клиническая гастроэнтерология
clinical gastroenterology

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-14-25

Персонифицированный подход к терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и неалкогольной жировой болезнью печени с использованием дапаглифлозина

Цыганкова О.В.[1, 2], Тимощенко О.В.[2], Латынцева Л.Д.[2], Ахмерова Е.В.[3], Александрова О.В.[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия)

[2] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, Новосибирск, 630089, Россия)

[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника 16», (ул. Блюхера, д. 30/1, Новосибирск, 630073, Россия)

Для цитирования: Цыганкова О.В., Тимощенко О.В., Латынцева Л.Д., Ахмерова Е.В., Александрова О.В. Персонифицированный подход к терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и неалкогольной жировой болезнью печени с использованием дапаглифлозина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 14–25. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-14-25

✉ *Для переписки:*
Цыганкова Оксана Васильевна
oksana_c.nsk@mail.ru

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний
Тимощенко Ольга Владимировна, к.м.н., научный сотрудник сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний
Латынцева Людмила Дмитриевна, к.м.н., заведующая терапевтическим отделением клиники; старший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии
Ахмерова Елена Викторовна, к.м.н., заведующая отделением Межрайонного эндокринологического центра
Александрова Ольга Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, врач-стажер регионального сосудистого центра отделения неотложной кардиологии

Резюме

Актуальность. В последнее время внимание исследователей направлено на поиск плейотропных эффектов глифлозинов, к которым относят потенциальную терапевтическую эффективность в отношении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП рассматривается не только как независимый фактор риска развития и прогрессирования печеночной дисфункции, но и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Цель. Оценить влияние дапаглифлозина через 12 недель применения на клинико-биохимические показатели, композиционный состав тела и степень фиброза печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) в сочетании с НАЖБП.

Материал и методы. Проспективное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах с участием 60 пациентов с ХСНсФВ в сочетании с НАЖБП. Основная группа в течение 12 недель дополнительно к сатандартной терапии принимала дапаглифлозин 10 мг 1 раз в день. Основными параметрами оценки явились биохимические показатели, неинвазивные индексы оценки фиброза печени, клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) и композиционный состав тела по данным биоимпедансометрии.

EDN: XCDJYT

Результаты. В основной группе обнаружено статистически значимое снижение АЛТ с 48,5 [12,0; 66,0] до 29,5 [11,0; 46,0] Ед/л, p=0,031, АСТ — с 47,0 [21,0; 69,5] до 25,5 [10,0; 44,5] Ед/л, p=0,011), общего билирубина с 16,6 [7,6; 18,1] до 11,3 [3,6; 14,1] ммоль/л, p=0,047 и ТГ — с 1,2 [0,8; 1,8] до 0,9 [0,8; 1,2] ммоль/л, p=0,022; уменьшение индекса FIB-4 с 1,44 [0,94; 3,01] до 1,18 [0,64; 3,11], p=0,022; шкалы BARD — с 1 [0; 2] до 0 [0; 2], p=0,028; шкалы NFS — с –1,435 [–1,634; 0,665] до –1,616 [–1,852; 0,365], p=0,040; снижение индекса массы тела (ИМТ) с 29,6 [25,5; 33,1] до 27,1 [22,2; 31,0] кг/м^2, p=0,047; окружности талии (ОТ) — с 99,5 [91,5; 104,5] до 96,5 [89,5; 100,5] см, p=0,044 и процентного содержания жира в организме по данным биоимпедансометрии — с 22,3 [19,5; 25,6] до 20,3 [17,4; 23,9]%, p=0,022. Выявлена динамика функционального класса (ФК) ХСН со II до I в основной группе, p<0,05.

Заключение. Прием дапаглифлозина в течение 12 недель у пациентов с ХСНсФВ и НАЖБП сопровождался уменьшением показателей печеночных трансаминаз, ТГ плазмы, гепатопротективным антифибротическим действием (индекс FIB-4, шкалы NFS и BARD), снижением ИМТ, ОТ и процентного содержания жира в организме, а также регрессом клинических симптомов ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, неалкогольная жировая болезнь печени, дапаглифлозин, индекс FIB-4, шкала NFS, шкала BARD, индекс массы тела, процентное содержание жира в организме

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A personalized approach to the treatment of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction and non-alcoholic fatty liver disease using dapagliflozin

O.V. Tsygankova[1, 2], O.V. Timoschenko[2], L.D. Latyntseva[2], E.V. Akhmerova[3], O.V. Aleksandrova[2]

[1] Novosibirsk State Medical University, (52, Krasnyy prospect St., Novosibirsk, 630091, Russia)

[2] Research Institute of therapy and preventive medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, (175/1, Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089, Russia)

[3] City Clinical Polyclinic No16, (30/1, Blukhera St., Novosibirsk, 630073, Russia)

For citation: Tsygankova O.V., Timoschenko O.V., Latyntseva L.D., Akhmerova E.V., Aleksandrova O.V. A personalized approach to the treatment of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction and non-alcoholic fatty liver disease using dapagliflozin. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;(9): 14–25. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-14-25

✉ *Corresponding author:*
Oksana V. Tsygankova
oksana_c.nsk@mail.ru

Oksana V. Tsygankova, MD, Professor Department of Emergency Medical Care with Endocrinology and Occupational Pathology; Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases; *ORCiD: 0000–0003–0207–7063, SPIN: 1817–4484*

Olga V. Timoshchenko, PhD, Researcher Sector of Analytical and Methodological Problems of Therapeutic Diseases, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases; *ORCiD: 0000–0002–6584–2060, SPIN: 2202–3800*

Lydmila D. Latyntseva, PhD, Head of the Therapy Department of the Clinic; Senior Researcher of the Laboratory of Emergency Therapy; *ORCiD: 0000–0003–1913–5231, SPIN: 8647–6536*

Elena V. Akhmerova, PhD, Head of the Department of the Interdistrict Endocrinology Center; *ORCiD: 0000–0003–0588–9948, SPIN: 1969–2171*

Olga V. Aleksandrova, junior researcher at the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the human life cycle, trainee physician at the Regional Vascular Center of the Department of Emergency Cardiology; *ORCiD: 0009–0008–6037–0448*

Summary

Relevance. Recently, the attention of researchers has been focused on finding the pleiotropic effects of gliflozins, which include potential therapeutic efficacy against non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD is considered not only as an independent risk factor for the development and progression of liver dysfunction, but also cardiovascular diseases.

Objective. To evaluate the effect of dapagliflozin after 12 weeks of use on clinical and biochemical parameters, body composition and the degree of liver fibrosis in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in combination with NAFLD.

