

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-37-43

Детерминанты увеличения серологических маркеров фиброза печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Генкель В. В.^{1,2}, Хасанова Р. О.¹, Колядич М. И.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, 454092, г. Челябинск, Россия

² МАУЗ ОТКЗ Городская клиническая больница № 1, 454080, г. Челябинск, Россия

Determinants of increased serum markers of liver fibrosis in patients with chronic heart failure

V.V. Genkel^{1,2}, R.O. Khasanova¹, M.I. Kolyadich^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Russia

² City Clinical Hospital № 1, 454080, Chelyabinsk, Russia

Для цитирования: Генкель В. В., Хасанова Р. О., Колядич М. И. Детерминанты увеличения серологических маркеров фиброза печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;166(6): 37–43.
DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-37-43

For citation: Genkel V.V., Khasanova R.O., Kolyadich M.I. Determinants of increased serum markers of liver fibrosis in patients with chronic heart failure. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;166(6): 37–43. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-37-43

Генкель Вадим Викторович, кафедра Пропедевтики внутренних болезней, ассистент, к.м.н.

Хасанова Рената Олеговна, студент по специальности "лечебное дело"

Колядич Мария Ильинична, кафедра Пропедевтики внутренних болезней, доцент, к.м.н.; заведующий кардиологическим отделением

Vadim V. Genkel, Department of Internal Medicine, research assistant, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Renata O. Khasanova, undergraduate student

Maria I. Kolyadich, Department of Internal Medicine, assistant professor, PhD; Head of the Cardiology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0168-1480>

✉ **Corresponding author:**

Генкель Вадим Викторович

Vadim V. Genkel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

henkel-07@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить факторы, ассоциирующиеся с увеличением суррогатных сывороточных маркеров фиброза печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. В исследование были включены 100 пациентов с ХСН. Всем пациентам была проведена эхокардиография на ультразвуковом сканере Samsung Medison ЕКО7. Определяли следующие индексы фиброза печени: Forns index, FIB-4, Lok index, BARD, NAFLD Fibrosis Score (NFS).

Результаты. По результатам корреляционного анализа выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между значениями NFS и толщиной передней стенки правого желудочка ($r=0,218$; $p=0,036$), а также обратные — между значениями NFS и величиной TAPSE ($r=-0,214$; $p=0,045$). Значения Lok index прямо коррелировали с объемом левого предсердия ($r=0,220$; $p=0,035$) и систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) ($r=0,251$; $p=0,026$). Кроме этого, увеличение СДЛА также ассоциировалось с увеличением значений Forns index ($r=0,395$; $p=0,0001$) и FIB-4 ($r=0,223$; $p=0,047$). По результатам полиномиального логистического регрессионного анализа предикторами увеличения Forns index более 75 перцентиля являлись увеличение СДЛА ≥ 50 мм рт.ст. и гидроторакс; NFS — увеличение СДЛА ≥ 50 мм рт.ст. и конечного диастолического размера правого желудочка (КДРПЖ) $>4,2$ см; Lok index — увеличение СДЛА ≥ 50 мм рт.ст., КДРПЖ $>4,2$ см и снижение TAPSE <17 мм.

Заключение. У пациентов с ХСН наличие дилатации правого желудочка, легочной гипертензии и снижения сократимости правого желудочка являются основными детерминантами увеличения неинвазивных сывороточных индексов фиброза печени.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фиброз печени, правый желудочек, легочная гипертензия

Summary

Aim. To study the factors associated with an increase in surrogate serum markers of liver fibrosis in patients with chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. The study included 100 patients with CHF. All patients underwent echocardiography on a Samsung Medison EKO7 ultrasound scanner. The following liver fibrosis indices were determined: Forns index, FIB-4, Lok index, BARD, NAFLD Fibrosis Score (NFS).

Results. According to the results of the correlation analysis, positive correlations were found between the NFS values and the thickness of the anterior wall of the right ventricle (RV) ($r=0.218$; $p=0.036$) and the inverse between the NFS values and the TAPSE value ($r=-0.214$; $p=0.045$). Lok index values directly correlated with the volume of the left atrium ($r=0.220$; $p=0.035$) and systolic pressure in the pulmonary artery (SPAP) ($r=0.251$; $p=0.026$). In addition, an increase in SPAP was also associated with an increase in the Forns index ($r=0.395$; $p=0.0001$) and FIB-4 ($r=0.223$; $p=0.047$). According to the results of a polynomial logistic regression analysis, the Forns index increase predictors of more than 75 percentile were an increase in the SPAP ≥ 50 mm Hg and hydrothorax; NFS — increase in SPAP ≥ 50 mmHg and the end-diastolic size of the RV > 4.2 cm; Lok index — an increase in SPAP ≥ 50 mm Hg, end-diastolic size of the RV > 4.2 cm and a decrease in TAPSE < 17 mm.

