



Динамика изменений маркера фиброза печени FIB-4 как предиктор развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Кудринская Я.И., Селянина А.А., Хусаинова Г.М., Генкель В.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Для цитирования: Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Кудринская Я.И., Селянина А.А., Хусаинова Г.М., Генкель В.В. Динамика изменений маркера фиброза печени FIB-4 как предиктор развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 43–49. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-43-49

✉ Для переписки:

Кузнецова

Алла Сергеевна

alla.kusnezova@

googlemail.com

Кузнецова Алла Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии

Долгушина Анастасия Ильинична, д.м.н., зав. каф. госпитальной терапии

Кудринская Яна Игоревна, студент 5 курса по специальности "лечебное дело"

Селянина Анна Алексеевна, ассистент каф. госпитальной терапии

Хусаинова Гузель Мидхатовна, ассистент каф. госпитальной терапии

Генкель Вадим Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Резюме

Целью исследования являлась оценка прогностической значимости изменения суррогатного неинвазивного маркера фиброза печени FIB-4 в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР).

Материалы и методы. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 40–67 лет высокого и очень высокого ССР. В качестве неинвазивного маркера фиброза печени был использован индекс Fibrosis-4 (FIB-4). Комбинированной конечной точкой являлась смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация.

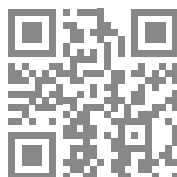
Результаты. В исследование были включены 105 пациентов высокого и очень высокого ССР. Длительность периода наблюдения составляла 34,6 (15,0; 52,3) месяца. События, составляющие комбинированную конечную точку, произошли у 26 (24,7%) пациентов. За время наблюдения у 13 (12,4%) пациентов значения индекса FIB-4, составляющие при включении в исследование <1,45 (0,90 (0,68; 1,23)), перешли в категорию ≥1,45 (1,66 (1,61; 1,90)). За период наблюдения медиана изменения FIB-4 составляла –23,0% (–1,81; 11,5) и к окончанию периода наблюдения медиана значений FIB-4 составляла 1,17 (0,97; 1,47). По данным анализа Каплана-Мейера было установлено, что кумулятивный риск развития событий, составляющих комбинированную конечную точку, был значимо выше у пациентов с увеличением FIB-4. По данным однофакторного регрессионного анализа Кокса увеличение FIB-4 (от значений <1,45 до ≥1,45) ассоциировалось с увеличением относительного риска (ОР) событий, составляющих комбинированную конечную точку, в 4,42 раза (95% ДИ 1,33–14,7; p=0,015).

Заключение. У пациентов высокого и очень высокого ССР старше 40 лет увеличение индекса фиброза печени FIB-4 от значений <1,45 до ≥1,45 за 2,8 лет наблюдения было связано с увеличением ОР неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 4,42 раза (95% ДИ 1,33–14,7; p=0,015).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистый риск, неинвазивные лабораторные маркеры фиброза печени; FIB-4

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: UBDEBR



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-43-49>

Dynamic changes in the liver fibrosis marker FIB-4 as a predictor of adverse cardiovascular events in patients with high and very high cardiovascular risk

A. S. Kuznetsova, A. I. Dolgushina, Ya. I. Kudrinskaya, A. A. Selyanina, G. M. Khusainova, V. V. Genkel

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk

For citation: Kuznetsova A. S., Dolgushina A. I., Kudrinskaya Ya. I., Selyanina A. A., Khusainova G. M., Genkel V. V. Dynamic changes in the liver fibrosis marker FIB-4 as a predictor of adverse cardiovascular events in patients with high and very high cardiovascular risk. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 43–49. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-43-49

✉ *Corresponding author:*

Alla S. Kuznetsova
alla.kusnezowa@
googlemail.com

Alla S. Kuznetsova, PhD, assistant of the Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0002–0357–5702
Anastasia I. Dolgushina, MD, PhD, Head of the Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0003–2569–1699
Yana I. Kudrinskaya, 5th-year student in the specialty "general medicine"; ORCID: 0000–0002–7039–838X
Anna A. Seljanina, assistant of the Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0002–3481–8092
Guzel M. Khusainova, assistant of the Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0001–5954–3112
Vadim V. Genkel, PhD, assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine; ORCID: 0000–0001–5902–3803

Summary

The aim of the study was to assess the prognostic significance of dynamic changes in the surrogate noninvasive liver fibrosis marker FIB-4 in relation to the development of adverse cardiovascular events in patients with high and very high cardiovascular risk (CVR).