Material and methods. A prospective, randomized, open-label study in parallel groups involving 60 patients with HFpEF in combination with NAFLD. The main group received dapagliflozin 10 mg once a day in addition to standard therapy for 12 weeks. The main evaluation parameters were biochemical parameters, non-invasive indices of liver fibrosis assessment, clinical manifestations of chronic heart failure (CHF) and body composition according to bioimpedance measurements. Results. In the

main group, a statistically significant decrease in ALT from 48.5 [12.0; 66.0] to 29.5 [11.0; 46.0] U/L, p=0.031, AST — from 47.0 [21.0; 69.5] to 25.5 [10.0; 44.5] U/L, p=0.011), total bilirubin from 16.6 [7.6; 18.1] to 11.3 [3.6; 14.1] mmol/L, p=0.047 and TG — from 1.2 [0.8; 1.8] to 0.9 [0.8; 1.2] mmol/l, p=0.022; decrease in the FIB-4 index from 1.44 [0.94; 3.01] to 1.18 [0.64; 3.11], p=0.022; BARD scale — from 1 [0; 2] to 0 [0; 2], p=0.028; NFS scale — from –1.435 [–1.634; 0.665] to –1.616 [–1.852; 0.365], p=0.040; decrease in body mass index (BMI) from 29.6 [25.5; 33.1] to 27.1 [22.2; 31.0] kg/m^2, p=0.047; waist circumference (WC) — from 99.5 [91.5; 104.5] to 96.5 [89.5; 100.5] cm, p=0.044 and percentage of body fat according to bioimpedancemetry — from 22.3 [19.5; 25.6] to 20.3 [17.4; 23.9]%, p=0.022. Dynamics of functional class CHF from II to I was revealed in the main group, p<0.05.

Conclusion. Taking dapagliflozin for 12 weeks in patients with CHFpEF and NAFLD was accompanied by a decrease in liver transaminases, plasma TG, hepatoprotective antifibrotic effect (FIB-4 index, NFS and BARD scales), a decrease in BMI, WC and percentage of body fat, as well as regression of clinical symptoms of CHF.

Keywords: chronic heart failure with preserved ejection fraction, non-alcoholic fatty liver disease, dapagliflozin, FIB-4 index, NFS scale, BARD scale, body mass index, body fat percentage

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Последнее десятилетие можно справедливо назвать прорывным в лечении ХСНсФВ, благодаря появлению соответствующего показания у двух препаратов класса «ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа» (иНГЛТ-2) – дапа- и эмпаглифлозина [1]. Их вклад в снижение числа случаев сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН), наряду с улучшением качества жизни, беспорен. Дапаглифлозин у пациентов с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка >40% (DELIVER) и ≤40% (DAPA-HF) демонстрирует эффективность в лечении ХСН во всем диапазоне ФВ [2].

Поскольку ХСН является инсулинорезистентным состоянием, она ассоциируется с целым комплексом метаболических нарушений (висцеральное ожирение, артериальная гипертония, дислипидемия, нарушения углеводного обмена, гиперурикемия, НАЖБП) [3]. Большое количество клинических данных указывает на то, что НАЖБП рассматривается не только как независимый фактор риска развития и прогрессирования печеночной дисфункции, но и ССЗ, сахарного диабета (СД) 2 типа и хронической болезни почек [4–8]. Метаанализ Targher et al., основанный на 16 обсервационных исследованиях с участием 34 тысяч пациентов со средним периодом наблюдения семь лет, показал, что у пациентов с НАЖБП риск развития фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий был на 64% выше (ОШ: 1,64; 95% ДИ: 1,26–2,13) по сравнению с пациентами без этого диагноза [9]. Шведское когортное исследование с участием 229 участников с НАЖБП, подтвержденной биопсией, со средним периодом наблюдения 26,4 года показало, что пациенты с НАЖБП имеют повышенный риск смертности от ССЗ (ОР: 1,55, ДИ: 1,11–2,15, p=0,01) и причин, связанных с печенью, таких как цирроз (ОР: 3,2, ДИ: 1,05–9,81, p=0,041) [10]. Согласно исследованию, проведенному на основании национальной базы данных США за 2018 год, у пациентов с НАЖБП смертность от ССЗ (10,33%) была определена как вторая по значимости после причин, связанных с печенью (45,83%) [11]. Другое многоцентровое ретроспективное южно-китайское исследование с 10-летним периодом наблюдения (2009–2018), в котором был проанализирован 10071 случай госпитализации с целью изучения смертности, связанной с НАЖБП, показало, что смертность от ССЗ (35,6%) заняла первое место, превысив смертность, связанную с печенью (5,2%), которая заняла пятое место [12]. Риск неблагоприятных печеночных и кардиоваскулярных исходов прямо ассоциирован со стадией фиброза [4, 13]. Таким образом, НАЖБП создает значительное бремя для здоровья и экономики во всем мире и приводит к снижению качества жизни.

В последнее время внимание исследователей направлено на поиск плейотропных эффектов иНГЛТ-2, к которым относят умеренную потерю массы тела, уменьшение жировых отложений в висцеральных жировых депо (эпикардиальное, периваскулярное, премезентериальное, внутрипеченочное), снижение уровня ферментов печени в плазме [14–16]. Все больше исследований демонстрируют потенциальную терапевтическую эффективность иНГЛТ-2 в отношении НАЖБП, поскольку они могут значительно улучшить биохимические параметры, а также рентгенологические, ультразвуковые и гистологические характеристики печеночной ткани [16–18]. Однако основная часть исследований в доступных литературных источниках посвящена изучению эффектов глифлозинов на течение НАЖБП у пациентов на фоне СД, без акцента на наличие ХСНсФВ. Таким образом, оценка влияния дапаглифлазина как первого и наиболее назначаемого препарата в классе [19] на течение НАЖБП у пациентов ХСНсФВ представляет научный и практический интерес.

Цель исследования: оценить влияние дапаглифлозина через 12 недель применения на клинико-биохимические показатели, композиционный состав тела и степень фиброза печени у пациентов с ХСНсФВ в сочетании с НАЖБП.

Материал и методы

Проспективное интервенционное рандомизированное контролируемое открытое исследование выполнено в клинике НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН г. Новосибирск в период 09.2022–11.2023 гг. Регистрационный номер исследования в регистре НАРНИС – РНИ.75.003., протокол этического комитета № 68 от 18.08.2022 г. Согласно критериям включения и невключения, в исследование были отобраны 60 мужчин и женщин, медиана возраста 62 (55,5; 67) года. «Конвертным» методом проведена рандомизация участников на две группы: основную группу составили 30 человек, которым дополнительно к стандартной терапии ХСН [1] был назначен дапаглифлозин 10 мг 1 раз в день, в контрольную группу включены 30 пациентов, которые получали только стандартную терапию ХСН. Период наблюдения составил 12 недель.

