

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Соловьева А. Е., Баярсайхан М., Виллевальде С. В., Кобалава Ж. Д.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

LIVER INJURY MARKERS IN DECOMPENSATED HEART FAILURE: PHENOTYPES, CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE

Soloveva A. E., Bayarsaikhan M., Villevalde S. V., Kobalava Z. D.

"Peoples Friendship University of Russia" (Moscow, Russia)

Для цитирования: Соловьева А. Е., Баярсайхан М., Виллевальде С. В., Кобалава Ж. Д. Маркеры повреждения печени при декомпенсации сердечной недостаточности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 45–51.

For citation: Soloveva A. E., Bayarsaikhan M., Villevalde S. V., Kobalava Z. D. Liver injury markers in decompensated heart failure: phenotypes, clinical and prognostic value. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 45–51.

Соловьева А. Е. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени Моисеева В. С.

Виллевальде С. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В. С. Моисеева

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В. С. Моисеева

Мунхцэцэг Баярсайхан — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В. С. Моисеева

Soloveva A. E. — MD, PhD, assistant of professor at the department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after V. S. Moiseev

Villevalde S. V. — MD, PhD, Doctor of science, professor at the department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after Moiseev V. S.

Kobalava Z. D. — MD, PhD, Doctor of science, professor, head of the department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after Moiseev V. S.

Munkhtsetseg Bayarsaikhan — MD, fellow student at the department of internal diseases with the courses of cardiology and functional diagnostics named after V. S. Moiseev

Соловьева Анжела Е.

Soloveva A. E.

anzhela.solovieva@gmail.com

Резюме

Цель: изучить частоту, клинко-инструментальные ассоциации и прогностическое значение фенотипов сердеч-но-печеночного синдрома (СПС) при декомпенсации сердечной недостаточности (ДСН).

Материал и методы: у 322 пациентов с ДСН (190 мужчин, возраст 70 ± 11 лет, артериальная гипертония 87%, инфаркт миокарда 57%, фибрилляция предсердий (ФП) 65%, сахарный диабет 2 типа 42%, фракция выброса левого желудочка (ФВ) $38 \pm 13\%$, ФВ $< 40\%$ 50%, IV функциональный класс (NYHA) 56%) при повышении хотя бы одного печеночного маркера при поступлении диагностировали СПС. Изолированное повышение маркеров синдрома цитолиза рассма-тривали как гепато-целлюлярный вариант СПС, изолированное повышение маркеров холестаза — холестатический вариант СПС, сочетанное повышение маркеров цитолиза и холестаза, а также общего билирубина за счет обеих фракций обозначали — смешанный СПС. Для статистического анализа использовали U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Значимым считали $p < 0,05$ при парных сравнениях, $p < 0,017$ при сравнении трех групп.

Результаты: СПС выявляется у 85,1% пациентов с ДСН, чаще умеренной выраженности. 66,8% пациентов со смешан-ным вариантом по сравнению с холестатическим характеризовались более выраженным повышением печеночных маркеров, более высоким уровнем NT-proBNP, признаками гипоперфузии, ФВ $< 35\%$, потребностью в вазопрессор-ной и инотропной поддержке. Не выявлено различий между вариантами СПС по частоте симптомов застоя. В группе смешанного СПС смерть от всех причин в течение 6 мес была выше по сравнению с холестатическим СПС (30 и 23%, $p < 0,05$).

Заключение: Смешанный СПС превалирует среди фенотипов СПС и ассоциируется с более выраженным повышени-ем печеночных маркеров, более высоким уровнем NT-proBNP, признаками гипоперфузии, ФВ $< 35\%$, потребностью в вазопрессорной и инотропной поддержке, неблагоприятным прогнозом.

Summary

Aim: The aim of this study was to assess the incidence, clinical and instrumental associations and prognostic value of cardiohepatic syndrome (CHS) phenotypes CHS in decompensated heart failure (DHF).

Methods: CHS was diagnosed in 322 patients with DHF (190 male, 70±11 years (M±SD), arterial hypertension 87%, myocardial infarction 57%, atrial fibrillation 65%, type 2 diabetes mellitus 42%, left ventricular ejection fraction (EF) 38±13%, EF<40% 50%, NYHA IV 56%) when at least one liver function test (LFT) level exceeded upper normal limit on admission. Only alanine transaminase (ALT) and/or aspartate transaminase (AST) increase was considered as hepatocellular CHS, isolated increase of gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (AP), direct bilirubin (DB) and total bilirubin (TB) due DB increase — as cholestatic CHS, the simultaneous increase of markers of cytolysis and cholestasis — as mixed CHS. Mann–Whitney U, Kruskal–Wallis and Pearson's chi-square tests were used. P <0.05 was considered significant for paired comparison, <0,017 — for comparison of 3 groups.

