

Соловьева А. Е.¹, Кобалава Ж. Д.¹, Виллеальде С. В.¹, Баярсайхан М.¹, Гармаш И. В.¹, Фудим М.²

¹ – ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6,

² – Университет Дьюка, Исследовательский институт Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЛОТНОСТИ ПЕЧЕНИ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ОСНОВАННЫЕ НА ДАННЫХ НЕПРЯМОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ

Ключевые слова: декомпенсация сердечной недостаточности, непрямая эластометрия, плотность печени, застойная гепатопатия, прогноз

Ссылка для цитирования: Соловьева А. Е., Кобалава Ж. Д., Виллеальде С. В., Баярсайхан М., Гармаш И. В., Фудим М. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямой эластометрии. Кардиология. 2018;58(S10):20–32

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности (ДСН) ассоциаций и прогностического значения плотности печени, оцененной методом непрямой эластометрии. **Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включено 194 пациента с ДСН (71% мужчин, средний возраст 68 ± 11 лет, фракция выброса (ФВ) $39 \pm 14\%$). Непрямую эластометрию (FibroScan 502, Echosens, Франция) выполняли при поступлении ($n=176$) и/или выписке ($n=165$) по стандартной методике. Данные об исходах оценивали методом структурированных телефонных контактов. Переменные интереса включали смерть от любой причины или трансплантацию сердца, повторные госпитализации с ухудшением СН, реконструктивные операции на клапанах сердца. Прогностическое значение плотности печени оценивали с помощью метода Каплана–Мейера с применением лог-рангового критерия и одно- и многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса. **Результаты.** Плотность печени при поступлении и выписке составила 11,1 (6,3;22,9) и 8,2 (5,8;14,0) кПа. Значения плотности печени возрастали по мере увеличения количества клинических симптомов застоя при поступлении и выписке ($p < 0,001$). Плотность печени выше медианы при поступлении ($\geq 11,1$ кПа) и выписке ($\geq 8,2$ кПа) ассоциировалась с клиническими и ЭхоКГ признаками дисфункции правых отделов сердца. 5 (2,6%) включенных в исследование пациентов умерли в стационаре. Среди 179 (92,3%) случаев с известными данными об исходах после выписки за время наблюдения (медиана 183 дня) 31 (17,3%) пациент умер, одному (0,6%) выполнена трансплантация сердца, трем (1,7%) проведены реконструктивные операции на клапанах, 54 пациента (30,2%) повторно госпитализированы с СН. Повышение плотности печени выше медианы ассоциировалось с большей вероятностью повторных госпитализаций с СН и комбинированной переменной интереса при поступлении ($p=0,004$ и $0,006$) и выписке ($p=0,001$ и $0,004$) соответственно. По данным многофакторной регрессии Кокса повышение плотности печени на 1 кПа при поступлении ассоциировалось с риском повторных госпитализаций по поводу СН (отношение рисков (ОР)=1,024; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,002–1,046, $p=0,03$). Увеличение плотности печени на 1 кПа при выписке ассоциировалось с риском смерти от всех причин (ОР=1,098; 95% ДИ: 1,025–1,176; $p=0,008$), повторных госпитализаций по поводу СН (ОР=1,075; 95% ДИ: 1,035–1,117; $p<0,001$) и комбинированной переменной интереса (ОР=1,066; 95% ДИ: 1,031–1,102; $p<0,001$). **Заключение.** У пациентов с ДСН увеличение плотности печени ассоциировано с клиническим застоем и дисфункцией ПЖ и негативно влияет на отдаленный прогноз.

Soloveva A. E.¹, Kobalava Zh. D.¹, Villevalde S. V.¹, Bayarsaikhan M.¹, Garmash I. V.¹, Fudim M.²

¹ – Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, Russia 117198,

² – Duke University and Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina, USA

PROGNOSTIC VALUE OF LIVER STIFFNESS IN DECOMPENSATED HEART FAILURE: RESULTS OF PROSPECTIVE OBSERVATIONAL TRANSIENT ELASTOGRAPHY-BASED STUDY

KEYWORDS: DECOMPENSATED HEART FAILURE, TRANSIENT ELASTOGRAPHY, LIVER STIFFNESS, CONGESTIVE HEPATOPATHY, PROGNOSIS

For citation: Soloveva A. E., Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Bayarsaikhan M., Garmash I. V., Fudim M. Prognostic value of liver stiffness in decompensated heart failure: results of prospective observational transient elastography-based study. Kardiologiia. 2018;58(S10):20–32

SUMMARY

Objective: There is growing evidence that liver stiffness (LS) in decompensated heart failure (DHF) is related to congestion, however data about its impact on outcomes are limited. The aim of the study was to evaluate associations and long-term prognostic significance of LS measured by transient elastography (TE) in DHF. **Methods:** Single-center prospective observational study of 194 patients hospitalized with DHF, of whom 71% were male, 68 ± 11 years (mean $\pm$ SD), had a left ventricular ejection fraction of $39 \pm 14\%$. LS by TE (FibroScan 502, Echosens, France) was measured on admission ($n=176$) and/or discharge ($n=165$). Outcomes of interest were all-

cause death or heart transplantation, heart failure (HF) rehospitalisation, heart valve repair surgery. Outcome analysis was performed with Kaplan–Meier survival curves compared by log-rank test and with Cox proportional hazards regression. *Results:* Median LS on admission and discharge were 11.1 (interquartile range 6.3;22.9) and 8.2 (5.8;14.0) kPa, respectively. Higher LS was associated with more clinical congestion on admission and discharge. Patients with LS on admission ≥ 11.1 kPa and at discharge ≥ 8.2 kPa were characterised by more pronounced clinical and echocardiographic signs of right-sided HF. Total of 5 (2.6%) patients died in hospital. Further, 31 (17.3%) deaths, 1 (0.6%) heart transplantation, 3 (1.7%) valve repair surgeries and 54 (30.2%) HF rehospitalizations occurred during follow-up (median 183 days). LS $\geq$ median was associated with higher probability of HF rehospitalizations and composite end point (all-cause death, heart transplantation, HF rehospitalisation and valve replacement therapy) both on admission (log-rank $p=0.004$ and $p=0.006$) and at discharge (log-rank $p=0.001$ and $p=0.004$). Multivariable Cox regression analysis revealed that on a continuous scale LS increase per 1 kPa on admission was related to higher risk of HF hospitalization (hazard ratio [HR] 1.024, 95% confidential interval [CI] 1.002–1.046, $p=0.03$). LS at discharge was independently associated with increased all-cause mortality (HR per 1 kPa increase 1.098, 95% CI 1.025–1.176, $p=0.008$), higher risk of HF hospitalization (HR 1.075, 95% CI 1.035–1.117, $p<0.001$) and composite end point (HR 1.066, 95% CI 1.031–1.102, $p<0.001$). *Conclusions:* LS was associated with clinical congestion and right ventricular dysfunction both on admission and at discharge as well as a negative impact on long-term outcomes.

