

Диагностическое и прогностическое значение NT-proBNP у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и декомпенсированной сердечной недостаточностью

И.А. Мисан¹, О.С. Аришева^{1,2}, И.В. Гармаш^{1,2}, С.А. Галочкин^{1,2},
Н.И. Хуцишвили¹, Ж.Д. Кобалава^{1,2}

¹Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, ²ГКБ им. В.В. Виноградова, Москва

Для корреспонденции: И.В. Гармаш, Москва, 117292, Вавилова, 61, lgarmash@bk.ru.

Для цитирования: Мисан И.А., Аришева О.С., Гармаш И.В. и др. Диагностическое и прогностическое значение NT-proBNP у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Клин фармакол тер* 2024;33(1):31-37 [Misan I, Arisheva O, Garmash I, et al. Diagnostic and prognostic value of NT-proBNP in patients with non-alcoholic fatty liver disease and acute decompensated heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):31-37 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-31-37.

Цель. Изучить содержание N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) при поступлении и при выписке и оценить его влияние на клинические исходы.

Материал и методы. В исследование были включены 566 пациентов, госпитализированных с ОДСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA (49,3% мужчин, средний возраст 72,4±11,4 лет). Всем пациентам при поступлении и выписке измеряли содержание NT-proBNP. Степень стеатоза печени определяли с помощью фиброэластометрии на аппарате Fibroscan 502 touch (Echosens, Франция) с использованием ультразвуковой опции CAP. Значения CAP анализировали следующим образом: менее 294 дБ/м — стеатоз 0 степени (S0), 295–309 дБ/м — 1 степени (S1), 310–330 дБ/м — 2 степени (S2), 331 дБ/м и выше — 3 степени (S3). Во время периода наблюдения оценивали смертность от любых причин и частоту повторных госпитализаций.

Результаты. НАЖБП диагностирована у 168 (29,7%) из 566 пациентов с ОДСН. Частота ее у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) была выше (43%), чем у пациентов со сниженной ФВ (25%). У пациентов с выраженным стеатозом (S3) медиана содержания NT-proBNP была достоверно ниже, чем у пациентов с умеренным стеатозом (S1, S2) и без стеатоза (S0) как при поступлении (926, 1246 и 1850 пг/мл, соответственно, $p < 0,001$), так и при выписке (480, 1077 и 1685 пг/мл, $p < 0,001$). По данным мно-

гофакторного регрессионного анализа Кокса, содержание NT-proBNP > 1593 пг/мл при выписке и ФВ < 40% независимо ассоциировались с более высоким риском смерти от любых причин в течение периода наблюдения (отношения шансов 3,14; 95% доверительный интервал 1,52–6,43; $p < 0,001$, и 2,90; 1,46–5,76; $p = 0,002$, соответственно).

Выводы. У пациентов с ОДСН, сочетавшейся с НАЖБП, выявлено более низкое содержание NT-proBNP при поступлении и при выписке, однако уровни его и ФВ ЛЖ при выписке имели важное значение для оценки риска смерти от любой причины.

Ключевые слова. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности, NT-proBNP, неалкогольная жировая болезнь печени, распространенность, летальность, прогноз.

У значительной части пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДСН), при выписке из стационара сохраняются клинические и лабораторно-инструментальные признаки застоя, что приводит к повышению риска смерти и повторных госпитализаций [1–3]. Повышение содержания N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), отражающее тяжесть застоя крови, является одним из основных критериев диагностики сердечной недостаточности (СН) и неблагоприятным прогностическим фактором [4]. Значимое влияние на содержание NT-proBNP могут оказывать

пол, возраст, масса тела, этническая принадлежность и сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность. Известно, что содержание NT-proBNP снижается у людей с ожирением [5-8].

Уровни NT-proBNP могут быть снижены у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [9-12], которая во всем мире является ведущей причиной хронических заболеваний печени. Распространенность НАЖБП увеличивается параллельно с пандемией метаболического синдрома и сахарного диабета и в настоящее время достигает 25–30% [13,14]. Согласно последним исследованиям, НАЖБП рассматривается как независимый фактор риска и прогрессирования СН [15-17].