Критерии включения в исследование: лица мужского и женского пола в возрастном диапазоне 40–70 лет; ХСНсФВ, установленная на основании Российских клинических рекомендаций «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г [1] в сочетании с НАЖБП, установленной на основании Российских клинических рекомендаций «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых», 2022 г [20]; оптимальная фармакотерапия ХСН в течение, как минимум, 3 месяцев до скрининга (согласно Российским клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г); подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: алкогольная этиология стеатоза печени (прием от 40 грамм этанола в день (для женщин – более 20 г) на протяжении 10–12 лет и более) [21]; СД; прием глифлозинов и других сахароснижающих препаратов или средств для лечения ожирения как минимум 3 месяца до включения в исследование; наличие тяжелой органной недостаточности, ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет; повышенная чувствительность к дапаглифлозину; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <25 мл/мин/1,73 м^2; беременность, период грудного вскармливания; отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании.

Всем пациентам на 1 визите (до начала терапии дапаглифлозином) и 2 визите (через 12 недель лечения) проведено комплексное обследование: физикальный осмотр, включающий оценку видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей, аускультацию и перкуссию легких, пальпацию лимфатических узлов, исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки, термометрию, оценку уровня сознания, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления и частоты дыхательных движений, антропометрию (вес, рост, определение ИМТ, ОТ); общий анализ крови; биохимический анализ крови натощак (глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, гамма-глютамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин, альбумин, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ, мочевина, креатинин, СКФ, рассчитанная по формуле CKD-EPI). Рассчитаны неинвазивные тесты оценки степени фиброза печени [20] (*табл. 1*):

Биоимпедансное обследование осуществлялось с помощью двухчастотного анализатора Диамант-АИСТ (Россия) при частоте переменного тока 28 и 115 кГц с использованием тетраполярной схемы измерений «верхние конечности–туловище–нижние конечности» с многоразовыми электродами-клипсами, которые устанавливались дистально на обе голени и оба предплечья, согласно руководству по эксплуатации (https://diamant.spb.ru/documents/4). На голенях электроды-клипсы находились непосредственно выше медиальной и латеральной лодыжек, на предплечьях – на уровне шиловидного отростка лучевой кости; электроды плотно прилегали к коже, места наложения электродов смачивали физраствором. Измерения проводили в положении испытуемых лежа не менее 10 мин в расслабленном состоянии с руками и ногами, разведёнными в стороны под углом 30 градусов. Измеряемыми параметрами являлись основной обмен, процентное содержание активной клеточной массы, жировой массы, внутри- и внеклеточной жидкости.

Выполнена оценка клинического состояния ХСН по шкале ШОКС, согласно которой 0 баллов расценивается как отсутствие клинических признаков ХСН, I функциональный класс (ФК) – ≤3 баллам; II ФК – от 4 до 6 баллов; III ФК – от 7 до 9 баллов; IV ФК – >9 баллов. Толерантность к физической нагрузке оценивали с помощью теста с 6-минутной ходьбой (0 ФК ≥551 м, I ФК – 426–550 м, II ФК – 301–425 м, III ФК – 151–300 м, IV ФК ≤150 м) [1].

Для оценки качества жизни пациентов использовали наиболее известный и простой в применении Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ) [26], разработанный T. Rector, J. Cohn в 1987 г. Опросник содержит 21 вопрос, ответы оцениваются по 6-балльной шкале Лайкерта (0, 1, 2, 3, 4, 5), где «0» соответствует ответу «нет», «1» – «очень мало» и т.д., а «5» – «очень сильно». Сумма баллов характеризует интегральную оценку качества жизни (от 0 до 105 баллов).

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ SPSS 27.0. Характер распределения количественных признаков определяли методом Колмогорова–Смирнова. Учитывая ненормальное распределение признаков, вычисляли медиану (Me), 25-й и 75-й процентили, переменные в двух группах сравнивали при помощи критерия Mann-Whitney. Т-критерий Уилкоксона для парных значений применяли для обнаружения достоверных отклонений в одной и той же группе до и после лечения. Критерий $\chi 2$ использовали для оценки качественных переменных. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Таблица 1. Характеристика неивазивных тестов оценки степени фиброза печени

Метод	Переменные	Формула	Интерпретация	Комментарии
1. Индекс FIB-4 (Fibrosis-4), онлайн калькулятор https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4 [22]	Возраст, АСТ, тромбоциты, АЛТ	Возраст (лет) × АСТ / (тромбоциты (10^9/л) × sqrt АЛТ)	При значении индекса FIB-4 ≥2,67 с достоверностью 80% можно утверждать о наличии выраженного фиброза, при уровне FIB-4 ≤ 1,30 с достоверностью 90% – об отсутствии значимого фиброза.	Интервал значений индекса FIB-4 1,3–2,67 попадает в «слепую зону»
2. Шкала BARD (BMI, AST/ ALT Ratio, and Diabetes Score) [23]	АСТ/АЛТ, ИМТ, наличие СД	Сумма баллов 1.Соотношение АСТ/АЛТ ≥0,8–2 балла; 2. ИМТ≥28 кг/м^2– 1 балл; 3. наличие СД 2-го типа – 1 балл.	0–1 балла с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени (прогностическая ценность отрицательного результата 96%). ≥2 балла свидетельствует о минимальной вероятности –3–4 стадии фиброза	
3. Шкала BAAT (British Association of Art Therapists) [23]	ИМТ, возраст, АЛТ, ТГ	Сумма баллов: 1. ИМТ≥28 кг/м^2– 1 балл; 2. возраст ≥50 лет – 1 балл; 3. уровень АЛТ в 2 раза и более превышает верхнюю границу нормы –1 балл; 3. ТГ≥1,7 ммоль/л (150 мг/дл) – 1 балл.	Значение 0–1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, ≥2 – о фиброзе F3 и F4	Позволяет исключить наличие фиброза при НАЖБП. Имеет 100% отрицательное прогностическое значение в отношении септального фиброза или цирроза печени (100% чувствительность и 46% специфичность)
4. Шкала NFS (NAFLD) (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score), онлайн калькулятор https://mdcalc.ru/nafld/calc.php [24]	Возраст, глюкоза, ИМТ, тромбоциты, альбумин, АСТ/АЛТ	–1,675 + 0,037 × возраст (годы) + 0,094 х ИМТ (кг/м^2) + 1,13 × гипергликемия или СД (да=1, нет=0) + 0,99 × АСТ/АЛТ – 0,013 × тромбоциты (10^9/л) – 0,66 × альбумин (г/дл).	Значение индекса < –1,455 с чувствительностью 90% и специфичностью 60% свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, тогда как значение >0,676 (чувствительность 67% и специфичность 97%) указывает на наличие выраженного фиброза печени. Значения в интервале от –1,455 до 0,675 являются неопределенными («серая зона»)	Рекомендации по лечению и диагностике НАЖБП под эгидой Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американской коллегии гастроэнтерологов подтверждают клиническую значимость шкалы NFS для скрининга фиброза среди пациентов с НАЖБП [25]. Основной недостаток показателя – большая доля пациентов попадают в «серую зону» и не могут быть классифицированы как имеющие высокую или низкую вероятность фиброза.

