает на существование двунаправленной взаимосвязи между НАЖБП и АГ независимо от наличия традиционных кардиометаболических факторов риска. В 2022 г. Stefano Ciardullo et al. была опубликована еще одна метааналитическая работа, также включающая 11 наблюдательных когортных исследований с данными 390 348 участников. Систематический обзор и метаанализ выявили связь между НАЖБП и повышенным риском развития АГ (ОР 1,66, 95% ДИ 1,38–2,01, $p < 0,001$): наличие НАЖБП было связано с 1,6-кратным увеличением риска развития АГ. При этом была отмечена важность дальнейших исследований в изучении роли НАЖБП в развитии воспаления, фиброза и возникновении АГ [10].

Фиброз как один из ключевых аспектов НАЖБП служит маркером прогрессирующего повреждения печени. Проведенные исследования указывают на то, что наличие фиброза связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ. В исследовании Jing Liu et al., включавшем более 10 тыс. участников, имевших метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП), была проведена стратификация роли АД в прогнозировании риска фиброза печени при метаболической дисфункции, связанной с НАЖБП. Таким образом, в популяции МАЗБП у лиц с фиброзом печени (4210 участников) наблюдались более высокие уровни АД и распространенность АГ ($p < 0,001$). Кроме того, показатели индексов фиброза печени прямо коррелировали с уровнем АД ($p < 0,001$). Данное исследование также имело проспективную часть. В 6-летней продольной когорте из 3661 человека с МАЗБП без фиброза печени частота развития фиброза печени увеличивалась при повышении уровня АД: оптимальное АД – 11,0%,



нормальное – 13,9%, высокое нормальное – 19,5%, АГ – 26,2% ($p < 0,001$). Исключение лиц с исходным сахарным диабетом 2-го типа статистически не повлияло на показатели распространенности фиброза печени (11,3% при оптимальном АД, 13,8% при нормальном АД, 18,0% при высоком нормальном АД, 26,1% при АГ, $p < 0,001$). Регрессионный анализ Кокса показал, что как исходное высокое нормальное АД (ОР 1,820, $p = 0,019$), так и АГ (ОР 2,656, $p < 0,001$) были предикторами развития фиброза печени [11].

В статье научно обоснована важность оценки фиброза печени для определения гепатокардиальных связей, влияющих на кардиометаболические риски пациентов с АГ и НАЖБП. Понимание этих взаимосвязей и рисков будет способствовать разработке прецизионных стратегий профилактики, диагностики и лечения, что позволит улучшить качество жизни и прогноз у данной категории пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить факторы, оказывающие влияние на кардиометаболические риски пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное сравнительное одноцентровое исследование, в котором приняли участие 109 пациентов трудоспособного возраста обоих полов (неорганизованная популяция, сплошная выборка) с АГ I–II степени и НАЖБП.

Критерии включения: мужчины и женщины трудоспособного возраста, наличие АГ I–II степени (АД 140–159 и 90–99 мм рт. ст. и АД 160–179 и 100–109 мм рт. ст. соответственно), наличие признаков стеатоза печени при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (повышение эхогенности печени, и/или обеднение сосудистого рисунка, и/или затухание эхосигнала по периферии органа), подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: злоупотребление алкоголем (количество баллов по шкале AUDIT ≥ 8), прием наркотических препаратов, хронические заболевания печени другой этиологии в анамнезе (хронические вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, первичные холестатические заболевания печени, болезнь Вильсона и т. д.), отказ пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании, психические заболевания, ограничивающие адекватное сотрудничество, острые инфекционные заболевания, обострение хронических неинфекционных заболеваний в течение 4 недель до включения, онкологическое заболевание без радикального излечения, диффузные болезни соединительной ткани, морбидное или вторичное ожирение, тяжелые нарушения ритма сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия или ее кризовое течение, симптоматическая артериальная гипертензия, наличие ишемической болезни сердца, стенозирующего атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов, перенесенные ранее инсульт, транзиторная ишемическая атака, сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа в случае инсулинотерапии, первичный и вторичный гиперпаратиреоз, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени в стадии декомпенсации.