Высокая смертность и частые повторные госпитализации демонстрируют значительный масштаб проблемы СН во всем мире [1, 2] и подчеркивают важность изучения факторов, влияющих на прогноз. Крупные клинические исследования последних лет свидетельствуют о высокой частоте и неблагоприятных исходах повышения печеночных маркеров при СН [3–6]. Это послужило основанием для введения понятия сердечно-печеночный синдром, акцентирующего внимание на клинико-прогностической значимости своевременного выявления кардиогенного поражения печени в данной популяции [7, 8]. С этой целью современные практические руководства по лечению СН рекомендуют определение печеночных показателей всем пациентам [1, 2]. В качестве другого метода диагностики кардиогенного поражения печени в последние годы обсуждается возможность применения непрямой эластометрии (НЭ). Быстрота, неинвазивность и точность измерений по сравнению с биопсией способствовали широкому использованию метода для оценки фиброза при хронических заболеваниях печени. Несмотря на то, что процедуры исследования и пороговые уровни плотности печени при СН не определены, а корректная интерпретация результатов НЭ с целью диагностики истинного фиброза возможна лишь в отсутствие отека печеночной паренхимы [9], накоплено достаточно данных о ценности метода в оценке поражения печени при СН [10–16]. Результаты зарубежных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о прямой взаимосвязи плотности печени с выраженностью венозного застоя и уровнем центрального венозного давления (ЦВД) [10–15]. В то же время известно, что высокое ЦВД при СН служит одним из главных предикторов поражения органов-мишеней и неблагоприятного прогноза [17]. Кроме того, в единственном на сегодняшний день проспективном исследовании показано, что в популяции пациентов с СН повышение плотности печени может быть предиктором неблагоприятного прогноза, независимо от диаметра нижней полой вены

(НПВ) и значения печеночных маркеров [15]. Таким образом, имеющиеся немногочисленные данные открывают для НЭ перспективы в области неинвазивной оценки ЦВД, диагностики поражения печени при СН и прогнозирования исходов.

Цель: у пациентов с декомпенсацией СН (ДСН) изучить клинические ассоциации и прогностическое значение плотности печени по данным НЭ.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включали пациентов, госпитализированных с ДСН, диагностированной в соответствии с действующими рекомендациями [1, 2]. Не включали пациентов с анамнезом первичных заболеваний печени, острым гепатитом с уровнем трансаминаз более 5 верхних границ нормы, алкогольным эксцессом накануне госпитализации, ОКС, с терминальной стадией хронической болезни почек, отечным синдромом другой этиологии, напряженным асцитом, онкологическими заболеваниями.

У всех пациентов оценивали жалобы, анамнез, данные физического обследования. Ведущие симптомы застоя при СН (ортопноэ, хрипы, гидроторакс, отеки, набухание шейных вен, асцит, гепатомегалия) при поступлении и выписке определялись с учетом их суммарного количества.

Фактор алкоголя оценивали на основании анамнестического указания на злоупотребление алкоголем самим пациентом и его родственниками, результатов опросника CAGE [18] (наличие 2 положительных ответов учитывалось, однако не было обязательным) и клинико-лабораторных стигм хронической алкогольной интоксикации. Наличие асцита подтверждали ультразвуковым исследованием органов брюшной полости.

Все лабораторные параметры определяли в локальной лаборатории. Уровень NT-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT – proBNP) в сыворотке крови определяли методом имму-

ноферментного анализа ELISA с использованием тест-систем NTproBNP-ИФА-БЕСТ, набор реагентов А-9102 (Россия, ЗАО «Векто-Бест»).

Непрямую эластометрию печени выполняли в первые 48 часов от поступления и в день выписки (FibroScan 502, Echosens, Франция) по стандартной методике [19]. Датчик (М или XL) выбирали индивидуально с учетом антропометрических данных. Валидными считали исследования с получением $\geq 60\%$ успешных измерений. Учитывая невозможность использования в популяции пациентов с ДСН отрезных значений плотности печени, рекомендованных для клинической интерпретации стадий фиброза при хронических первичных заболеваниях печени (F1-F4), распределение по группам осуществлялось по отношению к медиане ($\geq$ и $<$) и по квантилям.

Оценка структурно-функционального состояния миокарда выполнялась в первые 48 часов от поступления при стандартной ЭхоКГ (VIVID-7, General Electric, США). Дилатацией считали конечный диастолический размер ПЖ > 30 мм из парастернальной позиции. Определяли диаметр (нормальным считали < 21 мм) [20] и сжимаемость (коллабирование $\geq 50\%$) НПВ из субкостальной позиции на вдохе.

В качестве параметров краткосрочного прогноза учитывали исходы и длительность госпитализации. У умерших за время госпитализации пациентов клинико-лабораторные и инструментальные параметры при выписке не были зафиксированы. Долгосрочные клинические исходы оценивали методом структурированного телефонного опроса через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки. Переменные интереса включали смерть от любой причины или трансплантацию сердца, повторную госпитализацию с ухудшением СН и реконструктивные операции на клапанах сердца. При наличии нескольких повторных госпитализаций учитывали время до наступления первой из них. Комбинированная переменная интереса включала все вышеизложенные отдаленные исходы.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и было одобрено Локальным этическим комитетом Медицинского института РУДН. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программных обеспечений Statistica и SPSS. Применяли стандартные алгоритмы вариационной статистики с учетом типа распределения данных. Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое значение (М) и стандартное отклонение среднего значения (SD), для количественных переменных с асимметричным распределением рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR). Взаимосвязь между двумя признаками оценивали методом корреляции Спирмена. Достоверность различий между двумя

независимыми группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием χ^2 Пирсона. Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона для количественных, по критерию Мак-Немара – для качественных переменных. Влияние увеличения плотности печени на выживаемость в течение года оценивали с помощью метода Каплана–Мейера с применением лог-рангового критерия. Для оценки прогностической значимости плотности печени (в качестве непрерывной и дискретной величины) на риск наступления переменной интереса использовали одно- и многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса. Выбор включенных в модели переменных проводился с учетом их клинической значимости и данных литературы. Значимым считали $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика группы

В исследование включено 194 пациента (табл. 1) с оцененной методом НЭ плотностью печени при посту-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=194)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	138 (71)/56 (29)
Возраст, лет (M $\pm$ SD)	68 $\pm$ 11
Длительность СН, годы (Me [IQR])	1,5 (0,2;6)
ФК СН, NYHA, n (%)	
II	8 (4,1)
III	105 (54,1)
IV	81 (41,8)
ФВ ЛЖ, % (M $\pm$ SD)	39 $\pm$ 14
ФВ, n (%)	
<40%	100 (51,5)
40–49%	38 (19,6)
$\geq 50\%$	56 (28,9)
NT-proBNP, пг/мл (Me [IQR])	4007 (1939;5570)
Артериальная гипертензия, n (%)	182 (93,8)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	120 (61,9)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	93 (47,9)
Фибрилляция предсердий, n (%)	125 (64,4)
Сахарный диабет, n (%)	75 (38,7)
Хроническая болезнь почек, n (%)	43 (22,2)
Хроническая анемия, n (%)	49 (25,3)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	55 (28,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	22 (11,3)

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me [IQR]) или среднее арифметическое значение (М) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

плении ($n=176$) и/или выписке ($n=165$). У 147 (75,8%) пациентов оценена динамика значений плотности печени за время госпитализации.

На фоне проводимой стандартной терапии ДСН отмечалось достоверное уменьшение количества симптомов и признаков застоя [с 4 (3;5) до 1 (0;1), $p<0,001$], их частоты и выраженности (табл. 2).

Значения плотности печени

при поступлении и выписке и их ассоциации

Медиана значений плотности печени при поступлении и выписке составила 11,1 (6,3;22,9) и 8,2 (5,8;14,0) кПа. Индивидуальные траектории значений за время госпитализации представлены на рисунке 1. Снижение плотности печени в абсолютных значениях (разность между плотностью печени при выписке и при поступлении <0) наблюдалось у 105 (71,4%) пациентов, отсутствие динамики – у 2 (1,4%), повышение – в 40 (27,2%) случаях. Установлена тесная корреляционная связь диапазона абсолютных изменений плотности печени с исходными ее значениями – наиболее выраженное снижение наблюдалось у пациентов с более высокой исходной плотностью печени ($r=-0,764$, $p<0,001$), слабая – с количеством симптомов при поступлении ($r=-0,289$, $p<0,001$) и их дина-

микой ($r=0,250$, $p=0,002$), средняя связь – с динамикой веса ($r=0,504$, $p<0,001$).

