

Столбова С. К., Драгомирецкая Н. А., Беляев Ю. Г., Подзолков В. И.
 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АССОЦИАЦИИ ИНДЕКСОВ ПЕЧЕНОЧНОГО ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ II–IV ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ

<i>Цель</i>	Изучение клинико-лабораторных ассоциаций индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV функциональных классов (ФК) NYHA.
<i>Материалы и методы</i>	В исследование включены 128 пациентов, госпитализированных в кардиологическое или терапевтическое отделения УКБ №4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) с явлениями ХСН на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ). Все пациенты имели признаки поражения печени (увеличение печени при физикальном осмотре ± диффузные изменения печени по данным УЗИ). Средний возраст 70,59±10,71 лет. Наряду с общеклиническим обследованием проводилась оценка выраженности печеночного фиброза по данным расчетных индексов: FIB-4, APRI, MELD-XI, BARD. Все расчеты проводились на основании данных лабораторных обследований, проведенных в течение первых двух суток госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, в начале активной терапии с использованием внутривенных диуретиков. Статистическая обработка проводилась с помощью языка программирования R (3.6.1).
<i>Результаты</i>	У больных ХСН II–IV ФК NYHA отмечено достоверное нарастание значений индекса FIB-4 по мере увеличения ФК NYHA ($p < 0,05$), также прослеживалась связь высокой плотности печени по данным большинства индексов фиброза с вероятностью снижения ФВ ЛЖ $< 40\%$ (FIB-4: ОР 1,32 при 95% ДИ от 0,53 до 3,28, $p = 0,079$; MELD-XI: ОР 1,62 при 95% ДИ от 1,19 до 2,20; $p = 0,004$; BARD: медиана ФВ ЛЖ 42,5% против 56%; $p = 0,019$) и тенденция к нарушениям ритма сердца (FIB-4: ОР 1,92 при 95% ДИ от 0,75 до 4,90; $p = 0,218$; BARD: ОР 1,09 при 95% ДИ от 0,97 до 1,22; $p = 0,174$; MELD-XI: ОР 1,34 при 95% ДИ от 0,94 до 1,90; $p = 0,101$). Увеличение индексов печеночного фиброза коррелировало с другими полиорганными нарушениями у больных ХСН в виде снижения уровня тромбоцитов (FIB-4: $p < 0,01$; APRI: $p = 0,045$) и тенденции к снижению уровня гемоглобина (FIB-4: 127 г/л против 137 г/л, $p = 0,249$; APRI: 127 г/л против 136 г/л, $p = 0,749$). У больных с высокой плотностью печени чаще встречался кардиоренальный синдром, диагностируемый по снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м ² (FIB-4: $p < 0,03$; MELD-XI: $p = 0,0001$; BARD: $p = 0,005$). При сравнении индексов печеночного фиброза в подгруппах больных с ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) достоверные различия выявлены только для MELD-XI (12,08 против 9,32, $p = 0,001$).
<i>Выводы</i>	Для всех исследуемых индексов выявлена связь с ФВ ЛЖ, снижением уровня гемоглобина и встречаемостью нарушений ритма сердца. Для индексов BARD, FIB-4, MELD-XI прослеживается связь между высокими результатами расчета и наличием других предикторов неблагоприятного прогноза и тяжелого течения заболевания (ФВ ЛЖ, ФК NYHA, наличие сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек с более низкой СКФ). Индексы фиброза печени – новый и перспективный, но малоизученный инструмент для оценки прогноза у пациентов с ХСН, требующий дальнейшего исследования для определения наиболее подходящих для этого формул.
<i>Ключевые слова</i>	Сердечная недостаточность; сердечно-печеночный синдром; индекс фиброза
<i>Для цитирования</i>	Stolbova S. K., Dragomiretskaya N. A., Beliaev I. G., Podzolkov V.I. Clinical and laboratory associations of liver fibrosis indexes in patients with decompensated Chronic Heart Failure II-IV Functional Classes. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(5):90–99. [Russian: Столбова С.К., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Подзолков В.И. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов. <i>Кардиология</i> . 2020;60(5):90–99]
<i>Автор для переписки</i>	Столбова Софья Константиновна. E-mail: stolbova.msk@gmail.com

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения в связи с неуклонным ростом заболеваемости во всех странах мира, неблагоприятным прогнозом для больных, а также необходимостью высоких материальных затрат на лечение [1].

Прогрессирование заболевания ведет к повреждению внутренних органов за счет их гипоперфузии и системного застоя, что позволяет рассматривать ХСН как полиорганную патологию [2]. Одной из важных проблем, которой в настоящее время уделяется большое внимание, является сочетание СН и печеночной дисфункции, что в настоящее время обозначается термином гепатокардиальный или сердечно-печеночный синдром (СПС) [3]. По аналогии с кардиоренальным, СПС можно разделить на 5 типов [3, 4]. При этом у больных с СН без предшествующего заболевания печени СПС может быть представлен развитием и прогрессированием печеночной недостаточности (2-й тип), в виде постепенного замещения гепатоцитов фиброзной тканью на фоне хронического застоя и гипоксии, обусловленной гипоперфузией, с постепенным развитием функциональных нарушений, а у больных с острой СН – острого печеночного повреждения (1-й тип), которое проявляется стремительным повышением уровня печеночных ферментов и печеночной коагулопатией, в более редких случаях развивается острая печеночная недостаточность со снижением уровня сознания (печеночная энцефалопатия) [5].