Исследование уровней NT-proBNP у пациентов с НАЖБП и ОДСН ранее не проводилось. Целью исследования было изучить содержание NT-proBNP при поступлении и при выписке и оценить его пороговые значения и прогностическое значение у пациентов с ОДСН и НАЖБП.

Материалы и методы

В исследование включали госпитализированных пациентов с ОДСН, которую диагностировали в соответствии с действующими рекомендациями: быстрое возникновение или нарастание симптомов и признаков СН в сочетании со структурно-функциональными изменениями сердца и повышенным уровнем NT-proBNP [4]. Диагноз НАЖБП устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов и гастроэнтерологов по диагностике и лечению НАЖБП [14].

Критериями исключения были острый коронарный синдром (ОКС) или инсульт давностью менее месяца, хроническая болезнь почек (ХБП) в терминальной стадии, употребление алкоголя в анамнезе (>210 мл этанола в неделю для мужчин и >140 мл в неделю для женщин) и/или алкогольный эксцесс перед госпитализацией, клинико-лабораторные стигмы хронической алкогольной интоксикации, злокачественные новообразования, отечный синдром другой этиологии, напряженный асцит, правосторонний гидроторакс, другие хронические заболевания печени (аутоиммунные заболевания печени, вирусные гепатиты и др.), прием препаратов, способствующих развитию стеатоза (химиотерапия, тамоксифен, глюкокортикостероиды и др.), выраженные когнитивные нарушения и иммобилизация. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом Медицинского института РУДН.

Содержание NT-proBNP в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа при поступлении и при выписке.

Стандартную эхокардиографию, измерение диаметра нижней полой вены и ультразвуковое исследование легких проводили с помощью аппарата VIVID-E90 (General Electric Healthcare, США). СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) диагностировали при ФВ<40%, СН с умеренной ФВ (СНуФВ) – при ФВ 41-49% и СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) – при ФВ ≥50%.

Степень стеатоза печени определяли с помощью фиброэластометрии на аппарате Fibroscan 502 Touch (Echosens, Франция) с использованием ультразвуковой опции CAP

(Controlled Attenuation Parameter – контролируемый параметр затухания). Использовали стандартный датчик (М) и датчик для тучных пациентов (XL). Пациент находился в положении лежа на спине с отведенной за голову правой рукой. Измерения проводились в области VIII–IX межреберных промежутков справа от задней до передней аксиллярной линии с выполнением не менее 10 достоверных измерений в ходе одного обследования по стандартной методике. Результаты считали достоверными, если успешными были не менее 60% измерений с интерквартильным соотношением менее 30%. Для верификации степени стеатоза при НАЖБП использовали следующие пороговые значения CAP: менее 294 дБ/м – стеатоз 0 степени (S0), 295-309 дБ/м – 1 степени (S1), 310-330 дБ/м – 2 степени (S2), 331 дБ/м и выше – 3 степени (S3) [18].

Неблагоприятные исходы оценивали во время госпитализации (смерть от любых причин) и в течение 2 лет после выписки (повторные госпитализации по поводу ОДСН, смерть от прогрессирующей СН и от любых причин) по данным системы ЕМИАС, а также методом структурированного опроса при повторном визите или при телефонных контактах с пациентами или их родственниками.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программ Statistica (версия 10.0; StatSoft) и SPSS (версия 26.0). Для описания количественных переменных использовали среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD) (для нормального распределения) или медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR) (для распределения, отличавшегося от нормального). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Взаимосвязь между двумя признаками определяли методом корреляции Спирмена. Различия между двумя группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни для количественных переменных и критерия хи-квадрата Пирсона (χ^2) для качественных переменных. Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а при ненормальном распределении – тест Краскела-Уоллиса. Выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера с использованием критерия log-rank.