Результаты

Участники обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим и гемодинамическим показателям, частоте коморбидной патологии (p>0,05) (*табл. 2*).

На первом визите исследуемые группы были сопоставимы по биохимическим показателям (p>0,05) (*табл. 3*). На втором визите через 12 недель терапии дапаглифлозином отмечено снижение плазменных уровней ферментов печени: АЛТ с 48,5 [12,0; 66,0] до 29,5 [11,0; 46,0] Ед/л, p=0,031, АСТ – с 47,0 [21,0; 69,5] до 25,5 [10,0; 44,5] Ед/л, p=0,011), общего билирубина с 16,6 [7,6; 18,1] до 11,3 [3,6; 14,1] ммоль/л, p=0,047 и ТГ – с 1,2 [0,8; 1,8] до 0,9 [0,8; 1,2] ммоль/л, p=0,022. Напротив, в группе сравнения каких-либо изменений печеночных показателей не наблюдалось, а уровни ТГ значимо увеличились с 1,2 [0,8; 1,7] до 1,7 [1,1; 2,3] ммоль/л, p=0,007.

Далее мы проанализировали показатели неивазивных тестов оценки степени фиброза печени среди пациентов основной и контрольной групп до и через 12 недель приема дапаглифлозина (*табл. 4*). На 1 визите (до начала приема дапаглифлозина) медианные показатели индекса FIB-4 у пациентов основной и контрольной групп соответствовали «слепой зоне» 1,44 [0,94; 3,01] и 1,34 [0,90; 3,24], p=0,247. Через 12 недель приема дапаглифлозина в основной группе зафиксировано снижение этого показателя с 1,44 [0,94; 3,01] до 1,18 [0,64; 3,11], p=0,022, в контрольной группе различий не обнаружено (p=0,367). Согласно полученным баллам по шкале BARD, у пациентов обеих групп высоко вероятно отсутствовал выраженный фиброз печени (1 [0; 2] балла для обеих групп, p=0,328). На 2 визите в основной группе количество баллов по данной шкале статистически значимо снизилось до 0 [0; 2], p=0,028.

Результаты по шкале BAAT на 1 визите свидетельствовали о минимальной вероятности фиброза

Таблица 2.
Клиническая характеристика пациентов с ХСНсФВ и НАЖБП

Параметр	Основная группа, n = 30	Контрольная группа, n = 30	p
Мужчины/Женщины, n (%)	12 (40)/18 (60)	13 (43)/17 (57)	0,733
Возраст, лет, Me [25%; 75%]	60 [51,5; 67]	62 [52,5; 68]	0,438
ИМТ, кг/м^2, Me [25%; 75%]	29,6 [25,5; 33,1]	28,8 [24,3; 33,4]	0,557
ОТ, см, Me [25%; 75%]	99,5 [91,5; 104,5]	97,5 [90,0; 102,0]	0,616
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст., Me [25%; 75%]	128 [120; 134]	124 [118; 132]	0,401
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст., Me [25%; 75%]	78 [72; 84]	76 [70; 80]	0,478
Частота сердечных сокращений, в минуту, Me [25%; 75%]	66 [60; 74]	64 [60; 70]	0,567
Артериальная гипертензия, n (%)	30	30	0,999
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	8 (26,7)	10 (33,3)	0,574
ХСН, n (%)	30	30	0,999
ФК ХСН (NYHA), n (%)			
I	4 (13,3)	5 (16,7)	0,718
II	26 (86,7)	25 (83,3)	0,718
Предиабет, n (%)	3 (10)	6 (20)	0,279
Хроническая болезнь почек, n (%)	11 (36,7)	8 (26,7)	0,406
1 стадии (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м^2)	1 (3,3)	0 (0)	0,314
2 стадии (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м^2)	5 (16,7)	6 (20)	0,739
3а стадии (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м^2)	4 (13,3)	2 (6,7)	0,390
3б стадии (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м^2)	1 (3,3)	0 (0)	0,314

Таблица 3.
Оценка изменений лабораторных показателей в изучаемых группах до и через 12 недель приема дапаглифлозина

Примечание:
p_1 – статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 1 между основной и контрольной группами; p_2 – статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в основной группе; p_3 – статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в контрольной группе

Параметр Me [25%; 75%]	Основная группа, n=30		Контрольная группа, n=30		p
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2	
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,8 [4,2; 6,7]	5,4 [4,1; 6,1]	5,1 [4,3; 6,6]	4,9 [4,0; 6,0]	p_1=0,312 p_2=0,289 p_3=0,219
HbA1C,%	4,9 [4,7; 6,2]	4,7 [4,3; 6,0]	4,8 [4,0; 6,3]	4,4 [4,2; 6,4]	p_1=0,342 p_2=0,337 p_3=0,366
АЛТ, Ед/л	48,5 [12,0; 66,0]	29,5 [11,0; 46,0]	44,5 [14,5; 68,0]	42,5 [14,0; 60,2]	p_1=0,452 p_2=**0,031** p_3=0,318
АСТ, Ед/л	47,0 [21,0; 69,5]	25,5 [10,0; 44,5]	43,3 [19,0; 67,5]	41,0 [17,5; 65,5]	p_1=0,412 p_2=**0,011** p_3=0,476
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	123,5 [63,4; 139,6]	111,4 [53,4; 129,9]	128,5 [64,7; 136,2]	120,5 [45,4; 130,1]	p_1=0,672 p_2=0,515 p_3=0,443
ГГТП, ммоль/л	15,3 [6,2; 65,3]	13,7 [5,9; 57,2]	14,7 [6,6; 60,3]	15,3 [5,8; 58,9]	p_1=0,652 p_2=0,567 p_3=0,458
Альбумин, г/л	42,5 [35,0; 47,5]	41,5 [34,0; 48,5]	43,5 [35,5; 49,0]	44,5 [35,0; 49,5]	p_1=0,402 p_2=0,467 p_3=0,411
Общий билирубин, ммоль/л	16,6 [7,6; 18,1]	11,3 [3,6; 14,1]	15,3 [4,6; 17,1]	16,0 [6,6; 16,1]	p_1=0,762 p_2=**0,047** p_3=0,457
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,3; 6,8]	4,83 [3,9; 6,6]	5,1 [4,1; 6,9]	5,6 [3,9; 6,7]	p_1=0,456 p_2=0,231 p_3=0,412
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,5 [2,9; 4,2]	3,8 [3,0; 4,7]	3,5 [2,7; 4,3]	3,8 [3,0; 4,4]	p_1=0,273 p_2=0,343 p_3=0,130
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,1; 1,4]	1,2 [1,0; 1,2]	1,1 [0,9; 1,3]	p_1=0,268 p_2=0,255 p_3=0,122
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,8; 1,8]	0,9 [0,8; 1,2]	1,2 [0,8; 1,7]	1,7 [1,1; 2,3]	p_1=0,247 p_2=**0,022** p_3=**0,007**
Мочевина, ммоль/л	4,9 [3,6; 6,6]	5,6 [3,9; 6,8]	4,7 [3,7; 5,9]	5,1 [3,8; 6,0]	p_1=0,348 p_2=0,228 p_3=0,365
Креатинин мкмоль/л	85 [75; 107,5]	80 [64; 92,5]	82 [67; 92,5]	86 [61; 98]	p_1=0,431 p_2=0,347 p_3=0,376
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	65 [47; 95]	67 [50; 90]	64 [48; 88]	67 [55; 87]	p_1=0,387 p_2=0,341 p_3=0,332

