

## Индекс стеатоза печени как предиктор фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у россиян: анализ эпидемиологической когорты

Евстифеева С.Е.<sup>1</sup>, Шальнова С.А.<sup>1</sup>, Куценко В.А.<sup>1</sup>, Капустина А.В.<sup>1</sup>, Муромцева Г.А.<sup>1</sup>,  
Баланова Ю.А.<sup>1</sup>, Имаева А.Э.<sup>1</sup>, Карамнова Н.С.<sup>1</sup>, Котова М.Б.<sup>1</sup>, Максимов С.А.<sup>1</sup>,  
Литинская О.А.<sup>1</sup>, Покровская М.С.<sup>1</sup>, Филичкина Е.М.<sup>1</sup>, Сопленкова А.Г.<sup>1</sup>,  
Гоманова Л.И.<sup>1</sup>, Швабская О.Б.<sup>1</sup>, Самохина Ю.Ю.<sup>1</sup>, Викторова И.А.<sup>2</sup>, Прищепа Н.Н.<sup>3</sup>,  
Редько А.Н.<sup>4</sup>, Якушин С.С.<sup>5</sup>, Драпкина О.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск; <sup>3</sup>ГБУЗ Республики Карелия "Городская поликлиника № 1". Петрозаводск; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Краснодар; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России. Рязань, Россия

**Цель.** Изучить ассоциации высокого индекса стеатоза печени (Fatty Liver Index — FLI  $\geq 60$ ) с риском смерти и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями в российской эпидемиологической когорте.

**Материал и методы.** В анализ включены данные ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). Индекс стеатоза печени (FLI) рассчитывался по формуле, предложенной Bedogni G, et al. (2006г). Предиктором стеатоза печени считали высокий индекс FLI  $\geq 60$ . Всего включено 5381 человек в возрасте 25-64 лет из 4 регионов РФ (Республика Карелия, Краснодарский край, Омская и Рязанская области) из них FLI  $\geq 60$  отмечался у 1672 чел. К фатальным конечным точкам относили смерть от всех причин (общая смерть — ОСм) и сердечно-сосудистую смерть (СССм), к нефатальным — инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), прогрессирование сердечной недостаточности (госпитализация), реваскуляризацию. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала в себя СССРм или нефатальную конечную точку. Статистический анализ проведен с помощью языка и среды R (версия 4.2). Уровень значимости для всех проверяемых гипотез  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера показал, что группа пациентов с индексом FLI  $\geq 60$  имела статистически значимо худшие показатели выживаемости по сравнению с группой FLI  $< 30$ , как для наступления смерти (ОСм,  $p < 0,001$  и СССРм,  $p = 0,004$ ), так и для ККТ ( $p < 0,001$ ). В регрессионной модели Кокса с поправкой на регион (M1) индекс FLI  $\geq 60$  статистически значимо ассоциировался с ОСм (HR 2,61 [95% ДИ: 1,55-4,41],  $p = 0,001$ ), СССРм (HR 4,28 [1,8-10,15],  $p = 0,001$ ), нефатальным ОНМК (HR 4,89 [1,86-12,84],  $p = 0,001$ ), и ККТ (HR 3,8 [2,26-6,38],  $p = 0,001$ ). В модели с поправкой на регион, пол и возраст (M2) ассоциация высокого индекса FLI сохранялась с ОНМК ( $p = 0,036$ ) и ККТ ( $p = 0,004$ ), а в M3 (M2 + факторы образа жизни и нарушения липидного обмена) лишь с ККТ (HR 1,93 [1,06-3,51],  $p = 0,031$ ).

**Заключение.** По данным российского эпидемиологического исследования (ЭССЕ-РФ2), анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера показал, что в группе лиц с высоким индексом FLI  $\geq 60$  показатели выживаемости статистически значимо ниже, чем в группе с FLI  $< 30$ , для всех изучаемых исходов (ОСм, СССРм и ККТ). В регрессионной однофакторной модели Кокса с поправкой на регион, высокий индекс FLI ассоциировался с нефатальным ОНМК, ОСм, СССРм и ККТ, но в многофакторной модели (поправка

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: SEvstifeeva@gnicpm.ru

[Евстифеева С.Е.\* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9947-879X, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Куценко В.А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Капустина А.В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г.А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Баланова Ю.А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А.Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Карамнова Н.С. — д.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний; доцент кафедры терапии, общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии Института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Котова М.Б. — к.п.н., в.н.с. лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья, отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6370-9426, Максимов С.А. — д.м.н., доцент, руководитель лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Литинская О.А. — к.м.н., зав. клинко-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Покровская М.С. — к.б.н., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Филичкина Е.М. — лаборант лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0003-3715-6896, Сопленкова А.Г. — лаборант лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0003-0703-146X, Гоманова Л.И. — м.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6713-7090, Швабская О.Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Самохина Ю.Ю. — соискатель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9726-7689, Викторова И.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава Омской области, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Прищепа Н.Н. — врач-терапевт, ревматолог, ORCID: 0000-0001-8066-228X, Редько А.Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, ORCID: 0000-0002-3454-1599, Якушин С.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**Адреса организаций авторов:** ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроввергский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия; ГБУЗ Республики Карелия "Городская поликлиника № 1", ул. Свердлова, д. 20, Петрозаводск, Республика Карелия, 185035, Россия; ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия; ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России, ул. Высоковольтная, д. 9, Рязань, 390026, Россия.

**Addresses of the authors' institutions:** National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigsky per., d. 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Omsk State Medical University, Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russia; City Polyclinic № 1, Sverdlova str., 20, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185035, Russia; Kuban State Medical University, Mitrofan Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russia; Pavlov Ryzan State Medical University, Vysokovoltynaya str., 9, Ryzan, 390026, Russia.

на регион, возраст, пол, факторы образа жизни и нарушения липидного обмена) статистически значимая связь  $FLI \geq 60$  сохранилась лишь с ККТ.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, высокий индекс стеатоза печени ( $FLI \geq 60$ ), риск смерти, моделирование.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках государственного задания "Развитие системы динамического наблюдения за эпидемиологической ситуацией, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска, в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ2)" (госрегистрация № АААА-А17-117070760036-6). Государственное задание "Моделирование риска хронических неинфекционных заболеваний/сердечно-сосудистых заболеваний на основе российских проспективных популяционных исследований с целью создания отечественной шкалы прогнозирования риска развития заболеваний".

Поступила 15/09-2025

Рецензия получена 15/10-2025

Принята к публикации 17/11-2025



**Для цитирования:** Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Карамнова Н. С., Котова М. Б., Максимов С. А., Литинская О. А., Покровская М. С., Филичкина Е. М., Сопленкова А. Г., Гоманова Л. И., Швабская О. Б., Самохина Ю. Ю., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Драпкина О. М. Индекс стеатоза печени как предиктор фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у россиян: анализ эпидемиологической когорты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(12):4589. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4589. EDN: YHBWZB

## Fatty liver index as a predictor of fatal and non-fatal cardiovascular events in Russians: analysis of an epidemiological cohort

Evstifeeva S. E.<sup>1</sup>, Shalnova S. A.<sup>1</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1</sup>, Kapustina A. V.<sup>1</sup>, Muromtseva G. A.<sup>1</sup>, Balanova Yu. A.<sup>1</sup>, Imaeva A. E.<sup>1</sup>, Karamnova N. S.<sup>1</sup>, Kotova M. B.<sup>1</sup>, Maksimov S. A.<sup>1</sup>, Litinskaya O. A.<sup>1</sup>, Pokrovskaya M. S.<sup>1</sup>, Filichkina E. M.<sup>1</sup>, Soplenkova A. G.<sup>1</sup>, Gomanova L. I.<sup>1</sup>, Shvabskaya O. B.<sup>1</sup>, Samokhina Yu. Yu.<sup>1</sup>, Viktorova I. A.<sup>2</sup>, Prishchepa N. N.<sup>3</sup>, Redko A. N.<sup>4</sup>, Yakushin S. S.<sup>5</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Omsk State Medical University, Omsk; <sup>3</sup>City Polyclinic № 1. Petrozavodsk; <sup>4</sup>Kuban State Medical University. Krasnodar; <sup>5</sup>Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan, Russia

**Aim.** To study the associations of a high fatty liver index ( $FLI \geq 60$ ) with the risk of death and nonfatal cardiovascular events in a Russian epidemiological cohort.