Conclusion. In patients with CHF, the presence of dilatation of the right ventricle, pulmonary hypertension, and reduction in contractility of the right ventricle are the main determinants of the increase in non-invasive serum indices of liver fibrosis.

Keywords: heart failure, liver fibrosis, right ventricle, pulmonary hypertension

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является острой медико-социальной проблемой как в России, так и во всем мире. По данным Российских эпидемиологических исследований ХСН встречается в общей популяции в 7% случаев, клинически выраженная – в 4,5% [1]. В исследовании ЭПОХА-ХСН было установлено, что за последние 16 лет распространенность ХСН в России увеличилась с 4,9% до 8,5% [2]. Абсолютное число пациентов с ХСН увеличилось с 1998 года с 7,18 до 12,3 млн человек, а больных тяжелой ХСН III–IV функциональных классов (ФК) – с 1,76 до 4,50 млн человек [3].

Поражение печени является достаточно часто встречающимся осложнением ХСН, дебютирующим в форме пассивного печеночного застоя, обусловленного повышением давления в системе нижней полой вены [4,5]. При морфологическом исследовании печени у пациентов с ХСН обнаруживаются центрилобулярные некрозы, синусоидальная дилатация и различные варианты фиброза – перивенулярный, перисинусоидальный и мостовидный [6,7]. В последние несколько лет изучению фиброза печени у пациентов с различными фенотипическими вариантами ХСН уделяется огромное внимание исследователей во всем мире. Увеличение жесткости печени, оцениваемое как с помощью транзитной эластографии, так и с помощью суррогатных сывороточных маркеров, в ряде исследований являлось независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН [8]. В исследовании Т. Taniguchi et al. было установлено, что увеличение жесткости печени является показателем, достаточно точно отражающим центральное венозное давление и состояние правых отделов сердца у пациентов с ХСН [9]. Кроме того, жесткость печени репрезентировала увеличение давления

наполнения правых отделов сердца даже лучше, чем диаметр нижней полой вены [8]. С этой точки зрения ряд авторов видит крайне перспективной оценку фиброза печени у пациентов с ХСН. В то время как оценка состояния левых отделов сердца в клинической практике достаточно разработана, оценка правых отделов у пациентов с ХСН зачастую представляет гораздо более трудную задачу. Исследование фиброза печени позволит получить дополнительную информацию о правых отделах сердца, что будет способствовать получению комплексной информации о пациенте [9,10]. Кроме того, предполагается возможность проведения диуретической терапии и оценки изменений волемического статуса пациентов с декомпенсацией ХСН под контролем жесткости печени [9].

Несмотря на то, что “золотым стандартом” диагностики гепатофиброза остается биопсия печени, неинвазивные методы, такие как транзитная эластография и панели сывороточных маркеров, по целому ряду причин применяются все чаще. Вместе с тем имеется ряд нерешенных вопросов. Возможности измерения жесткости печени методом эластометрии у пациентов с ХСН, по-видимому, ограничены, т.к. существенное влияние на показатели эластичности оказывает не только непосредственно гепатофиброз, но и венозная застой в печени, что способствует переоценке плотности печени [11]. С другой стороны, в литературе недостаточно данных о возможности различных сывороточных маркеров фиброза печени отражать ремоделирование различных отделов сердца у пациентов с ХСН. Также требуют дальнейшего изучения факторы, ассоциирующиеся с увеличением маркеров фиброза печени у пациентов с ХСН.

Цель исследования – изучить факторы, ассоциирующиеся с увеличением суррогатных сывороточных маркеров фиброза печени у пациентов с ХСН.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 40–95 лет с верифицированным диагнозом ХСН, госпитализированных в отделение кардиологии МАУЗ ОТКЗ ГКБ № 1 г. Челябинск, подписавших информированное согласие на участие в исследовании при отсутствии критериев исключения: острые нарушения мозгового кровообращения; острый коронарный синдром; злокачественные новообразования; цирроз печени любой этиологии; вирусные гепатиты; установленный факт злоупотребления алкоголем.