Results: CHS occurs in 85,1% patients, predominantly mixed (66,8%) and moderate (LFT increase ≤ 3UNL). Patients with mixed vs cholestatic CHS had higher levels of LFT, incidence of cholestatic markers increase, NT-proBNP level, hypoperfusion (high heart rate, lower systolic blood pressure (BP) and pulse BP on admission), higher rate of incidence of EF<35% and vasopressor therapy. No significant differences in signs of congestion were observed between groups. Mixed CHS was associated with higher all-cause death in 6 months (30 vs 23%, p<0.05).

Conclusions: Mixed CHS predominates in patients with DHF and is associated with more pronounced LFT increase, higher NT-proBNP levels, hypoperfusion (lower systolic and pulse BP, EF <35%, use of vasopressors and inotropes, worse prognosis).

Введение

Декомпенсация сердечной недостаточности (ДСН) характеризуется высоким риском неблагоприятных исходов. Значимым фактором, усугубляющим прогноз и зачастую ограничивающим возможности терапии при ДСН, является развитие повреждения органов-мишеней (почек, печени, кишечника, легких, головного мозга), широко распространенное в данной популяции [1]. Внимание к повреждению печени при ДСН связано с полученными в последние годы данными о высокой частоте и неблагоприятном прогнозе повышения печеночных маркеров при острой или хронической сердечной недостаточности (СН) [2–7], что легло в основу концепции сердечно-печеночного синдрома (СПС). Термином СПС обозначают совокупность клинико-лабораторных признаков печеночной дисфункции при наличии исходного нарушения функции сердца и отсутствии других первичных заболеваний печени [2–4, 6]. При ДСН клинические симптомы СПС (дискомfort в правом подреберье, гепатомегалия, тошнота, отсутствие аппетита или чувство раннего насыщения, желтуха, геморрагический синдром) как правило маскируются выступающими на первый план проявлениями СН, при

этом единственным проявлением СПС могут быть патологические значения лабораторных маркеров повреждения печени.

Согласно действующим рекомендациям [8–9] печеночные показатели следует определять всем пациентам, госпитализированным с острой СН. Однако данные по их интерпретации при ДСН немногочисленны. Особенности СПС при ДСН в основном изучались ретроспективно при анализе данных зарубежных крупных регистров или рандомизированных клинических исследований [10–17]. В российской популяции характеристики СПС изучены при ХСН [18–20], в то время как особенности повреждения печени при ДСН описаны недостаточно. Изучение различных фенотипов СПС, их ассоциаций и прогностического значения в данной популяции может стать основой для разработки оптимального лечения пациентов с ДСН и сопутствующим кардиогенным повреждением печени.

Цель исследования: изучить частоту, клинико-инструментальные ассоциации и прогностическое значение лабораторных фенотипов СПС при ДСН.

Материалы и методы

В проспективное исследование включено 322 пациента (190 (59%) мужчин, средний возраст 70±11 лет (от 39 до 87 лет), госпитализированных с ДСН (таб. 1). ДСН диагностировали согласно действующим рекомендациям [8–9]. Не включали пациентов с острым коронарным синдромом, терминальной хронической болезнью почек, аутоиммунным и онкологическим заболеванием, нарушением функции печени вследствие первичного заболевания печени (за исключением 7 пациентов с HCV-инфекцией

при известном отсутствии вирусной активности и печеночной недостаточности). У 32 (9,9%) пациентов в предшествующей медицинской документации фигурировал диагноз застойной гепатопатии.