**Material and methods.** The analysis included data from ESSE-RF2 epidemiological study.  $FLI$  was calculated using the Bedogni G et al. equation (2006). A high  $FLI \geq 60$  was considered a predictor of liver steatosis. A total of 5381 individuals aged 25–64 years from 4 Russian regions (the Republic of Karelia, Krasnodar Krai, Omsk and Ryazan Oblasts) were included, of which 1672 had  $FLI \geq 60$ . Fatal endpoints included all-cause (ACD) and cardiovascular death (CVD), while non-fatal endpoints included myocardial infarction (MI), cerebrovascular accident (CVA), heart failure progression (hospitalization), and revascularization. The composite endpoint (CE) included cardiovascular death or a non-fatal endpoint. Statistical analysis was performed using the R language and environment (version 4.2). The significance level for all tested hypotheses was  $p < 0.05$ .

**Results.** Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the group of patients with a  $FLI \geq 60$  had significantly worse survival outcomes compared to the group with an  $FLI < 30$ , for both death (ACD,  $p < 0.001$  and CVD,  $p = 0.004$ ) and CE ( $p < 0.001$ ). In the Cox regression model adjusted for region (M1),  $FLI \geq 60$  was significantly associated with ACD (HR 2.61 [95% CI: 1.55–4.41],  $p = 0.001$ ), CVD (HR 4.28 [1.8–10.15],  $p = 0.001$ ), non-fatal CVA (HR 4.89 [1.86–12.84],  $p = 0.001$ ), and CE (HR 3.8 [2.26–6.38],  $p = 0.001$ ). In the model adjusted for region, sex, and age (M2), the association of a high  $FLI$  with CVA ( $p = 0.036$ ) and CE ( $p = 0.004$ ) persisted, while in M3 (M2 + lifestyle factors and lipid metabolism disorders) it was only associated with CE (HR 1.93 [1.06–3.51],  $p = 0.031$ ).

**Conclusion.** In the group of individuals with a  $FLI \geq 60$ , survival rates were significantly lower than in the group with a  $FLI < 30$  for all studied outcomes (ACD, CVD, and CE). In a univariate Cox regression model adjusted for region, a high  $FLI$  was associated with non-fatal CVA, ACD, CVD, and CE. However, in a multivariable model (adjusted for region, age, sex, lifestyle factors, and lipid metabolism disorders), a significant association of  $FLI \geq 60$  remained only with CE.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, high fatty liver index ( $FLI \geq 60$ ), mortality risk, modeling.

**Relationships and Activities.** The study was conducted as part of the state assignment "Development of a system for monitoring of the epidemiological situation associated with cardiovascular diseases and their risk factors in Russian regions (ESSE-RF2)" (state registration № АААА-А17-117070760036-6). State assignment "Modeling the risk of noncommunicable diseases/cardiovascular diseases based on Russian prospective population studies in order to create a Russian-made prediction risk score".

Evstifeeva S. E.\* ORCID: 0000-0001-9947-879X, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Kotova M. B. ORCID: 0000-0002-6370-9426, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Filichkina E. M. ORCID: 0000-0003-3715-6896, Soplenkova A. G. ORCID: 0000-0003-0703-146X, Gomanova L. I. ORCID: 0000-0002-6713-7090, Shvabskaya O. B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Samokhina Yu. Yu. ORCID: 0000-0002-9726-7689, Viktorova I. A. ORCID: 0000-0001-8728-2722, Prishchepa N. N. ORCID: 0000-0001-8066-228X, Redko A. N. ORCID: 0000-0002-3454-1599, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: SEvstifeeva@gnicpm.ru

Received: 15/09-2025

Revision Received: 15/10-2025

Accepted: 17/11-2025

**For citation:** Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Karamnova N. S., Kotova M. B., Maksimov S. A., Litinskaya O. A., Pokrovskaya M. S., Filichkina E. M., Soplenkova A. G., Gomanova L. I., Shvabskaya O. B., Samokhina Yu. Yu., Viktorova I. A., Prishchepa N. N.,

Redko A. N., Yakushin S. S., Drapkina O. M. Fatty liver index as a predictor of fatal and non-fatal cardiovascular events in Russians: analysis of an epidemiological cohort. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(12):4589. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4589. EDN: YHBWZB

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, М — модель, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСм — общая смерть (смерть от всех причин), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СССм — сердечно-сосудистая смерть, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФА — физическая активность, ФР — фактор риска, ХС — холестерин, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭССЕ-РФ2 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (2017г), GAM — generalized additive model (обобщенная аддитивная модель), ROC-AUC — Receiver Operating Characteristic-Area Under Curve (площадь под ROC-кривой), R — ROC-модель, HR — hazard ratio (отношение рисков), FLI — Fatty Liver Index (индекс стеатоза (ожирения) печени).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является мультидисциплинарной проблемой и по данным исследований ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом и внепеченочной избыточной смертностью. Несмотря на то, что некоторыми авторами были показаны ассоциации стеатоза печени с сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышенным риском смерти, результаты исследований носят противоречивый характер.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Впервые с использованием проспективного дизайна и многофакторного анализа на представительной эпидемиологической выборке российского населения в возрасте 25-64 лет изучены ассоциации высокого индекса стеатоза печени (FLI  $\geq 60$ ) с риском смерти и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями.
- Показано, что выживаемость когорты была обратно пропорциональна уровню FLI. После учета основных факторов риска (регион, возраст, пол, образ жизни, дислипидемия) высокий FLI являлся независимым предиктором комбинированной конечной точки (фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события), но не был независимо ассоциирован с риском общей или сердечно-сосудистой смерти.
- Результаты позволяют рассматривать индекс FLI как практичный инструмент для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц трудоспособного возраста, что важно для совершенствования подходов к первичной профилактике.
- Полученные данные указывают на необходимость более длительного наблюдения за молодыми когортами для установления долгосрочного вклада стеатоза печени в смертность.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a multidisciplinary problem and, according to studies, is associated with cardiovascular disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome, and high non-liver-related mortality. Although some authors have shown associations of liver steatosis with cardiovascular disease and an increased mortality risk, the study results are contradictory.

#### What might this study add?

- For the first time, using a prospective design and multivariate analysis, the associations of a high fatty liver index (FLI  $\geq 60$ ) with the risk of death and non-fatal cardiovascular events were studied in a representative epidemiological sample of the Russian population aged 25-64 years.
- Cohort survival was shown to be inversely proportional to FLI level. After accounting for key risk factors (region, age, sex, lifestyle, and dyslipidemia), a high FLI was an independent predictor of the composite endpoint (fatal and nonfatal cardiovascular events) but was not independently associated with all-cause or cardiovascular mortality.
- The results suggest that the FLI can be considered a practical tool for risk stratification of cardiovascular events in working-age individuals, which is important for improving approaches to primary prevention.
- The findings indicate the need for longer-term follow-up of younger cohorts to determine the long-term contribution of hepatic steatosis to mortality.