Все больные обследованы по единому протоколу. Использовали методы общеклинического исследования: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование. Для выявления нарушений употребления алкоголя использовался идентификационный тест AUDIT. Факт злоупотребления алкоголем устанавливался, если оценка по тесту AUDIT составляла 8 и более баллов [12]. Коморбидность оценивали с использованием индекса коморбидности Charlson [13]. Для оценки ФК ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) [2].

В рамках лабораторного исследования пациентам проводили забор крови в утренние часы после 8-часового периода голодания. Проводилась оценка общеклинического анализа крови, а также биохимических параметров: активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) сыворотки крови, аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы крови (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ), концентрации общего белка, общего и прямого билирубина, концентрации сывороточного креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Также определяли показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ).

На основании определяемых параметров рассчитывали следующие индексы фиброза печени [13–15]:

1. Forns Index: $7,811 - 3,131 \times \ln(\text{количество тромбоцитов}) + 0,781 \times \ln(\text{ГГТ}) + 3,467 \times \ln(\text{возраст}) - 0,014 \times (\text{ОХС});$

2. FIB-4: $\text{возраст} \times \text{АСТ} / (\text{количество тромбоцитов} \times \text{АЛТ})^{1/2};$
3. Lok index: $-5,56 - 0,0089 \times \text{количество тромбоцитов} + 1,26 \times \text{АСТ/АЛТ} + 5,27 \times \text{МНО};$
4. NAFLD Fibrosis Score (NFS): $(-1,675 + 0,037 \times \text{возраст} + 0,094 \times \text{ИМТ} + 1,13 \times \text{НГН/СД (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов} - 0,66 \times \text{альбумин});$
5. BARD score: $\text{ИМТ} \geq 28 = 1; \text{АСТ/АЛТ} \geq 0,8 = 2; \text{СД} = 1$ (рассчитывается сумма баллов).

Всем пациентам была проведена эхокардиография на ультразвуковом сканере Samsung Medison EKO7 (Республика Корея). Исследование проводили в М-, В- и доплеровском режимах с использованием ультразвуковых датчиков с частотой 3,5 мГц по стандартной методике с учетом рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской эхокардиографической ассоциации [16]. Проводили оценку следующих параметров левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический размер ЛЖ (КДРЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ (КСРЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) по Simpson. Рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Определяли объем левого предсердия (ОЛП) и индекс ОЛП (ИОЛП). Правые отделы сердца оценивали посредством измерения следующих показателей: КДР правого желудочка (КДРПЖ), толщина передней стенки ПЖ (ТПСПЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца в М-режиме (Tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 22. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Для определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ по Спирмену. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали логистический регрессионный анализ.

Результаты

В исследование были включены 100 пациентов с ХСН. 48 (48,0%) пациентов страдали ХСН IIA стадии по классификации Стражеско-Василенко, 52 (52%) – IIB стадии. В соответствии с результатами, полученными по ШОКС, II ФК наблюдался у 19 (19,0%) пациентов, III ФК – у 29 (29,0%) пациентов, IV ФК – у 52 (52,0%) больных. Подробная клиничко-лабораторная характеристика пациентов исследуемой когорты представлена в таблице 1.

У подавляющего большинства больных наблюдались АГ и ИБС, кроме того, 50% пациентов перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Необходимо

отметить крайне низкую частоту приема лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХСН (приведена терапия, получаемая пациентами амбулаторно до текущей госпитализации). Необходимо отметить частоту повышения различных маркеров повреждения печени в исследуемой когорте пациентов. Так, общий билирубин был повышен у 49% пациентов, АлАТ и/или АсАТ – у 15%, ЩФ – у 63%, ГТП – у 48% больных. В таблице 2 представлены результаты эхокардиографии пациентов.

С целью выявления взаимосвязей неинвазивных маркеров фиброза печени и эхокардиографических

Таблица 1.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов исследуемой когорты

Примечания:

ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГТП – гаммаглутамилтранспептидаза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспаратаминотрансфераза.

Table 1.