Однако это деление на типы весьма условно, поскольку у 75% больных ХСН имеется как минимум одно, а у 55% – 5 и более некардиальных коморбидных состояний, в патогенезе которых повреждение печени играет важную роль [6]. Среди них наиболее распространенными являются сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, анемия и хроническая болезнь почек [7]. Повреждению печени при ХСН могут способствовать лекарственные препараты, принимаемые пациентами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (статины, антиаритмические средства и т. д.), а также экзогенные факторы (низкий уровень жизни, употребление алкоголя и его суррогатов, большое количество легкоусваиваемых углеводов и трансжиров в пище) [8]. Таким образом, взаимоотношения сердца и печени у типичного коморбидного больного ХСН представляют собой порочный круг.

Несмотря на различную этиологию, поражение печени происходит всегда в одинаковой последовательности: стеатоз – стеатогепатит – фиброз – цирроз – гепатоцеллюлярная карцинома, что получило название «печеночного континуума» [8]. Каждая ступень континуума отличается от предыдущей степенью выраженности гистологиче-

ских изменений ткани печени и сопровождается постепенным прогрессированием дисфункции органа [9].

«Золотым стандартом» диагностики заболеваний печени, в том числе методом оценки характера и степени изменений ткани печени у больных ХСН, считается биопсия. Однако ее проведение сопряжено с рядом трудностей (высокая вариабельность результатов, обусловленная малым объемом исследуемой ткани, риск осложнений, субъективность оценки морфологических изменений). В настоящее время фиброэластометрия все чаще заменяет выполнение биопсии [10–12].

Диагностическая ценность непрямой фиброэластометрии активно изучается в популяциях пациента с поражением печени различного генеза. Так, в проспективном исследовании Соловьевой А. Е. с соавт. (2018) у пациентов с острой декомпенсацией СН (ОДСН) повышение плотности печени по данным непрямой эластометрии ассоциировалось с частотой повторных госпитализаций и смертностью от любых причин, а также ухудшением отдаленного прогноза [13]. Пациенты с более высокой плотностью печени характеризовались более длительным анамнезом и степенью тяжести ХСН, большей частотой коморбидности [14, 15]. Однако применение данной методики у больных ХСН ограничено тем, что повышение плотности печени может быть обусловлено не только фиброзом, но и полнокровием паренхимы вследствие венозного застоя в печеночных синусоидах, а также быть проявлением отеочно-асцитического синдрома при ОДСН [16]. Данный метод также низко информативен на начальных стадиях фиброза, при выраженном ожирении, имеющих очаговых поражениях печени, холестатическом и цитолитическом синдромах, выраженных нарушениях осанки и узких межреберных промежутках, а также при системных воспалительных реакциях, свойственных больным ХСН [17].

Все большее число исследователей уделяют особое внимание поиску информативных неинвазивных методов скрининга печеночной дисфункции с разработкой шкал, позволяющих косвенно оценивать степень выраженности гистологических изменений ткани печени.

К настоящему времени помимо инструментальных методов оценки гистологического и функционального состояния печени разработаны индексы фиброза печени (ИФП), рассчитываемые на основании клинических данных и изменениях показателей, прямо или косвенно указывающих на повреждение печеночной ткани с формированием фиброза. В течение последних 10 лет предложено большое количество ИФП, часть из которых нашла клиническое применение преимущественно у пациентов с вирусными заболеваниями печени, а также с неалкогольной жировой болезнью печени. Наиболее известны индексы фиброза APRI, Fibrotest, Hepascore, FibroMeterNAFLD,

FibroMeterV2G, FIB-4, меньшее распространение имеют индексы BARD, Bonacini, Pohl-Score, BAAT score, Wai, GUCI, HALT-C, MELD и его модификации (MELD-XI, MELD-Na), ALBI и др. [18, 19].

Многочисленные клинические исследования показали наличие статистически значимых корреляций указанных ИФП со стадиями фиброза, диагностируемыми на основании морфологических критериев [19]. Однако в последнее время рассматривается новая концепция интерпретации результатов тестов на фиброз, когда они не только служат суррогатными маркерами, отражающими гистологическую стадию фиброза, а становятся инструментом оценки прогноза и выбора тактики дальнейшего лечения. Данные о том, что неинвазивные тесты на фиброз имеют высокую ценность для прогнозирования вероятности летального исхода при различных внепеченочных заболеваниях [17, 19], позволяют рассматривать ИФП в качестве потенциальных предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, хотя их роль в оценке степени тяжести и прогноза у больных с заболеваниями сердца до настоящего времени изучена недостаточно.

Нами был проведен анализ литературы, описывающей изменения ИФП при различных заболеваниях, для поиска наиболее простых и легкодоступных, но чувствительных и специфичных формул, которые могли бы использоваться в качестве скрининговых методов оценки поражения печени специалистами любого профиля. Были выбраны 4 наиболее простых и доступных индекса: APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI, при расчете которых используются только непрямые сывороточные маркеры повреждения печени.

Цель исследования: изучение клинико-лабораторных ассоциаций ИФП у больных ХСН II–IV функционального класса (ФК) NYHA.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 128 больных ХСН на фоне ишемической болезни сердца и/или гипертонической болезни, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, потребовавшей внутривенного введения диуретиков, в кардиологическое или терапевтическое отделения УКБ №4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Среди них 88 женщин, 40 мужчин в возрасте от 40 до 90 лет (средний возраст $71,5 \pm 10,7$ лет). Критериями включения стали наличие у больного ХСН II–IV ФК на протяжении не менее 6 месяцев, возраст старше 18 лет, наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании. У всех больных имелись перкуторные и пальпаторные признаки гепатомегалии, а также увеличение печени и ее диффузные изменения по данным ультразвукового

исследования. Критериями исключения были: первичная патология печени (вирусной, токсической и другой установленной этиологии), в том числе злоупотребление алкоголем, болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова и др.) и желчевыводящих путей; злокачественные новообразования, в том числе лимфо- и миелопролиферативные заболевания; тяжелая или неконтролируемая активная острая или хроническая инфекция; почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа. Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование с проведением общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, коагулограммы, электрокардиографического исследования, ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек, рентгенографии