Оценены жалобы, данные физического обследования, медикаментозная терапия. Учитывали прием алкоголя и потенциально гепатотоксичных препаратов (амиодарона, аллопуринола, нестероидных противовоспалительных средств, антибактериальных препаратов), метаболические

Показатель	Значение
Длительность СН, лет (Ме (IQR))	3 (2;6)
Функциональный класс СН, II/ III/ IV NYHA, n (%)	8 (2,5)/ 134 (41,6)/ 180 (55,9)
Фракция выброса (ФВ),% (M±SD)	38±13%
ФВ <40%, n (%)	162 (50,3)
NT-proBNP, пг/мл (Ме (IQR))	5470 (3100;11000)
Артериальная гипертензия, n (%)	280 (86,9)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	182 (56,5)
Фибрилляция предсердий, n (%)	210 (65,2)
Сахарный диабет, n (%)	134 (41,6)
Хроническая болезнь почек, n (%)	126 (39,1)

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Примечание:

СН – сердечная недостаточность. Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Ме (IQR)) или среднее арифметическое значение (М) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

нарушения (ожирение, дислипидемия, сахарный диабет). С учетом анамнеза и клинико-лабораторных стигм хронической алкогольной интоксикации у 116 (36%) пациентов отмечено употребление алкоголя.

В локальной лаборатории при поступлении исследовали уровень NT-proBNP, печеночные показатели (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), прямой и общий билирубин (ПБил и ОБил). Отклонение хотя бы одного печеночного показателя от верхней границы нормы (ВГН) рассматривали как СПС, изолированное повышение маркеров синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ) – как гепато-целлюлярный вариант СПС, маркеров холестаза (ГГТ, ЩФ, ПБил и/или ОБил за счет прямой фракции) – как холестатический вариант СПС, сочетанное повышение маркеров цитолиза и холестаза, а также ОБил за счет обеих фракций – как смешанный СПС.

Структурно-функциональное состояние миокарда оценивали при стандартной ЭХО-КГ (VIVID-7, General Electric, США).

Все пациенты в стационаре получали стандартную терапию: фуросемид внутривенно 100%, ингибиторы АПФ/ сартаны 92,5/ 3,1%, бета-блокаторы 96,3%, спиронолактон 87,6%, инотропы/ вазопресоры – 7,5/ 3,7% пациентов.

Отдаленные исходы (смерть от всех причин и повторные госпитализации) оценивали методом структурированного телефонного опроса через 6 мес. Данные были доступны у 280 (86,9%) пациентов.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программного обеспечения Statistica (версия 8.0). Применяли стандартные алгоритмы вариационной статистики с учетом типа распределения данных. Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни (значимым считали $p < 0,05$), между тремя группами – при помощи критерия Краскела- Уоллиса с меньшим уровнем статистической значимости ($p < 0,017$). Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Результаты

Сердечно-печеночный синдром наблюдался у 274 (85,1%) пациентов с преимущественным повышением маркеров холестаза (рис. 1). У большинства пациентов повышение печеночных маркеров было умеренным и не превышало 3 ВГН. Все пациенты с ранее документированной застойной гепатопатией характеризовались развитием СПС. Не обнаружено влияния употребления алкоголя, приема потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов, метаболических нарушений на частоту СПС.

Выявлено преобладание смешанного СПС, реже наблюдался холестатический СПС. У одного пациента выявлен гепато-целлюлярный СПС, представленный изолированным повышением АЛТ и АСТ (рис. 2).

Смешанный СПС по сравнению с холестатическим СПС характеризовался более высокими уровнями трансаминаз (ТА), ПБил и ОБил (таб. 2). У пациентов со смешанным СПС по сравнению с холестатическим СПС частота повышения маркеров холестаза была выше (рис. 3), чаще наблюдалось их повышение выше 2 ВГН (повышение ПБил (82 и 40,5%, $p < 0,001$, $\chi^2 = 45,8$), ОБил (24,4 и 0%, $p < 0,01$,

$\chi^2 = 8,6$), ГГТ (60 и 54,6%, $p > 0,05$) и ЩФ (18 и 11%, $p < 0,05$, $\chi^2 = 4,1$).

Установлено, что в группах холестатического и смешанного СПС наблюдалась сопоставимая частота большинства симптомов и признаков СН, существенно большая по сравнению с группой без СПС (рис. 4). Пациенты со смешанным СПС по сравнению с группами холестатического СПС и без СПС характеризовались более высокими уровнями NT-proBNP (6645 (3608;12000) против 3793 (3100;9000) и 3290 (1790;7140) пг/мл, соответственно, $p < 0,017$), высокой ЧСС, низким систолическим и пульсовым АД при поступлении (таб. 4), большей частотой ФВ <35% (46,9% против 35,6 и 16,7%, $p < 0,001$). Все пациенты с САД <110 мм рт.ст. при поступлении характеризовались развитием смешанного СПС (таб. 3).