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является мультидисциплинарной проблемой и связана со многими коморбидными состояниями (сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром и др.), влияние которых на жизненный прогноз пациента не вызывает сомнения [1]. Собранный материал о НАЖБП аргументировано доказал ее связь с механизмами развития атеросклероза (дислипидемия, нарушение свертывающей системы крови, неспецифическое воспаление и др.), что позволило предположить наличие связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и повышенным риском смерти от них (СССм) [2, 3].

НАЖБП включает в себя широкий спектр морфологических изменений в структуре печени — от простого стеатоза до цирроза, что, несомненно, влияет на заболеваемость и смертность и что необходимо учитывать при изучении вклада НАЖБП. Изучение естественного течения НАЖБП показало, что смертность для пациентов без прогрессирования НАЖБП составила 3,6%, а с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени — 18,7 и 28,8%, соответственно [4–6]. В другом европейском исследовании было показано, что гистологически доказанный стеатогепатит, является независимым предиктором смерти — отношение рисков (hazard ratio, HR) 9,16 [95% доверительный интервал (ДИ): 2,10–9,88] [7]. Результаты проведенных эпидемиологических исследований и метаанализов, посвященных изучению связей НАЖБП с ССЗ и риском смерти в популяции, противоречивы [8, 9]. Еще больше вопросов вызывает вклад стеатоза печени как самостоятельного фактора риска (ФР) в ССЗ и СССР в популяции [10–12].

"Золотым стандартом" оценки тяжести поражения печени является биопсия, а инструментом первой линии в широкой клинической практике — ультразвуковое исследование (УЗИ). В эпидемиологических исследованиях стратификация риска с помощью биопсии невозможна, а массовое проведение УЗИ печени затратное. Неинвазивные методы диагностики НАЖБП, основанные на сывороточных маркерах и биометрических показателях, в клинической практике в РФ не рекомендованы<sup>1</sup>. Напротив, в странах Азии, Африки, Европы, США и др. неинвазивные методы исследования успешно

используются при оценке влияния профилактических мероприятий. В частности, индекс стеатоза печени (FLI — Fatty Liver Index) рекомендован при проведении эпидемиологических исследований в качестве индикатора оценки влияния профилактических мер, лекарственных препаратов и токсичных веществ на здоровье человека [13, 14]. В России индекс FLI использовался в российском клинико-эпидемиологическом исследовании по обращаемости DIREG L (регистр заболевания НАЖБП) и был успешно валидирован при изучении диагностических возможностей неинвазивных методов исследования у пациентов с НАЖБП [8, 15]. В систематическом обзоре (2024) установлено, что индекс FLI тесно коррелирует с биохимическими, физиологическими и патоморфологическими показателями организма, включая ключевые параметры липидного, белкового и углеводного обмена, гормональный фон, уровни витаминов, биомаркеры воспаления и окислительного стресса, что позволяет рассматривать его как потенциальный предиктор или ФР развития смертельных исходов и широкого спектра метаболических и неметаболических заболеваний [14].

Изучение влияния различных методов диагностики, эффективности лечения, проведенных профилактических мероприятий, направленных на снижение ССЗ и СССР у лиц с различными формами и течением НАЖБП, необходимо для выработки рационального алгоритма ведения и влияния на популяционный и индивидуальный риск. В случае стеатоза печени, доля которого в структуре НАЖБП занимает ~80%, разработка рационального ведения является актуальной [16]. Реклассификационный анализ в исследовании Niu Y, et al. (2023) продемонстрировал, что включение индекса FLI в традиционные модели оценки сердечно-сосудистого риска существенно улучшает идентификацию пациентов с ишемической болезнью сердца может быть правильно идентифицирована путем включения FLI в обычные факторы сердечно-сосудистого риска [17].

Нам известно о многочисленных тесных связях НАЖБП с различными факторами, но добавляет ли что-то НАЖБП к уже известным прогностическим ФР? Представленные данные отдельных исследований и метаанализов демонстрируют разнонаправленные выводы, что связано с различными методологическими подходами изучения связей НАЖБП (различные статистические модели и переменные) [18]. Широкая распространенность и относительно благоприятное течение стеатоза печени, противоречивость зарубежных и отсутствие российских эпидемиологических данных о вкладе стеатоза печени в повышенный риск смерти и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения, определили актуальность проведения данного исследования.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: K75.8, K76.0. Российское общество по изучению печени. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний, Российская ассоциация эндокринологов, Российское научное медицинское общество терапевтов, Национальное общество профилактической кардиологии, Российская ассоциация геронтологов и гериатров. ID: 748. <https://rsls.ru/files/KRNGBP2024.pdf>.



Таблица 1

Итоговое количество мужчин и женщин, включенных в анализ (n=5381)

Показатель	Мужчины, n=2385			Женщины, n=2996		
	FLI <30	FLI ≥30<60	FLI ≥60	FLI <30	FLI ≥30<60	FLI ≥60
n (%)	887 (37,2)	605 (25,4)	893 (37,4)	1729 (57,7)	488 (16,3)	779 (26,0)

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, FLI — Fatty Liver Index; FLI <30 — отсутствие НАЖБП, FLI ≥30<60 — "серая зона" или сомнительное наличие НАЖБП, FLI ≥60 — предиктор НАЖБП (высокий индекс).

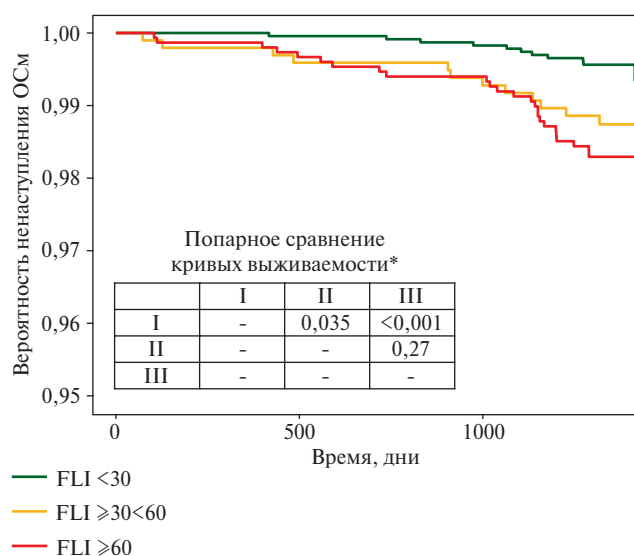


Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера участников исследования в зависимости от уровня индекса FLI для ОСм.

Примечание: \* — различия показателей кривых выживаемости Каплана-Мейера с поправкой Холма. ОСм — общая смерть (от всех причин), FLI — Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени).

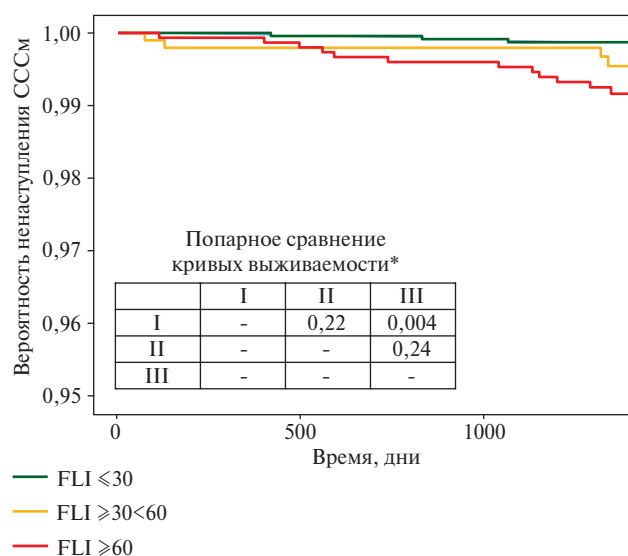


Рис. 2 Кривые Каплана-Мейера участников исследования в зависимости от уровня индекса FLI для СССР.