В соответствии с разработанным дизайном исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) – пациенты с АГ, НАЖБП и фиброзом печени ($n = 68$, 62,4%, средний возраст $47,1 \pm 7,94$ года); 2-я группа (контрольная) – пациенты

с АГ, НАЖБП без фиброза печени (n=41, 37,6%, средний возраст 49,2±8,09 года). Все пациенты, включенные в исследование, принимали антигипертензивные препараты. Медикаментозная терапия между группами достоверно не различалась.

Обследование пациентов проводилось на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология».

У всех пациентов, включенных в исследование, анализировали анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные данные, определяли распространенность традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (возраст, курение, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе / сахарный диабет).

При осмотре проводили клиническое обследование: сбор жалоб, оценка общего состояния, анамнеза, измерение офисного артериального давления на обеих руках, подсчет частоты сердечных сокращений, анализ антропометрических параметров с расчетом ИМТ, роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), вычисляли отношение ОТ/ОБ. Антропометрические данные определяли с помощью медицинских весов, ростомера и сантиметровой ленты.

Структурно-функциональные параметры сердца анализировали по результатам электрокардиографии, эхокардиографии, суточного мониторирования АД, стресс-эхокардиографии. Электрокардиография проводилась с помощью электрокардиографа «Интеркард» (Республика Беларусь) в положении лежа. Для диагностики ишемии миокарда назначалась функциональная проба с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре. Исключение диагноза хронической ишемической болезни сердца и оценка индивидуальной толерантности к физической нагрузке происходили на основании результатов велоэргометрической пробы (стресс-эхокардиографии) с использованием системы CS-200 Ergo-Spiro CARDIOVIT (Shiller, Швейцария) и аппарата ультразвуковой диагностики портативного экспертного класса M9. Суточное мониторирование АД проводилось с помощью системы мониторирования «Кардиан-МД» производства УП «Кардиан» (Республика Беларусь) по стандартной методике в условиях свободного двигательного режима на фоне плановой антигипертензивной терапии. Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии на аппарате ультразвуковой диагностики CX-50 (США) и аппарате ультразвуковой диагностики экспертного класса EPIQ с принадлежностями Philips Ultrasound Inc. (США).

Структурное состояние печени оценивали при помощи аппарата ультразвуковой диагностики экспертного класса EPIQ с принадлежностями Philips Ultrasound Inc. (США) с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала. Наличие признаков стеатоза печени подтверждалось при повышении эхогенности печени, и/или обеднении сосудистого рисунка, и/или затухании эхосигнала по периферии органа.

Фиброз печени определялся при проведении эластографии (эластометрии) печени с измерением жесткости печени (модуль Юнга) на экспертном УЗИ-аппарате GE Logiq E9 GE (Healthcare, США). Стадия фиброза печени устанавливалась по шкале METAVIR (Meta-Analysis Of Histological Data In Viral Hepatitis, 1996):

- F0 – фиброз отсутствует;
- F1 – звездчатое расширение портальных трактов без образования септ;
- F2 – расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами;

- F3 – многочисленные портоцентральные септы без цирроза;
- F4 – цирроз печени.

Соответствие результатов эластографии печени стадиям фиброза по шкале METAVIR:

- F0 – менее 6,2 кПа;
- F1 – 6,2–8,3 кПа;
- F2 – 8,3–10,8 кПа;
- F3 – 10,8–14 кПа;
- F4 – более 14 кПа.

Выполняли расчет индексов стеатоза: Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score, Fatty Liver Index – FLI.

Шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) – метод для оценки фиброза при НАЖБП.

Расчетная формула:

$$NFS = -1,675 + 0,037 \times \text{age} + 0,094 \times \text{BMI} + 1,13 \times \text{diabetes} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{PLT} - 0,66 \times \text{albumin},$$

где age – возраст в годах;

BMI – индекс массы тела в кг/м² (в калькуляторе рассчитывается по росту и весу);

diabetes – наличие диабета или нарушения толерантности к глюкозе (есть – 1, нет – 0);

AST – уровень аспаратаминотрансферазы в Ед/л;

ALT – уровень аланинаминотрансферазы в Ед/л;

PLT – количество тромбоцитов $\times 10^9$;

albumin – альбумин в г/дл.

Значение $>0,676$ соответствует F3–F4 по шкале METAVIR, $<-1,455$ – F0–F2 по шкале METAVIR, $-1,455 \dots 0,676$ – сомнительный результат («серая зона»).