Выявлено, что СПС чаще встречался у пациентов с ФВ <40% и ФВ 40–49% по сравнению с пациентами с ФВ >50% (рис. 5). Частота СПС нарастала по мере увеличения функционального класса СН (рис. 6). При анализе аналогичных ассоциаций лабораторных фенотипов СПС достоверных различий не получено.

Рисунок 1.
Частота повышения маркеров повреждения печени.

Примечание:
АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ПБил – прямой билирубин, ОБил – общий билирубин.

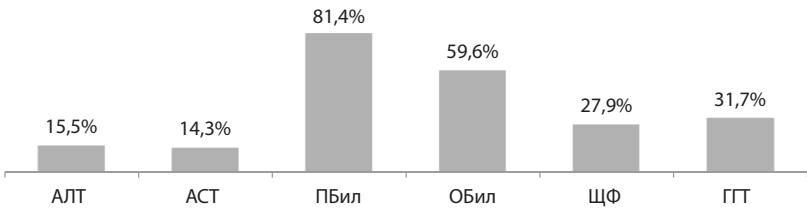


Рисунок 2.
Распространенность лабораторных фенотипов сердечно-печеночного синдрома у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности.

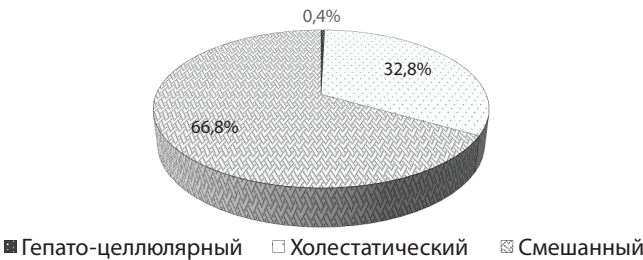


Таблица 2.
Различия уровней маркеров повреждения печени в зависимости от варианта сердечно-печеночного синдрома

Показатель	Без СПС (n=48)	Холестатический вариант (n=90)	Смешанный вариант (n=183)	Н
АЛТ, Ед/л	20,8 (13,7;32,6)	17 (12;24,6)	30 (15;53)*#	31
АСТ, Ед/л	22,5 (15,2;27,5)	21 (18;27)	32 (23;49)*#	68
ОБил, мкмоль/л	9,8 (7,5;16)	18,6 (14,6;21,9)*	32,7 (25;41,2)*#	183
ПБил, мкмоль/л	2 (1,8;3)	6 (4;9)*	11,7 (7;17,1)*#	157
ГГТ, Ед/л	42 (30,5;44,5)	91 (58;200)*	103,5 (64;150)*	14
ЩФ, Ед/л	68 (56,5;83)	95 (83;112)*	106 (79;156)*	48

Примечание:
АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ПБил – прямой билирубин, ОБил – общий билирубин
Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Ме (IQR));

*р < 0,05 – достоверность различий группы с холестатическим (или смешанным) вариантом СПС по сравнению с группой без СПС при выполнении теста Манна-Уитни.

#р < 0,05 – достоверность различий группы со смешанным вариантом СПС приведена по сравнению с группой с холестатическим СПС при выполнении теста Манна-Уитни.

Н– приведены значения тестовой статистики при сравнении групп с помощью критерия Краскела – Уоллиса, достигнутый уровень статистической значимости для всех сравнений < 0,017.

Рисунок 3.
Распространенность повышения маркеров холестаза при холестатическом и смешанном вариантах сердечно-печеночного синдрома.

Примечание:
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ПБил – прямой билирубин, ОБил – общий билирубин.