Таблица 4. Динамика неивазивных тестов оценки степени фиброза печени до и после 12 недель приема дапаглифлозина

Параметр Me [25%; 75%]	Основная группа, n=30		Контрольная группа, n=30		p
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2	
Индекс FIB-4	1,44 [0,94; 3,01]	1,18 [0,64; 3,11]	1,34 [0,90; 3,24]	1,24 [0,89; 3,22]	p_1=0,247 p_2=**0,022** p_3=0,367
Шкала BARD, баллы	1[0; 2]	0 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	p_1=0,328 p_2=**0,028** p_3=0,325
Шкала BAAT, баллы	1 [0; 1]	1 [0; 1]	1 [0; 1]	1 [0; 1]	p_1=0,335 p_2=0,347 p_3=0,370
Шкала NFS (NAFLD)	-1,435 [–1,634; 0,665]	-1,616 [–1,852; 0,365]	-1,342 [–1,412; 0,575]	-1,267 [–1,334; 0,463]	p_1=0,251 p_2=**0,040** p_3=0,212

Примечание: p_1 – статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 1 между основной и контрольной группами; p_2 – статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в основной группе; p_3 – статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в контрольной группе.

Таблица 5. Данные биоимпедансометрии в основной и контрольной группах до и после 12 недель приема дапаглифлозина у пациентов с ХСНсФВ и НАЖБП

Параметр Me [25%; 75%]	Основная группа, n=30		Контрольная группа, n=30		p
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2	
ИМТ, кг/м^2	29,6 [25,5; 33,1]	27,1 [22,2; 31,0]	28,8 [24,3; 33,4]	27,7 [23,1; 32,9]	p_1=0,557 p_2=**0,047** p_3=0,546
ОТ, см	99,5 [91,5; 104,5]	96,5 [89,5; 100,5]	97,5 [90,0; 102,0]	96,5 [90,5; 101,5]	p_1=0,616 p_2=**0,044** p_3=0,717
Основной обмен, ккал	1840 [1744; 1993]	1712 [1611; 1815]	1885 [1758; 1973]	1948 [1812; 2168]	p_1=0,566 p_2=0,457 p_3=0,476
Процентное содержание активной клеточной массы	43,5 [39,5; 51;5]	42,5 [37,8; 50;2]	41,9 [38,7; 50;0]	41,7 [39,2; 49;5]	p_1=0,487 p_2=0,543 p_3=0,467
Процентное содержание жировой массы	22,3 [19,5; 25,6]	20,3 [17,4; 23,9]	21,9 [19,4; 23,2]	21,2 [20,5; 24,0]	p_1=0,347 p_2=**0,022** p_3=0,367
Содержание внутриклеточной жидкости, л	21,7 [18,8; 25,1]	21,0 [18,3; 24,7]	20,3 [17,9; 24,4]	20,6 [18,1; 24,8]	p_1=0,498 p_2=0,413 p_3=0,469
Содержание внеклеточной жидкости, л	12,6 [9,8; 14,6]	12,1 [9,2; 14,0]	11,9 [9,0; 13,9]	12,0 [8,9; 14,1]	p_1=0,476 p_2=0,438 p_3=0,431

Примечание: p_1 – статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 1 между основной и контрольной группами; p_2 – статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в основной группе; p_3 – статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в контрольной группе.

F3 и F4 среди пациентов основной и контрольной групп (1 [0; 1] и 1 [0; 1] балла, p=0,335, соответственно). Спустя 12 недель изменений данного показателя в группах выявлено не было. Исходно индекс фиброза печени, оцененный при помощи шкалы NFS, находился в серой зоне и составил –1,435 [–1,634; 0,665] в основной группе и –1,342 [–1,412; 0,575] в группе сравнения. На визите 2 только в группе приема глифлозина зафиксировано его значимое снижение до –1,616 [–1,852; 0,365] (p=0,040), что свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4.

Не различавшиеся между собой по ИМТ и ОТ в стартовой точке пациенты показали различные результаты на визите 2 (*табл. 5*). Лица, которые принимали дапаглифлозин в течение 12 недель, снизили свой вес с 29,6 [25,5; 33,1] до 27,1 [22,2; 31,0] кг/м^2, p=0,047, медианные показатели ОТ уменьшились с 99,5 [91,5; 104,5] до 96,5 [89,5; 100,5] см, p=0,044, а процентное содержание жира в теле по данным биоимпедансного анализа сократилось с 22,3 [19,5; 25,6] до 20,3 [17,4; 23,9]%, p=0,022. В группе сравнения подобных изменений не наблюдалось.

При оценке клинических симптомов ХСН по шкале ШОКС через 12 недель приема дапаглифлозина у пациентов основной группы выявлено снижение количества баллов с 7 [2; 8] до 3 [1; 8], p=0,012, что соответствует переходу из II ФК в I ФК (*табл. 6*). Подобные результаты были получены и при проведении теста 6-минутной ходьбы – в основной группе значения медианы также свидетельствуют об изменении ФК со II на I (с 410 [250; 546] до 489 [310; 676] шагов, p=0,031). Общее количество баллов по Миннесотскому опроснику снизилось с 42,5 [35; 56] до 31 [20; 47], p=0,008. Исходя из имеющихся публикаций с использованием данного опросника [27, 28], можно также заключить, что динамика баллов свидетельствует об изменении ФК ХСН со II на I. В группе контроля (не принимавших дапаглифлозин) данных закономерностей не обнаружено.