Индекс стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) применялся для оценки степени стеатоза в печени у пациентов с НАЖБП.

Значения индекса FLI находятся в интервале от 1 до 100. Расчет проводится в 2 шага.

$$1. LP = 0,953 \times \ln(\text{TG}) + 0,139 \times \text{BMI} + 0,718 \times \ln(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{waist} - 15,745,$$

где LP – линейный предиктор;

TG – уровень триглицеридов в мг/дл;

BMI – индекс массы тела;

GGT – уровень гамма-глутамилтранспептидазы в Ед/л;

waist – окружность талии в см.

$$2. FLI = (e^{LP} / (1 + e^{LP})) \times 100.$$

Результат менее 30 свидетельствовал об отсутствии стеатоза печени; от 30 до 59 – о неопределенном результате; 60 и более оценивался как предиктор стеатоза (вероятность стеатоза $>78\%$).

У всех включенных в исследование подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (количество баллов по шкале AUDIT ≥ 8).

Забор материала для исследования выполнялся из кубитальной вены утром натощак после не менее чем 12 часов голодания. Определялись следующие показатели: глюкоза, липидный спектр (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП),

триглицериды (ТГ)), коэффициент атерогенности), уровни печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), мочевины, креатинина, альбумина, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка (hs-СРБ). Определение биохимических параметров проводили с помощью автоматического биохимического анализатора Architect 4000 (Abbot, США). Референсные значения представлены в табл. 2.

Определение уровня инсулина проводилось на анализаторе Cobas 6000 e411 (Roche, США). Референсные значения: 2,7–10,4 Ед/л. Косвенный показатель инсулинорезистентности – индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) – рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (Ед/л) / 22,5. Инсулинорезистентность диагностировалась при индексе HOMA-IR $\geq 2,7$. При значении HOMA-IR $\leq 2,6$ пациенты считались инсулиночувствительными, при превышении этого показателя $> 2,6$ – инсулинорезистентными.

Общий анализ крови проводился на анализаторе UniCelDxH800 Coulter (Beckman Coulter, США).

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология». Каждым пациентом было дано добровольное информированное согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных и публикацию полученных результатов.

Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения вариационных рядов с помощью программ Microsoft Excel, SPSS (версия 27.0, IBM, USA), Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA). Все группы переменных проверялись на соответствие закону нормального распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка. При определении у переменных соответствия нормальности распределения данные были представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; при несоответствии признака нормальному закону распределения – как Me (IQR), где Me – медиана, IQR – интерквартильный размах (25 перцентиль – 75 перцентиль). При сравнении количественных данных использовался t-критерий Стьюдента для несвязанных групп и U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) при распределении, отличном от нормального. Для определения обоюдного влияния двух признаков в зависимости от вида представленных данных был выполнен корреляционный анализ с использованием методов Пирсона (при нормальном типе распределения) и Спирмена (при отличном от нормального типе распределения). Оценивались значимость, направление связи и сила корреляционных взаимодействий: при коэффициенте корреляции $r < 0,3$ – слабая, $0,3–0,69$ – умеренная, $0,7$ и более – сильная связь. Полученные данные интерпретировались как достоверные, а различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 109 пациентов трудоспособного возраста, не имеющих клинических признаков ИБС. На основании данных эластометрии сформированы 2 группы: 1-я группа (основная) – пациенты с АГ, НАЖБП и фиброзом печени ($n=68$,

62,4%, средний возраст 47,1±7,94 года); 2-я группа (контрольная) – пациенты с АГ, НАЖБП без фиброза печени (n=41, 37,6%, средний возраст 49,2±8,09 года). При оценке основных клинико-демографических показателей сформированные группы были сопоставимы по возрасту, гендерному признаку, длительности и выраженности АГ, данным семейного анамнеза развития ранних кардиоваскулярных событий, склонности к вредным привычкам (табакокурению) (табл. 1).

У пациентов с фиброзом печени в сравнении с лицами из контрольной группы был больше вес (105,9±13,4 кг против 96,58±13,7 кг, p=0,034), больше ОТ (114,0±8,97 см против 106,1±8,59 см, p=0,021) и ИМТ (35,7±3,46 против 31,4±3,56, p=0,027). Установлены прямые корреляционные связи между индексом NFS и весом (r=0,283, p=0,014), ИМТ (r=0,302, p=0,009), ОТ (r=0,321, p=0,005), а также между индексом FLI и весом (r=0,400, p<0,001), ОТ (r=0,406, p<0,001), ИМТ (r=0,435, p<0,001), ОТ/ОБ (r=0,238, p=0,39).

