

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-35-42>



Влияние неалкогольной жировой болезни печени на функциональное состояние почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В., Шилина Н. Н., Титаренко М. Н., Косивцова М. А., Рындина Ю. А., Раджабова А. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, Россия

Для цитирования: Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В., Шилина Н. Н., Титаренко М. Н., Косивцова М. А., Рындина Ю. А., Раджабова А. А. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на функциональное состояние почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): 35–42. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-35-42

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой внутренних болезней

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

Фабрицкая Светлана Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

Шилина Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

Титаренко Марина Николаевна, доцент кафедры внутренних болезней

Косивцова Марина Александровна, доцент кафедры внутренних болезней

Рындина Юлия Андреевна, аспирант кафедры внутренних болезней

Раджабова Анна Андреевна, аспирант кафедры внутренних болезней

✉ Для переписки:

Стаценко

Михаил Евгеньевич

mestatsenko@rambler.ru

Резюме

Цель: изучить особенности функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Материалы и методы. 144 пациента с ХСН 45–70 лет были разделены на две группы: 1 группа — лица с ХСН и НАЖБП, 2 группа — ХСН без НАЖБП. Проводили клиническое обследование, рассчитывали индексы стеатоза FLI и фиброза печени NFS, оценивали функциональное состояние почек, адипокиновый статус.

Результаты. Основная группа пациентов с ХСН и НАЖБП преимущественно представлена лицами с ожирением I степени (73 (84%) vs 5 (9%), $p < 0,05$). Среди пациентов с ХСН и НАЖБП достоверно чаще выявлялось клинически значимое снижение $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП (37% vs 21% в 1-й и 2-й группе соответственно). Уровень альбуминурии был достоверно выше в группе больных с ХСН и НАЖБП ($200,7 \pm 22,3 [54,7; 390]$ vs $92,6 \pm 23,4 [10,2; 188,7]$ мг/г в 1 и 2 группах соответственно). Процент лиц с отношением АУ/Кр. мочи $> 30 \text{ мг/г}$ был статистически значимо выше в 1 группе в сравнении со 2-й (82,1 vs 51,1% в 1 и 2 группах соответственно). Уровень лептина сыворотки крови был достоверно выше в основной группе пациентов с ХСН и НАЖБП, а концентрация адипонектина — ниже в сравнении со 2-й группой. Отмечена достоверно более высокая встречаемость инсулинорезистентности у пациентов с ХСН и НАЖБП. Корреляционный анализ выявил наличие статистически значимых ассоциаций между параметрами, характеризующими функциональное состояние почек, и индексами FLI, NFS, адипокинами, выраженностью инсулинорезистентности.

Заключение. У больных с ХСН и НАЖБП установлено достоверное ухудшение функционального состояния почек, в сравнении с пациентами с «изолированной» ХСН при сопоставимом ФК.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени, функциональное состояние почек, лептин, адипонектин, инсулинорезистентность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-35-42>

The effect of non-alcoholic fatty liver disease on the functional state of the kidneys in patients with chronic heart failure

M. E. Statsenko, S. V. Turkina, S. V. Fabritskaya, N. N. Shilina, M. N. Titarenko, M. A. Kosivcova, Yu. A. Ryndina, A. A. Radzabova

Volgograd State Medical University, 1, PavshikhBortsov Sq., Volgograd, Russian Federation, 400131

For citation: Statsenko M. E., Turkina S. V., Fabritskaya S. V., Shilina N. N., Titarenko M. N., Kosivcova M. A., Ryndina Yu. A., Radzabova A. A. The effect of non-alcoholic fatty liver disease on the functional state of the kidneys in patients with chronic heart failure. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 35–42. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-35-42

✉ Corresponding author:

Mikhail E. Statsenko

mestatsenko@rambler.ru

Mikhail E. Statsenko, MD, PhD, DmedSci., Professor Vice-Rector for Research, Head of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-3306-0312