Плотность печени при поступлении коррелировала с уровнями прямого и общего билирубина (ПБил и ОБил) ($r=0,451$ и $r=0,351$, $p<0,001$), аспартат-амино-трансферазы ($r=0,188$, $p=0,017$) и уровнем холестерина (ХС) ($r=-0,307$, $p<0,001$). Пациенты с плотностью печени $\geq 11,1$ кПа при поступлении по сравнению с плотностью $<11,1$ кПа характеризовались более высоким исходным уровнем ПБил [7,3 (4,4; 11,5) и 4,1 (2,9; 7) мкмоль/л, $p=0,002$], ОБил [21,6 (15,4; 30,5) и 17 (11,9; 22) мкмоль/л, $p=0,002$], МНО (у пациентов без амбулаторного приема оральных антикоагулянтов) [1,28 (1,19; 1,5) и 1,17 (1,09; 1,27), $p<0,001$], меньшим уровнем ХС [3,7 (3; 4,3) и 4,3 (3,7; 5,1) ммоль/л, $p<0,001$].

Пациенты с плотностью печени выше и ниже медианы как при поступлении, так и при выписке, не отличались по основным клинико-демографическим параметрам и частоте коморбидных состояний. Не выявлено различий между группами в частоте злоупотребления алкоголем (в группах выше медианы по сравнению с группами ниже медианы частота злоупотребления алкоголем при поступлении составила 32,6 и 24,1% ($p=0,214$), при выписке – 33,7 и 22% ($p=0,091$). Не получено достоверных

Таблица 2. Симптомы застоя при поступлении и выписке ($n=194$)

Признаки	Поступление, $n=194$	Выписка, $n=189$	p
Одышка			
В покое, n (%)	39 (20,1)	0 (0)	
При нагрузке, n (%)	194 (100)	91 (48,1)	
Ортопноэ, n (%)	96 (49,5)	5 (2,6)	$<0,001$
Количество подушек, n (%)			
0 подушек	53 (27,3)	160 (84,7)	
1 подушка	45 (23,2)	24 (12,7)	$<0,001$
2 подушки	53 (27,3)	4 (2,1)	
3 подушки	43 (22,2)	1 (0,5)	
Хрипы, n (%)	157 (80,9)	20 (10,6)	$<0,001$
Хрипы, n (%)			
Отсутствуют	37 (19,1)	169 (89,4)	
$<1/3$ поверхностей легких	136 (70,1)	20 (10,6)	$<0,001$
$<1/2$ поверхностей легких	15 (7,7)	0	
$2/3$ поверхностей легких	6 (3,1)	0	
Вся поверхность легких	0	0	
Набухание яремных вен, n (%)	49 (25,3)	16 (8,5)	$<0,001$
Набухание яремных вен, см (Me [IQR])	6 (5;8)	5 (5;6)	$<0,001$
Гепатомегалия, n (%)	110 (56,7)	42 (22,2)	$<0,001$
Наибольший размер печени, см ($M\pm SD$)	10,7 $\pm$ 2	9,4 $\pm$ 1,4	$<0,001$
Асцит, n (%)	36 (18,6)	2 (1,1)	$<0,001$
Отеки нижних конечностей, n (%)	173 (89,2)	59 (31,2)	$<0,001$
Отеки нижних конечностей, n (%)			
Нет	21 (10,8)	130 (68,8)	
Пастозность	53 (27,3)	40 (21,2)	$<0,001$
Легкой степени	46 (23,8)	17 (9)	
Умеренной степени	55 (28,4)	2 (1,1)	
Выраженной степени	19 (9,8)	0	

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me [IQR]) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

Таблица 3. Различия между группами в зависимости от значения плотности печени при поступлении и выписке

Показатель	Плотность печени при поступлении (n=176)			Плотность печени при выписке (n=165)		
	<11,1 кПа	≥11,1 кПа	p	<8,2 кПа	≥8,2 кПа	p
Мужчины, n (%)	57 (65,5)	65 (73)	0,280	55 (67,1)	63 (75,9)	0,209
Возраст, годы (M±SD)	70±10	68±12	0,681	71±11	65±12	0,005
ФК NYHA, n (%)						
II	7 (8)	1 (1,1)	0,067	5 (6,1)	1 (1,2)	0,090
III	49 (56,3)	49 (55,1)		48 (58,5)	42 (50,6)	
IV	31 (35,6)	39 (43,8)		29 (35,4)	40 (48,2)	
ФВ ЛЖ, %	43±14	36±13	<0,001	41±14	38±14	0,104
ФВ, n (%)						
<40%	32 (36,8)	55 (61,8)	0,003	37 (45,1)	48 (57,8)	0,255
40–49%	21 (24,1)	16 (18)		18 (22)	15 (18,1)	
≥50%	34 (39,1)	18 (20,2)		27 (32,9)	20 (24,1)	
NT-proBNP, пг/мл	3268,6 (1300;4950)	4655 (2301;5926)	0,017	3283 (1381;4922)	4632 (2174;6071)	0,032
Эхокардиографические параметры						
Расширение НПВ, n (%)	24 (27,6)	56 (62,9)	<0,001	26 (31,7)	53 (63,9)	<0,001
УЗ-диаметр НПВ, мм	22 (19;24)	24 (22;26)	<0,001	22 (19,5;24)	24 (22,5;26,5)	<0,001
Коллапсирование НПВ, n %	30 (34,5)	68 (76,4)	<0,001	31 (37,8)	63 (75,9)	<0,001
Правый желудочек, мм	30 (28;33)	35 (30;38)	<0,001	30 (29;34)	34 (30;38)	<0,001
Дилатация ПЖ, n %	32 (36,8)	61 (68,5)	<0,001	34 (41,5)	58 (69,9)	<0,001
Левое предсердие, поперечный размер, мм (Me [IQR])	46 (42;50)	49 (44;52)	0,008	46,5 (42;50)	48 (45;53)	0,016
Правое предсердие. Поперечный размер, мм	44 (41;48)	49 (46;53)	<0,001	44 (42;49)	49 (45;54)	<0,001
Продольный размер, мм	56 (48;62)	59 (54;64)	0,007	55 (50;61)	59 (55;64)	0,008
Расширение ПП, n %	60 (69)	78 (87,6)	<0,001	57 (69,5)	73 (88)	0,005
СДЛА, мм рт. ст., (Me [IQR])	40 (32,5;53)	60 (46;68)	<0,001	44 (34;60)	51,5 (40;66,5)	0,011
Тяжелая ТР, n %	25 (28,7)	59 (66,3)	<0,001	30 (36,6)	51 (61,4)	0,001

ПП – правое предсердие; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТР – трикуспидальная регургитация.