Примечание: \* — различия показателей кривых выживаемости Каплана-Мейера с поправкой Холма; СССР — сердечно-сосудистая смерть, FLI — Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени).

Цель исследования — изучить ассоциации высокого индекса стеатоза печени (FLI ≥60) с риском смерти и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями в российской эпидемиологической когорте.

## Материал и методы

Для анализа использовались данные многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, 2017г).

Исследование ЭССЕ-РФ2 было одобрено этическим комитетом ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации ("ГНИЦ ПМ") (в настоящее время — ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" ("НМИЦ ТПМ") Минздрава России<sup>2</sup>. Все респонденты подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование проводилось в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации

и Национальным стандартом РФ "Надлежащая клиническая практика GCP (Good Clinical Practice)" ГОСТ Р52379-2005.

Исследователи из каждого региона-участника (Республика Карелия, Краснодарский край, Омская и Рязанская области) были обучены правилам проведения исследования, каждый регион-участник был обеспечен одинаковым набором инструментария.

В исследовании ЭССЕ-РФ2 использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе муниципальных поликлиник по методу Киша. Формирование выборки подробно описано в ранее опубликованном протоколе исследования и публикациях [3, 19]. Индекс стеатоза печени (FLI) рассчитывали по формуле Bedogni G, et al. (2006). Считали, если индекс FLI <30 — отсутствие стеатоза, FLI ≥30<60 — "серая зона" (сомнительное наличие стеатоза) и FLI ≥60 — предиктор стеатоза печени (высокий индекс). Критерии не включения: злоупотребление алкоголем (прием этанола — мужчины ≥168 г/нед. и женщины ≥84 г/нед.), гепатит (В, С и др.), онкологические заболевания, прием статинов [20].

В анализ в качестве индивидуальных переменных были включены социально-экономические и демографические характеристики с наибольшим уровнем доказанности (пол, возраст, место проживания, уровень об-

<sup>2</sup> Выписка из протокола № 03-01/17 от 18.04.2017 заседания независимого этического комитета ФГБУ "ГНИЦПМ" Минздрава России.

разования). Поведенческие привычки — статус курения, потребление алкоголя, физическая активность (ФА). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кеттелла:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ .

Наличие заболевания в анамнезе (перенесённых/имеющихся): ишемическая болезнь сердца, стенокардии, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркта миокарда (ИМ) и др., оценивалось при положительном ответе на вопрос: "Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие заболевания?". Прием статинов оценивался при положительном ответе на вопрос: "Принимали ли Вы в последние 2 нед. препараты, снижающие уровень холестерина" Если "Да" — Укажите, какие это препараты [21].

Лабораторные исследования. Взятие крови из локтевой вены выполнялось в муниципальной поликлинике после 12 ч голодания. Показатели липидного спектра, включая уровни общего холестерина (ХС) и ХС, входящего в состав липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, а также уровни С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вчСРБ), общего билирубина, мочевой кислоты и активность  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли на автоанализаторе Abbott Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы "Abbott Diagnostics" (США). Стандартизацию и контроль качества анализов проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований [21].

Обследованные в одномоментном исследовании ЭССЕ-РФ2 из 4 регионов РФ сформировали когорту для проспективного наблюдения. Жизненный статус каждого обследованного уточнялся 1 раз/2 года с занесением в специальную форму. Данные собирались каждым регионом-участником и передавались в федеральный центр (НМИЦ ТПМ). Причины смерти устанавливались через отделы ЗАГС (акты о смерти), территориальные Фонды обязательного медицинского страхования, Управление Росстата (медицинские свидетельства о смерти), медицинские организации (учёт выбытия), личный (телефонный) контакт с семьёй обследованного. К фатальным конечным точкам относили смерть от всех причин (общая смерть — ОСм) и СССм, к нефатальным — ИМ, ОНМК, прогрессирование сердечной недостаточности (госпитализация), реваскуляризацию. Причины смерти кодировались по МКБ-10 (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра). В результате проспективного наблюдения за когортой с 2017 по 2021гг, (медиана наблюдения — 3,8 лет) ОСм наступила у 38 (2,4%) мужчин и 16 (0,8%) женщин и СССм — у 14 (0,8%) мужчин и 9 (0,4%) женщин. Комбинированная конечная точка (ККТ) включающая в себя СССм или нефатальную конечную точку зарегистрирована у 35 (2,1%) мужчин и 26 (1,2%) женщин.

Распространенность высокого индекса FLI  $\geq 60$  и его ассоциаций с социально-демографическими, экономическими и поведенческими ФР и биохимическими показателями печени были изучены на когорте с полными набором данных для этих переменных ( $n=1643$ ); подробное описание опубликовано [21]. В рамках настоящего исследования анализ ассоциаций высокого

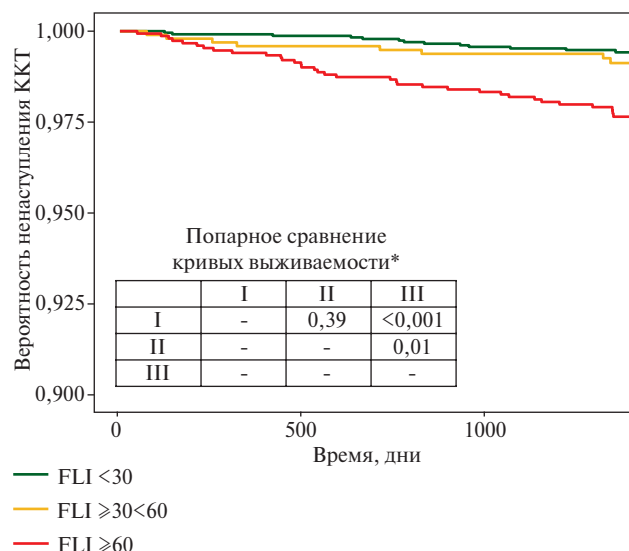


Рис. 3 Кривые Каплана-Мейера участников исследования в зависимости от уровня индекса FLI для ККТ.

Примечание: \* — различия показателей кривых выживаемости Каплана-Мейера с поправкой Холма; ККТ — комбинированная конечная точка, FLI — Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени).