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы	$71,5 \pm 10,7$
Пол, n (%)	женщины 88 (69) мужчины 40 (31)
ИМТ, кг/м ²	$31,7 [26,8; 36,4]$
СКФ*, мл/мин/1,73 м ²	$55,3 \pm 16,8$
СКФ по СКД-ЕРІ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	Есть: 92 (71,9) Нет: 36 (28,1)
ФВ ЛЖ, %	$54,5 [40,0; 63,8]$ СНсФВ 63 (49,2)** СНпрФВ 32 (25) СНнФВ 33 (25,8)
ФК NYHA, n (%)	
• II	24 (19)
• III	74 (58)
• IV	30 (23)
СД 2 типа, n (%)	44 (34)
Нарушение толерантности к углеводам, n (%)	4 (3)
Анемия***, n (%)	Есть: 37 (28,9) Нет: 91 (71,1)
Нарушения ритма****, n (%)	Есть: 80 (62,5) Нет: 48 (37,5)

* СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитываемая по формуле по СКД-ЕРІ. ** В соответствии с Клиническими рекомендациями ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика, лечение. 2019 г. *** Анемия определялась согласно критериям ВОЗ: для мужчин гемоглобин ниже 130 г/л, для женщин ниже 120 г/л. ****Нарушения ритма – фибрилляция или трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, синдром слабости синусового узла, диагностируемые по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ, СНпрФВ – сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, ФК NYHA – функциональный класс согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа.

Таблица 2. Терапия, получаемая пациентами на догоспитальном этапе

Группа препаратов	Количество больных, получавших препарат, n (%)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	111 (86,7)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	10 (7,8)
Бета-адреноблокаторы	104 (81,3)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	77 (60,2)
Петлевые диуретики	98 (76,5)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	11 (8,6)
Сердечные гликозиды (дигоксин)	30 (23,4)
Статины	44 (34,4)
Амиодарон	16 (12,5)
Нитраты	26 (20,3)
Антиагреганты (аспирин)	49 (38,3)
Непрямые оральные антикоагулянты	38 (29,6)
Блокаторы кальциевых каналов	19 (14,8)

органов грудной клетки, эхокардиографии, суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру для уточнения наличия и характера нарушений ритма.

Наряду с общеклиническим обследованием всем пациентам проводилась оценка выраженности печеночного фиброза по данным расчетных индексов: APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI. Для упрощения понимания и терминологии в связи с неопределенной на сегодняшний день ролью ИФП у пациентов с ХСН мы предлагаем использовать термины: «высокий риск фиброза» и «низкий риск фиброза», а также «серая зона», в тех ситуациях, где это применимо.

Все расчеты проводились на основании результатов лабораторных исследований, проведенных в течение первых двух суток госпитализации, в начале активной диуретической терапии парентеральными препаратами. Учитывая возможность ятрогенных влияний на показатели ИФП, нами была проанализирована терапия, получаемая пациентами на догоспитальном этапе (табл. 2).

Подавляющее большинство больных принимали препараты, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, а также диуретики), для которых не описано негативного влияния на показатели печеночной функции, так же как для β-адреноблокаторов, нитратов и других лекарственных средств, применяемых в терапии ХСН [20]. Из используемых пациентами препаратов лишь для статинов и амиодарона описаны потенциальные гепатотоксические эффекты, поэтому факт применения этих групп препаратов учитывался при анализе полученных данных.

Расчет ИФП проводился по следующим формулам:

$$APRI \text{ (aspartate aminotransferase to platelet ratio index)} = \frac{ACT \text{ (аспартатаминотрансфераза)} \times 100}{((\text{верхний предел ACT}) \times n_{\text{тромбоциты}} (10^9/\text{л}))} [21].$$

Значение индекса >1,0 расценивалось как соответствующее высокому риску выраженного фиброза; значение индекса <0,5 – низкому риску выраженного фиброза.

Значение индекса BARD представляет собой сумму 3-х показателей:

$$\begin{aligned} & \text{Соотношение ACT/} \\ & \text{АЛТ (аланинаминотрансфераза)} 0,8 = 2 \text{ балла;} \\ & \text{ИМТ (индекс массы тела)} \geq 28 \text{ кг/м}^2 = 1 \text{ балл;} \\ & \text{наличие СД 2 типа} = 1 \text{ балл.} \end{aligned}$$

Сумма баллов 0–1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии высокого риска выраженного фиброза печени, в то время как сумма в 2–4 балла соответствует высокому риску выраженного фиброза [22].

$$FIB-4 \text{ (Fibrosis-4)} = \frac{\text{возраст (лет)} \times ACT}{(n_{\text{тромбоциты}} (10^9/\text{л}) \times \sqrt{ALP})}.$$

Значения индекса FIB-4 <1,45 говорят об отсутствии высокого риска фиброза, а значения >3,25 с высокой вероятностью свидетельствуют о выраженном фиброзе [23].

$$MELD-XI \text{ (Model for End-Stage Liver Disease)} = 5,11 (\ln (\text{общий билирубин}), \text{мкмоль/л}) + 11,76 (\ln (\text{креатинин}), \text{мкмоль/л}) + 9,44 [24].$$

Значения индекса >10,4 являются индикатором риска выраженного фиброза печени.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью языка программирования R (3.6.1). Для проверки нормальности непрерывных величин использовался тест Шапиро–Уилкса. Для количественных величин и непрерывных величин с ненормальным распределением определялась медиана и квартили. Категориальные величины описывались в виде: значение, абсолютное число, доля в группе. Достоверность различий проверялась тестом Фишера или Краскелла–Уоллеса; при сравнении более 2-х групп с нормальным распределением использовался дисперсионный анализ ANOVA. Коэффициент корреляции определялся методом Спирмена. Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных ХСН II–IV ФК NYHA отмечено нарастание значений ИФП по мере увеличения ФК (табл. 3).