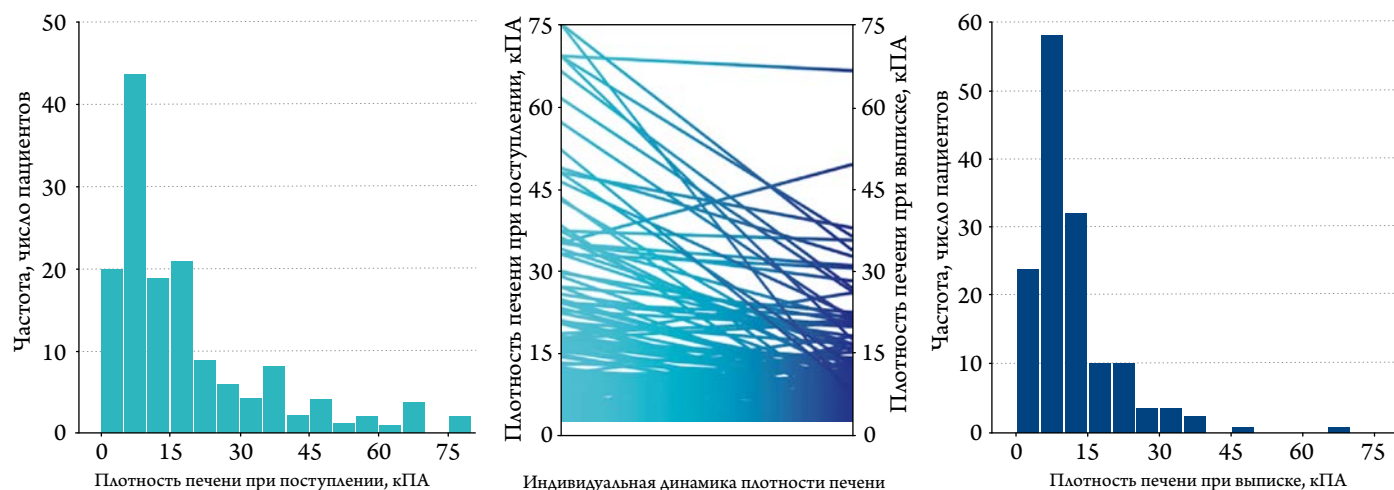
отличий в значении плотности печени между группами в зависимости от злоупотребления алкоголем (плотность печени при поступлении 15,5 [7,4; 32,5] и 10,4 [6; 20,8] кПа, $p=0,080$; при выписке – 10,1 (5,9; 16,6) и 7,8 (5,6;

13,1) кПа, $p=0,118$, для пациентов, злоупотребляющих и не злоупотребляющих соответственно.

У пациентов с исходной плотностью печени $\geq 11,1$ кПа отмечалась тенденция к более высокому ФК СН, досто-

Рисунок 1. Гистограммы распределения значений плотности печени

при поступлении и выписке и ее индивидуальная динамика за время госпитализации (n=147)



Достоверное снижение плотности печени от поступления к моменту выписки ($p<0,001$ по критерию Вилкоксона).



Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по применению препарата Ранекса®. МНН: ранолазин. Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство. Показания к применению: Стабильная стенокардия. Способ применения и дозы: Препарат принимают вне зависимости от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, не измельчая, не разламывая и не разжевывая. Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата Ранекса® (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено. Для пациентов с ХСН III-IV функциональные классы по классификации NYHA, с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин), печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью), с массой тела пациентов менее 60 кг и пациентов старше 65 лет, а также для пациентов, принимающих ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-gp (P-гликопротеин), рекомендуется титрация дозы препарата. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ (см. раздел Состав); дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для дозировки 1000 мг); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодол); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса II (например, дофетилид), кроме амидарона; с сotalолом; дети до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены); беременность; период грудного вскармливания. С осторожностью: печеночная недостаточность легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью); почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин); возраст старше 65 лет; масса тела пациента менее 60 кг; хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональные классы по классификации NYHA; синдром врожденного удлиненного интервала QT в анамнезе, в семейном анамнезе; диагностированное приобретенное удлинение интервала QT; недостаточность изофермента CYP2D6; одновременное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем, флуконазол, эритромицин); одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)); одновременное применение с ингибиторами P-gp (P-гликопротеин) (верапамил, циклоспорин). У пациентов с сочетанием нескольких из вышеперечисленных состояний возможно усиление действия ранолазина, в т.ч. увеличивается риск возникновения побочных эффектов. В этом случае необходим регулярный мониторинг состояния с целью раннего выявления побочных эффектов, при необходимости может потребоваться снижение дозы или отмена препарата. Побочные эффекты: Побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, принимающих препарат Ранекса®, в большинстве случаев характеризуется легкой или средней степенью выраженности и развиваются обычно в течение первых 2-х недель. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами при применении препарата Ранекса® являются головокружение, головная боль, запор, тошнота, рвота, астения. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: индукторы и сильные ингибиторы фермента CYP3A: не использовать Ранексу® (см. противопоказания); умеренные ингибиторы CYP3A: рекомендуется титрация дозы ранолазина. Может потребоваться снижение дозы ранолазина; CYP3A субстраты: ранолазин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4, что может привести к повышению концентрации субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови и потребовать коррекции дозы чувствительных субстратов изофермента CYP3A4 (например, симvastатин, ловастатин) и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, такролимус, сиролимус, зверолимус); Ингибиторы/субстраты P-гликопротеина: ранолазин является субстратом P-gp. Ингибиторы P-gp (например, циклоспорин, верапамил) повышают концентрацию ранолазина в плазме крови. Для пациентов, получающих лечение ингибиторами P-gp, рекомендуется титрация дозы ранолазина. Может потребоваться снижение дозы ранолазина. С другой стороны, ранолазин является умеренным ингибитором P-gp и может увеличивать концентрацию субстратов P-gp в плазме крови. Тканевое распределение лекарственных веществ, которые транспортируются с помощью P-gp, может быть увеличено. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению ЛП 001978-23.01.2013 (с внесенными правками от 29.05.2014).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ранекса от 23.01.2013 (с внесенными изменениями от 29.05.2014)

верно меньшей ФВ ЛЖ, более высокими значениями NT-proBNP, большей частотой тяжелой трикуспидальной регургитации, признаками дисфункции правых отделов сердца, большей выраженностью отеков и частотой клинических симптомов застоя по большому кругу кровообращения (табл. 3, 4). У пациентов с плотностью печени, превышающей медиану при выписке, также отмечались аналогичные ассоциации с ЭхоКГ и клиническими (при поступлении и при выписке) признаками правожелудочковой СН (табл. 3, 4). В группе пациентов с низкой ФВ ЛЖ плотность печени при поступлении была выше по сравнению с группами промежуточной и сохраненной ФВ [14,7 (8,7; 29,3) и 7,8 (5,3; 19) и 8,3 (5,4; 17,3), $p=0,012$ и $0,002$ соответственно]. Группы не различались по плотности печени при выписке.

Установлено, что плотность печени коррелировала с количеством симптомов застоя ($r=0,449$, $p<0,001$ при поступлении; $r=0,415$, $p<0,001$ при выписке) и нарас-

тала по мере их увеличения как при поступлении, так и при выписке (рис. 2).