Установлено, что значения общего холестерина (ОХ) были выше нормы в обеих группах, составляя у пациентов с фиброзом печени 5,90±1,01 ммоль/л, без фиброза 5,25±1,22 ммоль/л. При этом значение ОХ у пациентов с фибротическими изменениями печени было достоверно выше, чем в группе пациентов без фиброза (p=0,039). Также в обеих группах было отмечено повышение ХС-ЛПНП – 3,98±1,29 ммоль/л и 3,34±1,15 ммоль/л (p=0,133), триглицеридов (ТГ) – 1,45 [1,07; 2,46] ммоль/л и 1,38 [1,09; 2,45] ммоль/л (p=0,125). При оценке уровня ХС-ЛПВП (1,22±0,31 ммоль/л против 1,20±0,23 ммоль/л, p=0,425) в сравниваемых группах достоверных различий

Таблица 1
Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование
Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Показатель, ед. изм.	Основная группа (n=68)	Контрольная группа (n=41)	p
Пол, Ж/М, n (%)	15/53 (22,1/77,9)	22/19 (53,7/46,3)	0,134
Возраст, годы	47,1±7,94	49,2±8,09	0,162
ИМТ, кг/м ²	35,7±3,46	31,4±3,56	0,027*
Рост, см	172 [166; 179]	178 [172; 181]	0,175
Вес, кг	105,9±13,4	96,58±13,7	0,034*
ОТ, см	114,0±8,97	106,1±8,59	0,021*
ОБ, см	112,1±6,64	111,4±6,40	0,862
ОТ/ОБ	1,02±0,06	1,00±0,07	0,547
Длительность АГ, лет	10,1±7,88	10,4±9,37	0,876
Офисное САД, мм рт. ст.	135 [126,0; 145,0]	131 [123,0; 140,5]	0,510
Офисное ДАД, мм рт. ст.	84 [76,0; 88,5]	81 [75,0; 89,0]	0,855
Курение табака, n (%)	20 (29,4)	12 (29,3)	0,580
Артериальная гипертензия			
I степень, n (%)	25 (36,8)	13 (31,7)	0,246
II степень, n (%)	43 (63,2)	28 (68,3)	0,152
III степень, n (%)	–	–	–

Примечания: данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей – Ме (Q25; Q75), среднего и стандартного отклонения, абсолютных и относительных частот – n (%). * Статистически значимое различие показателей основной и контрольной групп (p<0,05). АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Таблица 2
Лабораторные показатели в изучаемых группах
Table 2
Laboratory parameters in the studied groups

Показатель, ед. изм.	Основная группа (n=68)	Контрольная группа (n=41)	p	Референсные значения
Эритроциты, 10 ¹² /л	148,1±11,1	145±12,2	0,084	3,8–5
Гемоглобин, г/л	4,95±0,34	4,82±0,36	0,137	120–150
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	246,9±43,6	228,8±53,9	0,064	150–450
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,62±1,47	5,95±1,26	0,025*	4–9
СОЭ, мм/ч	10,0 [4,00; 18,0]	10 [5,00; 18,0]	0,909	0–20
ОХ, ммоль/л	5,90±1,01	5,25±1,22	0,039*	<5,18
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,98±1,29	3,34±1,15	0,133	2,59–4,11
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,31	1,20±0,23	0,425	>1,04
ТГ, ммоль/л	1,45 [1,07; 2,46]	1,38 [1,09; 2,45]	0,125	0–1,69
КА	4,04±1,49	3,45±1,30	0,038*	1,2–3,3
hs-СРБ, мг/л	2,01 [1,10; 3,81]	1,31 [0,95; 2,84]	0,033*	0–5
Глюкоза, ммоль/л	6,14±0,91	6,12±0,88	0,803	3,89–5,83
Инсулин, мкМЕ/мл	16,1 [11,0; 21,5]	14,3 [8,90; 21,9]	0,041*	1,9–23
Индекс НОМА-IR, у. е.	4,27 [2,90; 6,41]	3,59 [2,59; 6,54]	0,048*	<2,7
Мочевая кислота, ммоль/л	415,6±94,6	375,7±76,1	0,018*	150–370
Креатинин, ммоль/л	85,1 [73,3; 97,7]	72,2 [61,5; 85,9]	<0,001*	44,2–106,1
Мочевина, ммоль/л	6,09±1,40	5,27±1,37	0,002*	2,5–6,7
СКФ (по СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	85,5 [78,0; 100,0]	95,5 [86,5; 107,0]	0,006*	>60