Таблица 6. Оценка клинических симптомов ХСН в основной и контрольной группе до и после 12 недель приема дапаглифлозина

Параметр Me [25%; 75%]	Основная группа, n=30		Контрольная группа, n=30		p
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2	
Шкала ШОКС, баллы	7 [2; 8]	3 [1; 8]	6 [2; 8]	5 [2; 7]	p_1=0,247 p_2=**0,012** p_3=0,320
Опросник MLHFQ, общий балл	42,5 [35; 56]	31 [20; 47]	44 [31; 51]	41 [30; 57]	p_1=0,328 p_2=**0,008** p_3=0,365
Тест 6-минутной ходьбы, м	410 [250; 546]	489 [310; 676]	405 [310; 540]	417 [305; 460]	p_1=0,311 p_2=**0,031** p_3=0,210

Примечание: p_1– статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 1 между основной и контрольной группами; p_2– статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в основной группе; p_3– статическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в контрольной группе.

Обсуждение

В проведенном нами проспективном интервенционном рандомизированном контролируемом открытом исследовании у пациентов с ХСНсФВ в сочетании с НАЖБП через 12 недель приема дапаглифлозина мы обнаружили статистически значимые изменения биохимических показателей: печеночных трансаминаз, общего билирубина и ТГ. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, однако, дизайн их работ включал пациентов с СД 2 типа, без детализации по наличию ХСН и ФВ левого желудочка [29, 30, 31]. В нашей работе эффекты применения дапаглифлозина не были ассоциированы с динамикой гликемии или $HbA1_C$.

При оценке динамики неинвазивных тестов фиброза печени у пациентов, которые в течение 12 недель принимали дапаглифлозин, мы выявили статистически значимое снижение медианных показателей индекса FIB-4, шкалы NFS, количества баллов по шкале BARD. NFS была широко валидирована в различных популяциях и может использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности лечения у пациентов с НАЖБП [20, 32, 33, 34]. Шкалы NFS и FIB-4 предоставляют ценный инструмент для исключения фиброза и определения приоритетов лечения у пациентов с НАЖБП, особенно в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, где доступ к фибросканированию может быть ограничен [34].

Благоприятные эффекты иНГЛТ-2 на течение НАЖБП были ранее продемонстрированы в когорте пациентов с диабетической гипергликемией. Mak JHC et al. провели рандомизированное открытое интервенционное исследование, в котором оценивали, помимо нового маркера фиброза печени – тромбоспондина-2, стандартные показатели печеночных трансаминаз и значения NFS и FIB-4 у пациентов с СД 2 типа, которые в течении 24-недель принимали либо дапаглифлозин в дозе 10 мг (n=30), либо ситаглиптин в дозе 100 мг ежедневно (n= 30). Примечательно, что в обеих исследуемых группах не обнаружено статистически значимой динамики печеночных трансаминаз и неинвазивных тестов оценки фиброза печени. Показатель тромбоспонина-2 значительно снизился по сравнению с исходным уровнем у участников, получавших дапаглифлозин (p=0,035), тогда как при приеме ситаглиптина существенных изменений не наблюдалось [29]. Arai T et al. провели оценку антифибротического эффекта приема иНГЛТ-2 в течении 48 недель среди пациентов с НАЖБП и СД 2 типа. Исследователи отметили снижение массы тела, печеночных трансаминаз, уровня глюкозы в плазме, уровня HbA1c и индекса FIB-4 – его медианное значение регрессировало с 1,42 до 1,25 на 48 неделе (p<0,001). В группе низкого риска (индекс FIB-4 <1,3) существенных изменений индекса FIB-4 не произошло. В группах среднего риска (≥1,3 и <2,67) и высокого риска (≥2,67) медианные уровни достоверно снизились с 1,77 и 3,33 на исходной неделе до 1,58 и 2,75 на 48 неделе соответственно (p<0,001 для обеих групп) [33].

Потенциал дапаглифлозина для эффективного лечения НАЖБП оценен в сравнительных исследованиях с другими гипогликемическими препаратами. Cho K.Y. et al. в проспективном рандомизированном исследовании сравнения параллельных групп пациентов с СД 2 типа и НАЖБП (дапаглифлозин, n=36 и пиоглитазон, n=35) спустя 24 недели лечения определили более значительное снижение не только индекса стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) в группе дапаглифлозина (с 48,7±23,4 до 42,1±23,9) по сравнению с группой пиоглитазона (с 49,0±26,1 до 51,1±25,8; p<0,01 для межгруппового сравнения на 2 визите), но и индекса FIB-4 – в группе дапаглифлозина (с 1,37±0,59 до 1,20±0,50) в сравнении с принимающими пиоглитазон (с 1,32±0,50 до 1,35±0,52; p<0,01 соответственно) [34].

Исходно пациенты, включенные в наше исследование, согласно полученным данным по неивазивным тестам оценки выраженности фиброза печени, соответствовали или «слепой зоне» / «серой зоне», или значениям с высокой вероятностью свидетельствующим об отсутствии выраженного фиброза. На втором визите, спустя 12 недель приема дапаглифлозина, у обследованных улучшились показатели индекса FIB-4, шкал NFS и BARD, что позволило реклассифицировать пациентов

из «слепой зоны» в «благополучную» категорию – с высокой вероятностью отсутствия фиброза F3-F4. Данные изменения, вероятно, обусловлены статистически значимыми благоприятными изменениями лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, ТГ) и ИМТ, которые учитываются при расчете риска по данным шкалам.

По антифибротической активности, подтвержденной результатами оценки индекса APRI (Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index – индекс отношения АСТ/количество тромбоцитов) у пациентов с НАЖБП и СД 2 дапаглифлозин (1,12 (0,59–1,22) и 0,97 (0,32–1,01), p=0,016) не уступал пиоглитазону (1,14 (0,49–1,28) и 0,80 (041–1,06), p=0,011) и превосходил ситаглиптин (1,07 (0,42–1,29) и 1,05 (0,43–1,27), p=0,455) при оценке внутри групп исходно и спустя 52±2 недели [35].

Согласно данным Shimizu et al., дапаглифлозин эффективен против фиброза печени только на его продвинутых стадиях. Данные результаты были получены в рандомизированном открытом исследовании среди пациентов с СД 2 типа и НАЖБП (группа дапаглифлозин 5 мг/сут в течение 24 недель, n=33) и группа контроля (n=24). Стеатоз и фиброз печени оценивали с помощью эластографии для измерения параметра контролируемого ослабления (CAP) и жесткости печени (LSM) соответственно. Кроме того, отмечено снижение уровней АЛТ, ГГТП и массы висцерального жира только в группе дапаглифлозина [30]. В отличие от последнего исследования, нами была намеренно предпринята попытка оценки эффектов дапаглифлозина при помощи простых, информативных тестов, доступных любому врачу на его рабочем месте.