Clinical and laboratory characteristics of patients in the studied cohort

Comments:

ИМТ (BMI) – body mass index; СД (DM) – diabetes mellitus; РААС (RAAS) – renin-angiotensin-aldosterone system; ОХС (TC) – total cholesterol; ХС ЛНП (LDL-C) – low density lipoprotein cholesterol; ХС ЛВП (HDL-C) – high density lipoprotein cholesterol; ТГ (TG) – triglyceride; СКФ (GFR) – glomerular filtrate rate; ГТП (GGTP) – gamma-glutamyl transpeptidase; АлАТ (ALT) – alanine aminotransferase; АсАТ (AST) – aspartate aminotransferase.

Показатели	Пациенты (n=100)
Возраст, лет, Ме (ИИ)	76,0 (67,7–82,0)
Мужчины/женщины, n (%)	34 (34,0) / 66 (66,0)
Индекс коморбидности Charlson, Ме (ИИ)	6,00 (5,00–7,00)
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	28,6 (25,6–32,8)
Ожирение, n (%)	39 (39,0)
Абдоминальное ожирение, n (%)	94 (94,0)
Курение, n (%)	33 (33,0)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	88 (88,0)
Постинфарктный кардиосклероз (ПИК), n (%)	50 (50,0)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	13 (13,0)
Гидроторакс, n (%)	18 (18,0)
Инсульт в анамнезе, n (%)	19 (19,0)
СД 2 типа, n (%)	38 (38,0)
Анемия, n (%)	34 (34,0)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	92 (92,0)
Фибрилляция предсердий (ФП), n (%)	64 (64,0)
Дезагреганты, n (%)	42 (42,0)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	54 (54,0)
Ингибиторы РААС, n (%)	63 (63,0)
Диуретики, n (%)	72 (72,0)
Статины, n (%)	81 (81,0)
ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)	3,87 (3,17–4,77)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	2,14 (1,60–2,91)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,20 (0,85–1,60)
ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,08 (0,79–1,45)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (ИИ)	48,0 (40,0–60,0)
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (ИИ)	19,3 (12,7–31,9)
Щелочная фосфатаза, Ед/л, Ме (ИИ)	193 (135–296)
ГТП, Ед/л, Ме (ИИ)	43,8 (25,1–82,7)
АлАТ, Ед/л, Ме (ИИ)	17,3 (12,0–24,7)
АсАТ, Ед/л, Ме (ИИ)	24,1 (18,9–29,9)
Общий белок, г/л, Ме (ИИ)	68,4 (63,0–70,0)
Forns index, Ме (ИИ)	6,61 (5,91–7,42)
FIB-4, Ме (ИИ)	2,06 (1,35–2,74)
NFS, Ме (ИИ)	1,87 (0,27–3,32)
Lok index, Ме (ИИ)	0,46 (–0,66–1,66)
VARД, Ме (ИИ)	1,00 (0,00–3,00)

Таблица 2.

Результаты эхокардиографии в исследуемой когорте пациентов

Примечания:

ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка; КДРПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСРЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ОЛП – объем левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФВ – фракция выброса; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.

Table 2.

The results of echocardiography in the studied cohort of patients

Comments:

ТПСПЖ (RVAVT) – right ventricular anterior wall thickness; КДРПЖ (EDSRV) – end diastolic size of right ventricle; ТМЖП (IVST) – interventricular septum thickness; ТЗСЛЖ (LVPWT) – left ventricular posterior wall thickness; КДРЛЖ (EDSLV) – end diastolic size of left ventricle; ИММЛЖ (LVMI) – left ventricular mass index; ГЛЖ (LVH) – left ventricular hypertrophy; ОЛП (LAV) – left atrial volume; ИОЛП (LAVI) – left atrial volume index; СДЛА (SPAP) – systolic pulmonary artery pressure; ФВ (EF) – ejection fraction; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.

Показатель	Пациенты (n=100)
ТПСПЖ, см, Ме (ИИ)	0,45 (0,40–0,50)
КДРПЖ, см, Ме (ИИ)	3,60 (2,77–5,93)
ТМЖП, см, Ме (ИИ)	1,00 (0,90–1,10)
ТЗСЛЖ, см, Ме (ИИ)	1,00 (0,95–1,10)
КДРЛЖ, см, Ме (ИИ)	5,20 (4,80–5,90)
КСРЛЖ, см, Ме (ИИ)	3,30 (2,90–4,60)
ИММЛЖ, г/м ² , Ме (ИИ)	109 (91,0–140)
ГЛЖ, n (%)	60 (60,0)
ОЛП, мл, Ме (ИИ)	80,1 (57,0–109)
ИОЛП, Ме (ИИ)	44,5 (30,8–57,8)
СДЛА, мм рт.ст., Ме (ИИ)	44,5 (34,7–55,3)
ФВ,%, Ме (ИИ)	32,0 (29,0–47,9)
ФВ <40%, n (%)	30 (30,0)
ФВ 41–49%, n (%)	8 (8,00)
TAPSE, см, Ме (ИИ)	1,70 (1,40–1,90)