Svetlana V. Turkina, MD, PhD, DmedSci., Professor of Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-8844-2465

Svetlana V. Fabritskaya, Ph.D. of Medical Sciences, assistant of Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-5736-2235

Natalya N. Shilina, Ph.D. of Medical Sciences, assistant of Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-1982-6510

Marina N. Titarenko, Ph.D. of Medical Sciences, assistant of Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-3749-6076

Marina A. Kosivcova, Ph.D. of Medical Sciences, assistant of Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-4718-5028

Yuliya A. Rindina, PhD student, of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-9351-3002

Anna A. Radzabova, PhD student of the Department of Internal Medicine

Summary

Aim: to study the functional state of the kidneys in patients with chronic heart failure (CHF) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. 144 patients with CHF aged 45–70 years were divided into two groups: group 1 — persons with CHF and NAFLD, group 2 — CHF without NAFLD. A clinical examination was performed, the indices of FLI steatosis and NFS liver fibrosis were calculated, the functional state of the kidneys and the adipokine status were evaluated.

Results. The main group of patients with CHF and NAFLD is mainly represented by people with grade I obesity (73 (84%) vs 5 (9%), $p < 0.05$). Among patients with CHF and NAFLD, a clinically significant decrease in $GFR < 60$ ml/min/1.73 m² was significantly more often detected compared to patients with CHF without NAFLD (37% vs 21% in groups 1 and 2, respectively). The level of albuminuria was significantly higher in the group of patients with CHF and NAFLD (200.7 ± 22.3 [54.7;390] vs 92.6 ± 23.4 [10.2;188.7] mg/g in groups 1 and 2, respectively). The percentage of individuals with an AU/CR. urine ratio > 30 mg/g was statistically significantly higher in group 1 compared to group 2 (82.1 vs 51.1% in groups 1 and 2, respectively). The level of serum leptin was significantly higher and the concentration of serum adiponectin was significantly lower compared to group 2 in the main group of patients with CHF and NAFLD compared to the control group. There was a significantly higher occurrence of insulin resistance in patients with CHF and NAFLD. Correlation analysis revealed the presence of statistically significant associations between the parameters characterizing the functional state of the kidneys and the indices of FLI, NFD, adipokines, and the severity of insulin resistance.

Conclusion. In patients with CHF and NAFLD, a significant deterioration in the functional state of the kidneys was found, in comparison with patients with “isolated” CHF with comparable FC.

Keywords: chronic heart failure, non-alcoholic fatty liver disease, renal function, leptin, adiponectin, insulin resistance

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее частой причиной хронических заболеваний печени [1]. Развитие данной патологии связано не только с неблагоприятным «печеночным» прогнозом пациентов, страдающих НАЖБП [2], но и формированием сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений вследствие развития атеросклероза и активизации провоспалительных, протромботических, метаболических и других факторов [3]. Сегодня ССЗ являются самой распространенной причиной смерти среди пациентов с НАЖБП.

Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и НАЖБП представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему, которая неблагоприятно влияет на течение ХСН и отягощает прогноз пациента [4, 5]. Известно, что наличие НАЖБП у больных с ХСН существенно ухудшает прогноз и течение сердечной недостаточности [6]. В литературе показано, что наличие фиброзных изменений у пациентов с НАЖБП является предиктором смертности у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса. [7]. В настоящее время активно обсуждаются среди исследователей патогенетические взаимосвязи между структурными

изменениями печени и сердца. Так, по данным Zhang Z, et al. (2018) пациенты с ХСН и НАЖБП имеют более значимые структурные изменения (высокий индекс массы миокарда левого желудочка, более выраженные фиброзные его изменения по данным оценки магнитно-резонансного исследования сердца) [8], которые являются факторами риска сердечно-сосудистой смерти.