Прогностическое значение плотности печени, оцененной методом непрямой эластометрии

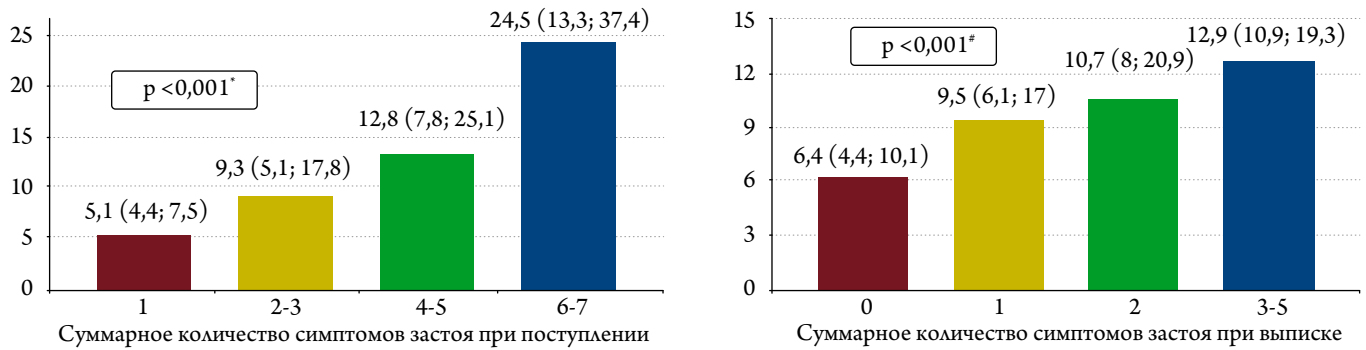
Пять (2,6%) включенных в исследование пациентов умерли в стационаре и не имели данных клинического обследования и значений плотности печени при выписке. 10 (5,2%) пациентов были потеряны для наблюдения. Среди 179 (92,3%) пациентов с известными данными об исходах после выписки за время наблюдения (медиана 183 дня) – 31 (17,3%) пациент умер, одному (0,6%) пациенту выполнена трансплантация сердца, трем (1,7%) – проведены реконструктивные операции на клапанах сердца, 54 (30,2%) повторно госпитализированы с ухудшением СН.

Методом анализа кривых выживаемости Каплана-Мейера не получено достоверных отличий в вероятности наступления смерти у пациентов с повышением плотно-

Таблица 4. Симптомы застоя при поступлении и выписке в зависимости от значения плотности печени

Показатель	Плотность печени при поступлении (n=176)			Плотность печени при выписке (n=165)		
	<11,1 кПа	≥11,1 кПа	p	<8,2 кПа	≥8,2 кПа	p
Симптомы застоя при поступлении						
Ортопноэ, n (%)	42 (48,3)	43 (48,3)	0,996	36 (43,9)	43 (51,8)	0,310
Одышка в покое, n (%)	19 (21,8)	13 (14,6)	0,214	13 (15,9)	17 (20,5)	0,441
Хрипы, n (%)	66 (75,9)	78 (87,6)	0,043	64 (78,1)	72 (86,7)	0,142
Отеки нижних конечностей, n (%)	71 (81,6)	87 (97,8)	<0,001	70 (85,4)	79 (95,2)	0,033
Отеки нижних конечностей, n (%).						
Отсутствует	16 (18,4)	2 (2,2)	<0,001	12 (14,6)	4 (4,8)	0,008
Пастозность	28 (32,2)	15 (16,9)		27 (32,9)	17 (20,5)	
Легкой степени	24 (27,6)	20 (22,5)		21 (25,6)	19 (22,9)	
Умеренной степени	18 (20,7)	34 (38,2)		18 (22)	31 (37,3)	
Выраженной степени	1 (1,1)	18 (20,2)		4 (4,9)	12 (14,5)	
Гепатомегалия, n (%)	39 (44,8)	64 (71,9)	<0,001	38 (46,3)	57 (68,7)	0,004
Асцит, n (%)	4 (4,6)	29 (32,6)	<0,001	5 (6,1)	27 (32,5)	<0,001
Набухание шейных вен, n (%)	16 (18,4)	30 (33,7)	0,021	14 (17,1)	28 (33,7)	0,014
Набухание шейных вен, см	6,2±1,6	6,9±1,6	0,017	6,1±1,3	6,8±1,5	0,004
Гидроторакс, n (%)	36 (41,4)	43 (48,3)	0,355	36 (43,9)	38 (45,8)	0,808
Симптомы застоя при выписке						
Ортопноэ, n (%)	3 (3,5)	0	0,079	0	3 (3,6)	0,082
Одышка при нагрузке, n (%)	43 (50,6)	42 (48,8)	0,819	38 (46,3)	39 (47)	0,934
Хрипы, n (%)	7 (8,2)	10 (11,6)	0,459	6 (7,3)	11 (13,3)	0,210
Отеки нижних конечностей, n (%)	16 (18,8)	38 (44,2)	<0,001	17 (20,7)	35 (42,2)	0,003
Отеки нижних конечностей, n (%)						
Отсутствует	69 (81,2)	49 (57)	0,006	65 (79,3)	49 (59)	0,028
Пастозность	10 (11,8)	25 (29,1)		13 (15,9)	22 (26,5)	
Легкой степени	6 (7,1)	11 (12,8)		4 (4,9)	10 (12)	
Умеренной степени	0	1 (1,2)		0	2 (2,4)	
Выраженной степени	0	0		0	0	
Гепатомегалия, n (%)	15 (17,6)	25 (29,1)	0,078	15 (18,3)	23 (27,7)	0,151
Асцит, n (%)	0	1 (1,2)	0,319	0	1 (1,2)	0,319
Набухание шейных вен, n (%)	3 (3,5)	13 (15,1)	0,009	1 (1,2)	13 (15,7)	<0,001
Набухание шейных вен, см	5,5±1,1	6±1,4	0,140	5,5±0,8	6±1,2	0,040
Гидроторакс, n (%)	9 (10,6)	17 (19,8)	0,095	7 (8,5)	16 (19,3)	0,046

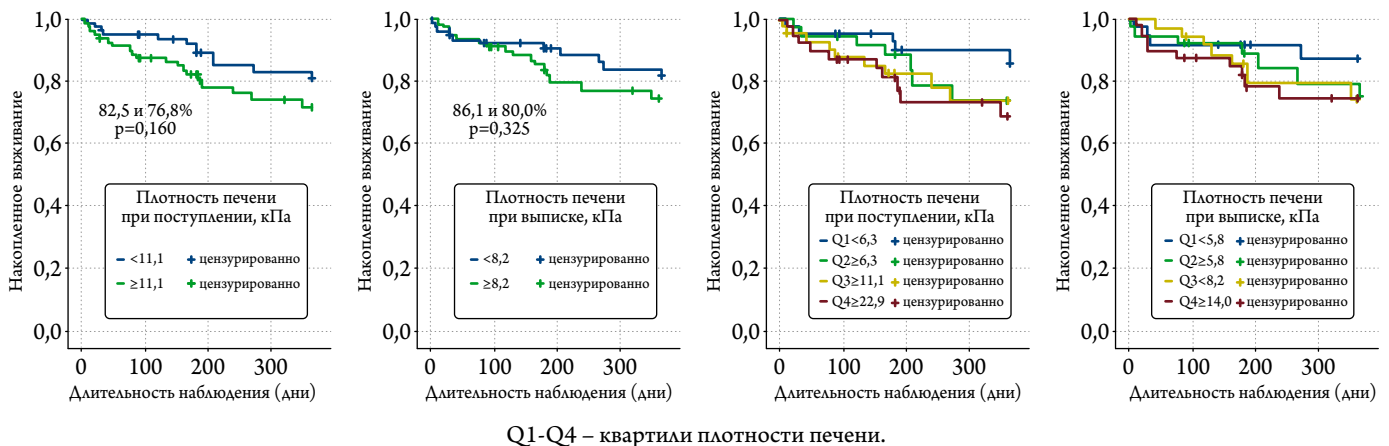
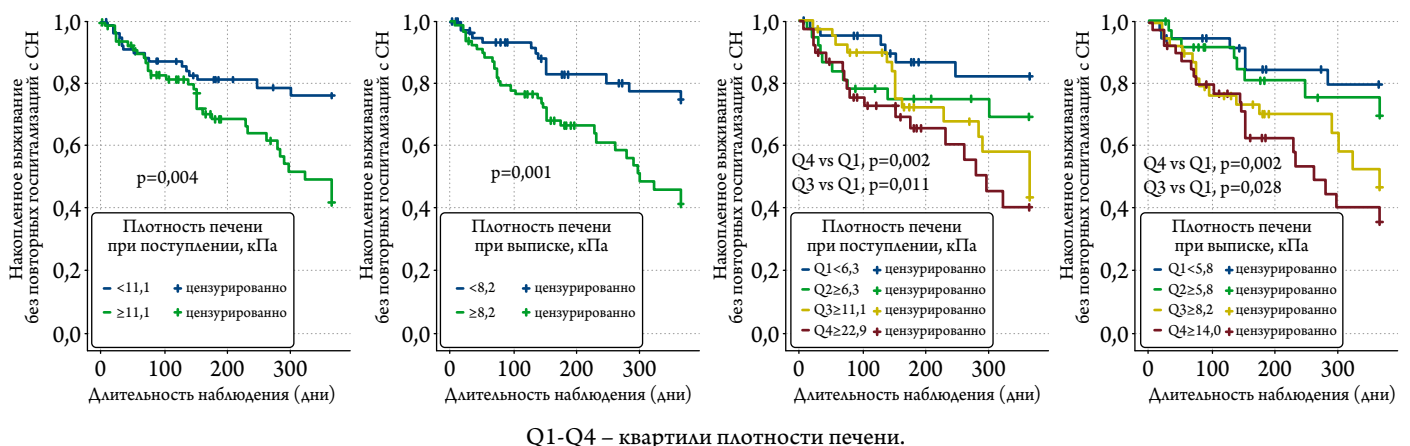
НПВ – нижняя полая вена