Для оценки влияния различных показателей (в качестве непрерывной и дискретной величины) на риск наступления интересующей переменной использовали однофакторные и многофакторные модели регрессионного анализа Кокса. Переменные, включенные в модель, были выбраны в соответствии с их клинической значимостью. Для определения пороговых значений выживаемости проводили ROC-анализ с использованием индекса Юдена. Достоверными считали результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты

С января 2020 г. по январь 2023 г. в ГКБ им. В.В. Виноградова были экстренно госпитализированы 1187 пациентов с ОДСН. В одноцентровое проспективное исследование были включены 566 пациентов, соответствующих критериям включения и исключения из исследования (49,3% мужчин, средний возраст $72,4 \pm 11,4$ лет). У большинства пациентов имелась артериальная гипертензия (91,3%), более чем у половины – ожирение (57,1%), хроническая болезнь почек (52,3%) и ишемическая болезнь сердца (51,1%), примерно у трети – сахарный диабет 2 типа (33,3%) и перенесенный инфаркт миокарда (36,4%). Характеристика пациентов

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=566)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	279 (49,3)
Возраст, годы	72,4±11,4
Длительность СН, годы	2,0 (1;5)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9 (26,8;35,6)
Курение, n (%)	121 (21,4)
Функциональный класс СН по NYHA, n (%)	
II	31 (5,5)
III	304 (53,7)
IV	231 (40,8)
Фракция выброса левого желудочка, %	45 (35;55)
Фракция выброса левого желудочка, n (%)	
<40	183 (32,3)
40–49	150 (26,5)
≥50%	233 (41,2)
Артериальная гипертония, n (%)	517 (91,3)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	289 (51,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	206 (36,4)
Сахарный диабет, n (%)	189 (33,3)
Ожирение, n (%)	323 (57,1)
Неалкогольная жировая болезнь печени, n (%)	168 (29,7)
Фибрилляция предсердий, n (%)	368 (64,9)
Инсульт в анамнезе, n (%)	90 (15,9)
Хроническая болезнь почек, n (%)	296 (52,3)
Шкала Чарлсон, баллы	6,0 (4,0;8,0)
NT-proBNP, пг/мл	1755 (753;3261)

Примечание: СН – сердечная недостаточность

представлена в табл. 1.

НАЖБП была диагностирована у 168 (29,7%) из 566 пациентов с ОДСН. Среди пациентов с сохраненной ФВ частота ее была выше (43%), чем среди пациентов с низкой ФВ (25%). Группы пациентов, страдавших и не страдавших НАЖБП, были сопоставимы по полу, но отличались по среднему возрасту (табл. 2). В первой группе была значительно выше доля пациентов с артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа, ожирением и хроническими обструктивными заболеваниями легкими, а также с сохраненной ФВ. Медиана ФВ у пациентов с НАЖБП была статистически значимо выше, чем у пациентов без НАЖБП.

Медиана содержания NT-proBNP в группе пациентов с НАЖБП была значительно ниже, чем в группе сравнения как при поступлении [1070 (268;2127) пг/мл и 1850 (798;3515) пг/мл, соответственно, $p < 0,001$], так и при выписке из стационара [808 (158;1574) пг/мл и 1685 (628;2733) пг/мл, $p < 0,001$]. Кроме того, содержание NT-proBNP при поступлении и выписке зависело от выраженности стеатоза печени. У пациентов с выраженным стеатозом (S3) оно было достоверно ниже, чем с умеренным стеатозом (S1, S2) и без стеатоза (S0) (табл. 3).

Во время периода наблюдения (от 3 дней до 2,8 лет; в среднем 1,2 года) конечные точки были зарегистрированы у 327 (57,8%) пациентов. В группе пациентов с НАЖБП общая смертность и смертность от ОДСН были достоверно ниже, чем в группе пациентов без НАЖБП, в то время как разница госпитальной смертности и частоты повторных госпитализаций по поводу ОДСН между группами не достигла стати-

стической значимости (табл. 4). Кривые выживаемости (Каплана–Майера) в зависимости от наличия НАЖБП представлены на рис. 1.

По данным ROC-анализа, пороговое значение уровня NT-proBNP при выписке, позволявшее прогнозировать смерть от любых причин, составило >1593 пг/мл у пациентов с НАЖБП (чувствительность 62,5; специфичность 68,1; $p = 0,025$; AUC 0,634; индекс Юдена 0,3057) и >2332 пг/мл у пациентов без НАЖБП (чувствительность 88,0; специфичность 45,5; $p = 0,001$; AUC 0,652; индекс Юдена 0,3057). Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность) у пациентов с НАЖБП, у которых содержание NT-proBNP было выше или ниже указанного порогового значения (1593 пг/мл), представлены на рис. 2.