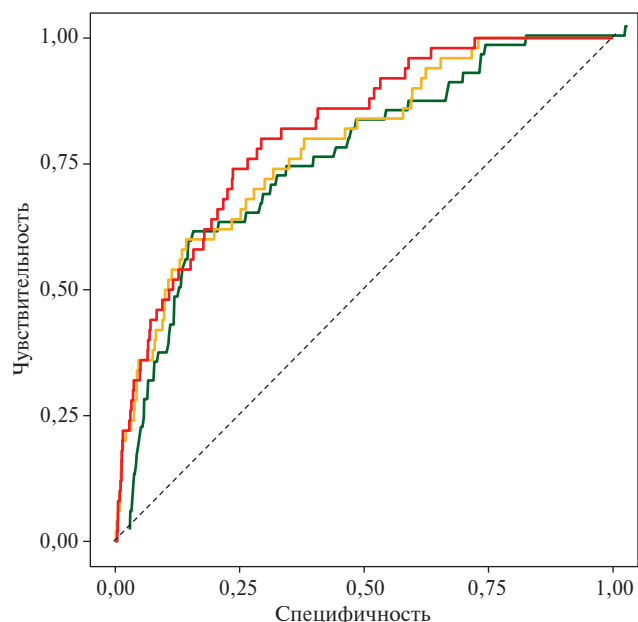
индекса стеатоза печени с фатальными и нефатальными конечными точками проводился на полной выборке лиц с FLI  $\geq 60$  ( $n=1672$ ). Общая численность когорты для проспективного анализа составила 5381 человек в возрасте 25-64 лет, из которых у 3709 (68,9%) индекс FLI был  $< 60$ , а у 1672 (31,1%)  $\geq 60$  (таблица 1).

Статистический анализ данных проводился с помощью языка и среды R (версия 4.2). Количественные переменные описаны частотами в процентах. Различия между независимыми группами для непрерывных показателей оценивали при помощи критерия Манна-Уитни, для дискретных — точного теста Фишера. Для оценки вероятности выживаемости к определенному моменту времени использованы кривые дожития Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости Каплана-Мейера проводилось с помощью лог-рангового теста с поправкой Холма с учетом множественного сравнения кривых ( $\geq 3$  кривых выживаемости).

Для оценки силы ассоциации между параметрами и ККТ вычислялась площадь под ROC-AUC (Receiver Operating Characteristic-Area Under Curve) для соответствующей модели логистической регрессии. В модели (R — ROC-модель) включались следующие переменные: R1 (базовая ROC-модель) — регион, возраст, пол; R2 — R1 + индекс FLI; R3 — R2 + ЩФ, АЛТ, АСТ, общий билирубин. Для интерпретации AUC была использована шкала, основанная на классификации Hosmer & Lemeshow<sup>3</sup>. Для исключения неоднозначности шкалы интервалы оценки были заданы следующим образом:  $< 0,60$  — неудовлетворительное; 0,60-0,69 — плохое; 0,70-0,79 — удовлетворительное; 0,80-0,89 — хорошее;  $\geq 0,90$  — отличное.

Для изучения нелинейных взаимосвязей между переменными (индекс FLI и риск смерти, ККТ) использо-

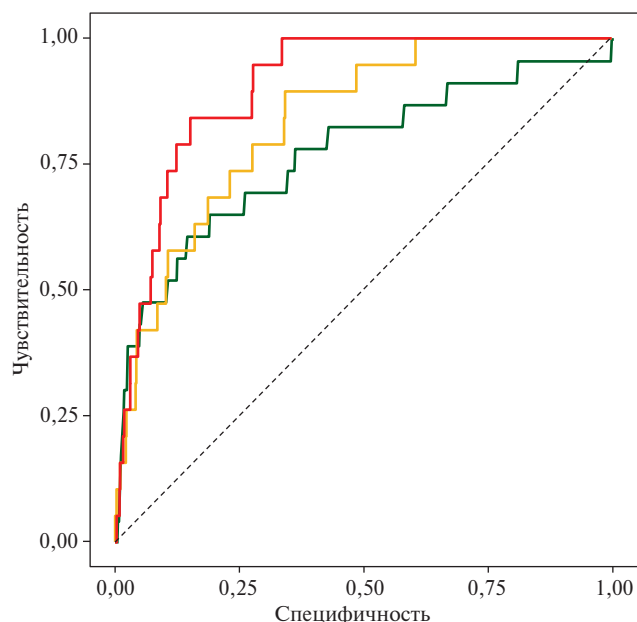
<sup>3</sup> Hosmer DW, Jr, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression. John Wiley&Sons. 2013:528. ISBN: 0470582472, 9780470582473.



— R1 — AUC 0,77 (95% ДИ: 0,70-0,84)  
 — R2 — AUC 0,79 (95% ДИ: 0,72-0,85)  
 — R3 — AUC 0,82 (95% ДИ: 0,76-0,87)

Рис. 4 ROC-анализ предсказательной способности моделей для ОСм.

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДИ — доверительный интервал, ОСм — общая смерть (от всех причин); ЩФ — щелочная фосфатаза, ROC-AUC — Receiver Operating Characteristic-Area Under Curve (площадь под ROC-кривой), R — ROC-модель, FLI — Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени); различия между кривыми с поправкой Холма: R1 регион, пол, возраст (базовая модель) vs R2 (FLI) ( $p=0,68$ ); R1 vs R3 (R2 + АСТ, АЛТ, ЩФ, общий билирубин) ( $p=0,56$ ).



— R1 — AUC 0,78 (95% ДИ: 0,66-0,89)  
 — R2 — AUC 0,84 (95% ДИ: 0,76-0,92)  
 — R3 — AUC 0,90 (95% ДИ: 0,86-0,95)

Рис. 5 ROC-анализ предсказательной способности моделей для CCCм.

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДИ — доверительный интервал, ОСм — сердечно-сосудистая смерть, ЩФ — щелочная фосфатаза, ROC-AUC — Receiver Operating Characteristic-Area Under Curve (площадь под ROC-кривой), R — ROC-модель, FLI — Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени); различия между кривыми с поправкой Холма: R1 регион, пол, возраст (базовая модель) vs R2 (FLI) ( $p=0,40$ ); R1 vs R3 (R2 + АСТ, АЛТ, ЩФ, общий билирубин) ( $p=0,092$ ).

васлась обобщенная аддитивная модель Кокса (GAM — generalized additive model)<sup>4</sup> [22].

Для прогнозирования риска наступления смерти (ОСм и CCCм) или риска наступления ККТ использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Рассматривались несколько моделей (М), в которые в качестве независимых переменных включались: М1 — регион; М2 — М1 + пол и возраст; М3 — М2 + факторы образа жизни (курение, образование ниже среднего и ФА  $\leq 600$  МЕТ/мин/нед.) и нарушения липидного обмена (уровень общего ХС  $\geq 5$  ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности  $\leq 1,0/1,2$  ммоль/л (муж/жен), ХС липопротеинов низкой плотности  $\geq 3$  ммоль/л); М4 — М3 + мочевая кислота  $\geq 400/360$  мкмоль/л (муж/жен), вЧРБ ( $\geq 3$  мг/л), сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия. Рассчитывалось HR и 95% ДИ. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера показал, что группа пациентов с индексом FLI

$\geq 60$  имела статистически значимо худшие показатели выживаемости по сравнению с группой FLI  $< 30$ , как для наступления смерти (ОСм,  $p < 0,001$  и CCCм,  $p = 0,004$ ), так и для ККТ ( $p < 0,001$ ) (рисунки 1-3).

Базовая ROC-модель (R1), модели предсказательной способности с индексом FLI (R2) и с повышенными биохимическими показателями печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, общий билирубин) (R3) для ОСм, CCCм и ККТ были построены качественно и классифицировались как "хорошие" и "очень хорошие" (ROC-AUC: 0,72-0,85; 0,86-0,95; 0,76-0,87, соответственно). При добавлении к базовой модели индекса FLI и биохимических показателей печени площадь под ROC-кривой увеличивалась ( $R1 < R2 < R3$ ) для ОСм, CCCм и ККТ, но статистически значимых различий между R1 и R2, а также R1 и R3 для изучаемых исходов получено не было ( $p > 0,05$ ) (рисунки 4-6).