Примечания: данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей – Me (Q25; Q75), среднего и стандартного отклонения. * Статистически значимое различие показателей основной и контрольной групп (p<0,05). Индекс FLI – индекс жировой болезни печени; hs-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ОХ – общий холестерин; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ТГ – триглицериды; индекс НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

не установлено. При расчете коэффициента атерогенности (КА) было показано его повышение в обеих группах, более выраженное у пациентов с фиброзом печени (4,04±1,49 против 3,45±1,30, p=0,038) (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа выявлено, что у пациентов с АГ и НАЖБП наблюдалась прямая корреляционная связь между значениями индекса FLI и уровнем ТГ (r=0,300; p=0,009), КА (r=0,248; p=0,032), обратная корреляционная связь между индексом FLI и содержанием ХС-ЛПВП (r= -0,303; p=0,008), прямые корреляции между значениями КВР правой доли печени, уровнем ТГ (r=0,338; p=0,001) и величиной КА (r=0,213; p=0,043), ТЛД печени и содержанием ТГ в крови (r=0,312; p=0,002), обратная умеренной силы корреляционная связь между КВР правой доли печени и содержанием ХС-ЛПВП (r= -0,378; p<0,001), ТЛД печени и уровнем ХС-ЛПВП (r= -0,325; p=0,001).

В качестве косвенного показателя наличия и активности воспалительного процесса в печени оценивались значения hs-СРБ, СОЭ, уровень лейкоцитов в крови. У пациентов с фиброзом печени выявлено достоверное повышение hs-СРБ (2,01 [1,10; 3,81] мг/л против 1,31 [0,95; 2,84] мг/л соответственно, p=0,033), лейкоцитов

($6,62 \pm 1,47 \times 10^9$ /л против $5,95 \pm 1,26 \times 10^9$ /л, $p=0,025$) по сравнению с пациентами без фиброза печени. При оценке СОЭ достоверных различий в обеих группах не было обнаружено ($p=0,909$). Установлена прямая корреляционная связь между значениями hs-СРБ и ОХ ($r=0,323$; $p<0,001$), ХС-ЛПНП ($r=0,262$; $p=0,007$), ТГ ($r=0,225$; $p=0,021$), КА ($r=0,223$; $p=0,023$).

При расчете индекса HOMA-IR было показано его превышение в обеих группах, более выраженное у пациентов с фиброзом печени ($4,27$ [2,90; 6,41] против $3,59$ [2,59; 6,54], $p=0,048$); уровень инсулина также был выше в группе пациентов с фиброзом печени ($16,1$ [11,0; 21,5] мкМЕ/мл против $14,3$ [8,90; 21,9] мкМЕ/мл, $p=0,041$). При этом уровень инсулина в крови ($r=0,378$; $p=0,001$) и индекс HOMA-IR ($r=0,375$; $p=0,001$) коррелировали с индексом FLI и hs-СРБ ($r=0,288$; $p=0,005$ и $r=0,304$; $p=0,003$ соответственно).

Установлено, что уровень инсулина и величина индекса HOMA-IR коррелировали с показателями суточного мониторинга АД. Таким образом, у пациентов с АГ и НАЖБП наблюдалась прямая корреляция между уровнем инсулина и среднесуточным систолическим АД (САД) ($r=0,336$; $p<0,001$), среднесуточным диастолическим АД (ДАД) ($r=0,215$; $p=0,038$), среднедневным САД ($r=0,322$; $p=0,002$), среднедневным ДАД ($r=0,219$; $p=0,035$), средненочным САД ($r=0,325$; $p=0,002$), средненочным ДАД ($r=0,227$; $p=0,029$), а также между величиной индекса HOMA-IR и среднесуточным САД ($r=0,321$; $p=0,002$), среднедневным САД ($r=0,300$; $p=0,004$), средненочным САД ($r=0,320$; $p=0,002$), средненочным ДАД ($r=0,214$; $p=0,039$).