Фактор	Относительный риск	95% Доверительный интервал		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Увеличение Forns index ≥ 75 перцентиля				
СДЛА ≥ 50 мм рт.ст.	5,34	1,41	20,1	0,013
Гидроторакс	12,3	2,43	62,9	0,002
Увеличение индекса FIB-4 ≥ 75 перцентиля				
Возраст ≥ 75 лет	5,04	1,72	14,7	0,003
Увеличение индекса NFS ≥ 75 перцентиля				
СДЛА ≥ 50 мм рт.ст.	3,96	1,24	12,5	0,019
КДРПЖ > 42 мм	4,19	1,45	12,0	0,008
Увеличение Lok index ≥ 75 перцентиля				
КДРПЖ > 42 мм	3,12	1,17	8,30	0,023
TAPSE < 17 мм	3,42	1,20	9,70	0,021
Гидроторакс	4,65	1,42	15,2	0,011
Увеличение индекса BARD ≥ 2				
TAPSE < 17 мм	5,48	1,47	20,4	0,011

Таблица 3. Факторы, ассоциирующиеся с увеличением неинвазивных маркеров фиброза печени ≥ 75 перцентиля у пациентов с ХСН (с поправкой на пол и возраст)

Примечания: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; КДРПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.

Table 3. Factors associated with an increase in non-invasive markers of liver fibrosis by more than 75 percentiles in patients with CHF (adjusted for sex and age)

Comments: СДЛА (SPAP) – systolic pulmonary artery pressure; КДРПЖ (EDSRV) – end diastolic size of right ventricle; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.

показателей у пациентов с ХСН был проведен корреляционный анализ. Выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между значениями NFS и ТПСПЖ ($r=0,218$; $p=0,036$), а также обратные – между значениями NFS и величиной TAPSE ($r= -0,214$; $p=0,045$). Значения Lok index прямо коррелировали с ОЛП ($r=0,220$; $p=0,035$) и СДЛА ($r=0,251$; $p=0,026$). Кроме этого, увеличение СДЛА также ассоциировалось с увеличением значений Forns index ($r=0,395$; $p=0,0001$) и FIB-4 ($r=0,223$; $p=0,047$). Выявлены взаимосвязи между увеличением суммарного балла по шкале BARD и снижением ФВ ($r= -0,482$; $p=0,002$) и TAPSE ($r= -0,265$; $p=0,013$). С целью уточнения вклада различных

клинико-инструментальных параметров в увеличение неинвазивных маркеров фиброза печени был проведен полиномиальный логистический регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст, результаты которого представлены в таблице 3.

Таким образом, факторами, в наибольшей степени влияющими на увеличение сыровоточных маркеров фиброза по данным регрессионного анализа, являлись старческий возраст пациентов и показатели, отражающие дезадаптивное ремоделирование правых отделов сердца: наличие гидроторакса, легочной гипертензии, увеличение полости ПЖ и снижение его сократимости, оцениваемой по TAPSE.

Обсуждение

В последние несколько лет были опубликованы результаты ряда исследований, продемонстрировавших важность определения неинвазивных индексов фиброза печени у пациентов с сердечной недостаточностью. В исследовании Y. Sato et al. было установлено, что увеличение значений индекса FIB-4 более 75 перцентиля (более 3,01, что несколько больше, чем в проведенном нами исследовании – 2,74) у пациентов с ХСН являлось независимым предиктором смерти от всех причин, ассоциируясь с увеличением ОР в 1,94 раза с поправкой на различные факторы, в т.ч. на уровень натрийуретических пептидов и ФВ ЛЖ [17]. В работе A. Yoshihisa et al. увеличение индекса NFS более 75 перцентиля было связано с увеличением ОР смерти от всех причин в 2,78 раза с поправкой на различные вмешивающиеся факторы [18]. Прогностическая значимость NFS у пациентов с ХСН была установлена также T. Takahashi et al. [19]. Несмотря на положительные результаты приведенных выше исследований, на сегодняшний день ни один из существующих неинвазивных индексов фиброза печени не валидизирован для применения у пациентов с ХСН. Кроме того, не установлена возможность различных индексов гепатофиброза отражать структурно-функциональные особенности ремоделирования сердца у пациентов с ХСН.