Materials and Methods. Men and women aged 40–67 years with high and very high CVR were included in the study. Fibrosis-4 index (FIB-4) was used as a noninvasive marker of liver fibrosis. The combined end point was death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and coronary revascularization.

Results. 105 patients with high and very high CVR were included in the study. The duration of the follow-up period was 34.6 (15.0; 52.3) months. Events constituting the combined end point occurred in 26 (24.7%) patients. During the follow-up period, FIB-4 index values of <1.45 (0.90 (0.68; 1.23) at study inclusion changed to ≥1.45 (1.66 (1.61; 1.90) in 13 (12.4%) patients. Over the follow-up period, the median FIB-4 change was –23.0% (–1.81; 11.5) and by the end of the follow-up period, the median FIB-4 values were 1.17 (0.97; 1.47). According to Kaplan-Meier analysis, the cumulative risk of events constituting the combined end point was found to be significantly higher in patients with an increase in FIB-4. By Cox single-factor regression analysis, an increase in FIB-4 (from values <1.45 to ≥1.45) was associated with a 4.42-fold increase in the relative risk (RR) of events constituting the combined end point (95% CI 1.33–14.7; p=0.015).

Conclusion. In patients with high and very high CVR over 40 years of age, an increase in FIB-4 liver fibrosis index from values <1.45 to ≥1.45 during 2.8 years of follow-up was associated with a 4.42-fold increase in the RR of adverse cardiovascular events (95% CI 1.33–14.7; p=0.015).

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, cardiovascular risk, noninvasive laboratory markers of liver fibrosis; FIB-4

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее частой формой хронических заболеваний печени во всем мире [1]. Количество пациентов с НАЖБП ежегодно растет и увеличилось с 391,2 млн в 1990 г. до 882,1 млн человек в 2017 году [2].

В настоящее время все большее количество клинических исследований свидетельствует о тесной

взаимосвязи НАЖБП, гепатофиброза и развития сердечно-сосудистых заболеваний [3–5]. Рядом авторов выдвинута гипотеза о том, что длительное воздействие кардиометаболических факторов риска, таких как ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет ассоциировано с развитием печеночного фиброза и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП. При этом

возникновение указанных печеночных и кардиоваскулярных осложнений реализуется посредством различных механизмов: инсулинорезистентности, бактериальной транслокации, окислительного стресса и хронического субклинического воспаления [6]. Большинство ранее проведенных исследований фокусировались на значимой роли стеатоза печени в развитии ССЗ. Однако более поздние работы указывают на ключевую роль гепатофиброза, как нелипидного маркера резидуального сердечно-сосудистого риска в отношении развития кардиоваскулярных событий [7]. В свою очередь изучение фиброза печени, особенно на его ранних стадиях, представляет собой сложную задачу. Несмотря на то, что биопсия печени остается «золотым стандартом» для определения стадий фиброза, использование данного метода диагностики гепатофиброза связано с риском осложнений и имеет ограничения при проведении эпидемиологических исследований. Поэтому более предпочтительными методами диагностики фиброза печени в настоящее время остаются неинвазивные лабораторные и инструментальные методы. Отдельные исследования демонстрируют высокую предикторную роль неинвазивных лабораторных маркеров фиброза печени в отношении прогноза развития сердечно-сосудистых событий [8].

Так в когортном ретроспективном исследовании Schonmann Y. et al., проведенном в 2020 году, основанном на анализе медицинских карт 8511 пациентов было показано, что фиброз печени, оцененный с помощью неинвазивного лабораторного теста FIB-4 (при значениях показателя $FIB-4 \geq 2,67$) достоверно ассоциировался с высоким риском развития ССЗ, даже после поправки на социально-демографические характеристики пациентов, риск

по шкале SCORE, терапии статинами и аспирином (ОР 1,63, 95% ДИ [1,29–2,06]) [8].