Таблица 3
Ультразвуковые и лабораторные показатели функционального состояния печени у пациентов основной и контрольной групп

Table 3
Ultrasound and laboratory indicators of the functional state of the liver in patients of the main and control groups

Показатель, ед. изм.	Основная группа (n=68)	Контрольная группа (n=41)	p	Референсные значения
Общий билирубин, мкмоль/л	14,2±7,70	12,3±7,04	0,131	3,4–20,5
Прямой билирубин, мкмоль/л	5,02±2,08	4,88±2,40	0,443	0–8,6
Общий белок, г/л	74,2±4,04	73,8±4,02	0,569	64–83
АЛТ, ммоль/л	37,0 [25,0; 50,8]	31,0 [22,0; 42,5]	0,368	0–33
АСТ, ммоль/л	25 [21,0; 33,0]	23 [19,0; 30,0]	0,923	11–34
ГГТ, Ед/л	39,0 [30,0; 65,0]	29,0 [23,5; 41,0]	0,002*	0–37
Альбумин, г/л	5,45±5,17	4,60±0,26	0,049*	35–50
ЩФ, Ед/л	72,0 [57,0; 81,0]	73,0 [62,0; 87,0]	0,525	46–122
Индекс FLI	97,0 [88,0; 100,0]	96,0 [80,0; 100,0]	0,525	<30
Индекс NFS	-1,64±0,91	-1,35±1,09	0,280	См. выше
КВР правой доли печени, мм	168,8±15,7	163,7±15,7	0,067	до 150
ПЗР правой доли печени, мм	141,2±16,9	128,2±9,23	<0,001	до 110–125
ТЛД печени, мм	84,3±15,2	78,04±11,0	0,109	до 70

Примечания: данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей – Ме (Q25; Q75), среднего и стандартного отклонения. * Статистически значимое различие показателей основной и контрольной групп ($p<0,05$). Индекс FLI – индекс жировой болезни печени; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; КВР – косой вертикальный размер правой доли; ПЗР – передне-задний размер правой доли; ТЛД – толщина левой доли; ЩФ – щелочная фосфатаза.

При оценке функционального состояния почек выявлено, что у пациентов с фиброзом печени были достоверно выше уровни мочевины в крови ($6,09 \pm 1,40$ ммоль/л против $5,27 \pm 1,37$ ммоль/л, $p=0,002$), креатинина ($85,1$ [73,3; 97,7] ммоль/л против $72,2$ [61,5; 85,9] ммоль/л, $p<0,001$), ниже СКФ ($85,5$ [78,0; 100,0] мл/мин/1,73 м² против $95,5$ [86,5; 107,0] мл/мин/1,73 м², $p=0,006$), чем в группе пациентов без фиброза (табл. 3). При этом модуль Юнга, определяющий степень жесткости печени, прямо коррелировал с показателями мочевины ($r=0,368$; $p=0,005$), креатинина ($r=0,362$; $p=0,006$), обратно коррелировал с величиной СКФ ($r=-0,348$; $p=0,010$).

Средний показатель мочевой кислоты был также достоверно выше в основной группе ($415,6 \pm 94,6$ ммоль/л против $375,7 \pm 76,1$ ммоль/л, $p=0,018$) и коррелировал с величиной модуля Юнга ($r=0,203$, $p<0,036$).

У пациентов с фиброзом печени выявлены более высокие показатели ГТТ ($39,0$ [30,0; 65,0] Ед/л против $29,0$ [23,5; 41,0] Ед/л, $p=0,002$) и передне-заднего размера правой доли печени ($141,2 \pm 16,9$ мм против $128,2 \pm 9,23$ мм, $p<0,001$), чем у пациентов с АГ без сопутствующего фиброза печени (см. табл. 3). При этом модуль Юнга прямо коррелировал с ПЗР правой доли ($r=0,325$; $p<0,001$), КВР правой доли печени ($r=0,203$; $p=0,048$), ТЛД печени ($r=0,203$; $p=0,040$), ГТТ ($r=0,237$; $p=0,014$).