По данным однофакторного регрессионного анализа Кокса, наиболее значимыми факторами риска смерти от любых причин у пациентов с НАЖБП были увеличение содержания NT-proBNP при выписке >1593 пг/мл и снижение ФВ ЛЖ <40% (табл. 5). Независимое прогностическое значение этих факторов было подтверждено в многофакторной модели, в которую включили переменные, увеличивающие риск наступления неблагоприятного исхода по данным однофакторного анализа и литературы (возраст, ИМТ, ФВ ЛЖ, III-IV функциональный класс СН, индекс Чарлсона, NT-proBNP >1593 пг/мл, ФВ ЛЖ <40). Отношение шансов (ОШ) от любых причин для содержания NT-proBNP при выписке >1593 пг/мл составило 3,06 (95%

ТАБЛИЦА 2. Общая характеристика пациентов с ОДСН в зависимости от наличия НАЖБП

Показатель	НАЖБП (n=168)	Без НАЖБП (n=398)	p
Мужчины, n (%)	83 (49,4)	196 (49,2)	0,953
Возраст, годы	69,9±10,2	73,5±11,8	<0,001
Длительность СН, годы	2 (1;5)	2 (0,5;5)	0,327
Койко-день, дни	8 (7;9)	8 (7;10)	0,318
ФК СН по NYHA, n (%)			0,359
II	64 (38,1)	127 (31,9)	
III	72 (42,9)	187 (47,0)	
IV	32(19,0)	84 (21,1)	
ФВ ЛЖ, %	48 (38;56)	45 (35;55)	0,028
Сохраненная ФВ ЛЖ, n (%)	75 (44,6)	140 (35,2)	0,030
Артериальная гипертония, n (%)	160 (95,2)	358 (89,9)	0,041
ИБС, n (%)	80 (47,6)	209 (52,5)	0,245
Фибрилляция предсердий, n (%)	105 (62,4)	263 (66,0)	0,470
Периф. атеросклероз, n (%)	27 (16,1)	52 (13,1)	0,327
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	72 (42,9)	112 (28,1)	<0,001
Ожирение, n (%)	142 (84,5)	181 (45,5)	<0,001
ХОБЛ/БА, n (%)	42 (25,0)	60 (15,1)	0,004
Хрон. болезнь почек, n (%)	75 (44,6)	221 (55,5)	0,027
Хроническая анемия, n (%)	24 (14,3)	81 (20,3)	0,098
Курение, n (%)	38 (22,6)	83 (20,8)	0,166
Шкала Чарлсон, баллы	6,0 (4,0;7,0)	6,0 (4,0;8,0)	0,113
САД, мм рт. ст.	136 (121;153)	123 (108;140)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	75 (67;83)	70 (63;79)	0,012
NT-proBNP пг/мл			
при поступлении	1070 (268;2127)	1850 (798;3515)	<0,001
при выписке	808 (158;1574)	1685 (628;2733)	<0,001

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ФК – функциональный класс

ТАБЛИЦА 3. Содержание NT-проBNP (пг/мл) в зависимости от степени стеатоза печени

Показатель	S0	S1, S2	S3	p
NT-проBNP поступление	1850 (798;3515)	1246 (298;2000)	926 (256;1870)	<0,001
выписка	1685 (628;2733)	1077 (250;1649)	480 (107;1406)	<0,001

ТАБЛИЦА 4. Смертность и частота повторных госпитализаций по поводу ОДСН в двух группах, n (%)

Показатели	НАЖБП (n=168)	Без НАЖБП (n=398)	ОШ (95% ДИ), p
Госпитальная смертность	5 (3,0)	24 (6,7)	2,14 (0,82-5,58), p=0,090
Смертность от любых причин	34 (20,2)	117 (29,4)	1,58 (1,08-2,31), p=0,019
Смертность от ОДСН	7 (4,2)	41 (10,3)	2,66 (1,19-5,93), p=0,017
Повторная госпитализация	48 (28,6)	128 (32,2)	1,32 (0,94-1,85), p=0,093

ДИ 1,42–6,58; p=0,004), для ФВ ЛЖ<40% – 3,89 (95% ДИ 1,71–8,21; p=0,001).