Кроме того, в литературе имеются данные, что НАЖБП оказывает влияние не только на прогноз ССЗ, но и состояние почечной функции. Установлено, что до 50% пациентов с НАЖБП имеют хроническую болезнь почек [9, 10]. В то же время почечная дисфункция является частым «спутником» ХСН. В связи с этим наиболее уязвимой группой пациентов в оценке функционального состояния почек становятся лица, у которых ХСН сочетается с НАЖБП. Высокий риск прогрессирования почечной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений обуславливает неблагоприятный прогноз у данной категории пациентов.

Цель – изучить особенности функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью и неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы

В исследование было включено 144 пациента в возрасте от 40 до 70 лет с ХСН I–IIA стадии I–III функционального класса (ФК) ишемического генеза вследствие перенесенного инфаркта миокарда давностью от 1 года до 5 лет. В зависимости от наличия/отсутствия НАЖБП больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, тяжести ХСН, уровню офисного артериального давления (АД) и частоте сердечных сокращений (ЧСС). 1-я группа (основная) включала пациентов с ХСН и НАЖБП (n=86), из них 51 женщина (59,0%) и 35 мужчин (41%), средний возраст $60,3 \pm 6,1$ лет. 2-я группа (контрольная) – представлена пациентами ХСН без НАЖБП (n=58): 30 (52,0%) женщин и 28 мужчин (48%), средний возраст $60,9 \pm 6,6$ лет. Между исследуемыми группами не было различий по средним значениям фракции выброса левого желудочка, ФК ХСН и уровню NT-proBNP.

Всем пациентам проводилась базисная терапия ХСН (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов, ацетилсалициловая кислота, статины), при необходимости назначались нитраты, диуретики, антагонисты кальция. Средние дозировки препаратов базисной терапии между группами достоверно не различались. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Критериями исключения из исследования были: другие заболевания печени, кроме НАЖБП, неконтролируемая злокачественная АГ, острый коронарный синдром и острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 1 года,

гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, сахарный диабет и другие тяжелые заболевания эндокринной системы, ожирение II–III степени, онкологические заболевания, прием алкоголя более 30 г/сут, любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования. Обследование включало оценку общего состояния, определение ФК ХСН по тесту с 6-минутной ходьбой, клиническое измерение АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике [11], подсчет ЧСС, антропометрию с измерением окружности талии (ОТ), бедер (ОБ), расчетом индекса ОТ/ОБ, ИМТ. Кроме того, для диагностики и объективизации тяжести ХСН выполнялась трансторакальная эхокардиография, определялся уровень N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) иммуноферментным методом.

Анализировали состав тела методом биоэлектрического импеданса на мониторе Omron BF-508 с оценкой процентного содержания в организме подкожного и висцерального жира. Под висцеральным ожирением подразумевали содержание висцерального жира в организме $\geq 9\%$ [12]. Степень выраженности дисфункции жировой ткани изучали путем расчета индекса висцерального ожирения (VAI) [13].

НАЖБП диагностировали на основании клинических рекомендаций Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2021) [14]. Рассчитывали индекс стеатоза печени Fatty Liver Index (FLI) [15], индекс фиброза печени Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score (NFS) [16].

Таблица 1.

Клинико-демографические показатели больных, включенных в исследование (M±Sd [min; max]).

Примечание:

* – p<0,05, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Показатели	1-я группа (пациенты с ХСН и НАЖБП)	2-я группа (пациенты с ХСН без НАЖБП)
Число больных, n	86	58
Мужчины, n	35	28
Женщины, n	51	30
Возраст, лет	60,3±6,1 [45;70]	60,9±6,6 [45;70]
ФК I ХСН, %	20	23
ФК II ХСН, %	62	65
ФК III ХСН, %	18	12
ФВ, %	48,7 [41; 55]	49,3 [41; 54]
ТШХ, м	376,5 [285; 410]	378,3 [290; 420]
NT-proBNP, пг/ мл	1224,2 [1038,3; 1465,7]	1218,3 [949,7; 1454,9]
ИМТ, кг/м ²	31,9±3,4 [30;34,2] *	26,5±2,4 [25;29,6]
Подкожный жир, %	40,4±8,2 [28,6;45,9]*	27,4±4,3 [19,7;42,2]
Висцеральный жир, %	16,04±5,04 [11;21] *	7,9±3,5 [5;11]
VAI, у. ед.	3,86±2,31 [2,11; 4,57] *	2,65±1,73 [1,65; 3,38]
Длительность АГ, лет	13,7±6,9 [5;25]	14,0±4,5 [5;20]
САД офисное, мм рт. ст	124,0±11,1 [100;150]	123,6±10,5 [110;145]
ДАД офисное, мм рт. ст	76,7±7,7 [60;94]	73,7±9,5 [60;90]
ЧСС, мин-1	67,4±7,7 [53;84]	68,1±7,8 [45;82]

Таблица 2.

Функциональное состояние почек у больных, включенных в исследование (M±Sd [min; max]).

Примечание:

* – достоверность различий с 1 группой при p < 0,05, рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, А/Кр – соотношение альбумин/креатинин.

Показатели	1-я группа (пациенты с ХСН + НАЖБП, n=86)	2-я группа (пациенты с ХСН без НАЖБП, n=58)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	68,6±18,3 [45;96]	72,9±21,6 [49;107]
рСКФ CKD-EPI < 60 мл/мин/1,73 м ² , %	37*	21
А/Кр, мг/г	200,7±22,3* [54,7; 390]	92,6±23,4 [10,2; 188,7]
АУ/Кр.>30 мг/г, %	82,1*	51,1
b2-микроглобулин, мг/л	25,6±7,2 [7,9; 36,8]	24,4±9,4 [10,3;46,8]

Проводили ультразвуковое исследование печени (Siemens Sonoline G50, Германия) с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала; а также биохимический анализ крови с определением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровня общего билирубина в сыворотке крови на биохимическом анализаторе Liasys-2 (Analyzer Medical System Srl, Италия).

Для оценки состояния липидного и углеводного обмена выполняли развернутую липидограмму с определением содержания общего холестерина (ОХС) и его фракций (холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)), триглицеридов (ТГ); глюкозы крови натощак ферментативным методом с помощью наборов «ASSEL» на биохимическом анализаторе «Liasys», AMS, Италия.

Оценивали адипокиновый статус: уровень лептина (наборы «Leptin, Diagnostics Biochem», Канада) и адипонектина (наборы «Adiponectin, Mediagnost, GmbH», Германия) сыворотки крови определяли с помощью «сэндвич» варианта твердофазного иммуноферментного метода на анализаторе «Униплан», Россия.

Анализировали выраженность инсулинорезистентности (ИР) с расчетом индекса НОМА и метаболического индекса [17]. Инсулинорезистентностью считали индекс НОМА равный или более 2,27. Метаболический индекс рассчитывали по формуле: МИ = [ТГ натощак

(ммоль/л) × ГЛ натощак (ммоль/л)] / ХС ЛПВП2 натощак (ммоль/л). На основании полученного показателя определяется наличие ИР при значении МИ, равного или более 7,0.

Функциональное состояние почек оценивали по экскреции альбумина с мочой – альбуминурии по соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи – АУ/Кр. мочи – иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов «Микроальбумин – 12/22», ОАО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия на биохимическом анализаторе «Liasys» (AMS, Италия); уровню β2-микроглобулинов в спонтанной дневной порции мочи – методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа – ELISA с использованием наборов «Orgentec» (Германия); креатинина крови (методом Яффе при помощи колориметра фотоэлектрического концентрационного «КФК-2-УХЛ 4.2», Россия и набора реактивов «PLIVA-Lachema a.s.», Чехия) с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [18].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excel 2010», «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). Данные представлены в виде M±Sd [min; max], где M – среднее значение, Sd – стандартное отклонение, [min; max] – минимальное и максимальное значения показателя. Для оценки достоверности различий между показателями применяли критерий Манна-Уитни. Значимость

взаимосвязи между количественными данными определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

На всех этапах исследования руководствовались этическими принципами Хельсинкской

декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.) и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP). Все пациенты подписали информированное согласие на участие. Получено разрешение Регионального Этического комитета на проведение клинического исследования.