В проведенном исследовании нами выявлены взаимосвязи между увеличением различных индексов фиброза печени и показателями ремоделирования правых и левых отделов сердца. Впервые установлен ОР увеличения маркеров гепатофиброза, ассоциированный с различными эхокардиографическими параметрами у пациентов с ХСН. Так, наличие у пациента с ХСН легочной гипертензии (≥ 50 мм рт.ст.), дилатации ПЖ и/или снижения сократимости ПЖ, оцениваемой по TAPSE, ассоциировалось с увеличением ОР повышения индексов фиброза печени ≥ 75 перцентиля более чем в 3 раза. При этом интересно отметить отсутствие влияния показателей ремоделирования левых отделов сердца по данным логистического регрессионного анализа на увеличения маркеров гепатофиброза. ФВ ЛЖ, являющаяся одним из ключевых показателей гемодинамики при сердечной недостаточности, также не ассоциировалась с увеличением ОР повышения маркеров дисфункции печени [2]. Опубликованные до настоящего времени данные литературы по этому вопросу ограничены и противоречивы. В работе А.Е. Соловьевой и соавт. предикторами развития “сердечно-печеночного синдрома” у пациентов с декомпенсацией ХСН, определяемого по увеличению как минимум одного маркера дисфункции печени, являлись увеличение КДРПЖ $> 3,1$ см, тяжелая трикуспидальная

регургитация, снижение ФВЛЖ менее 31%, а также клинические проявления недостаточности ПЖ – гидроторакс и асцит [20]. А. Yoshihisa et al. выявили взаимосвязи между увеличением индекса NFS и увеличением давления в ПП и его площади, увеличением объема ЛП и диаметра нижней полой вены [18]. Авторами не было выявлено ассоциаций между значениями NFS и систолической функцией ЛЖ и ПЖ. В исследовании О. М. Драпкиной и соавт. выявлены взаимосвязи между увеличением

значений NFS и массой миокарда ЛЖ, а также размерами ПП [21].

Необходимы дальнейшие исследования, в т. ч. направленные на валидизацию различных неинвазивных индексов фиброза печени у пациентов с ХСН. Наличие у пациентов с ХСН эхокардиографических и клинических признаков дезадаптивного ремоделирования правых отделов сердца определяет необходимость комплексного исследования структурно-функционального состояния печени.

Заключение

У пациентов с ХСН наличие дилатации правого желудочка, легочной гипертензии и снижения сократимости правого желудочка являются

основными детерминантами увеличения неинвазивных сывороточных индексов фиброза печени.