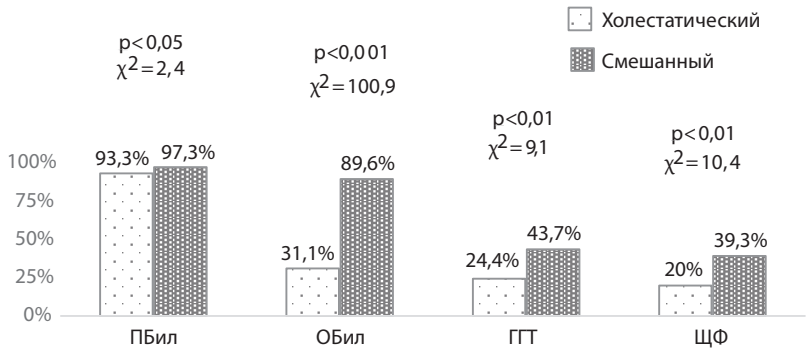
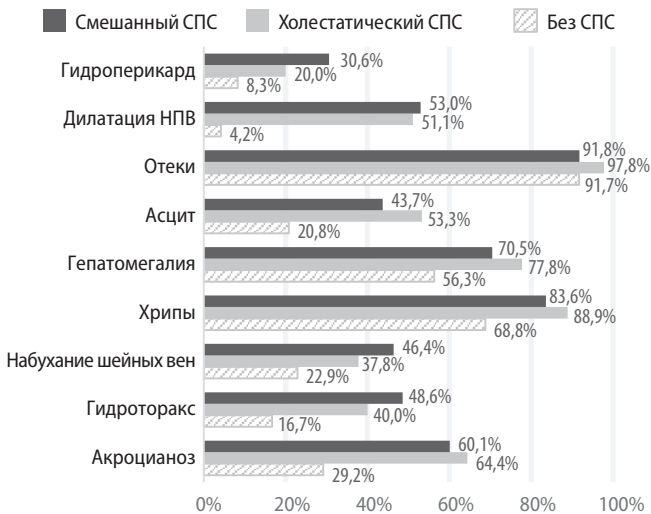


Рисунок 4.
Частота симптомов и признаков сердечной недостаточности при холестатическом и смешанном вариантах сердечно-печеночного синдрома и его отсутствии.

Примечание:
СПС – сердечно-печеночный синдром, НПВ – нижняя полая вена
р < 0,05 – достоверность различий групп с холестатическим, смешанным вариантами сердечно-печеночного синдрома по сравнению с группой без сердечно-печеночного синдрома в отношении всех симптомов и признаков, за исключением отеков.



Показатель	Без СПС (n=48)	Холестатический вариант (n=90)	Смешанный вариант (n=183)	N, χ^2
ЧСС, уд/мин	88,6±26,2	99,9±26,8*	103,6±31,0*	10,7
ЧДД, в мин	23,7±3,1	25,7±3,8*	24,0±3,9	14,8
САД, мм рт.ст.	139,8±15,6	144,1±20,8	132,3±16,6*#	22,5
ДАД, мм рт.ст.	81,1±10,3	83,9±9,0	81,6±9,3	НД
Пульсовое АД	59,3±13,1	60,2±15,4	50,9±14,2*#	25,4
САД <110 мм рт.ст., n (%)	0 (0)	0 (0)	22 (12%)*#	6,4

Таблица 3.

Показатели гемодинамики и частота дыхательных движений в зависимости от варианта СПС

Примечание:

ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, НД – недостоверно. Данные представлены как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD);

* $p < 0,05$ – достоверность различий групп с холестатическим (или смешанным) вариантами СПС приведена по сравнению с группой без СПС при выполнении теста Манна-Уитни.

$p < 0,05$ – достоверность различий групп с холестатическим и смешанным вариантами СПС по сравнению с группой без СПС при выполнении теста Манна-Уитни.

Н – приведены значения тестовой статистики при сравнении групп с помощью критерия Краскела – Уоллиса, достигнутый уровень статистической значимости $< 0,017$;

χ^2 – приведены значения критерия хи-квадрат Пирсона при парных сравнениях частот качественных признаков.

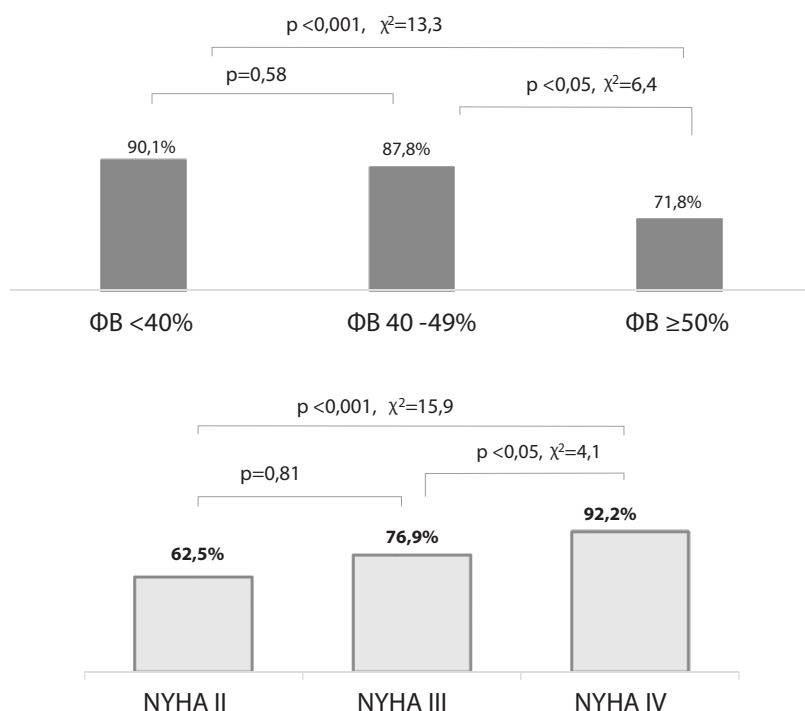


Рисунок 5.