В работе Simon TG et al. было продемонстрировано, что использование индекса NFS эффективно в отношении прогнозирования риска повторных сердечно-сосудистых событий среди пациентов с ИБС и метаболическим синдромом. При этом в группе пациентов с высокими значениями индекса $NFS > 0,67$ (что соответствует высокому риску фиброза печени) риск повторных СС-событий был выше на 30%, по сравнению с группой NFS с низкими значениями индекса ($NFS < 1,455$) (ОР 1,30, 95% ДИ [1,19–1,43]; $p < 0,001$) [9].

Исследование Ballestri S. et al. выявило высокую корреляцию биомаркеров фиброза печени FIB-4 и Forns-индекса со значениями шкалы кардиоваскулярного риска SCORE ($r = 0,462$ и $0,468$ соответственно, $p < 0,001$) [10].

В работе Fandler-Höfler S. et al. среди пациентов, перенесших ишемический инсульт и имевших значения индекса FIB-4 $\geq 2,67$, ОР неблагоприятных неврологических исходов и смерти от всех причин составлял 2,15 (95% ДИ 1,21–3,83) и 2,16 (1,16–4,03) соответственно [11].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что использование неинвазивных лабораторных маркеров фиброза печени может быть эффективно как в отношении определения риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с НАЖБП, так и стратификации риска кардиоваскулярных событий.

Целью исследования являлась оценка прогностической значимости изменения суррогатного неинвазивного маркера фиброза печени FIB-4 в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР).

Материалы и методы

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 40–67 лет высокого и очень высокого ССР. ССР оценивали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по коррекции дислипидемий 2019 года [12]. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на заседании от 14.01.2017 (выписка из протокола заседания № 1). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения в исследование являлись следующие клинические состояния: острый период нарушений мозгового и коронарного кровообращения; снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²; злокачественные новообразования; психические заболевания; злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами; вирусные гепатиты и цирроз печени любой этиологии, исходное повышение $АлАТ/АсАТ \geq 2$ верхних границ нормы (ВГН) и/или общего билирубина $\geq 1,5$ ВГН.

Определяли следующие показатели: общий анализ крови, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холесте-

рин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), гликированный гемоглобин, глюкоза (венозная кровь), креатинин (с последующим расчетом СКФ по формуле CKD-EPI), АлАТ, АсАТ, общий билирубин, прямой билирубин.

В качестве неинвазивного маркера фиброза печени был использован индекс Fibrosis-4 (FIB-4), определяемый по следующей формуле [13]:

$$FIB-4 = \text{возраст (лет)} \times АсАТ [Ед/л] / (\text{тромбоциты } [10^9/л] \times (АлАТ [Ед/л])^{1/2}).$$

Известно, что значения индекса FIB-4 менее 1,45 позволяют с точностью 90% исключить наличие значимого фиброза печени ($\geq F2$ по METAVIR) [14, 15]. Согласно многочисленным исследованиям оптимальным пороговым значением FIB-4 для установления значимого фиброза печени является 3,25, в то время как значения в диапазоне 1,45–3,25 зачастую описывают как «серую зону» или область «неопределенных» значений [16]. С другой стороны, в различных группах пациентов увеличение индекса FIB-4 более 1,45, но менее 3,25, является прогностически неблагоприятным и связано с увеличением риска развития сердечной недостаточности

и смерти от всех причин [17–19]. В связи с этим в данном исследовании изучалась прогностическая значимость увеличения FIB-4, которое было определено как увеличение от $<1,45$ до $\geq 1,45$.

Сбор данных в рамках проспективного наблюдения осуществляли во время очных повторных визитов пациентов, а также через медицинские информационные системы. Комбинированной конечной точкой являлась смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация. В случае развития у пациента событий, составляющих комбинированную конечную точку, анализ динамики FIB-4 проводили по лабораторным анализам за период до 3 месяцев, предшествующих событию.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами).

Результаты

В исследование были включены 105 пациентов высокого и очень высокого ССР. Очень высокий КВР был установлен у 89 (84,7%) пациентов, высокий КВР – у 16 (15,3%). Детальная клиническая и лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Длительность периода наблюдения составляла 34,6 (15,0; 52,3) месяца. События, составляющие комбинированную конечную точку, произошли у 26 (24,7%) пациентов: нефатальный инфаркт миокарда или инсульт – у 12 (11,4%); реваскуляризация миокарда – у 14 (13,3%) пациентов, при этом коронарное шунтирование было выполнено у 3 (2,87%) пациентов, эндоваскулярное вмешательство – у 11 (10,5%) больных.