Результаты

Выявлены статистически значимые различия между пациентами 1 и 2 групп по уровню ИМТ, процентному содержанию подкожного и висцерального жира ($p < 0,05$) (таблица 1). Основная группа пациентов с ХСН и НАЖБП преимущественно представлена лицами с ожирением I степени (73 (84%) vs 5 (9%), $p < 0,05$). Количество больных с абдоминальным ожирением как по соотношению ОТ/ОБ, так и по показателю ОТ было достоверно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й, $p < 0,05$.

При оценке дисфункции жировой ткани VAI был достоверно выше среди больных с ХСН и НАЖБП в сравнении с лицами с ХСН без НАЖБП (табл. 1).

По уровню рСКФ обследуемые группы достоверно не отличались. Однако обращает на себя внимание, что среди пациентов с ХСН и НАЖБП достоверно чаще выявлялось клинически значимое снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП (табл. 2).

Уровень АУ/Кр. мочи нарастал при присоединении к ХСН НАЖБП ($200,7 \pm 22,3$ [54,7; 390] vs $92,6 \pm 23,4$ [10,2; 188,7] мг/г в 1 и 2 группах соответственно, различия статистически значимы). Процент лиц с отношением АУ/Кр. мочи > 30 мг/г был статистически значимо выше в 1 группе в сравнении со 2-й (82,1 vs 51,1% в 1 и 2 группах соответственно). По концентрации β_2 -микроглобулинов в моче достоверных различий между пациентами обеих групп не отмечено.

Уровень лептина сыворотки крови был достоверно выше в основной группе пациентов с ХСН и НАЖБП в сравнении группой контроля ($66,3 \pm 10,9$ [51,7; 75,3] vs $26,9 \pm 7,3$ [16,3; 35,4] нг/мл соответственно). Концентрация адипонектина сыворотки крови в 1-й группе была статистически значимо ниже

в сравнении со 2-й группой ($19,8 \pm 9,04$ [11,2; 34,5] vs $36,1 \pm 9,9$ [22,4; 47,3] нг/мл соответственно).

Наличие НАЖБП у пациентов с ХСН приводит к негативным изменениям показателей, характеризующих степень выраженности инсулинорезистентности. Отмечено статистически значимое увеличение НОМА-IR ($3,2 \pm 1,04$ [1,9; 4,2] vs $2,3 \pm 0,75$ [1,4; 3,1] в 1-й и 2-й группе соответственно), а также частоты встречаемости инсулинорезистентности в группе больных с ХСН и НАЖБП (72% vs 38% в 1-й и 2-й группе соответственно). Кроме того, в основной группе пациентов с ХСН и НАЖБП отмечается статистически большее количество больных с МИ $> 7,0$ (54 vs 26% в 1-й и 2-й группе соответственно), что также подтверждает более высокую встречаемость инсулинорезистентности у данной категории пациентов.

Корреляционный анализ в 1 группе выявил обратную достоверную связь между процентом висцерального жира и СКФ ($r = -0,48$), VAI и рСКФ ($r = -0,54$), прямую зависимость между индексами FLI, NFS и уровнем скорости клубочковой фильтрации ($r = 0,38$ и $r = 0,42$ при $p < 0,05$), FLI и концентрацией β_2 -микроглобулинов в моче ($r = 0,38$ при $p < 0,05$). Кроме того, анализ показал статистически значимые взаимосвязи между FLI и АУ/Кр. мочи ($r = 0,40$), NFS и АУ/Кр. мочи ($r = 0,46$), при $p < 0,05$. Отмечены достоверные ассоциации между выраженностью альбуминурии и НОМА-IR ($r = 0,38$), ррСКФ и НОМА-IR ($r = -0,33$), АУ и МИ ($r = 0,40$), рСКФ и МИ ($r = -0,30$), рСКФ и уровнем лептина ($r = -0,48$), рСКФ и концентрацией адипонектина ($r = 0,36$), АУ/Кр. мочи и уровнем лептина ($r = 0,42$), АУ/Кр. мочи и содержанием адипонектина ($r = -0,38$).