Обсуждение

Предыдущие клинические исследования показали, что НАЖБП ассоциирована с изменениями энергетического метаболизма миокарда, развитием субклинического ремоделирования, систолической и диастолической дисфункцией миокарда на ранних стадиях заболевания, независимо от установленных факторов риска СН, что позволяет предположить, что НАЖБП может быть независимым фактором риска развития и прогрессирования СН [15-17,19]. Диастолическая дисфункция ЛЖ является сильным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, в частности СНсФВ [20]. В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что НАЖБП играет важную роль в патогенезе СНсФВ [21,22].

В нашем исследовании частота НАЖБП у пациентов

с СНсФВ была выше (42%), чем у пациентов с СНнФВ (25%). Полученные нами данные согласуются с результатами недавнего проспективного исследования, которое показало, что распространенность НАЖБП среди амбулаторных пациентов с СНсФВ достигает 50% и превышает таковую в общей популяции [23]. В другом ретроспективном исследовании было выявлено увеличение риска развития СН у пациентов с НАЖБП, причем риск СНсФВ был выше такового СНнФВ [24].

Нами были выявлена значительно более низкая медиана содержания NT-проBNP у больных с НАЖБП и ОДСН по сравнению с таковой у пациентов без НАЖБП при поступлении и при выписке. У пациентов с выраженным стеатозом печени (S3) медианы содержания NT-проBNP при поступлении и при выписке были достоверно ниже, чем у пациентов с умеренным стеатозом (S1, S2) и без стеатоза (S0).

В литературе мы не нашли исследования, в которых изучались уровни NT-проBNP у пациентов с ОДСН и НАЖБП. Таким образом, мы впервые показали связь между выраженностью стеатоза печени и содержанием NT-проBNP у таких пациентов. В нескольких публикациях сообщалось о существовании обратной взаимосвязи между уровнем NT-проBNP и наличием НАЖБП. В исследовании MESA у 4529 участников, не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями, более низкие уровни NT-проBNP были связаны с большей распространенностью НАЖБП [9]. В другом исследовании у 351 пациента с подтвержденной при биопсии НАЖБП, у которых отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, низкие уровни NT-проBNP тесно ассоциировались с более высокой распространенностью неалкогольного стеатогепатита [10]. А. Metwaly и соавт. выявили тенденцию к снижению содержания NT-проBNP у больных НАЖБП и его достоверное повышение у пациентов с циррозом печени после перенесенного вирусного гепатита С [11]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП снижение уровня NT-проBNP в плазме крови независимо ассоциирова-

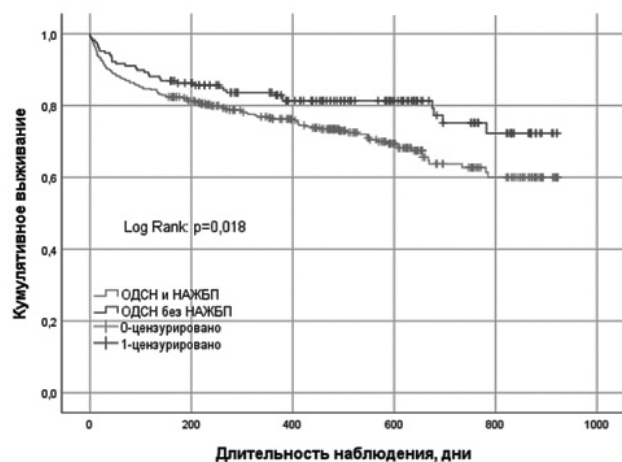


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность слева и смертность от ОДСН справа) в зависимости от наличия НАЖБП

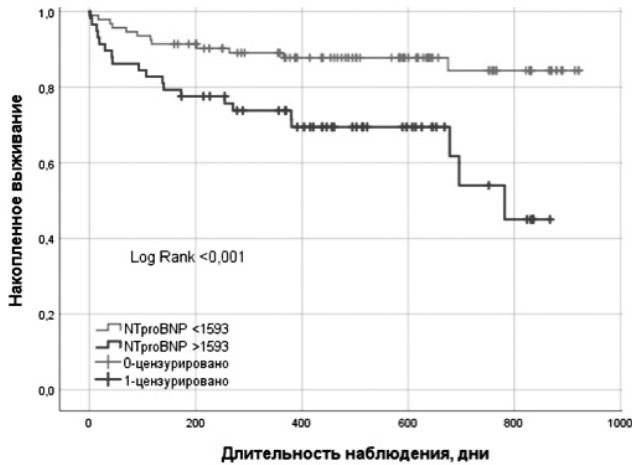


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность) в зависимости от уровня NT-proBNP

лось с высоким содержанием жира в печени, которое измеряли с помощью магнитно-резонансной спектроскопии [12].