Рисунок 2. Плотность печени в зависимости от количества симптомов и признаков при поступлении и выписке

Значения плотности печени представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль [Me (IQR)]

* – достоверность различий между 4 группами; достоверность различий для групп с 0-1 симптомами по сравнению с группами 4-5 и 6-7 симптомов $p < 0,001$; при сравнении группы с 2-3 симптомами и группы с 4-5 и 6-7 симптомами застоя при поступлении $p = 0,006$ и $< 0,001$, соответственно; при сравнении группы с 1 симптомом и группы с 2-3 симптомами застоя при поступлении $p = 0,026$; при сравнении группы с 4-5 симптомами и группы с 6-7 симптомами застоя при поступлении $p = 0,021$.

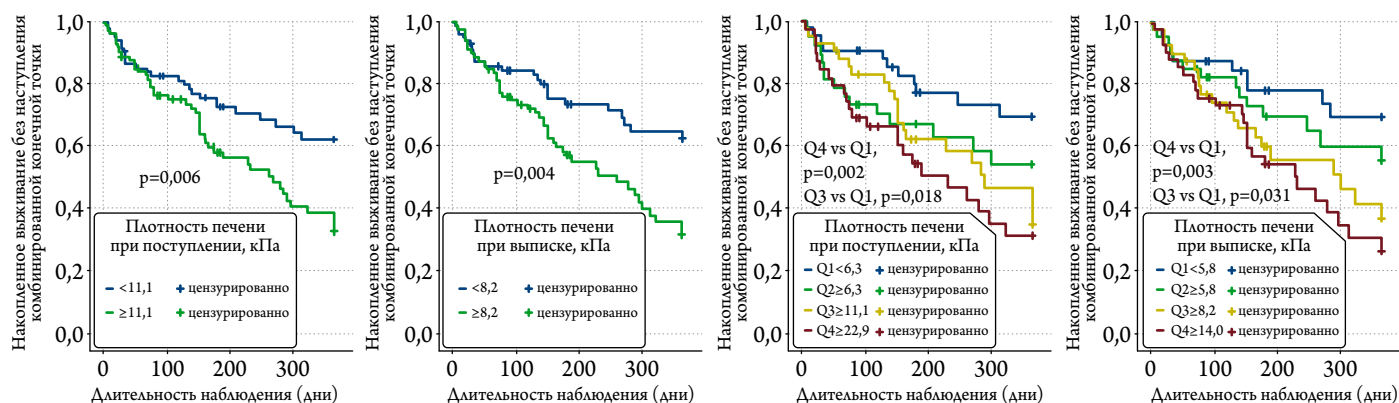
– достоверность различий между 4 группами; достоверность различий при сравнении группы без симптомов с наличием 1, 2 и 3-5 симптомов – $p < 0,001$.

Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (без смерти от всех причин или трансплантации сердца) в зависимости от значений плотности печени при поступлении и выписке**Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания без повторных госпитализаций с ухудшением сердечной недостаточности в зависимости от значений плотности печени при поступлении и выписке**

сти печени выше медианы (рис. 3). Получены достоверные отличия между группами в отношении вероятности повторных госпитализаций с СН (рис. 4), при этом худшим отдаленным прогнозом характеризовались группы

третьего и четвертого квантиля по сравнению с первым квантилем плотности печени (как при поступлении, так и при выписке). Аналогичные данные получены в отношении комбинированной переменной интереса (рис. 5).

Рисунок 5. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания без комбинированной переменной интереса в зависимости от значений плотности печени при поступлении и выписке



Q1-Q4 – квантили плотности печени.

Проанализирована прогностическая значимость плотности печени в отношении риска неблагоприятных событий в однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса (табл. 5). Увеличение плотности печени при выписке на 1 кПа ассоциировалось с риском наступления смерти от всех причин, повторных госпитализаций с СН и комбинированной переменной интереса (табл. 5). Для повышения плотности печени на 1 кПа при поступлении получены ассоциации с риском повторных госпитализа-

ций с СН (табл. 5). Прогностическая ценность показателя в обеих точках сохранялась в многофакторной модели с включением пола, возраста, ИМТ, САД при поступлении, ФВ, конечно-диастолического размера ПЖ, диаметра НПВ, уровня креатинина сыворотки, гемоглобина, ОБиЛ и трансаминаз при поступлении (табл. 5). Повышение плотности печени выше медианы, а также значения плотности, соответствующие 4-му и 3-му квантилям по сравнению с 1-м, ассоциировались с большим риском повтор-

Таблица 5. Прогностическое значение плотности печени при поступлении и при выписке в отношении отдаленных исходов

Параметр	Смерть от всех причин или трансплантация сердца		Госпитализация с ухудшением СН		Комбинированная переменная интереса	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Повышение плотности печени на 1 кПа при поступлении						
1-факторный анализ	1,007 (0,988–1,026)	0,495	1,019 (1,006–1,033)	0,005	1,014 (1,002–1,026)	0,018
Многофакторный анализ	1,027 (0,992–1,062)	0,131	1,024 (1,002–1,046)	0,030	1,018 (0,999–1,038)	0,064
Повышение плотности печени на 1 кПа при выписке						
1-факторный анализ	1,047 (1,016–1,080)	0,003	1,062 (1,037–1,089)	<0,001	1,049 (1,027–1,072)	<0,001
Многофакторный анализ	1,098 (1,025–1,176)	0,008	1,075 (1,035–1,117)	<0,001	1,066 (1,031–1,102)	<0,001
Плотность печени при поступлении ≥ медианы (11,1 кПа)						
1-факторный анализ	1,670 (0,810–3,440)	0,164	2,347 (1,290–4,270)	0,005	1,937 (1,194–3,142)	0,007
Многофакторный анализ			2,451 (0,772–7,781)	0,128	2,419 (0,924–6,333)	0,072
Плотность печени при поступлении, однофакторный анализ по квантилям						
Q1 (референсный)		0,445		0,022		0,025
Q2	1,695 (0,538–5,343)		2,194 (0,797–6,040)		1,805 (0,829–3,932)	
Q3	2,007 (0,672–5,990)		3,118 (1,219–7,975)		2,308 (1,118–4,763)	
Q4	2,397 (0,819–7,015)		4,113 (1,619–10,453)		2,983 (1,452–6,128)	
Плотность печени при выписке ≥ медианы (8,2 кПа)						
1-факторный анализ	1,468 (0,680–3,165)	0,328	2,734 (1,468–5,091)	0,002	2,060 (1,253–3,386)	0,004
Многофакторный анализ			2,256 (0,823–6,185)	0,114	1,852 (0,775–4,424)	0,165
Плотность печени при выписке, однофакторный анализ по квантилям						
Q1 (референсный)		0,630		0,011		0,025
Q2	1,812 (0,670–7,066)		1,458 (0,506–4,204)		1,532 (0,680–3,451)	
Q3	1,914 (0,559–6,554)		2,843 (1,101–7,341)		2,302 (1,076–4,925)	
Q4	2,176 (0,670–7,066)		3,830 (1,535–9,559)		2,868 (1,375–5,984)	

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, Q1-Q4 – квантили плотности печени.