Литература | References

1. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 9. – С. 4–9.
Tereshchenko S. N., Zhiron I. V. Chronic heart failure: New challenges and new perspectives // Therapeutic archive. 2017, vol. 89, no. 9, pp. 4–9 (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh20178994–9.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и соавт. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. – Т. 58. – № S6. – С. 8–158.
Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment // Kardiologia. 2018, vol. 58, no. S6, pp. 8–158 (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2475.
3. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. 2016 – № 8. – С. 7–13.
Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do // Russian journal of cardiology. 2016, no. 8, pp. 7–13 (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2016–8–7–13
4. Абдуллаев Т.А., Сабуров М.Ю., Марданов Б.У., Ахматов Я.Р. Функция печени у больных хронической сердечной недостаточностью во взаимосвязи с клинико-гемодинамическими параметрами // Журнал сердечная недостаточность. 2012. – Т. 13. – № 1 (69). – С. 9–12.
Abdullaev T. A., Saburov M. Yu., Mardanov B. U., Achmatov Y. R. Funkciya pecheni u bol'nykh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu vo vzaimosvyazi s kliniko-gemodinamicheskimi parametrami // Russian Heart Failure Journal. 2012, vol. 13, no. 1, pp. 9–12 (In Russ.)
5. Correale M., Tarantino N., Petrucci R. et al. Liver disease and heart failure: Back and forth // Eur J Intern Med. 2018, vol. 48, pp. 25–34. doi: 10.1016/j.ejim.2017.10.016
6. Goncalvesova E., Kovacova M. Heart failure affects liver morphology and function. What are the clinical implications? // Bratisl Lek Listy. 2018, vol. 119, no. 2, pp. 98–102. doi: 10.4149/BLL_2018_018
7. Koehne de Gonzalez A. K., Lefkowitz J. H. Heart Disease and the Liver: Pathologic Evaluation // Gastroenterol Clin North Am. 2017, vol. 46, no. 2, pp. 421–435. doi: 10.1016/j.gtc.2017.01.012
8. Khan M.S., Siddiqi T.J., Khan S. U. et al. Association of liver stiffness and cardiovascular outcomes in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis // Eur J Prev Cardiol. 2018, pp. 2047487318810013. doi: 10.1177/2047487318810013.
9. Taniguchi T., Ohtani T., Kioka H. et al. Liver Stiffness Reflecting Right-Sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure // JACC Cardiovasc Imaging. 2018, pii: S1936–878X(17)31139–7. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.10.022
10. Pernot M., Villemain O. Stone Liver, Heart in Danger: Could the Liver Stiffness Assessment Improve the Management of Patients With Heart Failure? // JACC Cardiovasc Imaging. 2018, pii: S1936–878X(17)31141–5. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.024
11. Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В. и соавт. Фиброз печени: методы диагностики и возможности оценки при сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 2017. – Т. 26. – № 3. – С. 7–12.
Balashova A. A., Arisheva O. S., Garmash I. V. et al. Diagnosis of liver fibrosis in patients with heart failure // Clinical pharmacology and therapy. 2017, vol. 26, no. 3, pp. 7–12 (In Russ.)
12. Линский Н.В., Минко А.Н., Гриневич Ф.А. и соавт. Аддитивный статус и метод его комплексной оценки при помощи системы AUDIT-подобных тестов // Психическое здоровье. 2010. – Т. 8. – № 6 (49). – С. 33–45.
Linsky I. V., Minko A. I., Artemchuk A. F. et al. The addictive status and method of its complex estimation with the help of AUDIT-like tests system // Mental health. 2010, vol. 8, no. 6 (49), pp. 33–45 (In Russ.)
13. Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Ананян К.Р. и соавт. Особенности неалкогольной жировой болезни печени у больных с сахарным диабетом 2 типа и ожирением // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2017. № 1. С. 80–84.

- Kuznetsova A. S., Dolgushina A. I., Ananyan C. R. et al.* Peculiarities of nonalcoholic fatty liver disease of patients with diabetes mellitus of the 2nd type and obesity. 2017, no. 1, pp. 80–84 (In Russ.)
14. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *J. Hepatol.* 2015, vol. 63, no. 1, pp. 237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
 15. *Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т.* Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015. – Т. 25. – № 2. – С. 28–40.
Sheptulina A. F., Shirokova Y. N., Ivashkin V. T. Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers // *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015, vol. 25, no. 2, pp. 28–40 (In Russ.)
 16. *Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015, vol. 16, no. 3, pp. 233–70. doi: 10.1093/ehjci/jev014
 17. *Sato Y., Yoshihisa A., Kanno Y. et al.* Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure // *Open Heart.* 2017, vol. 4, no. 1, pp. 000598. doi: 10.1136/openhrt-2017-000598
 18. *Yoshihisa A., Sato Y., Yokokawa T. et al.* Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction // *ESC Heart Fail.* 2018, vol. 5, no. 2, pp. 262–270. doi: 10.1002/ehf2.12222
 19. *Takahashi T., Watanabe T., Shishido T. et al.* The impact of non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score on cardiac prognosis in patients with chronic heart failure // *Heart Vessels.* 2018, vol. 33, no. 7, pp. 733–739. doi: 10.1007/s00380-017-1113-1
 20. *Соловьева А.Е., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д.* Фенотипы и прогностическое значение сердечно-печеночного синдрома при декомпенсации сердечной недостаточности // *Неотложная кардиология.* 2018. – № 1. – С. 32–39.
Solovieva A. E., Villevalde S. V., Kobalava Z. D. Phenotypes and prognostic value of cardiohepatic syndrome in decompensated heart failure // *Emergency cardiology.* 2018, no. 1, pp. 32–39 (In Russ.)
 21. *Драпкина О.М., Зятенкова Е.В.* Прогнозирование развития фиброза печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016. – № 6 (130). – С. 37–41.
Drapkina O. M., Zyatenkova E. V. Prediction of liver fibrosis in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Experimental & clinical gastroenterology.* 2016, vol. 6(130), pp. 37–41 (In Russ.)