Во многих исследованиях жировая дистрофия печени рассматривается как проявление висцерального ожирения [25,26]. Во Фрамингемском исследовании была выявлена обратная связь между уровнями NT-proBNP в плазме и накоплением внутрибрюшного висцерального жира даже после поправки на ИМТ, в то время как связь уровней NT-proBNP с содержанием подкожного жира отсутствовала [27]. В другом исследовании показана значимая связь между более высокими уровнями NT-proBNP и меньшим количеством внутрипеченочного жира, измеренного с помощью магнитно-резонансной спектроскопии [25]. У 608 пациентов с сахарным диабетом 2 типа была продемонстрирована обратная корреляция между содержанием BNP и ИМТ, причем связь между BNP и массой висцерального жира была более сильной по сравнению с другими показателями ожирения [28]. Более высокие уровни натрийуретических пептидов независимо ассоциировались с “благоприятным” профилем ожирения, характеризующимся меньшим количеством висцерального жира и жира в печени и более высоким содержанием жира в нижней части тела [29].

Снижение уровня NT-proBNP при наличии НАЖБП

может быть связано с увеличением резистентности печеночных синусоидов, которое приводит к снижению преднагрузки сердца и, следовательно, внутрисердечного давления наполнения [30]. По мере прогрессирования НАЖБП увеличивается чреспеченочная обструкция кровотока, вызванная повышенным сопротивлением в синусоидальной области, что приводит к дальнейшему снижению содержания NT-proBNP [31].

Также было показано, что метаболический синдром связан со снижением содержания натрийуретических пептидов (ANP, BNP и CNP) и измененной экспрессией их рецепторов (NPR-A, NPR-B и NPR-C) [32]. Натрийуретические пептиды выводятся из кровообращения с помощью натрийуретического пептидного рецептора-C (NPR-C) [33]. Рецепторы натрийуретического пептида обнаружены в жировой ткани, сердечной и скелетных мышцах, почках и печени. Увеличение уровня инсулина в организме вызывает снижение экспрессии NPR-A и NPR-B в жировой ткани и увеличивает экспрессию NPR-C, тогда как голодание дает противоположный эффект [34]. Таким образом, повышение уровня инсулина приводит к уменьшению содержания натрийуретических пептидов за счет увеличения их клиренса. При этом снижается способность натрийуретических пептидов оказывать клеточное действие из-за уменьшения количества рецепторов NPR-A и NPR-B [35].

Уровень BNP оставался важным прогностическим фактором позволявшим предсказать ухудшение симптомов СН, нарастание гемодинамических нарушений и повышенную смертность независимо от уровня ИМТ несмотря на его более низкие значения в исследовании у 316 пациентов с ожирением и СН [36]. В нашем исследовании в многофакторной регрессионной модели повышение содержания NT-proBNP >1593 пг/мл при выписке у пациентов с ОДСН и НАЖБП также ассоциировалось с повышенным риском смерти.

Заключение

Группа пациентов с ОДСН и НАЖБП характеризовалась более высокими значениями ФВ ЛЖ и более низким содержанием NT-proBNP, которое обратно коррелировало со степенью стеатоза, что может затруднять своевременную диагностику СН и назначение адекватной терапии. При этом увеличение содержания NT-proBNP выше порогового значения и низкая ФВ

ТАБЛИЦА 5. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса риска смерти от любой причины у пациентов с НАЖБП и ОДСН

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,01	0,98-1,05	0,323	1,92	0,59-6,20	0,275
Артериальная гипертензия	0,57	0,17-1,90	0,366	0,34	0,95-1,25	0,105
Индекс Чарлсона	1,15	0,99-1,33	0,901	1,81	0,65-5,03	0,253
ШОКС, баллы	1,08	0,93-1,25	0,075	1,50	0,68-3,31	0,311
ФК СН (III–IV) NYHA	1,26	0,84-1,89	0,255	0,32	0,09-1,08	0,057
NT-proBNP >1593 пг/мл	3,14	1,52-6,43	0,002	3,06	1,42-6,58	0,004
ФВ ЛЖ <40%	2,90	1,46-5,76	0,002	3,89	1,71-8,21	0,001

Примечание: многофакторный анализ проводили с поправкой на пол, возраст, ИМТ, ФК СН (III–IV), баллы ШОКС, индекса Чарлсона

ЛЖ были связаны примерно с трехкратным увеличением риска смерти пациентов с НАЖБП после выписки из стационара.