Таблица 3. Значения индексов фиброза печени при различных ФК NYHA

Индекс фиброза	II ФК NYHA	III ФК NYHA	P _{ФК-ФК}	IV ФК NYHA	P _{ФК-IVФК}
APRI (медиана, [Q1; Q3])	0,32 [0,25;0,46]	0,39 [0,29;0,50]	>0,05	0,32 [0,27;0,45]	>0,05
FIB-4 (медиана, [Q1; Q3])	1,63 [1,03;2,03]	1,90 [1,51;2,67]	0,053	2,14 [1,40;3,28]	<0,05
BARD (n больных; доля в группе)					
0 баллов	0	2; 0,03	>0,05	0	>0,05
1 балл	3; 0,13	4; 0,05		1; 0,03	
2 балла	4; 0,17	22; 0,29		9; 0,3	
3 балла	8; 0,35	30; 0,4		9; 0,3	
4 балла	8; 0,35	17; 0,23		11; 0,37	
MELD-XI (медиана, [Q1; Q3])	8,83 [7,22;11,74]	10,92 [8,55;14,09]	>0,05	11,45 [7,32;13,35]	>0,05

ФК NYHA – функциональный класс согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), APRI – aspartate aminotransferase to platelet ratio index, FIB-4 – Fibrosis-4, BARD – BMI (индекс массы тела) $\geq 28 = 1$ балл, AAR (отношение АСТ/АЛТ) $\geq 0,8 = 2$ балла, DM (сахарный диабет) = 1 балл, MELD-XI – Model For End-Stage Liver Disease.

Также прослеживалась связь высокого риска выраженного фиброза печени по данным ряда ИФП со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40% (отношение рисков (ОР) снижения ФВ ЛЖ <40% в группе высокого и низкого риска FIB-4: ОР 1,32 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,53 до 3,28, $p=0,079$; MELD-XI: ОР 1,62 при 95% ДИ от 1,19 до 2,20; $p=0,004$; $p=0,004$; BARD: медиана ФВ ЛЖ 42,5% против 56% в группах высокого и низкого риска выраженного фиброза соответственно; $p=0,019$) и тенденция к более частому выявлению значимых нарушений ритма сердца (ЗНРС) (ОР наличия ЗНРС в группах высокого и низкого риска выраженного фиброза соответственно: APRI: ОР 2,4 при 95% ДИ от 0,28 до 20,85; $p=0,65$; FIB-4: ОР 1,92 при 95% ДИ от 0,75 до 4,90; $p=0,218$; BARD: ОР 1,09 при 95% ДИ от 0,97 до 1,22; $p=0,174$).

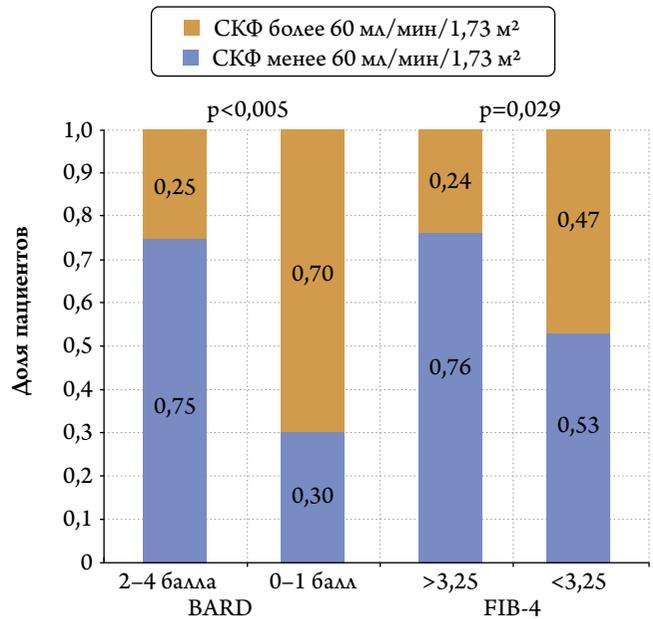
APRI

На основании значений индекса APRI >1 высокая вероятность выраженного фиброза была диагностирована лишь у 5 (3,9%) больных, в то время как в «серую зону» вошли 25 (19,5%) пациентов. У остальных 98 (76,6%) больных значения индекса APRI не превышали 0,5, что позволило отнести их к группе низкого риска фиброза печени.

Характерно, что по мере возрастания индекса APRI прослеживалось снижение ФВ ЛЖ (медианы: 57%; 45%; 42%), хотя различия были недостоверны из-за малого количества больных в подгруппах.

Возрастание индекса APRI коррелировало не только со степенью нарушений внутрисердечной гемодинамики, но и с другими отклонениями, в том числе гемического гомеостаза, в частности со снижением уровня гемоглобина до 127 [126;157] г/л в группе высокого риска по сравнению с 136 [120; 147] г/л в группе низкого риска и «серой зоны» ($p>0,05$). Статистически значимых взаимосвязей индекса APRI с нарушением функции по-

Рисунок 1. Доли пациентов со снижением СКФ (СКД-ЕР1) менее 60 мл/мин/1,73м² у пациентов с высоким и низким риском фиброза печени по данным индексов BARD и FIB-4



чек по степени снижения СКФ при поступлении ($p>0,05$) отмечено не было.