За время наблюдения у 13 (12,4%) пациентов значения индекса FIB-4, составляющие при включении в исследование $<1,45$ (0,90 (0,68; 1,23), перешли в категорию $\geq 1,45$ (1,66 (1,61; 1,90). В данной категории пациентов увеличение FIB-4 составляло в среднем 67,5% (35,6; 159). У пациентов без значимого увеличения FIB-4 его исходные значения составляли 1,47 (1,07; 2,07). За период наблюдения медиана изменения FIB-4 составляла $-23,0\%$ ($-1,81$; $11,5$) и к окончанию периода наблюдения медиана значений FIB-4 составляла 1,17 (0,97; 1,47). По

Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ) в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (M) и стандартным отклонением (SD) – в случае нормального распределения величины. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовали лог-ранговый критерий. Наблюдения, в которых изучаемый исход наступил, обозначали как завершенные. Цензурированными считали наблюдения, в которых исход не наступил на момент окончания исследования. С целью выявления факторов риска для выживаемости использовали регрессионный пошаговый анализ Кокса. Зависимым (прогнозируемым) признаком при этом считали время до наступления исхода, независимыми – изучаемые факторы. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа данных принимали равным 0,05.

результатам корреляционного анализа прирост FIB-4 прямо коррелировал с исходным уровнем гликированного гемоглобина ($r=0,341$; $p=0,039$) и длительностью течения СД 2 типа на момент включения в исследование ($r=0,369$; $p=0,019$).

По данным анализа Каплана-Мейера было установлено, что кумулятивный риск развития событий, составляющих комбинированную конечную точку, был значимо выше у пациентов с увеличением FIB-4 (рисунок 1).

По данным однофакторного регрессионного анализа Кокса увеличение FIB-4 (от значений $<1,45$ до $\geq 1,45$) ассоциировалось с увеличением относительного риска (ОР) событий, составляющих комбинированную конечную точку, в 4,42 раза (95% ДИ 1,33–14,7; $p=0,015$). После поправки на такие потенциальные вмешивающиеся факторы как возраст, ИБС, АГ, СД 2 типа, ожирение, курение, уровни ХС-не ЛВП, гликированного гемоглобина, СКФ и прием препаратов (дезагреганты, статины) увеличение ОР оставалось статистически значимым (ОР 3,65; 95% ДИ 1,16–11,4; $p=0,026$). Вместе с тем, после поправки на пол пациентов, взаимосвязи динамики FIB-4 и риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий становились статистически незначимыми (ОР 2,12; 95% ДИ 0,57–7,87; $p=0,257$).

Обсуждение

НАЖБП и фиброз печени тесно связаны с развитием атеросклеротических ССЗ и их осложнений [20]. FIB-4 представляет собой простой неинвазивный валидизированный маркер фиброза печени, увеличение которого связано с увеличением общей смертности при различных хронических заболеваниях [21,22]. Вопросы оптимизации кардиоваскулярной профилактики у пациентов с НАЖБП и фиброзом печени в настоящее время не решены

и требуют повышенного внимания с учетом растущего бремени НАЖБП во всем мире [23,24]. Ведутся разработки специфических шкал оценки ССР у пациентов с НАЖБП и поиски показателей, чья прогностическая ценность позволит включить их в данные шкалы и системы оценки риска.

Неинвазивная оценка фиброза печени, как посредством транзиентной эластометрии, так и сывороточных маркеров, вероятно, является

Таблица 1.