Обсуждение

Выявленный статистически значимый более высокий процент лиц с ожирением в 1-й группе пациентов, страдающих ХСН и НАЖБП, является ожидаемым и свидетельствует о неблагоприятном повышении риска как сердечно-сосудистых заболеваний, так и снижения функции почек в этой группе.

Результаты исследования демонстрируют, что при присоединении к ХСН неалкогольной жировой болезни печени статистически значимо ухудшается функциональное состояние почек: растет соотношение АУ/Кр. мочи, увеличивается частота встречаемости лиц с клинически значимым снижением СКФ. Известно, что ухудшение рСКФ является таким же важным предиктором неблагоприятного прогноза ХСН, как фракция выброса

и функциональный класс СН [19]. Полученные нами результаты свидетельствуют, что наличие у пациентов ХСН НАЖБП ассоциировано с ухудшением функции почек. Эти данные согласуются в рядом других исследований, в которых показано, что у пациентов с НАЖБП значительно меньше рСКФ, чем у пациентов без НАЖБП, а тяжесть воспаления печени коррелирует с низкой рСКФ [20, 21.]. Взаимосвязь НАЖБП и дисфункции почек является взаимоотношающей. Доказано, что наличие НАЖБП ускоряет развитие хронической болезни почек независимо от традиционных факторов риска [22]. При этом, наличие почечной дисфункции также может способствовать прогрессированию НАЖБП [21]. В нашем исследовании получены корреляционные взаимосвязи между

индексами FLI, NFS и показателями, отражающими функциональное состояние почек (рСКФ, АУ/Кр, b2-микроглобулины). В основе взаимосвязи НАЖБП и ренальной дисфункции лежат общие патогенетические механизмы, включающие инсулинорезистентность, атерогенную дислипидемию, активацию ренин-ангиотензиновой системы (РААС), нарушение антиоксидантной защиты [23]. Кроме того, указанные ассоциации можно объяснить активацией нейрогуморальных систем при ХСН, что в свою очередь влечет запуск системного процесса фиброгенеза, в том числе в почках, печени, сердце, сосудах [24].

Инсулинорезистентность играет важную патогенетическую роль в формировании почечной дисфункции. Об этом свидетельствуют достоверно более высокий уровень НОМА-IR у пациентов в группе с ХСН и НАЖБ, а также наличие статистически значимых ассоциаций между ИР и параметрами, отражающими функциональное состояние почек. Известно, что инсулинорезистентность в сочетании с атерогенной дислипидемией характерны для пациентов с НАЖБП, приводят к развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическому поражению сосудов, в том числе и сосудов почек. Кроме того, поражению сосудов почек могут способствовать характерные для НАЖБП активация РААС, увеличение содержания провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, протромботических и прокоагулянтных факторов [4]. Указанные патогенетические механизмы вызывают спазм артериол клубочков, нарушение почечного кровотока и микроциркуляции, гипоксические изменения и снижение фильтрационной способности почек [25].

Заключение

У больных с ХСН и НАЖБП установлено достоверное ухудшение функционального состояния почек, в сравнении с пациентами с «изолированной» ХСН при сопоставимом ФК.