ных госпитализаций и комбинированной переменной интереса, однако их прогностическая значимость в многофакторной модели не подтвердилась (табл. 5).

Обсуждение

Представленное исследование – первое в отечественной литературе и второе в мире проспективное исследование прогностической значимости плотности печени по данным НЭ у пациентов с ДСН. Нами установлены тесные ассоциации плотности печени с количеством, частотой и выраженностью клинических симптомов застоя, маркерами тяжести СН (ФВ, NT-proBNP), ЭхоКГ признаками дисфункции правых отделов сердца, неблагоприятным отдаленным прогнозом.

Впервые влияние изменения печеночной гемодинамики на результаты НЭ было изучено в экспериментальной работе, когда полная окклюзия НПВ у свиней ассоциировалась с повышением плотности печени с 3,9 до 27,8 кПа ($p < 0,05$), а дальнейшее восстановление кровотока сопровождалось быстрым обратным снижением плотности до 5,1 кПа [10]. На модели полной сосудистой изоляции печени продемонстрировано, что пошаговое увеличение давления в НПВ до 50 см вод. ст. путем введения изотонического раствора хлорида натрия в расположенную в НПВ канюлю сопровождалось линейным увеличением плотности печени ($r=1$, $p < 0,01$). В последующем пилотном исследовании у 10 пациентов с ДСН авторами обнаружены взаимосвязи значения плотности печени с наличием дилатации НПВ ($r=0,7$, $p=0,03$) [10]. В нескольких исследованиях при инвазивной оценке внутрисердечной гемодинамики показана корреляция плотности печени с давлением в правых отделах [11–13, 21]. При сравнении диагностической ценности НЭ у 31 пациента, госпитализированного с ДСН, установлено, что плотность печени являлась более чувствительным и специфичным маркером увеличения давления в правом предсердии по сравнению с его оценкой при ЭхоКГ (площадь под кривой (AUC) составила 0,958 и 0,800 соответственно, $p=0,047$) [13].

В недавно опубликованной работе Taniguchi с соавт. [15] у 171 пациента, госпитализированного с СН, плотность печени $>6,9$ кПа при выписке ассоциировалась с большей частотой III–IV ФК СН (NYHA), набухания шейных вен, трикуспидальной недостаточности, большим диаметром НПВ, низкими уровнями гемоглобина и гематокрита, более высокими – билирубина. В популяции пациентов с ДСН нами продемонстрированы ассоциации повышения плотности печени выше медианы (как при поступлении, так и при выписке) с большим количеством, частотой и выраженностью клинических симптомов застоя по большому кругу кровообращения, дилатацией обоих предсердий

и ПЖ, расширением НПВ, трикуспидальной недостаточностью и легочной гипертензией, большим уровнем NT-proBNP и прямого и общего билирубина – неспецифичными маркерами застойной гепатопатии. Ведущая роль застоя в увеличении плотности печени подчеркивается исходным исключением из исследования пациентов с первичными заболеваниями печени и отсутствием достоверных ассоциаций со злоупотреблением алкоголем, а также ожирением и СД, как ФР неалкогольной жировой болезни печени. Кроме того, нами установлено, что снижение плотности печени на фоне проводимой терапии коррелирует с динамикой клинических симптомов и веса за время госпитализации. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют, что повышение плотности печени при НЭ является суррогатным маркером системного застоя и гемодинамической перегрузки правых отделов сердца.

Важными с клинической точки зрения являются полученные данные о влиянии высокой плотности печени на выживаемость и риск повторных госпитализаций. Неблагоприятное прогностическое значение повышения плотности печени при выписке впервые продемонстрировано в исследовании у 171 пациента, госпитализированного с СН [15]. Установлено, что пациенты с плотностью печени $>6,9$ кПа характеризуются большей частотой смерти и повторных госпитализаций с СН (ОР=3,57; 95% ДИ: 1,93–6,83; $p < 0,001$) [15]. В представленной работе изучено влияние на прогноз плотности печени, измеренной при поступлении и при выписке. Установлена большая вероятность повторных госпитализаций и наступления комбинированной переменной интереса в отношении плотности печени $\geq 11,1$ кПа при поступлении и $\geq 8,2$ кПа при выписке. Методом многофакторного регрессионного анализа Кокса показано, что повышение плотности печени на 1 кПа при поступлении ассоциировано с риском повторных госпитализаций с ДСН, а для повышения плотности печени на 1 кПа при выписке – с риском смерти от всех причин, повторных госпитализаций с ДСН и наступления комбинированной переменной интереса.

Возможным объяснением неблагоприятного влияния повышения плотности печени на риск повторных госпитализаций с СН может быть концепция нарушенного внутрисосудистого распределения жидкости, подразумевающая важную роль емкостных сосудов печени в регуляции водного баланса при СН [22]. В условиях ХСН вследствие длительного венозного застоя и стойкой адренергической стимуляции развивается дезадаптация реакции емкостных сосудов, спазм и последующее перераспределение депонирующейся в них жидкости в системный кровоток, что резко увеличива-

ет эффективный объем циркулирующей крови и преднагрузку на сердце, тем самым приводя к появлению симптомов декомпенсации [22]. Соответственно, пациенты с высокими значениями плотности печени и, следовательно, с более выраженным застоем органа, характеризуются потенциально большим риском быстрого ухудшения СН. С другой стороны, несмотря на отчетливую взаимосвязь с параметрами системного застоя и функцией ПЖ, остается неясным, является ли повышение плотности печени при СН лишь количественной мерой пассивного застоя ее паренхимы или же отражает комбинацию застоя с истинным кардиальным фиброзом печени. Известно, что длительный венозный стаз при СН сопровождается тромбозами синусоидов печени, центральных вен и портальных трактов, выработкой коллагена и формированием фиброзных перегородок и ложных долек [23]. Так, у пациентов с терминальной СН, перенесших трансплантацию сердца, гистологические признаки центрилобулярного фиброза печени выявлялись в 69%, а признаки цирроза – в 11% случаев [24]. В крупном российском регистре ОРАКУЛ-РФ, включившем 2404 пациента с ДСН, цирроз печени (наряду с пневмонией) оказывал наиболее выраженное влияние на риск смерти [25]. В представленной работе относительно высокие значения плотности печени у пациентов без клинических симптомов застоя при выписке могут также указывать на наличие необратимого фиброза печени, помимо очевидно сохраняющегося субклинического застоя печени. На возможные ассоциации с фиброзом также указывают корреляции с более низким уровнем ХС – одним из параметров синтетической функции печени.