Построенная обобщенная аддитивная модель Кокса ассоциаций индекса FLI с ОСм, CCCм, ККТ и риском смерти без CC3 с поправкой на регион, пол и возраст, показала статистически значимую ассоциацию ( $p < 0,05$ ) только с ККТ (рисунок 7).

<sup>4</sup> Baayen RH, Linke M. An introduction to the generalized additive model. A practical handbook of corpus linguistics. Springer Cham. 2020:563-91. doi:10.1007/978-3-030-46216-1\_23.

Таблица 2

Ассоциации индекса FLI  $\geq 60$  с фатальными и нефатальными конечными точками в пропорциональной модели Кокса по данным эпидемиологического исследования ЭСЦЕ-РФ2 (проспективная часть)

Показатель	FLI $\geq 60$							
	M1		M2		M3		M4	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
ОСм	2,61 [1,55-4,41]	0,001	1,47 [0,86-2,5]	0,156	1,59 [0,85-2,99]	0,146	1,18 [0,6-2,32]	0,640
СССм	4,28 [1,8-10,15]	0,001	2,19 [0,92-5,22]	0,077	1,97 [0,74-5,24]	0,176	1,1 [0,38-3,21]	0,855
ККТ	3,8 [2,26-6,38]	0,001	2,14 [1,27-3,6]	0,004	1,93 [1,06-3,51]	0,031	1,46 [0,77-2,76]	0,244
ОНМК	4,89 [1,86-12,84]	0,001	2,85 [1,07-7,58]	0,036	2,72 [0,89-8,27]	0,078	3,47 [1,0-11,86]	0,05
ИМ	2,33 [0,98-5,53]	0,055	1,4 [0,59-3,35]	0,445	1,1 [0,39-3,11]	0,864	0,66 [0,21-2,03]	0,467

Примечание: М — модель; М1 — поправка на регион; М2 — М1 + пол и возраст; М3 — М2 + курение, образование ниже среднего, низкая физическая активность, общий ХС  $\geq 5$  ммоль/л, ХС ЛВП  $\leq 1,0/1,2$  ммоль/л (муж/жен), ХС ЛНП  $\geq 3$  ммоль/л; М4 — М3 + МК  $\geq 400/360$  мкмоль/л (муж/жен), вчСРБ ( $\geq 3 < 10$  мг/л), СД2, АГ. АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — мочевая кислота, ОНМК — нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ОСм — общая смерть (смерть от всех причин), СССР — сердечно-сосудистая смерть, ХС — холестерин, ЭСЦЕ-РФ2 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (2017г), HR — hazard ratio (отношение рисков), FLI — Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени).

В регрессионной модели Кокса с поправкой на регион (M1) индекс FLI  $\geq 60$  статистически значимо ассоциировался с ОСм (HR 2,61 [95% ДИ: 1,55-4,41],  $p=0,001$ ), СССР (HR 4,28 [95% ДИ: 1,8-10,15],  $p=0,001$ ), нефатальным ОНМК (HR 4,89 [95% ДИ: 1,86-12,84],  $p=0,001$ ) и ККТ (HR 3,8 [95% ДИ: 2,26-6,38],  $p=0,001$ ). В M2 ассоциация высокого индекса FLI статистически значимо сохранялась с ОНМК ( $p=0,036$ ) и ККТ ( $p=0,004$ ), а в M3 лишь с ККТ (HR 1,93 [95% ДИ: 1,06-3,51],  $p=0,031$ ). В M4 статистически значимых ассоциаций индекса FLI выявлено не было ( $p>0,05$ ) (таблица 2).

## Обсуждение

В настоящей работе при изучении выживаемости лиц в зависимости от уровня FLI использовался метод Каплана-Мейера, который показал, что чем выше уровень индекса стеатоза печени, тем ниже выживаемость. В группе с высоким индексом FLI  $\geq 60$  показатели выживаемости для ОСм, СССР и ККТ были статистически значимо ниже. Похожие данные были представлены зарубежными авторами, где риск ОСм и СССР линейно возрастал по мере повышения значений FLI [23, 24]. Полученное подтверждение существования связи индекса FLI с выживаемостью побудило продолжить поиск факторов, подтверждающих связь стеатоза печени с повышенным риском смерти.

При анализе данных эпидемиологических исследований, чтобы выбрать наилучшую модель с наименьшей погрешностью прогнозирования, принято сравнивать несколько моделей друг с другом. Любая статистическая модель нуждается в оценке качества ее работы. Одним из распространенных методов оценки качества созданной модели является ROC-анализ, где основным показателем ее прогностической способности служит площадь под кривой

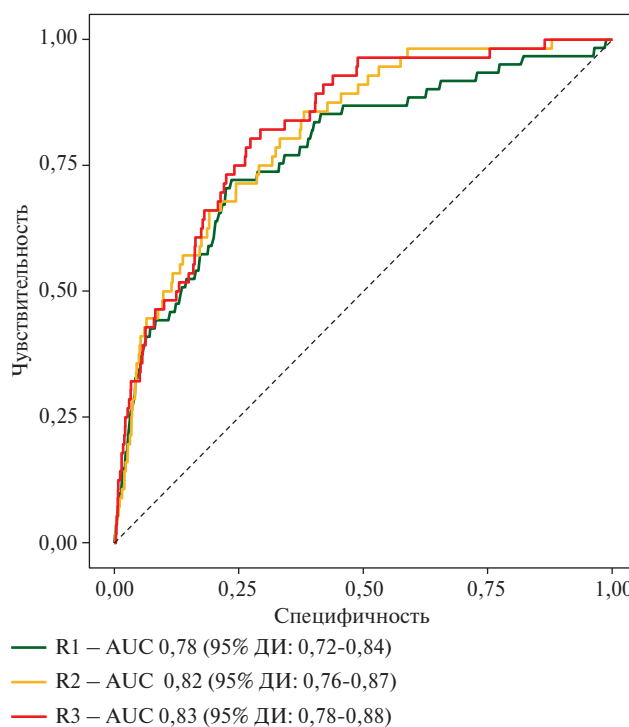


Рис. 6 ROC-анализ предсказательной способности моделей для ККТ.

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДИ — доверительный интервал, ККТ — комбинированная конечная точка, ЩФ — щелочная фосфатаза, ROC-AUC — Receiver Operating Characteristic-Area Under Curve (площадь под ROC-кривой), R — ROC-модель, FLI — Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени); различия между кривыми с поправкой Холма: R1 регион, пол, возраст (базовая модель) vs R2 (FLI) ( $p=0,50$ ); R1 vs R3 (R2 + АСТ, АЛТ, ЩФ, общий билирубин) ( $p=0,50$ ).