Конфликт интересов: нет.

1. Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е. и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Кардиология 2019;59(8):5-14 [Kobalava ZhD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion by lung ultrasound in decompensated heart failure: associations, in-hospital changes, prognostic value. Kardiologiya 2019;59(8):5-14 (In Russ.)].
2. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Сарлыков Б.К. и др. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал 2022;27(2):4799 [Kobalava ZhD, Tolkacheva VV, Sarlykov BK, et al. Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure. Russian Journal of Cardiology 2022;27(2):4799 (In Russ.)].
3. Rubio-Gracia J, Demissei BG, ter Maaten JM, et al. Prevalence, predictors, and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. Int J Cardiol 2018;258:185-91.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42(36):3599-726.
5. Richards AM. The relationship of plasma NT-proBNP to age and outcomes in heart failure. JACC Heart Fail 2016;4(9):746-8.
6. Suthahar N, Meems LMG, Ho JE, de Boer RA. Sex-related differences in contemporary biomarkers for heart failure: a review. Eur J Heart Fail 2020;22:775-88.
7. Bajaj NS, Gutierrez OM, Arora G, et al. Racial differences in plasma levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and outcomes: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. JAMA Cardiol 2018;3(1):11-7.
8. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, et al. Cardiac natriuretic peptides. Nat Rev Cardiol 2020;17(11):698-717.
9. Sanchez OA, Lazo-Elizondo M, Zeb I, et al. Computerized tomography measured liver fat is associated with low levels of N-terminal pro-brain natriuretic protein (NT-proBNP). Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Metabolism 2016;65(5):728-35.
10. Qiao ZP, Zheng KI, Zhu PW, et al. Lower levels of plasma NT-proBNP are associated with higher prevalence of NASH in patients with biopsy-proven NAFLD. Nutr Metab Cardiovasc Di. 2020;30(10):1820-5.
11. Metwaly A, Khalik AA, Nasr FM, et al. Brain natriuretic peptide in liver cirrhosis and fatty liver: correlation with cardiac performance. Electron Physician 2016;8(2):1984-93.
12. Johansen ML, Schou M, Rasmussen J, et al. Low N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab 2019;45(5):429-35.
13. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15(1):11-20.
14. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021;185(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, 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.)].
15. Chiu LS, Pedley A, Massaro JM, et al. The association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiac structure and function - Framingham Heart Study. Liver Int 2020;40(10):2445-54.
16. Lee YH, Kim KJ, Yoo ME, et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. J Hepatol 2018;68(4):764-72.
17. Simon TG, Bamira DG, Chung RT, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with cardiac remodeling and dysfunction. Obesity (Silver Spring) 2017;25:1313-6.
18. Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6(3):185-98.
19. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. Hepatology. 2015;62(3):773-783.
20. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13(1 Pt 2):245-57.
21. Wang A, Li Z, Sun Z, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and non-alcoholic fatty liver disease: new insights from bioinformatics. ESC Heart Fail 2023;10(1):416-31.
22. Itier R, Guillaume M, Ricci JE, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction: from pathophysiology to practical issues. ESC Heart Fail 2021;8(2):789-98.
23. Miller A, McNamara J, Hummel SL, et al. Prevalence and staging of non-alcoholic fatty liver disease among patients with heart failure with preserved ejection fraction. Sci Rep 2020;10(1):12440.
24. Fudim M, Zhong L, Patel KV, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of heart failure among Medicare beneficiaries. J Am Heart Assoc 2021;10(22):e021654.
25. Westerbacka J, Corner A, Tiikkainen M, et al. Women and men have similar

amounts of liver and intra-abdominal fat, despite more subcutaneous fat in women: implications for sex differences in markers of cardiovascular risk. Diabetologia 2004;47:1360-9.