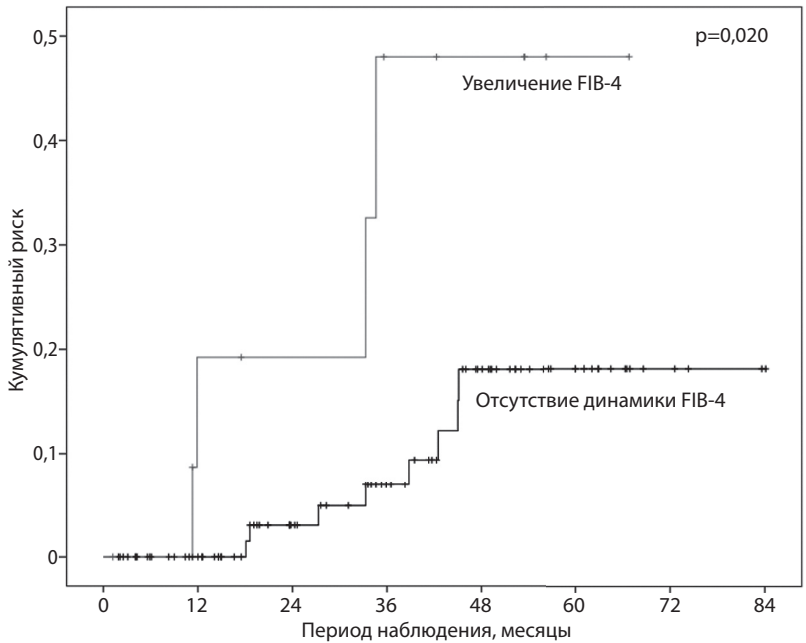
Клиническая и лабораторная характеристика пациентов
ИМТ – индекс массы тела;
СД – сахарный диабет;
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система;
ОХС – общий холестерин;
ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности;
ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности;
ТГ – триглицериды;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Примечания:

Показатель	Пациенты (n=105)
Возраст, лет, Ме (ИИ)	59,0 (61,0; 65,0)
Мужчины/женщины, n (%)	55 (52,4)/ 50 (47,6)
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	28,4 (26,0; 31,2)
Ожирение, n (%)	41 (39,0)
Курение, n (%)	33 (31,4)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	89 (84,7)
Постинфарктный кардиосклероз (ПИК), n (%)	44 (41,9)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	33 (31,4)
СД 2 типа, n (%)	52 (49,5)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	96 (91,4)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), n (%)	75 (71,4)
Дезагреганты, n (%)	81 (77,1)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	68 (64,7)
Ингибиторы РААС, n (%)	81 (77,1)
Диуретики, n (%)	19 (18,1)
Статины, n (%)	77 (73,3)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	35 (33,3)
Инсулинотерапия, n (%)	19 (18,1)
ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)	4,64 (3,78; 5,60)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	2,41 (1,81; 3,72)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,16 (1,00; 1,42)
ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,61 (1,21; 2,09)
ХС не-ЛВП	3,39 (2,57; 4,45)
Глюкоза, ммоль/л, Ме (ИИ)	5,20 (4,80; 6,20)
Гликированный гемоглобин, %, Ме (ИИ)	5,60 (4,90; 6,90)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (ИИ)	58,5 (51,0; 70,0)
Аланинаминотрансфераза, Ед/л, Ме (ИИ)	27,0 (18,5; 40,0)
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л, Ме (ИИ)	25,3 (19,0; 34,5)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (ИИ)	219 (182; 266)
FIB-4, Ме (ИИ)	1,44 (0,98; 1,94)

Рисунок 1.

Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от динамики FIB-4



необходимым компонентом стратификации ССР у пациентов с заболеваниями печени. В представленном исследовании увеличение индекса FIB-4 от значений <1,45 до ≥1,45 (в среднем на 67,5%) за 2,8 лет наблюдения ассоциировалось с увеличением ОР событий, составляющих комбинированную конечную точку (главным образом за счет

коронарной реваскуляризации), в 4,42 раза (95% ДИ 1,33–14,7; p=0,015). Важно отметить, что взаимосвязи увеличения FIB-4 и ОР неблагоприятных кардиоваскулярных событий оставались статистически значимыми после поправки на различные вмешивающиеся факторы, но потеряли значимость после поправки на половую принадлежность.