BARD

Вероятность выраженного фиброза, определяемая по повышению индекса BARD ≥ 2 баллов, была диагностирована у 118 (92,2%) пациентов, что значительно больше, чем при оценке индекса APRI. Доля больных с низким риском фиброза печени по BARD составила лишь 7,8%. Большое количество пациентов с высокой вероятностью выраженного фиброза по шкале BARD сопряжено со значительной долей больных, страдающих СД 2 типа и имеющих ИМТ более 28 кг/м², что соответствует 2 баллам по данной шкале и переводит пациентов в группу высокого риска фиброза печени. Вследствие этого вполне ожидаемо оказалось, что пациенты высокого риска наличия выраженного фиброза

Таблица 4. Показатели FIB-4 у пациентов с ХСН II-IV ФК

Значения FIB-4	Количество больных, n (%)	Интерпретация результатов
<1,45	32 (25)	Низкая вероятность выраженного фиброза
1,45-3,25	77 (57,2)	«Серая зона»
>3,25	21 (17,8)	Высокая вероятность выраженного фиброза

Рисунок 2. Показатели фракции выброса левого желудочка у больных ХСН с высоким и низким риском выраженного фиброза печени

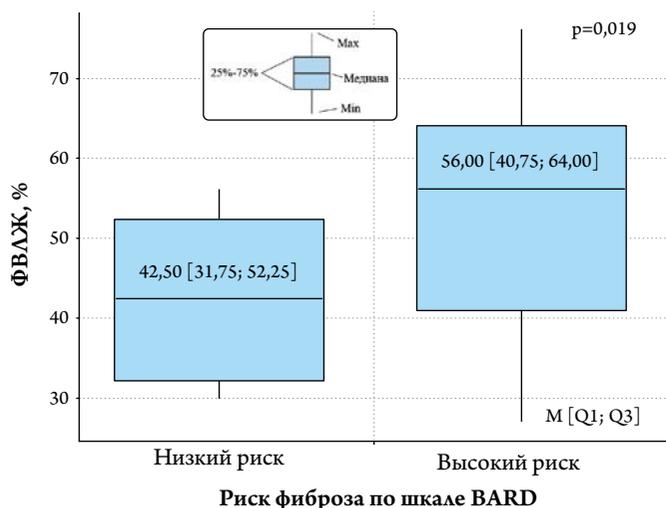
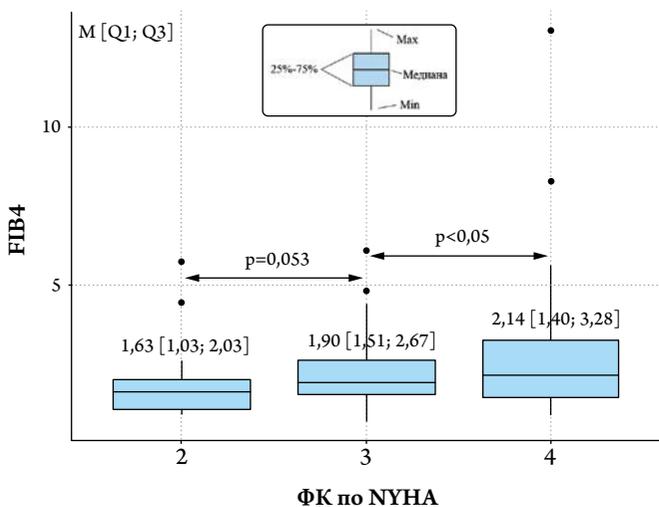


Рисунок 3. Показатели индекса FIB-4 у пациентов ХСН II-IV ФК NYHA



(со значением от 2 до 4 баллов) чаще страдали СД 2 типа ($p=0,018$).

Кроме того, обнаружена связь между высокими баллами по шкале BARD со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ по СКД-EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м² (ОР 1,20 при 95% ДИ от 1,02 до 1,42, $p=0,005$) (рис. 1).

Более выраженное нарушение функции почек у пациентов с высоким риском фиброза печени может быть обусловлено клиническими особенностями данной подгруппы, в частности большей распространенностью среди них пациентов, страдающих СД 2 типа с развитием диабетической нефропатии.

Обращает на себя внимание, что показатели ФВ ЛЖ в группе высокой вероятности фиброза печени по BARD были выше, чем в группе низкого риска фиброза печени ($p=0,019$) (рис. 2), что может быть связано с нарушением релаксационных свойств миокарда с развитием СН с сохраненной ФВ (СНсФВ), типичной для пациентов с СД [23].

FIB-4

Значения FIB-4 >3,25, соответствующие высокой вероятности наличия выраженного фиброза, были выявлены у 21 (17,8%) больного (табл. 4).

Как представлено в таблице 4, индекс FIB-4, как и APRI, имеет так называемую «серую зону» – значения показателя, при которых невозможно достоверно обсуждать вероятность наличия или отсутствия выраженного фиброза печени. В то время как при использовании FIB-4 у пациентов с вирусными заболеваниями печени и ВИЧ-инфекцией, для которых первоначально был разработан данный индекс, в «серую зону» попадает в среднем 1/3 всех обследованных больных [25], в нашем исследовании в «серую зону» вошли более 55% больных, что, вероятно, обусловлено особенностями патогенеза кардиально-печеночного синдрома, в частности, большим вкладом гемодинамических причин.

У больных ХСН с увеличением ФК NYHA отмечено нарастание индекса фиброза FIB-4 ($p < 0,05$) (рис. 3). Кроме того, среди больных с высоким риском фиброза чаще, чем без него, встречались пациенты с III-IV ФК NYHA (ОР 2,78 при 95% ДИ от 0,75 до 10,27; $p=0,192$), у которых также была отмечена тенденция к увеличению риска значимых нарушений ритма сердца (FIB-4: ОР 1,92 при 95% ДИ от 0,75 до 4,90; $p=0,218$). Различий между группами по ФВ ЛЖ не наблюдалось.