26. Pietilainen KH, Rissanen A, Kaprio J, et al. Acquired obesity is associated with increased liver fat, intra-abdominal fat, and insulin resistance in young adult monozygotic twins. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;288:768-74.
27. Cheng S, Fox CS, Larson MG, et al. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals. Am J Cardiol 2011;108(7):979-84.
28. Sugisawa T, Kishimoto I, Kokubo Y, et al. Visceral fat is negatively associated with B-type natriuretic peptide levels in patients with advanced type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2010;89:174-80.
29. Neeland IJ, Winders BR, Ayers CR, et al. Higher Natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. J Am Coll Cardiol 2013;62:752-60.
30. Salah HM, Pandey A, Soloveva A, et al. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction. JACC Basic Transl Sci 2021;6(11):918-32.
31. Hirooka M, Koizumi Y, Miyake T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: portal hypertension due to outflow block in patients without cirrhosis. Radiology 2015;274(2):597-604.
32. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013;304:358-68.
33. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. Eur Heart J 2013;34:886-93.
34. Nakatsuji H, Maeda N, Hibuse T, et al. Reciprocal regulation of natriuretic peptide receptors by insulin in adipose cells. Biochem Biophys Res Commun 2010;392:100-5.
35. Gentili A, Frangione MR, Albini E, et al. Modulation of natriuretic peptide receptors in human adipose tissue: Molecular mechanisms behind the "natriuretic handicap" in morbidly obese patients. Transl Res 2017;186:52-61.
36. Horwich MD, Hamilton MD, Fonarow GC. B-Type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;47:85-90.

Diagnostic and prognostic value of NT-proBNP in patients with non-alcoholic fatty liver disease and acute decompensated heart failure

I.A. Misan¹, O.S. Arisheva^{1,2}, I.V. Garmash^{1,2}, S.A. Galochkin^{1,2}, N.I. Khutsishvili¹, Zh.D. Kobalava^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Medical Institute, Russian Peoples' Friendship University, ²Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To study N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and acute decompensated heart failure (ADHF) and to evaluate its impact on clinical outcomes.

Material and methods. In a prospective single center study, we enrolled 566 patients hospitalized with ADHF (49.3% males, mean age 72.4±11.4 years). NT-proBNP levels were measured upon admission and at discharge from the hospital. Liver steatosis was evaluated by Fibroscan 502 Touch device (Echosens, France) using the CAP ultrasound option. CAP values were analyzed as follows: less than 294 dB/m – grade 0 steatosis (S0), 295-309 dB/m – grade 1 (S1), 310-330 dB/m – grade 2 (S2), ≥331 dB/m – grade 3 (S3). During the follow-up period, all-cause mortality and readmission rates were assessed.

Results. NAFLD was diagnosed in 168 (29.7%) of 566 patients with ADHF. In patients with preserved left ventricular ejection fraction (EF), it occurred more frequently (43%) than in patients with reduced EF (25%). In patients with severe steatosis (S3), the median NT-proBNP level was significantly lower than in patients with moderate steatosis (S1, S2) and without steatosis (S0) both at admission (926, 1246 and 1850 pg/mL, respectively, p <0.001) and at discharge (480, 1077

and 1685 pg/mL, $p < 0.001$). By multivariate Cox regression analysis, NT-proBNP > 1593 pg/mL at discharge and left ventricle ejection fraction $< 40\%$ were independently associated with a higher risk of death from any cause during follow-up (odds ratio 3.14; 95% confidence interval 1.52–6.43; $p < 0.001$, and 2.90; 1.46–5.76; $p = 0.002$, respectively).

Conclusion. Patients with NAFLD and ADHF had lower NT-proBNP values both upon admission and at discharge. NT-proBNP and left ventricle ejection fraction in this group of patients predicted the risk of death from any cause.

Keywords. *Decompensation of chronic heart failure, NT-*

proBNP, non-alcoholic fatty liver disease, prevalence, mortality, prognosis.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: I.V. Garmash. Vavilova, 61, Moscow 117292, Russia. Igarmash@bk.ru.

To cite: Misan I, Arisheva O, Garmash I, et al. Diagnostic and prognostic value of NT-proBNP in patients with non-alcoholic fatty liver disease and acute decompensated heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):31-37 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-31-37.