В проведенном исследовании среди пациентов с увеличением индекса FIB-4 были зарегистрированы 7 событий, составляющих комбинированную конечную точку: три коронарных реваскуляризации, четыре нефатальных инфаркта миокарда, сопровождающиеся в трех случаях стентированием коронарных артерий. В 2020 году были опубликованы результаты исследования J. Lee et al., включавшего 1173 пациента с НАЖБП, подвергшихся динамической оценке индекса коронарного кальция с временным интервалом, составлявшем также в среднем 3 года [25]. Было установлено, что у пациентов с НАЖБП и умеренным повышением FIB-4 ($\geq 1,30$ у пациентов младше 65 лет и $\geq 2,00$ у пациентов старше 65 лет) ОР прогрессирования коронарной кальцификации составлял 1,57 (95% ДИ 1,02–2,44) и был значимо выше в сравнении с группой контроля и пациентами с НАЖБП и низкими значениями FIB-4. В исследование H. N. Lee et al. были включены 1120 пациентов с СД 2 типа, у 56,8% из которых был установлен стеатоз печени [26]. Наличие стеатоза печени ассоциировалось со значимым увеличением ОР прогрессирования каротидного атеросклероза за 6–8 лет наблюдения (ОР 1,370; 95% ДИ 1,025–1,832; $p < 0.05$). При этом среди пациентов со стеатозом печени статистически значимое увеличение ОР прогрессирования атеросклероза наблюдалось только у пациентов, имеющих, фиброз печени, определяемый по увеличению индекса FIB-4 $\geq 1,45$ (ОР 1,615; 95% ДИ 1,005–2,598; p

< 0.05). Таким образом, с учетом установленных взаимосвязей между наличием фиброза печени и прогрессированием атеросклероза, а также характером наблюдавшихся нами в исследовании неблагоприятных событий, можно предположить ведущую роль прогрессирования коронарного атеросклероза в развитии зарегистрированных исходов. Известно, что гепатофиброз носит динамический характер. Динамическая оценка выраженности фиброза печени в ряде исследований продемонстрировала свою диагностическую ценность в отношении развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с вирусным гепатитом С и цирроза печени [27,28]. В данном контексте, проспективная оценка фиброза печени может иметь дополнительную прогностическую ценность в отношении развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Важно отметить, что взаимосвязи увеличения индекса FIB-4 и ОР неблагоприятных событий становилось статистически незначимым после поправки на пол. Данные о влиянии пола на развитие и течение НАЖБП и фиброза печени в настоящее время неоднозначны и разнородны [29]. Полученные нами результаты, по нашему мнению, могут быть связаны с несколькими факторами: небольшой объем выборки (среди пациентов с увеличением FIB-4 мужчины составляли 76,9%); сильные взаимосвязи между мужским полом и риском кардиоваскулярных катастроф, а также, возможно, фиброзом печени [30].

Заключение

У пациентов высокого и очень высокого ССР старше 40 лет увеличение индекса фиброза печени FIB-4 от значений $< 1,45$ до $\geq 1,45$ за 2,8 лет наблюдения

было связано с увеличением ОР неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 4,42 раза (95% ДИ 1,33–14,7; $p = 0,015$).

Литература | References

1. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;5:16. doi: 10.21037/gh.2019.09.08.
2. Ge X, Zheng L, Wang M, Du Y et al. Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990–2017: a population-based observational study. *BMJ Open*. 2020;10(8): e036663. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036663.
3. Pavlov Ch.S., Kuznetsova Ye.A., Shulpekova Yu.O., Semenistaya M. Ch. Non-alcoholic fatty liver disease. *Patogenez (Pathogenesis)*. 2018;16(2):4–11 (In Russ.) doi: 10.25557/2310-0435.2018.02.4-11.
Павлов Ч. С., Кузнецова Е. А., Шульпекова Ю. О., Семенистая М. Ч. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Патогенез*. 2018;16(2):4–11. doi: 10.25557/2310-0435.2018.02.4-11.
4. Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Dzhadhav S. N., Sitkin S. I. et al. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5):29–41. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41.
Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И. и др. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;165(5):29–41. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41.
5. Maevskaya M.V., Ivashkin V. T., Ivashkin K. V., Lunkov V.D., 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):109–117 (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
Маевская М. В., Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В., Лунков В. Д. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):109–117. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
6. Angelico F, Baratta F, Pastori D, Ben MD. Assessment of hepatic fibrosis in MAFLD: A new player in the evaluation of residual cardiovascular risk? *Dig Liver Dis*. 2021;53(3):383–384. doi: 10.1016/j.dld.2020.12.123.
7. Ostovaneh MR, Ambale-Venkatesh B, Fuji T, Bakhshi H et al. Association of Liver Fibrosis With Cardiovascular Diseases in the General Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(3): e007241. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.