Пациенты со значениями FIB-4 >3,25 характеризовались также более выраженными признаками полиорганного нарушения в виде снижения уровня гемоглобина (127 [120;143] г/л и 137 [120;148] г/л, $p=0,249$).

У больных с высоким риском выраженного фиброза печени наряду с сердечно-печеночным синдромом чаще встречалось снижение СКФ по СКД-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м² (ОР 1,25 при 95% ДИ от 0,50 до 3,16; $p=0,029$) (рис. 1).

Следует еще раз отметить, что в нашем исследовании у большинства (75, 58,6%) пациентов показатели FIB-4 находились в так называемой «серой зоне», что говорит

Таблица 5. Оценка влияния получаемой больными ХСН терапии на показатели ИФП

Индекс фиброза печени	В целом в группе, n=128	В подгруппе пациентов, получавших статины, n= 44	p-value	В подгруппе пациентов, получавших амиодарон, n=16	p-value
APRI	0,35 [0,28; 0,47]	0,35 [0,28;0,50]	>0,05	0,33 [0,26; 0,47]	>0,05
FIB-4	1,88 [1,46; 2,75]	1,84 [1,49;2,63]	>0,05	1,38 [1,01; 1,63]	>0,05
MELD-XI	10,69 [7,88; 13,52]	10,71 [8,27; 14,16]	>0,05	12,4 [8,02; 15,35]	>0,05

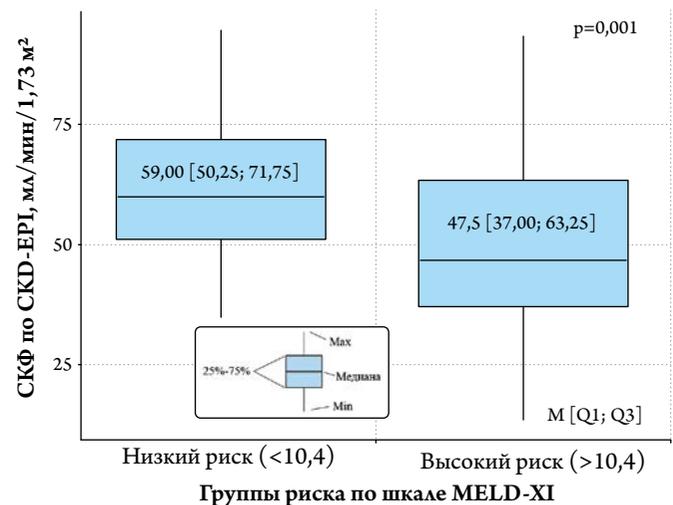
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИФП – индексы фиброза печени, APRI – aspartate aminotransferase to platelet ratio index, FIB-4 – Fibrosis-4, MELD-XI – Model For End-Stage Liver Disease.

о необходимости проведения у них дополнительных исследований и не позволяет считать сам индекс достоверным инструментом оценки риска развития фиброза печени у пациентов с ХСН. Полученные нами результаты отличаются от данных Sato Y. с соавт., показавшими в группе из 1058 больных ХСН наличие статистически значимых корреляций FIB-4 не только с выраженностью клинико-лабораторных изменений (тяжесть ХСН, уровень мозгового натрийуретического пептида и СКФ), но и с другими маркерами фиброза печени (коллаген IV типа, пептид проколлагена III типа, гиалуроновая кислота) [26]. Высокое значение FIB-4 ассоциировалось как с повышенным риском смертности от всех причин, так и с повышенным риском возникновения новых случаев ХСН [27].

MELD-XI

Индекс MELD-XI является весьма простым для расчета, но в то же время потенциально важным, так как в его формуле используются показатели креатинина и общего билирубина сыворотки, что позволяет говорить о нарушении функции как печени, так и почек, что важно с позиций трактовки ХСН как синдрома с полиорганными проявлениями. Индекс MELD-XI является модификацией шкалы MELD, исключающей международное нормализованное отношение, что позволяет использовать его у пациентов, принимающих антикоагулянты (в том числе по поводу неклапанной фибрилляции предсердий), без потери его прогностической ценности. В ранее проведенных исследованиях отмечено наличие отрицательной обратной связи между величиной данного индекса и выживаемостью как среди пациентов с циррозом печени, так и у больных с ОДСН [25–27]. При этом, если для пациентов с циррозом печени вирусной этиологии повышение данного показателя выше 11 считается признаком декомпенсации и предиктором неблагоприятного прогноза, то для пациентов с ХСН значение данного индекса уже >10,4 ассоциируется с повышением N-терминального участка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), систолической артериальной гипотензией, низкой ФВ ЛЖ, а также повышенным риском летального исхода в течение 6 месяцев [26, 27].

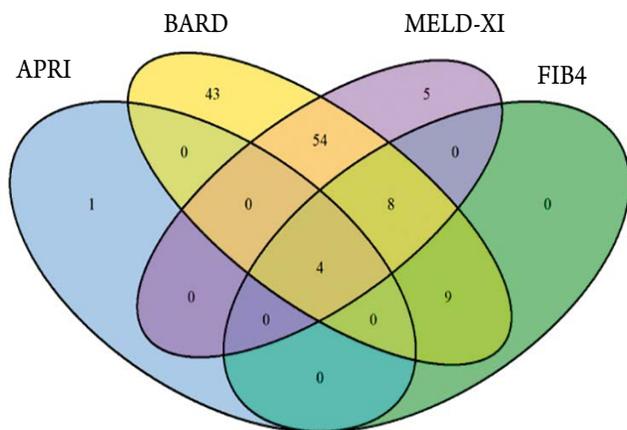
Рисунок 4. Показатели СКФ у пациентов ХСН II-IV ФК групп низкого и высокого риска (<10,4 баллов и >10,4 баллов, соответственно) по шкале MELD-XI