Частота сердечно-печеночного синдрома в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Примечание:

ФВ – фракция выброса левого желудочка.

Рисунок 6.

Частота сердечно-печеночного синдрома в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности.

Пациенты со смешанным СПС по сравнению с холестатическим СПС достоверно чаще получали терапию вазопрессорами (20 (10,9%) и 4 (4,4%)), $p < 0,05$, $\chi^2=3,2$).

Средняя длительность госпитализации составила 14±5 дней. У всех пациентов, умерших в стационаре (n=11), наблюдался СПС. Смертность в течение полугодия составила 26,8% (n=75), 58 (20,7%) пациентов были повторно госпитализированы в течение

полугодия. При анализе ассоциаций наличия СПС и его вариантов СПС с отдаленным прогнозом установлено, что у пациентов со смешанным вариантом СПС по сравнению с пациентами с холестатическим вариантом смертность от всех причин в течение 6 мес была выше (29,7% (n=47) и 22,5% (n=18)), $p < 0,05$), частота повторных госпитализаций с СН была сопоставима в обеих группах (22,5 и 21,9% при смешанном и холестатическом СПС, $p=0,7$).

Обсуждение

Отсутствие универсальных диагностических критериев и часто бессимптомное течение СПС в сочетании с широким лабораторным спектром печеночных показателей усложняют оценку реальной распространенности СПС. В настоящем исследовании впервые в российской популяции продемонстрирована высокая частота (85,1%) СПС у пациентов с ДСН. По данным зарубежных исследований распространенность СПС варьировала в диапазоне от 11 до 90%, что связано как с анализом различных печеночных маркеров, так и с разными клиническим профилем и патофизиологическим

вариантом СН, включением только пациентов с острой СН и потребностью в инотропной или вазопрессорной поддержке [3, 10–17, 21–24].

В ранее опубликованных исследованиях проводилась изолированная оценка ассоциаций маркеров цитолиза или холестаза с параметрами гемодинамики и клинико-лабораторными показателями. По результатам post hoc анализа исследования SURVIVE (Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure) [13] у пациентов с ОЧН, ФВ <30% и потребностью в вазопрессорной поддержке были выявлены

достоверные ассоциации повышения уровня ЦФ с выраженностью симптомов системного застоя и повышением давления наполнения правых отделов сердца – периферическими отеками, асцитом, трикуспидальной недостаточностью, высокими значениями натрийуретических пептидов и креатинина в плазме крови, в то время как повышение ТА было связано с признаками гипоперфузии – гипотонией, тахикардией, холодными конечностями.

По данным регистра Ro-AHF (the Romanian Acute Heart Failure Syndromes) у 489 пациентов, госпитализированных с СН, повышение трансаминаз (ТА) чаще выявляли при наличии правожелудочковой СН, кардиогенного шока или ФВ <45% [12]. Пациенты с более высокими уровнями АЛТ имели ниже САД, пульсовое АД и ФВ ЛЖ, чаще имели электрокардиографические признаки диссинхронии, клапанные нарушения, чаще нуждались в инотропной или вазопрессорной поддержке [12]. В другом исследовании также были получены ассоциации повышения ТА как с право-, так и с левожелудочковой СН: пациенты с повышением АСТ имели достоверно более высокие уровни центрального венозного давления ($p=0,01$) и тенденцию к более низкому сердечному индексу [23].

В представленной работе у пациентов с ДСН выделены отдельные лабораторные фенотипы СПС на основании совокупной оценки повышения маркеров цитолиза и холестаза. Показано, что смешанный вариант СПС превалировал (66,8%) над холестатическим. Изолированный гепато-целлюлярный вариант был представлен единичным случаем, что полностью согласуется с ведущей концепцией «двойного удара» в развитии острого кардиогенного повреждения печени [3, 25], предполагающей обязательное наличие венозного застоя и предшествующего анамнеза ХСН в качестве основополагающего фактора для развития ишемического повреждения печени и появления синдрома цитолиза.