(AUC). В задачах бинарной классификации, к которым относится логистический регрессионный анализ, ROC-AUC отражает дискриминационную способность модели, т.е. способность различать группы



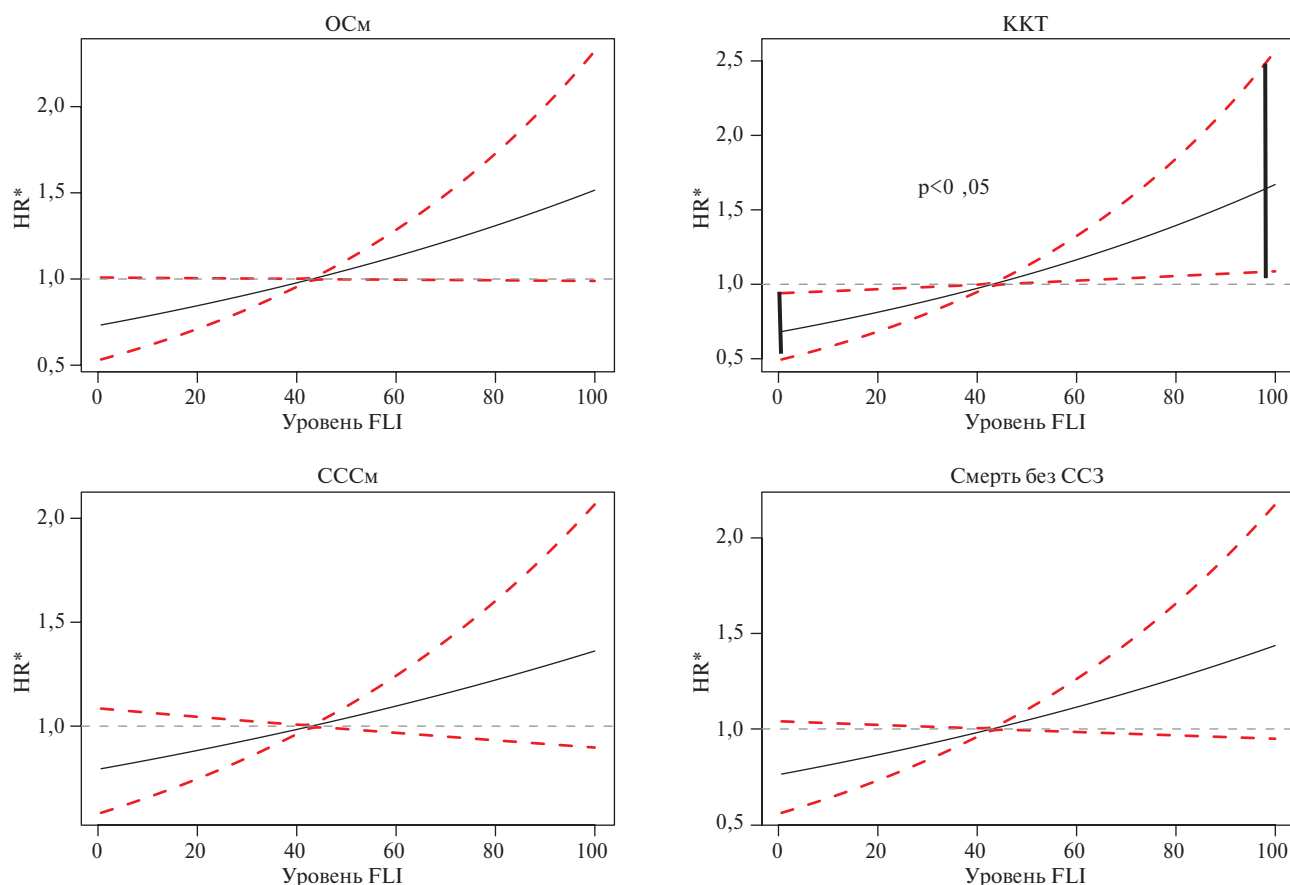


Рис. 7 Ассоциации индекса FLI с конечными точками событий.

Примечание: \* — HR — hazard ratio (отношение рисков) с поправкой на пол, возраст и регион, ККТ — комбинированная конечная точка, ОСм — общая смерть (от всех причин), СССР — сердечно-сосудистая смерть, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, FLI — Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени).

с наличием и отсутствием исходов. Результаты ROC-анализа, направленного на оценку прогностической способности FLI, не показали статистически значимого улучшения дискриминации моделей по сравнению с базовой. Полученная нами "шаткость" хорошего и очень хорошего качества построенных ROC-моделей и отсутствие статистической значимости, вероятнее всего, не опровергают потенциальной прогностической ценности FLI в принципе, а отражают ограничения нашей когорты для данного типа анализа. Вероятно, для улучшения прогностической способности модели с помощью ROC-AUC требуется либо большая статистическая мощность (т.е. когорта большего размера), либо более длительный период наблюдения, приводящий к накоплению большего числа конечных точек. Наша когорта лиц трудоспособного возраста (25-64 лет) характеризовалась относительно низкой частотой фатальных исходов за время наблюдения (медиана 3,8 года), что, по-видимому, и ограничило возможность выявления значимого вклада FLI в прогностические модели с помощью данного метода. Это предположение согласуется с нашими основными выводами, полученными исходя из данных регрессии Кокса,

где ассоциация FLI с комбинированной конечной точкой (включающей нефатальные события) оказалась "устойчивой".

По данным литературы, высокая площадь под ROC-кривой не всегда указывает на высокую эффективность модели [25]. В южнокорейском исследовании (2022) AUC-ROC-моделей индекса FLI с ОСм, ССЗ и ОНМК соответствовал очень хорошему качеству модели, но заявленной авторами статистической значимости ( $p < 0,05$ ) между кривыми достигнуто не было. Не достигнув заранее установленного уровня статистической значимости, авторы использовали менее строгий критерий ( $p < 0,1$ ) и сделали вывод, что индекс FLI связан с ОСм и ОНМК [26]. Заключение авторов работы вызывает много вопросов, а построенная модель с 10%-ной вероятностью ошибки на небольшой выборке, указывает на сомнительную связь индекса FLI с ОСм и ОНМК.

С учетом полученных данных с помощью ROC-моделей, мы продолжили поиск возможных связей индекса FLI  $\geq 60$  с риском смерти и ККТ. Для изучения сложных взаимосвязей между переменными (индекс FLI и риск смерти/ККТ) была выбрана

GAM, которая позволяет смоделировать все типы взаимосвязей. Построенная нами модель GAM продемонстрировала достоверную связь индекса FLI только с ККТ ( $p < 0,05$ ).

В пропорциональной однофакторной модели Кокса индекс FLI  $\geq 60$  показал достоверную ассоциацию с повышенным риском смерти (ОСм и СССм) и ККТ, но в многофакторной модели с учетом возраста, пола, образа жизни и наличия дислипидемии сохранилась значимая связь индекса FLI только с ККТ, что, возможно, связано с недостаточным периодом наблюдения за когортой в возрасте 25-64 лет. Схожие данные были получены в известном крупномасштабном эпидемиологическом исследовании NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III). Спустя почти 20 лет от начала наблюдения (1988-1994) исследователям удалось показать связь стеатоза печени, диагностированного с помощью УЗИ и индекса FLI, с повышенным риском смерти от всех причин и ССЗ [27-29]. Помимо длительного периода наблюдения до возникновения фатальных и нефатальных событий, на конечные результаты мог повлиять факт того, что мы не рассматривали различные подгруппы когорты. Например, в некоторых эпидемиологических исследованиях была показана статистически значимая связь НАЖБП с повышенным риском ОСм и ССЗ у женщин, но не у мужчин; в когортах с различным ИМТ и др. [30].

В настоящем исследовании, помимо изучения связи высокого FLI с риском смерти, проанализирована связь индекса FLI  $\geq 60$  с ККТ, в которую входили нефатальные сердечно-сосудистые события (ОНМК и ИМ). По нашим данным, в моделях Кокса высокий индекс FLI статистически значимо ассоциировался с нефатальным ОНМК в моделях M1 и M2. В многофакторной модели, в которую были добавлены факторы образа жизни (образованность, курение и ФА) и липидного обмена, связь стеатоза печени с ОНМК была утрачена. Значимой связи индекса FLI  $\geq 60$  с нефатальным ИМ выявлено не было. Схожие данные были показаны в крупномасштабном европейском исследовании (2019), где после учета ФР ССЗ, связь НАЖБП с риском развития ИМ и ОНМК была утрачена [31]. Нельзя не согласиться с авторами обзора проведенных метаанализов, целью которых было изучение связи НАЖБП с ССЗ и риском смерти. Так, в своем обзоре Bedogni G, et al. (2020), указывают на противоречивость полученных результатов, связанных с разными статистическими подходами в моделировании, обработке данных и сложности установки факта влияния НАЖБП на известные прогностические факторы наступления смерти в общей популяции [18].