Мы выявили статистически значимое снижение ИМТ, ОТ и процентного содержания жира в теле по результатам денситометрии среди пациентов опытной группы. Подобные результаты влияния глифлозинов на массу тела и его композиционный состав тела были получены в схожих по дизайну исследованиях, но среди пациентов с СД 2 типа. Так Phrueksotsai S et al., обследовав 38 пациентов с СД и НАЖБП (группа дапаглифлозина, n = 18; группа плацебо, n=20), спустя 12 недель лечения определили значительное снижение содержания массы тела, жировой прослойки, соотношения висцерального и подкожного жира, в группе, получавшей иНГЛТ-2, по сравнению с группой плацебо (p<0,05) [36]. Также Shimizu M et al. у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП отметили значительное снижение массы висцерального жира спустя 24 недели приема дапаглифлозина [31]. Представляется важным, что в нашей работе снижение содержания жира в теле в опытной группе не сопровождалось замедлением основного обмена и снижением содержания активной клеточной массы, которая также определяет интенсивность обменных процессов [36, 37].

Считается, что снижение веса является первым и основным механизмом благоприятного действия иНГЛТ-2 при НАЖБП, поскольку развитие глюкозурии определяет потерю калорий. К тому же, улучшение контроля гликемии и снижение резистентности к инсулину на терапии глифлозинами уменьшает повышенную продукцию триглицеридов. Две перечисленные позиции потенциального гепатопротективного эффекта дапаглифлозина и были продемонстрированы в нашей работе [16]. Однако, в нескольких экспериментальных исследованиях определено, что иНГЛТ-2 могут оказывать дополнительный защитный эффект при НАЖБП, независимый от влияния на массу тела, подавляя окислительный стресс, уровень маркеров воспаления (интерлейкин-6, фактор некроза опухолей, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, С-реактивный белок и др.), а дополнительное прямое влияние на цинк альфа-2-гликопротеин опосредует уменьшение накопления липидов в печени [38, 39, 40].

Для выявления возможных механизмов, лежащих в основе влияния на НАЖБП W M Said Ahmed et al. провели экспериментальное исследование на грызунах с СД 2 типа. Исследователи обнаружили, что на фоне приема дапаглифлозина значительно снижается общая масса тела, масса печени, общий холестерин, ТГ, печеночные ферменты, IL-1 β и малоновый диальдегид. Таким образом, авторы сообщают о наличии антиоксидантного, противовоспалительного и антидислипидемического эффектов дапаглифлозина [41].

При межгрупповом анализе спустя 12 недель приема дапаглифлозина по данным шкалы ШОКС, опросника MLHFQ и теста 6-минутной ходьбы мы отметили динамику ФК ХСН со II до I. Положительный эффект иНГЛТ-2 на течение ХСН, в том числе ХСНсФВ, независимо от коморбидных состояний, куда относится и НАЖБП, сомнений не вызывает. Результаты исследования DELIVER для пациентов с СН и ФВ левого желудочка > 40% расширили данные исследования DAPA-HF. Среди пациентов с ХСН, на всем протяжении ФВ, дапаглифлозин приводил к снижению риска первичного комплексного исхода (частота госпитализаций по поводу ХСН или сердечно-сосудистая смерть) без серьезных нежелательных явлений, независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа.

Заключение

Прием дапаглифлозина в течение 12 недель у пациентов с ХСНсФВ и НАЖБП сопровождался уменьшением показателей печеночных трансаминаз, ТГ плазмы, гепатопротективным антифибротическим действием (индекс FIB-4, шкалы BARD и NFS), снижением массы тела, ОТ и процентного содержания жира в организме, а также регрессом клинических симптомов ХСН.

Источники финансирования. Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № FWNR-2024–0004.

Sources of funding. The work was partially completed under the State assignment within the framework of budget topic No. FWNR-2024–0004.

Участие авторов.

Цыганкова О.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, финальное редактирование рукописи;
Тимощенко О.В. – сбор и анализ полученных материалов, написание текста;
Латынцева Л.Д. – редактирование и финальное утверждение рукописи;
Ахмерова Е.В. – сбор и анализ материала, редактирование.

Contributions of the authors.

Tsygankova O.V. – concept and design of the study, writing the text, final editing of the manuscript;
Timoshchenko O.V. – collection and analysis of the obtained materials, writing the text;
Latyntseva L.D. – editing and final approval of the manuscript;
Akhmerova E.V. – collection and analysis of the material, editing.

Список сокращений | List of abbreviations

HbA1C – гликированный гемоглобин
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТП – гамма-глютамилтранспептидаза
ИМТ – индекс массы тела
иНГЛТ-2 – ингибитор натрий глюкозного котранспортера 2-го типа
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОТ – окружность талии
СД 2 – сахарный диабет 2 типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ФВ – фракция выброса

Литература | References

1. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) doi:10.15829/1560–4071–2020–4083.
   Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560–4071–2020–4083.
2. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail.* 2022 Oct;15(10): e010080. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.
3. Yang CD, Pan WQ, Feng S, et al. Insulin Resistance Is Associated With Heart Failure With Recovered Ejection Fraction in Patients Without Diabetes. *J Am Heart Assoc*. 2022 Oct 4;11(19): e026184. doi: 10.1161/JAHA.122.026184.
4. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, Loomba R, Chalasani N, Kowdley K, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021 Oct 21;385(17):1559–1569. doi: 10.1056/NEJMoa2029349.
5. Hassen G, Singh A, Belete G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Modern-Day Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Cureus*. 2022 May 30;14(5): e25495. doi: 10.7759/cureus.25495.
6. Dongiovanni P, Paolini E, Corsini A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease diagnoses and cardiovascular diseases: From epidemiology to drug approaches. *Eur J Clin Invest*. 2021 Jul;51(7): e13519. doi: 10.1111/eci.13519.
7. Tsygankova O.V., Nikolaev K. Yu., Fedorova E.L. et al. Risk factors for cardiovascular diseases. A look at a woman. *Ateroskleroz*. 2014;10(1):44–55. (In Russ.)
   Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л. и соавт. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взгляд на женщину. Атеросклероз. 2014. Т. 10. № 1. С. 44–55.
8. Tsygankova O.V., Nikolaev K. Yu., Fedorova E.L., Bondareva Z.G. Exchange of sex hormones in the male body through the prism of cardiovascular risk. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2014;1 (14):17–24. (In Russ.)
   Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. Атеросклероз и дислипидемии. 2014. № 1 (14). С. 17–24.
9. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2016, 65:589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
10. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015, 61:1547–54. doi: 10.1002/hep.27368.
11. Golabi P, Paik JM, Eberly K, et al. Causes of death in patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), alcoholic liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Ann Hepatol*. 2022, 27:100556. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100556.
12. Lin Y, Gong X, Li X, et al. Distinct cause of death profiles of hospitalized non-alcoholic fatty liver disease: a 10 years' cross-sectional multicenter study in China. *Front Med*. 2020, 7:584396. doi: 10.3389/fmed.2020.584396.
13. 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.
14. Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V., Tuzovskaya O.V., et al. Potential new application points of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure in combination with diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and anemia (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):4–14. (In Russ.) doi: 10.18699/SSMJ20220601.