Ответ на вопрос, какой из компонентов (застой или гипоперфузия) вносит более весомый вклад в развитие кардиогенного повреждения печени при ДСН может послужить основанием для целенаправленного терапевтического воздействия. В представленной работе продемонстрировано, что развитие обоих вариантов СПС сопряжено с сопоставимо большей частотой симптомов застоя по сравнению с группой с нормальным уровнем печеночных маркеров. Важными с практической

точки зрения являются полученные ассоциации смешанного варианта СПС с большей частотой и выраженностью повышения печеночных маркеров, высокими уровнями NT-proBNP и признаками гипоперфузии (более высокой ЧСС, низкими САД и пульсовым АД, ФВ <35%), потребностью в вазопрессорной и инотропной поддержке, большей частотой смерти от всех причин в течение 6 мес, что позволяет идентифицировать среди пациентов с ДСН группу риска с негативным прогнозом.

В ранее выполненных исследованиях также продемонстрировано негативное влияние СПС на прогноз [10–14, 17, 21, 23, 24]. В исследовании SURVIVE у 1134 пациентов с острой СН, требующей инотропной поддержки, повышение хотя бы одной ТА ассоциировалось с двукратным увеличением смертности в 31-дневный период по сравнению с группой с нормальным уровнем АЛТ и АСТ (17,7% против 8,3%, $p<0,001$) и большей смертностью в течение полугода (31,8% против 22,1%, $p<0,001$) [13]. Повышение уровня ЦФ ассоциировалось с увеличением 180-дневной смертности (23,5 против 34,9%, $p=0,001$) [13]. Повышение уровня ОБил и гипоальбуминемия в post hoc анализе исследования EVEREST у 2061 пациента с СН с низкой ФВ и признаками гипергидратации характеризовалось высоким риском смерти от всех причин, а внутригоспитальное снижение альбумина и повышение ОБил коррелировали с высоким риском смерти от всех причин, СС смерти и госпитализации с СН [10].

Изучение лабораторных фенотипов СПС и полученные их ассоциации с параметрами гемодинамики и ФВ позволяет выделить клинко-лабораторные фенотипы кардиогенного повреждения печени при ДСН: гепатоцеллюлярный, ассоциированный с выраженными нарушениями системной гемодинамики (комбинацией застоя и гипоперфузии), тяжелым повреждением печени и неблагоприятным прогнозом, и холестатический, характеризующий наличием системного застоя и застойной гепатопатии при ДСН. Следовательно, лечение СПС при ДСН должно быть направлено на устранение застоя, повышение сердечного выброса, улучшение печеночной перфузии и увеличение оксигенации тканей. Данные в отношении возможности применения препаратов с гепатопротективными свойствами при лечении СПС крайне ограничены [27]. Приоритетным должен быть контроль за функцией печени и возможная коррекция доз препаратов, метаболизирующихся через печень.

Литература | Reference

1. Harjola V.P., Mullens W., Banaszewski M., et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.*, 2017, vol. 19, no. 7, pp. 821–836.
2. Laribi S., Mebazaa A. Cardiohepatic Syndrome: Liver Injury in Decompensated Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.*, 2014, vol. 11, no. 3, pp. 236–40.
3. Samsky M.D., Patel C.B. et al. Cardiohepatic Interactions in Heart Failure An Overview and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*, 2013, vol. 61, pp. 2397–405.
4. Poelzl G., Auer J. Cardiohepatic syndrome. *Curr Heart Fail Rep.*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 68–78.
5. Подымова С.Д. Поражения печени у больных с острыми и хроническими заболеваниями сердца. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2014, № 4, с. 9–15.
Podymova S.D. Liver lesions in patients with acute and chronic heart diseases. Clinical prospects of gastroenterology, Hepatology, 2014, № 4, с. 9–15.