Достоверные ассоциации между параметрами, характеризующими функциональное состояние

Кроме того, при НАЖБП одним из важнейших механизмов в каскаде формирования органных поражений, в том числе и почек, может являться дисбаланс эндокринной активности жировой ткани. Известно, что уровень плазменного адипонектина прямо пропорционален гистологической тяжести поражения печени, независимо от наличия ожирения и других метаболических факторов [26]. Низкие уровни адипонектина ассоциированы с нарушением энергетического баланса как гепатоцитов, так и подоцитов, что может сопровождаться воспалительным и профибротическим каскадом повреждения и печени, и почек [27]. При НАЖБП повышается уровень лептинемии и развивается лептинорезистентность [28]. Результаты нашего исследования показывают наличие тесных корреляционных связей между концентрацией адипокинов и параметрами, отражающими функциональное состояние почек. Кроме того, выявлены ассоциации между индексами FLI, NFS и уровнем адипонектина, лептина. Лептин участвует в запуске фиброгенеза [29]. При наличии лептинорезистентности активируется перекисное окисление липидов, что стимулирует развитие эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [30]. Доказано, что лептин индуцирует продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию почечных клубочков [31]. Адипонектин, в свою очередь имеет антиатерогенное и противовоспалительное действие [32]. Известно нефропротективное действие адипонектина, обусловленное его способностью улучшать эндотелиальную функцию, а также ингибировать пролиферацию эндотелиальных клеток [33].

почек, и индексами FLI, NFS, адипокинами, НОМА-IR отражают значительный вклад гормональной активности висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентности в развитие и прогрессирование ренальной дисфункции у больных с ХСН и НАЖБП.

Литература | References

1. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019; 70: 531–544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
2. Loomba R, Wong R, Frayssé J et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 1149–1159. doi:10.1111/apt.15679.
3. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017; 66: 1138–1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884.
4. Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A., Krolevet T. S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019; 1(10): 57–65. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–57–65.
5. Drapkina O.M., Yafarova A. A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: Scientific Problem State. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017; 13(5): 645–650. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2017–13–5–645–650.
6. Drapkina O.M., Ivashkin V. T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results

Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019; 1(10): 57–65. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–57–65.

Драпкина О. М., Яфарова А. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017; 13(5): 645–650. doi: 10.20996/1819–6446–2017–13–5–645–650.

Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты

- of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 4(4): 32–38. (In Russ.)
- Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 4(4): 32–38.
7. Yu Sato, Akiomi Yoshihisa, Yuki Kanno et al. Liver Fibrosis Predicts Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2017; Abstracts from the 21ST Annual Scientific meeting, Japanese heart failure society, P19–2: 79.
 8. Zhang Z, Wang P, Guo F, et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance. *J Int Med Res*. 2018; 46(9): 3959–3969. doi:10.1177/0300060518782780.
 9. Giovanni Musso, Roberto Gambino, James H. et al. Tabibian Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014; 11: 1001680. doi: 10.1371/journal.pmed.1001680. PMID: 25050550; PMCID: PMC4106719.
 10. Christopher D. Byrne, Giovanni Targher. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *Journal of Hepatology*. 2020; 72: 785–801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013.
 11. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. (In Russ.) doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Клинические рекомендации. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. *Системные гипертензии*. 2019; 16(1): 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
 12. Nedogoda S. V., Barykina I. N., Salasyuk A. S. National clinical recommendations for obesity: concept and prospects. *Journal of VolgSMU*. 2017;1(61):134–140. (In Russ.) Недогода СВ, Барыкина ИН, Саласюк АС. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2017;1(61):134–140.
 13. Marco C Amato, Carla Giordano, Maria Pitrone. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis*. 2011; 10:183. doi:10.1186/1476–511X-10–183.
 14. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., Raikhelson K. L. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 1(1): 4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 1(1): 4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
 15. Bedogni G, Bellentani S, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006; 6: 33. doi: 10.1186/1471–230X–6–33. PMID: 17081293; PMCID: PMC1636651.
 16. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846–854. doi: 10.1002/hep.21496.
 17. Roytberg G. E., Dorosh J. V., Sharkhun O. O., et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10(3): 264–274. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2014–10–3–264–274.
Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Шархун О. О. и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014; 10(3): 264–274. doi: 10.20996/1819–6446–2014–10–3–264–274.
 18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604–12. doi: 10.7326/0003–4819–150–9–200905050–00006. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.
 19. Moiseev V. C., Mukhin N. A., Smirnov A. V., et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8(7):7–37. (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2014–8–7–37.
Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В. и др. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 8(112): 7–37. doi: 10.15829/1560–4071–2014–8–7–37.
 20. Shen Z, Munker S, Luo F, et al. Effect of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Estimated Glomerular Filtration Rate Could Be Dependent on Age. *PLoS One*. 2015; 10(6): 0130614. doi: 10.1371/journal.pone.0130614. eCollection 2015.
 21. Machado MV, Goncalves S, Carepa F. Impaired renal function in morbid obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012; 32: 241–248. doi: 10.1111/j.1478–3231.2011.02623.
 22. Musso G., Gambino R., Tabibian J. H., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2014, no. 11, 1001680 p.
 23. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., O’Corragain O. A., et al. Associations of sugar-sweetened and artificially sweetened soda with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2015, 19: 791–797.
 24. Drapkina O, Deeva T, Ivashkin V. Patients with metabolic syndrome and NAFLD: Assessment of obesity and heart fibrosis degree. *Journal of Hepatology*, 2015, 62: 735.
 25. Statsenko M. E., Fabritskaya S. V., Ryndina Yu. A. The role of obesity in renal damage in patients with chronic heart failure. *Nephrology*. 2020; 24(5): 29–36. (In Russ.) doi: 10.36485/1561–6274–2020–24–5–29–36.
Стаценко М. Е., Фабрицкая С. В., Рындина Ю. А. Роль ожирения в поражении почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология*. 2020; 24(5): 29–36. doi: 10.36485/1561–6274–2020–24–5–29–36.
 26. Targher G., Bertolini L., Rodella S., et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64: 679–683.

27. Ix J. H., Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 406–412.
28. Livzan M. A., Lapteva I. V., Krolevets T. S., Cherkashenko N. A. Leptin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity and overweight. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(13):58–63. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2015–13–58–63.
Ливзан М. А., Лаптева И. В., Кролевец Т. С., Черкашенко Н. А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Медицинский совет.* 2015; 13: С. 59–62.
29. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006 Nov;101(11):2629–40. doi: 10.1111/j.1572–0241.2006.00848.x. Epub 2006 Sep 4. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2006 Dec;101(12):2915. PMID: 16952281.
30. I–Ching Kuo, Ping-Hsun Wu, Hugo You-Hsien Lin et. al. The association of adiponectin with metabolic syndrome and clinical outcome in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *PLoS ONE.* 2019; 14(7): e0220158. doi: 10.1371/journal.pone.0220158. eCollection 2019.
31. Vyalkova A. A., Lebedeva E. N., Krasikov S. I., Zorin I. V., Kulagina E. P., Nikolaeva S. N. Clinical and pathogenical aspects of kidney damage in obesity (review). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2014;18(3):24–33 (In Russ.).
Вялкова А. А., Лебедева Е. Н., Красиков С. И., Зорин ИВ и др. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы). *Нефрология.* 2014; 3(18): 24–33.
32. Caroline MW, van Stijn, Jason Kim et al. Adiponectin expression protects against angiotensin II-mediated inflammation and accelerated atherosclerosis. *PLoS One* 2014; 9(1): 86–94. doi: 10.1371/journal.pone.0086404.
33. Babenko A. Yu., Bayrasheva V. K. Diabetic nephropathy. Is renoprotection determined by the choice of hypoglycemic therapy? *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(7):32–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2015–7–32–43.
Бабенко АЮ, Байрашева В. К. Диабетическая нефропатия: зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии? *Медицинский совет.* 2015; 7: 32–43. doi: 10.21518/2079–701X-2015–7–32–43.