Цыганкова О.В., Тимощенко О.В., Тузовская О.В. и соавт. Потенциальные новые точки приложения ингибиторов SGLT2 у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и анемией (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2022;42(6):4–14. doi: 10.18699/SSMJ20220601.

15. Scheen A.J. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab.* 2019;45(3):213–223. doi: 10.1016/j. diabet.2019.01.008.
16. Chrysavgis L, Papatheodoridi AM, Chatzigeorgiou A, Cholongitas E. The impact of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;36(4):893–909. doi: 10.1111/jgh.15202.
17. Sun L, Deng C, Gu Y, et al. Effects of dapagliflozin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022 Apr;46(4):101876. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101876.
18. Shi M, Zhang H, Wang W, et al. Effect of dapagliflozin on liver and pancreatic fat in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Complications*. 2023 Oct;37(10):108610. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108610.
19. Prikhodko V.A., Okovity S.V., Kulikov A.N. Gliflozins in non-alcoholic fatty liver disease: Perspectives of use outside diabetes, cardiac and nephroprotection. *Therapy*. 2023; 9(7): 130–141. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2023.7.130–141.

Приходько В.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н. Глифлозины при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы применения за границами диабета, кардио- и нефропротекции. Терапия. 2023; 9(7): 130–141. doi: 10.18565/therapy.2023.7.130–141.

20. Clinical guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease in adults. 2022. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1.

Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. 2022. Интернет ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1.

21. All-Russian public organization "Russian Scientific Medical Society of Therapists", Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Clinical guidelines. Alcoholic liver disease (ALD) in adults. 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/711_1.

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов», Научное общество гастроэнтерологов России. Клинические рекомендации. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. 2021. Электронный ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/711_1.

22. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317–25. doi: 10.1002/hep.21178.
23. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL. Development and validation of a simple NALFD clinical scoring system for identifying patient without advanced diseases. *Gut*. 2008;57:1441–1447. doi: 10.1136/gut.2007.146019.
24. Adams LA, George J, Bugianesi E, et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;26(10):1536–43. doi: 10.1111/j.1440–1746.2011.06774.x.
25. Chalasani N, Younossi Z, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142: 1592–1609. doi: 10.1002/hep.25762.
26. Kotsoeva O.T., Tyrenko V.V., Koltsov A.V., Bestaev D.V., Kachnov V.A. Assessment of the dynamics of quality of life in patients with chronic heart failure on the background of therapy. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2022; 10 (3): 26–35. (in Russian) doi: 10.33029/2309–1908–2022–10–3–26–35.

Коцоева О.Т., Тыренко В.В., Кольцов А.В. и соавт. Оценка динамики качества жизни у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, на фоне терапии // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 10, № 3. С. 26–35. doi: 10.33029/2309–1908–2022–10–3–26–35.

27. Libis R.A., Kots YA.I., Ageyev F.T., Mareyev V.YU. Quality of life as a criterion for successful therapy of patients with chronic heart failure. *RMZH*. 1999;2:8. (In Russ.)

Либис Р.А., Коц Я.И., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. РМЖ. 1999;2:8.

28. Orynbasarova B.A., Shalgumbayeva G.M., Dautov D.H. et al. Assessment of the quality life of patients with chronic heart failure with normal ejection fraction. *Nauka i Zdravookhranenie = Science & Healthcare*. 2020;22(2):93–99. (In Russ.) doi 10.34689/SH.2020.22.2.011.

Орынбасарова Б.А., Шалгумбаева Г.М., Даутов Д.Х и соавт. Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненным сердечным выбросом. Наука и Здравоохранение. 2020. 2(Т.22). С. 93–99. doi 10.34689/SH.2020.22.2.011.

29. Mak JHC, Lui DT, Fong CH, et al. Serum thrombospondin-2 level changes with liver stiffness improvement in patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024 Mar;100(3):230–237. doi: 10.1111/cen.15010.
30. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Feb;21(2):285–292. doi: 10.1111/dom.13520.
31. Phrueksotsai S, Pinyopornpanish K, Euathrongchit J, et al. The effects of dapagliflozin on hepatic and visceral fat in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct;36(10):2952–2959. doi: 10.1111/jgh.15580.
32. Hjelkrem M, Stauch C, Shaw J, Harrison SA. Validation of the non-alcoholic fatty liver disease activity score. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jul;34(2):214–8. doi: 10.1111/j.1365–2036.2011.04695.x.
33. Zhu J, He M, Zhang Y, et al. Validation of simple indexes for nonalcoholic fatty liver disease in western China: a retrospective cross-sectional study. *Endocr J*. 2018 Mar 28;65(3):373–381. doi: 10.1507/endocrj.EJ17–0466.
34. Cox B, Trasolini R, Galts C. et al. Comparing the performance of Fibrosis-4 and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score with transient elastography scores of people with non-alcoholic fatty liver disease. *Can Liver J*. 2021 Aug 9;4(3):275–282. doi: 10.3138/canlivj-2021–0004.

35. Cho K.Y., Nakamura A., Omori K. et al. Favorable effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. *J Diabetes Investig*. 2021; 12(7): 1272–77.

36. Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A. et al. Bioimpedance study of body composition of the population of Russia. Moscow: RIO TSNIIOIZ, 2014. 492 P. (In Russ.).

Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 492 с.

37. Pavlova Z.SH., P'yanykh O.P., Golodnikov I.I. Bioimpedance analysis: clinical examples and interpretation of changes in human body composition under the influence of various factors. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2020;9(4):74–81. (In Russ.) doi: 10.33029/2304–9529–2020–9–4–74–81.

Павлова З.Ш., Пьяных О.П., Голодников И.И. Биоимпедансный анализ: клинические примеры и интерпретация изменений состава тела человека при воздействии различных факторов. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020;9(4):74–81. doi: 10.33029/2304–9529–2020–9–4–74–81.

38. Kabil SL, Mahmoud NM. Canagliflozin protects against non-alcoholic steatohepatitis in type-2 diabetic rats through zinc alpha-2 glycoprotein up-regulation. *Eur J Pharmacol*. 2018 Jun 5;828:135–145. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.03.043.

39. Garrido-Sánchez L, Vendrell J, Fernández-García D, et al. De novo lipogenesis in adipose tissue is associated with course of morbid obesity after bariatric surgery. *PLoS One*. 2012;7(2): e31280. doi: 10.1371/journal.pone.0031280.

40. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol*. 2013 Sep 5;715(1–3):246–55. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.05.014.

41. Said Ahmed WM, Soliman A, Ahmed Amer AE, et al. Effect of dapagliflozin against NAFLD and dyslipidemia in type 2 diabetic albino rats: possible underlying mechanisms. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Sep;27(17):8101–8109. doi: 10.26355/eurrev_202309_33570.