6. Кобалава Ж.Д., Виллеальде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение. Кардиология, 2016, № 12, с. 63–71. Cardio-hepatic Syndrome in Heart Failure: Prevalence, Pathogenesis and Prognostic Significance. Kardiologia. 2016; 54 (12):63–71
DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.12.63-7>
7. Сторожаков Г.И., Осканова Р.С., Ильченко Л.Ю., и соавт. Гипоксический гепатит. Архивъ внутренней медицины, 2014, Т. 6, № 20, с. 42–47. Storozhakov G.I., Oskanova R.S., Ilchenko L. Yu., et al. Hypoxic hepatitis. Archives of internal medicine, 2014, vol. 6, No. 20, p. 42–47.
8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., 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. Eur J Heart Fail., 2016, vol. 18, no. 8, pp. 891–975.
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и соавт. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность, 2017, Т.18, № 1, с. 3–40. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Journal of Heart Failure, 2017, T. 18, No. 1, C. 3–40.
10. Ambrosy A.P., Vaduganathan M., Huffman M.D., et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. Eur J Heart Fail., 2012, vol. 14, no. 3, pp. 302–311.
11. Samsky M.D., Dunning A., DeVore A.D., et al. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF. Eur J Heart Fail., 2016, vol. 18, no. 4, 424–432.
12. Ambrosy A.P., Gheorghiade M., Bubenek S., et al. Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) study investigators. The predictive value of transaminases at admission in patients hospitalized for heart failure: findings from the RO-AHFS registry. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2013, vol. 2, no. 2, pp. 99–108.
13. Nikolaou M., Parissis J., Yilmaz M.B., et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. Eur Heart J, 2013, vol. 34, no. 10, pp. 742–9.
14. van Deursen V.M., Edwards C., Cotter G., et al. Liver function, in-hospital, and post-discharge clinical outcome in patients with acute heart failure—results from the relaxin for the treatment of patients with acute heart failure study. J Card Fail., 2014, vol. 20, no. 6, pp. 407–413.
15. Vyskocilova K., Spinarova L., Spinar J., et al. Prevalence and clinical significance of liver function abnormalities in patients with acute heart failure. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub., 2015, vol. 159, no. 3, pp. 429–36.
16. Brisco M.A., McCauley B.D., Chen J., et al. Biochemical evidence of mild hepatic dysfunction identifies decompensated heart failure patients with reversible renal dysfunction. J Card Fail., 2013, vol. 19, no. 11, pp. 739–745.
17. Parissis J.T., Farmakis D., Andreoli C., et al. Cardio-reno-hepatic interactions in acute heart failure: the role of γ -glutamyl transferase. Int J Cardiol., 2014, vol. 173, no. 3, pp. 556–557.
18. Ахматов Я.Р., Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У., и соавт. Системные нарушения у больных кардиомиопатиями: биохимический профиль в зависимости от клинической формы заболевания. Евразийский кардиологический журнал, 2014, № 3, с. 24–29. Akhmatov J.R., T. A. Abdullaev, B. U. Mardanov, et al. Systemic disorders in patients with cardiomyopathy: biochemical profile depending on the clinical form of the disease. Eurasian cardiology journal, 2014, № 3, p. 24–29.
19. Юдин А.Л., Афукова О.А., Клянишин А.А., Учеваткин А.А. Визуализация застойной гепатопатии. Медицинская визуализация, 2016, № 5, с. 59–66. Yudin A. L., Afukov O. A., Klyanchin A. A., A. A. Uchevatkin A Visualization congestive hepatopathy. Medical imaging, 2016, № 5, p. 59–66.
20. Кинзерская М.Л. Взаимосвязь ремоделирования миокарда со структурно-функциональными характеристиками печени при хронической сердечной недостаточности. Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2006, № 6, с. 58–64. Kinzerskaya M. L. the Relationship of myocardial remodeling with structural-functional characteristics of the liver in chronic heart failure. Ultrasonic and functional diagnostics, 2006, № 6, p. 58–64.
21. Biegus J., Hillege H.L., Postmus D., et al. Abnormal liver function tests in acute heart failure: relationship with clinical characteristics and outcome in the PROTECT study. Eur J Heart Fail., 2016, vol. 18, no. 7, pp. 830–839.
22. Binanay C.I., Califf R. M., Hasselblad V., et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. JAMA, 2005, vol. 294, no. 13, pp. 1625–1633.
23. Scholfield M., Schabath M.B., 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. J Card Fail., 2014, vol. 20, no. 7, pp. 476–84.
24. Shinagawa H., Inomata T., Koitabashi T., et al. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. Circ J., 2008, vol.72, pp.364–369.
25. Ford R.M., Book W., Spivey J.R. Liver disease related to the heart. Transplantation Reviews, 2015, vol. 29, pp. 33–37.
26. von Haehling S., Schefold J. C., Jankowska E. A., et al. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. J Am Coll Cardiol., 2012, vol. 59, no. 6, pp. 585–592.