В нашем исследовании значения индекса MELD-XI >10,4, соответствующие высокому риску наличия выраженного фиброза и неблагоприятного прогноза, выявлены у 71 (55,5%), <10,4 – у 57 (44,5%) больных. Была отмечена тенденция к увеличению значения индекса MELD-XI с возрастанием ФК (p=0,195). Также отмечена связь между нарастанием индекса MELD-XI и тяжестью ХСН: при MELD-XI >10,4 выявлено снижение ФВ ЛЖ до 44% [37; 61] против 61% [51; 66] в группе пациентов с низким риском фиброза (p=0,001). Среди пациентов со значениями индекса MELD-XI >10,4 преобладали пациенты с клиническими проявлениями более тяжелой ХСН: чаще встречались больные с III–IV ФК NYHA (p=0,023), с ФВ ЛЖ <40% (p=0,004) и более высокой частотой серьезных нарушений ритма (ОР 1,34 при 95% ДИ от 0,94 до 1,90; p=0,101).

В связи с тем, что в формуле расчета индекса MELD-XI используются показатели общего билирубина и креатинина, закономерным было выявление значимых различий между группами показателей MELD-XI более и менее 10,4 баллов с величиной СКФ (p<0,001) и частотой ее снижения менее 60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001) (рис. 4).

Рисунок 5. Диаграмма Венна, отражающая число пациентов с положительным набором шкал



Наряду со снижением СКФ у больных ХСН со значением MELD-XI >10,4 отмечено повышение уровня азота мочевины до 9,1 [6,95; 11,45] против 6,9 [5,10; 8,62] ммоль/л ($p=0,012$), свидетельствующее в пользу взаимосвязей печеночной и почечной дисфункции [28].

Таким образом, индекс MELD-XI представляет собой интегральный показатель, применение которого необходимо для адекватной оценки общего состояния больного ХСН с полиорганными нарушениями. Именно индекс MELD-XI имеет наибольший опыт практического использования в кардиологической практике, где показал свою состоятельность, подтвержденную результатами нашего исследования. Так по данным нескольких зарубежных исследований, данный индекс у больных с ОДСН статистически значимо коррелировал с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, внутрибольничной летальностью и являлся предиктором смерти от любых причин [29, 30], на основании чего индекс MELD-XI был предложен авторами в качестве шкалы стратификации риска у пациентов с СН [26, 30, 31].

При сравнительном анализе показателей каждого из ИФП в подгруппах пациентов, получающих препараты, обладающие гепатотоксическим действием (статины и амиодарон), и не получающих подобную терапию, статистически значимых различий получено не было (табл. 5). Отмечались лишь тенденции к увеличению индексов FIB-4 у пациентов, получавших статины, и MELD-XI среди пациентов, принимавших амиодарон, не достигшие уровня статистически значимых ($p>0,05$).

Расчет значения всех ИФП у каждого пациента, включенного в исследование, основанный на постулате о необходимости комплексной оценки полиорганной дисфункции ХСН, показал, что всего 4 пациента имели высокую вероятность фиброза печени по результатам всех

4 шкал (рис. 5). Все эти больные страдали СД 2 типа, имели признаки ХСН III–IV ФК NYHA со снижением ФВ ЛЖ <40%, в биохимическом анализе крови у всех отмечались изменения, характерные для сердечно-печеночного синдрома – повышение одного или нескольких параметров: АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина; у троих имелись значимые нарушения ритма сердца.

Заключение

В нашем исследовании выявлены ассоциации традиционных маркеров неблагоприятного прогноза больных ХСН с показателями ИФП APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI. В частности, отмечено нарастание вероятности фиброза печени по данным индексов FIB-4 и MELD-XI при увеличении ФК ХСН. Напротив, большие значения индекса фиброза печени BARD отмечались у пациентов с сохраненной инотропной функцией ЛЖ, что обусловлено большей распространенностью ожирения и СД в этой группе. Для всех исследуемых ИФП выявлена связь с большей частотой выявления при суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру значимых нарушений ритма сердца, а также внесердечными полиорганными нарушениями.

Для всех ИФП отмечена связь с изменением гематологических параметров, а именно, со снижением уровня тромбоцитов и гемоглобина. Механизмы выявленных отклонений, в частности, роль печеночной дисфункции в патогенезе анемии у пациентов с ХСН, требуют дальнейшего изучения.

У больных с высоким риском выраженного фиброза по данным шкал BARD, FIB-4, MELD-XI чаще регистрировались более низкие значения СКФ, что еще раз подчеркивает значимость межорганных взаимодействий, обусловленных как общими нейрогуморальными регуляторными факторами, так и генерализованными нарушениями микроциркуляции у пациентов с ХСН.

Все вышеизложенное позволяет рассматривать ИФП в качестве нового и перспективного, но малоизученного инструмента для объективизации тяжести заболевания и оценки прогноза у пациентов с декомпенсацией ХСН, требующего дальнейшего исследования и определения наиболее подходящих для этого формул.