8. Schonmann Y, Yeshua H, Bentov I, Zelber-Sagi S. Liver fibrosis marker is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Dig Liver Dis.* 2021;53(1):79–85. doi: 10.1016/j.dld.2020.10.014.
9. Simon TG, Corey KE, Cannon CP, Blazing M et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol.* 2018;270:245–252. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.087.
10. Ballestri S, Mantovani A, Baldelli E, Lugari S et al. Liver Fibrosis Biomarkers Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):98. doi: 10.3390/diagnostics11010098.
11. Fandler-Höfler S, Stauber RE, Kneihsl M, Wünsch G et al. Non-invasive markers of liver fibrosis and outcome in large vessel occlusion stroke. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211037239. doi: 10.1177/17562864211037239.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
13. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237–64. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
14. Hudson M., Sheron N., Rowe I. A., Hirschfield G. M. Should we screen for cirrhosis? *BMJ.* 2017;358: j3233. doi: 10.1136/bmj.j3233.
15. Sheptulina A. F., Shirokova Ye. N., Ivashkin V. T. Oninvasive diagnostic methods of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: role of indirect serological markers. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(3):52–63. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–3–52–63.
Шептулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркеров. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(3):52–63. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–3–52–63.
16. Saleem N., Miller L. S., Dadabhai A. S., Cartwright E. J. Using vibration controlled transient elastography and FIB-4 to assess liver cirrhosis in a hepatitis C virus infected population. *Medicine (Baltimore).* 2021;11;100(23): e26200. doi: 10.1097/MD.00000000000026200.
17. Park HJ, Park JY, Jung SM, Song JJ et al. Fibrosis-4 index at diagnosis is associated with all-cause mortality in patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):90. doi: 10.1186/s12876–019–1007-z.
18. Xiang F, Sun J, Chen PH, Han P et al. Early Elevation of Fibrosis-4 Liver Fibrosis Score Is Associated With Adverse Outcomes Among Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3): e594–e601. doi: 10.1093/cid/ciaa1710.
19. So-Armah K. A., Lim J. K., Lo Re V., Tate J. P., et al. FIB-4 stage of liver fibrosis predicts incident heart failure among HIV-infected and uninfected patients. *Hepatology.* 2017;66(4):1286–1295. doi: 10.1002/hep.29285.
20. Kasper P., Martin A., Lang S., Kütting F., et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):921–937. doi: 10.1007/s00392–020–01709–7.
21. Kim S. U., Kim B. K., Park J. Y., Kim D. Y., et al. Fibrosis-4 index at diagnosis can predict all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective monocentric study. *Mod. Rheumatol.* 2020;30:70–77. doi: 10.1080/14397595.2018.1558760.
22. Sato Y., Yoshihisa A., Kanno Y., Watanabe S., et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart.* 2017;4: e000598. doi: 10.1136/openhrt-2017–000598.
23. Chen K., Sng W. K., Quah J. H., Liu J., et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. *PLoS One.* 2020;15(8): e0236977. doi: 10.1371/journal.pone.0236977.
24. Del Ben M., Baratta F., Pastori D., Angelico F. The challenge of cardiovascular prevention in NAFLD. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(11):877–878. doi: 10.1016/S2468–1253(21)00337-X.
25. Lee J., Kim H. S., Cho Y. K., Kim E. H., et al. Association between noninvasive assessment of liver fibrosis and coronary artery calcification progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):18323. doi: 10.1038/s41598–020–75266–4.
26. Lee H. H., Cho Y., Choi Y. J., Huh B. W., et al. Non-alcoholic steatohepatitis and progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: a Korean cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):81. doi: 10.1186/s12933–020–01064-x.
27. Wu Y., Cao Y., Xu K., Zhu Y., et al. Dynamically remodeled hepatic extracellular matrix predicts prognosis of early-stage cirrhosis. *Cell Death Dis.* 2021;12(2):163. doi:10.1038/s41419–021–03443-y.
28. Toyoda H., Tada T., Yasuda S., Mizuno K., et al. Dynamic Evaluation of Liver Fibrosis to Assess the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis C Who Achieved Sustained Virologic Response. *Clin Infect Dis.* 2020;70(6):1208–1214. doi:10.1093/cid/ciz359.
29. Lonardo A., Nascimbeni F., Ballestri S., Fairweather D., et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology.* 2019;70(4):1457–1469. doi: 10.1002/hep.30626.
30. Rigamonti C., Andorno S., Maduli E., Capelli F., et al. Gender and liver fibrosis in chronic hepatitis: the role of iron status. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(12):1445–51. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02517.x.