Отсутствие данных об уровне всех печеночных маркеров во всей анализируемой популяции является одним из ограничений данного исследования. Однако интерпретация печеночных показателей на сегодняшний день также остается неоднозначной: повышение уровня трансаминаз, скорее, отражает повреждение печени, чем нарушение ее функции, гипербилирубинемия может быть следствием сразу нескольких пато-

логических процессов, в то время как уровни альбумина и МНО могут меняться вследствие гемодиализа и применения антикоагулянтов. Наиболее вероятно, повышение плотности печени и ее влияние на прогноз при ДСН должно рассматриваться сквозь призму двух взаимосвязанных и неразрывных при застойной гепатопатии механизмов – застоя паренхимы и индуцированного им процесса фиброобразования.

Отсутствие достоверных ассоциаций с риском неблагоприятных событий для повышения плотности печени выше медианы, а также в поквартильном анализе, с одной стороны, может быть обусловлено применением комплексной модели многофакторного анализа с включением множества известных предикторов негативных событий при СН, с другой стороны – может быть связано с имеющимися ограничениями при использовании медианных уровней и отсутствием рекомендованных уровней для клинической интерпретации плотности печени при СН. Это подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований с целью установления пороговых значений плотности печени, которые бы позволили стратифицировать пациентов по риску неблагоприятных событий.

Закключение

Результаты выполненного проспективного наблюдательного исследования у пациентов, госпитализированных с ДСН, свидетельствуют о сильной взаимосвязи плотности печени по данным НЭ с клиническими симптомами застоя и дисфункцией ПЖ и позволяют предположить, что метод НЭ может быть использован в качестве ориентира для оценки выраженности печеночного застоя у пациентов с ДСН. Клиническую ценность метода подчеркивает продемонстрированное неблагоприятное прогностическое значение повышения плотности печени при поступлении и выписке в отношении риска отдаленных исходов.

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (8):891–975. DOI:10.1002/ehf.592
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграбекова Ю.А., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58 (S6):8–164. [Mareev V.Yu., Fomin O.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. 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. *Kardiologiya*. 2018;58 (S6):8–164.] DOI:10.18087/cardio.2475
3. Scholfield M, Schabath MB, Guglin M. Longitudinal Trends, Hemodynamic Profiles, and Prognostic Value of Abnormal Liver Function Tests in Patients With Acute Decompensated Heart Failure: An Analysis of the ESCAPE Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20 (7):476–84. DOI:10.1016/j.cardfail.2014.05.001
4. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, Khan S, Kwasny MJ, Fought AJ et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced

Бисопролол / Периндоприл

Новый препарат

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ

ЗАЩИТА СЕРДЦА
МОЖЕТ БЫТЬ
ПРОСТОЙ И ДОСТУПНОЙ*

ПРЕСТИЛОЛ®
5мг/5мг

ПРЕСТИЛОЛ®
5мг/10мг

ПРЕСТИЛОЛ®
10мг/10мг

Артериальна гіпертензія

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Стабильная хроническая сердечная недостаточность

1 таблетка в день

*Одна таблетка вместо двух

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИДОН®

[illegible]

Материал предназначен для специалистов



- ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14 (3):302–11. DOI:10.1093/eurjhf/hfs007
5. Samsky MD, Dunning A, DeVore AD, Schulte PJ, Starling RC, Wilson Tang WH et al. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF: LFTs in AHF. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (4):424–32. DOI:10.1002/ejhf.440
6. Biegus J, Hillege HL, Postmus D, Valente MAE, Bloomfield DM, Cleland JGF et al. Abnormal liver function tests in acute heart failure: relationship with clinical characteristics and outcome in the PROTECT study: Abnormal liver function tests in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (7):830–9. DOI:10.1002/ejhf.532
7. Poelzl G, Auer J. Cardiohepatic Syndrome. *Current Heart Failure Reports*. 2015;12 (1):68–78. DOI:10.1007/s11897-014-0238-0
8. Кобалава Ж.Д., Виллеальде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при СН: распространенность, патогенез, прогностическое значение. *Кардиология*. 2016;56 (12):63–71. [Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Soloveva A.E. Cardio-hepatic Syndrome in Heart Failure: Prevalence, Pathogenesis and Prognostic Significance. *Kardiologiya*. 2016;56 (12):63–71.] DOI:10.18565/cardio.2016.12.63–71
9. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63 (1):237–64. DOI:10.1016/j.jhep.2015.04.006
10. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *Journal of Hepatology*. 2010;52 (2):206–10. DOI:10.1016/j.jhep.2009.11.018
11. Nishi H, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Kawamura M et al. Novel Method of Evaluating Liver Stiffness Using Transient Elastography to Evaluate Perioperative Status in Severe Heart Failure. *Circulation Journal*. 2015;79 (2):391–7. DOI:10.1253/circj. CJ-14–0929
12. Kashiwayama N, Toda K, Nakamura T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y et al. Evaluation of right ventricular function using liver stiffness in patients with left ventricular assist device†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;51 (4):715–21. DOI:10.1093/ejcts/ezw419
13. Taniguchi T, Sakata Y, Ohtani T, Mizote I, Takeda Y, Asano Y et al. Usefulness of Transient Elastography for Noninvasive and Reliable Estimation of Right-Sided Filling Pressure in Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113 (3):552–8. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.10.018
14. Jalal Z, Iriart X, De Lédinghen V, Barnette T, Hiriart J-B, Vergniol J et al. Liver stiffness measurements for evaluation of central venous pressure in congenital heart diseases. *Heart*. 2015;101 (18):1499–504. DOI:10.1136/heartjnl-2014–307385
15. Taniguchi T, Ohtani T, Kioka H, Tsukamoto Y, Onishi T, Nakamoto K et al. Liver Stiffness Reflecting Right-Sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Imaging* [Интернет]. 2018 [цитируется по 6 сентября 2018 г.]; DOI:10.1016/j.jcmg.2017.10.022
16. Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Фиброз печени: методы диагностики и возможности оценки при СН. *Клиническая Фармакология И Терапия*. 2017;26 (3):7–12. [Balashova A.A., Arisheva O.S., Garmash I.V., Terebilina N.N., Baronetz V.Yu., Kobalava Zh.D., Moiseev V.S. Diagnosis of liver fibrosis in patients with heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;26 (3):7–12.]
17. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53 (7):582–8. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.080
18. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA*. 1984;252 (14):1905–7. PMID:6471323
19. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени – к контролю над лечением. *Доказательная Гастроэнтерология*. 2013;2 (2):31–7. [Morozov S.V., Kucheryavy Yu.A., Stukova N.Yu., Krasnaykova E.A. Indirect ultrasound elastography of the liver: from diagnostics of liver fibrosis to control over its treatment. *Dokazatelnaya gastroenterologiya*. 2013;2 (2):31–37.]
20. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Right ventricular function in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20 (1):16–37. DOI:10.1002/ejhf.1029
21. Potthoff A, Schettler A, Attia D, Schlue J, Schmitt JD, Fegbeutel C et al. Liver stiffness measurements and short-term survival after left ventricular assist device implantation: A pilot study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34 (12):1586–94. DOI:10.1016/j.healun.2015.05.022
22. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6 (8):e006817. DOI:10.1161/JAHA.117.006817
23. Giallourakis CC. Liver complications in patients with congestive heart failure. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013;9 (4):244–6. PMID:24711770
24. Horvath B, Zhu L, Allende D, Xie H, Guirguis J, Cruise M et al. Histology and Glutamine Synthetase Immunoreactivity in Liver Biopsies From Patients With Congestive Heart Failure. *Gastroenterology Research*. 2017;10 (3):182–9. DOI:10.14740/gr875e
25. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации СН и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55 (5):12–21. [Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12–21.] DOI:10.18565/cardio.2015.5.12–21

Материал поступил в редакцию 20/04/2018