Ограничения исследования

Большинство включенных пациентов были женского пола. Расчет ИФП проведен в начале активной диуретической терапии парентеральными препаратами без оценки плотности печени в динамике. ИФП в настоящее время официально не валидированы для оценки плотности печени при ХСН. Не исключено, что для более точных

и достоверных результатов необходимо определить другие пороговые значения, отличные от таковых при печеночных заболеваниях. Отсутствовала возможность сравнить показатели ИФП с результатами инструментальных исследований (эластометрии). Малое количество больных в подгруппах оказывает влияние на уровень значимости. Хотя большинство выявленных тенденций в це-

лом согласуются с данными других, более крупных исследований, необходимо проведение более масштабных исследований.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.11.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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 Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Mareev V.Yu., Fomin I.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. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., 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(6S):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Poelzl G, Auer J. Cardiohepatic Syndrome. *Current Heart Failure Reports*. 2015;12(1):68–78. DOI: 10.1007/s11897-014-0238-0
- Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Solovyeva A.E. Cardio-hepatic Syndrome in Heart Failure: Prevalence, Pathogenesis and Prognostic Significance. *Kardiologiia*. 2016;56(12):63–71. [Russian: Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение. Кардиология. 2016;56(12):63-71]
- Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*. 2017;66(5):1047–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003
- Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):2281–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.036
- Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2018;271:132–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001
- Balukova E.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Liver diseases of various genesis (toxic, drug-induced, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified therapy of patients. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2018;2(1–1):35–40. [Russian: Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов. *Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение*. 2018;2(1-1):35-40]
- Vyalov S.S. Liver route. Outpatient appointments. 2017;3(2(8)):17–24. [Russian: Вялов С.С. Печеночный маршрут. Амбулаторный прием. 2017;3(2(8)):17–24]
- Pavlov Ch.S. Elastometry or liver biopsy: how to make a correct choice? *Russian Medical News*. 2008;13(1):31–7. [Russian: Пав-
- лов Ч.С. Эластометрия или биопсия печени: как сделать правильный выбор? *Российские медицинские вести*. 2008;13(1):31-7]
- Morozov S.V., Kucheriavii Yu.A., Stukova N.Yu., Krasniakova E.A. Indirect ultrasound elastography of the liver: from diagnostics of liver fibrosis to control over its treatment. Evidence-based gastroenterology. 2013;2(2):31–7. [Russian: 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]
- Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut*. 2010;59(7):861–6. DOI: 10.1136/gut.2010.214650
- 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;17(S10):20–32. [Russian: Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Баярсайхан М., Гармаш И.В., Фудим М. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямои эластометрии. Кардиология. 2018;58(S10):20-32]. DOI: 10.18087/cardio.2488
- Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(2):170–7. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn031
- Saito Y, Kato M, Nagashima K, Monno K, Aizawa Y, Okumura Y et al. Prognostic Relevance of Liver Stiffness Assessed by Transient Elastography in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation Journal*. 2018;82(7):1822–9. DOI: 10.1253/circ.CJ-17-1344
- Balashova A.A., Arisheva O.S., Garmash I.V., Terebilina N.N., Baronetz V.Yu., Kobalava Zh.D. et al. Diagnosis of liver fibrosis in patients with heart failure. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;26(3):7–12. [Russian: 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 сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(3):7-12]
- Vinnitskaya E.V., Keiyan V.A., Sandler Yu.G., Khaimenova T.Yu., Polukhina A.V. Estimation of efficiency of transit fibroelastometry in non-alcoholic fatty liver disease in patients with obesity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;4(152):18–22. [Russian: Винницкая Е.В., Кейян В.А., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю., Полухина А.В. Оценка эффективности транзитной фиброэластометрии при неалкогольной жировой болезни печени у больных с ожирением. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;4(152):18–22]
- Sheptulina A.F., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Noninvasive diagnostic methods of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: role of indirect serological markers. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*

- gy. 2016;26(3):52–63. [Russian: Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркеров. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(3):52-63]
19. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart J-B, Lannes A, Le Bail B et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;65(3):570–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.023
 20. Vyshkovskiy G.L. Register of medicines of Russia radar Doctor: Cardiology and angiology. 18-th ed. – М.: VEDANTA;2014. –720 p. [Russian: Вышковский Г.Л. (ред). Регистр лекарственных средств России РАС Доктор: Кардиология и ангиология. 18-й вып. - М.: ВЕДАНТА, 2014. – 720с]. ISBN ISSN 168003124
 21. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518–26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346
 22. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008;57(10):1441–7. DOI: 10.1136/gut.2007.146019
 23. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25. DOI: 10.1002/hep.21178
 24. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ et al. MELD-XI: A rational approach to “sickest first” liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transplantation*. 2007;13(1):30–7. DOI: 10.1002/lt.20906
 25. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32–6. DOI: 10.1002/hep.21669
 26. Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, Yokokawa T, Abe S et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart*. 2017;4(1):e000598. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000598
 27. So-Armah KA, Lim JK, Lo Re V, Tate JP, Chang C-CH, Butt AA et al. FIB-4 stage of liver fibrosis predicts incident heart failure among HIV-infected and uninfected patients. *Hepatology*. 2017;66(4):1286–95. DOI: 10.1002/hep.29285
 28. Villevalde S.V., Kobalava Zh.D., Solovyeva A.E., Moiseev V.S. The concurrence of kidney and liver dysfunctions in decompensated heart failure. *Therapeutic Archive*. 2016;88(6):40–4. [Russian: Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д., Соловьев А.Е., Моисеев В.С. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2016;88(6):40-4]. DOI: 10.17116/terarkh201688640-44
 29. Yang JA, Kato TS, Shulman BP, Takayama H, Farr M, Jorde UP et al. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012;31(6):601–10. DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.027
 30. Yamada T, Morita T, Furukawa Y, Tamaki S, Iwasaki Y, Kawasaki M et al. Prognostic value of the combination of cardiac power index and model of endstage liver disease excluding INR (MELD-XI) score in patients admitted for acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(11):A844. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31385-8
 31. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E et al. Hepatic Dysfunction in Ambulatory Patients with Heart Failure: Application of the MELD scoring system for outcome prediction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(22):2253–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.056