При проведении корреляционного анализа установлено, что у пациентов с АГ и НАЖБП уровень ГТТ прямо коррелировал со среднесуточным САД ($r=0,305$; $p=0,001$), среднесуточным ДАД ($r=0,290$; $p=0,003$), среднедневным САД ($r=0,317$; $p<0,001$), среднедневным ДАД ($r=0,266$; $p=0,006$), средненочным САД ($r=0,262$; $p=0,004$), средненочным ДАД ($r=0,276$; $p=0,004$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что АГ и НАЖБП не только действуют как независимые факторы риска, но и отягощают влияние друг друга на сердечно-сосудистую систему. При развитии фиброза печени у пациентов с АГ и НАЖБП наблюдалось ухудшение показателей углеводного, пуринового и липидного обменов, более значимое повышение атерогенных фракций холестерина, что позволяет рассматривать фиброз печени в качестве дополнительного фактора, повышающего риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Это делает пациентов с фиброзом печени, ассоциированным с АГ и НАЖБП, особенно уязвимыми. У данной категории пациентов установлены большие, чем у пациентов с отсутствием фибротических изменений, показатели ИМТ, веса, окружности талии, что свидетельствует о более выраженном висцеральном ожирении; более высокие концентрации в сыворотке крови общего холестерина, мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного белка, увеличение коэффициента атерогенности сопряжены с повышенным риском развития атеросклероза и его прогрессирования. Наличие фиброза печени у пациентов с АГ и НАЖБП указывает на более высокие цифры инсулина и индекса НОМА-IR, что ассоциировано с повышенным риском развития инсулинорезистентности и сахарного диабета. Прослеживается прямая корреляция между ростом диастолического и систолического АД при повышении уровня инсулина в крови.

Выявление фиброза печени у пациентов с АГ и НАЖБП ассоциировано с увеличением размеров печени, изменениями показателей функционального состояния печени и почек: более низкими значениями скорости клубочковой фильтрации,

высокими уровнями креатинина, мочевины, гамма-глутамилтранспептидазы. При этом уровень гамма-глутамилтранспептидазы коррелировал с показателями суточного мониторирования АД.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание артериальной гипертензии, неалкогольной жировой болезни и фиброза печени является ключевым аспектом в клинической практике, позволяющим реклассифицировать риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории пациентов в сторону его увеличения. Необходимы дальнейшие исследования для разработки эффективных профилактических стратегий, направленных на снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nikolaev Yu.A., Sevostyanova E.V., Polyakov V.Ya., et al. Risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with arterial hypertension, overweight and obesity. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(6):99–105. doi: 10.15372/SSMJ20200610 (In Russian)
2. Antyukh K. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2023;7(2):1991–1999. (In Russian)
3. Kasper P, Martin A, Lang S., et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol*. 2021 Jul;110(7):921–937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7
4. Golubeva J.A., Sheptulina A.F., Elkina A.Y., et al. Which Comes First, Nonalcoholic Fatty Liver Disease or Arterial Hypertension? *Biomedicines*. 2023 Sep 5;11(9):2465. doi: 10.3390/biomedicines11092465
5. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A., et al. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol*. 2018 Feb;68(2):335–352. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.021
6. Ng C.H., Wong Z.Y., Chew N.W.S., et al. Hypertension is prevalent in non-alcoholic fatty liver disease and increases all-cause and cardiovascular mortality. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Aug 8;9:942753. doi: 10.3389/fcvm.2022.942753
7. Song Q.R., Liu S.L., Ling Q.H., et al. Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated With Cardiovascular Outcomes in Patients With Prehypertension or Hypertension: A Community-Based Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 25;13:942647. doi: 10.3389/fendo.2022.942647
8. Aneni E.C., Oni E.T., Martin S.S., et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens*. 2015 Jun;33(6):1207–14. doi: 10.1097/HJH.0000000000000532
9. Li G., Peng Y., Chen Z., et al. Bidirectional Association between Hypertension and NAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Endocrinol*. 2022 Mar 24;2022:8463640. doi: 10.1155/2022/8463640
10. Ciardullo S., Grassi G., Mancia G., Perseghin G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr 1;34(4):365–371. doi: 10.1097/MEG.0000000000002299
11. Liu J., Lv H., Wang J., et al. Blood pressure stratification for predicting liver fibrosis risk in metabolic dysfunction associated fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2023 Mar–Apr;28(2):100892. doi: 10.1016/j.aohp.2022.100892