**Ограничения исследования.** В настоящий анализ вошли данные репрезентативных выборок, однако

из него были исключены лица, ведущие асоциальный образ жизни, а также тяжелые и нетранспортабельные больные, поскольку сбор данных на дому не был предусмотрен протоколом исследования. Это могло привести к некоторому занижению реальной распространенности ФР заболеваний, связанных с атеросклерозом и НАЖБП. Основным предиктором НАЖБП в работе служил FLI ( $\geq 60$ ), рассчитанный по формуле (Bedogni G). Несмотря на высокие диагностические характеристики, отсутствие верификации стеатоза печени с помощью инструмента диагностики первой линии (УЗИ печени) не позволяет полностью исключить ошибку классификации, что могло повлиять на точность оцениваемых ассоциаций.

## Заключение

По данным российского эпидемиологического исследования (ЭССЕ-РФ2), анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера показал, что в группе лиц с высоким FLI  $\geq 60$  показатели выживаемости статистически значимо ниже, чем в группе с FLI  $< 30$ , для всех изучаемых исходов (ОСм, СССм и ККТ).

В регрессионной однофакторной модели Кокса с поправкой на регион, высокий индекс FLI ассоциировался с нефатальным ОНМК, ОСм, СССм и ККТ, но в многофакторной модели (поправка на регион, возраст, пол, факторы образа жизни и нарушения липидного обмена) статистически значимая связь FLI  $\geq 60$  сохранилась лишь с ККТ.

Отсутствие независимой связи высокого индекса FLI с риском смерти в многофакторных моделях может быть обусловлено недостаточной продолжительностью наблюдения и ограниченной статистической мощностью для регистрации фатальных событий в когорте лиц трудоспособного возраста (25-64 лет).

Для окончательного установления роли стеатоза печени как независимого ФР смерти и сердечно-сосудистых событий необходимы дальнейшие проспективные исследования с более длительным периодом наблюдения и анализом различных клинико-демографических подгрупп.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках государственного задания "Развитие системы динамического наблюдения за эпидемиологической ситуацией, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска, в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ2)" (госрегистрация № АААА-А17-117070760036-6). Государственное задание "Моделирование риска хронических неинфекционных заболеваний/сердечно-сосудистых заболеваний на основе российских проспективных популяционных исследований с целью создания отечественной шкалы прогнозирования риска развития заболеваний".

## Литература/References

1. Lazebnik LB, Konev YuV. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(6):4-9. (In Russ.) Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(6):4-9.
2. Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):424-9. (In Russ.) Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(4):424-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
3. Wu W, Xiang J, Chen X. Association between diabetes mellitus and all-cause and cardiovascular mortality among individuals with ultrasound-defined non-alcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol*. 2021;12:773342. doi:10.3389/fendo.2021.773342.
4. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(11):903-13. doi:10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
5. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: an update. *World J Gastroenterol*. 2015;21(22):6820-34. doi:10.3748/wjg.v21.i22.6820.
6. Canbay A, Kachru N, Haas JS, et al. Patterns and predictors of mortality and disease progression among patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(7):1185-94. doi:10.1111/apt.16016.
7. Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*. 2013;58(10):3017-23. doi:10.1007/s10620-013-2743-5.
8. Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32-8. (In Russ.) Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8.
9. Kotovskaya YuV. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(4):253-8. (In Russ.) Котовская Ю. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски. *Consilium Medicum*. 2023;25(4):253-8. doi:10.26442/20751753.2023.4.202275.
10. Park J, Kim G, Kim H, et al. The associations between changes in hepatic steatosis and heart failure and mortality: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:287. doi:10.1186/s12933-022-01725-z.
11. Rowe IA, Parker R. The diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease should carry important prognostic information. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):449-50. doi:10.1038/s41575-019-0168-0.
12. Liu Y, Zhong GC, Tan HY, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):11124. doi:10.1038/s41598-019-47687-3.
13. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guideline for the management of non-alcoholic liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *J Hepatol*. 2016;64:1388-402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
14. Kaneva AM, Bojko ER. Fatty liver index (FLI): more than a marker of hepatic steatosis. *J Physiol Biochem*. 2024;80(1):11-26. doi:10.1007/s13105-023-00991-z.
15. Zhirkov II, Gordienko AV, Pavlovich IM, et al. Noninvasive methods of diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;177(5):61-6. (In Russ.) Жирков И. И., Гордиенко А. В., Павлович И. М. и др. Неинвазивные методы диагностики стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;177(5):61-6. doi:10.31146/1682-8658-ecg-177-5-61-66.
16. Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;6:31-41. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;6:31-41.
17. Niu Y, Wang G, Feng X, et al. Significance of fatty liver index to detect prevalent ischemic heart disease: evidence from national health and nutrition examination survey 1999-2016. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1171754. doi:10.3389/fcvm.2023.1171754.
18. Bedogni G, Gastaldelli A, Foschi FG, et al. Fatty liver, cardiometabolic disease and mortality. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31(1):27-31. doi:10.1097/MOL.0000000000000652.
19. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34.
20. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33. doi:10.1186/1471-230X-6-33.
21. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. doi:10.15829/1728-8800-2022-3356.
22. Shahbazi F, Doosti-Irani A, Soltanian A, et al. Global forecasting of chronic kidney disease mortality rates and numbers with

- the generalized additive model. *BMC Nephrol.* 2024;25:286. doi:10.1186/s12882-024-03720-w.
23. Chung GE, Jeong SM, Cho EJ, et al. Association of fatty liver index with all-cause and disease-specific mortality: A nationwide cohort study. *Metabolism.* 2022;133:155222. doi:10.1016/j.metabol.2022.155222.
24. Olubamwo OO, Virtanen JK, Pihlajamäki J, et al. Association of fatty liver disease with mortality outcomes in an Eastern Finland male cohort. *B.M.J. Open Gastro.* 2019;6:e000219. doi:10.1136/bmjgast-2018-000219.
25. Hoo ZX, Candlish J, Teare D. What is an ROC curve? *Emerg Med J.* 2017;34:357-9. doi:10.1136/emered-2017-206735.
26. Park PG, Pyo JY, Ahn SS, et al. Fatty Liver Index Independently Predicts All-Cause Mortality in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis but No Substantial Liver Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:848121. doi:10.3389/fcvm.2022.848121.
27. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d6891. doi:10.1136/bmj.d6891.
28. Unalp-Arida A, Ruhl CE. Liver fat scores predict liver disease mortality in the United States population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(9):1003-16. doi:10.1111/apt.14967.
29. Zhang R, Ren S, Mi H, et al. Fatty liver index as an independent predictor of all-cause and disease-specific mortality. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024;36(12):1453-63. doi:10.1097/MEG.0000000000002865.
30. Hwang YC, Ahn HY, Park SW, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associates With Increased Overall Mortality and Death From Cancer, Cardiovascular Disease, and Liver Disease in Women but Not Men. *Clin Gastroenter Hepatol.* 2018;16(7):1131-37.e5. doi:10.1016/j.cgh.2017.11.026.
31. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ.* 2019;367:l5367. doi:10.1136/bmj.l5367.