

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.  
СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

Столбова Софья Константиновна

**Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как  
предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и сохраненной  
фракцией выброса левого желудочка**

14.01.05 – Кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Подзолков В.И.

Москва - 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 ХСН – актуальная проблема современного здравоохранения.....	13
1.2 Сердечно-печеночный синдром при СН.....	14
1.3 Печеночный континуум.....	20
1.4 Методы исследования морфо-функциональных нарушений печени.....	22
1.4.1. Инструментальные методы.....	22
1.4.2. Прямые и непрямые сывороточные маркеры фиброза печени.....	23
1.4.3. Индексы фиброза печени как новый метод комплексной оценки фиброза печени и полиорганых нарушений при ХСН.....	24
1.5 Гепсидин – главный регулятор метаболизма железа.....	28
1.6 Факторы, влияющие на синтез гепсидина.....	30
1.7 Гепсидин и печеночный фиброз.....	33
1.8 Гепсидин и сердечная недостаточность.....	34
1.9 Возможности включения печени в кардиоренальный анемический синдром..	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	38
2.1 Дизайн исследования.....	38
2.2 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	40
2.3 Методы исследования.....	44
2.3.1 Общеклинические лабораторные исследования.....	44
2.3.2 Инструментальные исследования.....	45
2.3.3 Расчет скорости клубочковой фильтрации.....	46

2.3.4	Определение NT-proBNP.....	47
2.3.5	Определение гепсидина.....	47
2.3.6	Расчет индексов фиброза печени.....	49
2.3.7	Оценка изменений ИФП и гепсидина в зависимости от степени гепатотоксичности ЛС.....	50
2.4	Методы статистического анализа.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		53
3.1	Расчет ИФП APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI у больных ХСН II-IV ФК.....	53
3.1.1	APRI.....	53
3.1.2	BARD.....	57
3.1.3	FIB-4.....	60
3.1.4	MELD-XI.....	62
3.2	Сравнение исследуемых ИФП между собой.....	66
3.3	ИФП у пациентов, получающих разные группы препаратов.....	68
3.4	Гепсидин и его ассоциации с клинико-лабораторными параметрами.....	71
3.4.1	Корреляционные взаимосвязи гепсидина и ИФП.....	71
3.4.2	Сравнение групп больных с сохраненной и сниженной ФВЛЖ по ИФП и уровню гепсидина.....	75
3.4.3	Оценка показателей гепсидина у пациентов в возрасте 50-80 лет.....	80
3.5	Влияние получаемой терапии на уровень гепсидина.....	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		86
4.1	Обсуждение полученных результатов.....	86
4.2	Заключение.....	108

4.3 Ограничения исследования.....	109
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Несмотря на значительные научные достижения в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), количество больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), неуклонно растет во всем мире [1]. Большой процент таких пациентов имеют длительный анамнез сердечной недостаточности (СН) и, как следствие, поражение органов-мишеней (ПОМ).

Одной из важнейших проблем, требующих изучения, в настоящее время является сердечно-печеночный синдром (СПС) [2]. Патогенез повреждения печени у больных с ХСН сложен. Печень является органом, «застойные явления» в котором рассматриваются в качестве одного из первых признаков недостаточности кровообращения по большому кругу. Длительно существующий застой приводит к постепенному формированию кардиального фиброза печени; этот патогенетический механизм описан в литературе как СПС 2 типа [2,3]. Хронические заболевания печени (ХЗП) и ХСН имеют ряд общих факторов риска: наличие сахарного диабета 2 типа (СД2), хроническая болезнь почек (ХБП), оксидативный стресс, ожирение, употребление алкоголя применение лекарственных средств, системное воспаление; последнее рассматривается в качестве одного из основных патогенетических звеньев возникновения и прогрессирования полиорганных нарушений при декомпенсации ХСН [4-6].

К острофазовым показателям, среди прочих, относится и гепсидин [7], основной регулятор гомеостаза железа, основным местом синтеза которого является печень [8,9]. Его ценность у пациентов с ХСН активно обсуждается. Результаты исследований по поводу изменения уровня гепсидина со II по IV функциональный класс (ФК) крайне противоречивы: одни исследователи описывают его неуклонное снижение, другие – отсутствие взаимосвязи с ФК или повышение [6, 10]. Основными детерминантами регуляции данного белка при изменении тяжести

ХСН могут быть как ЖД и/или анемия, так и нарастание печеночной недостаточности.

Нарушение функций печени у больных ХСН неразрывно связано с нарушением ее архитектоники, что в клинической практике может диагностироваться с помощью индексов фиброза печени (ИФП) (APRI, FIB4, NFS и проч.), которые обладают такой же диагностической точностью, как и гистологическое определение стадии фиброза [11]. Данные показатели традиционно используются для прогнозирования развития осложнений при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), при поражениях печени вирусного или токсического генеза, однако их клиническое значение у больных ХСН не изучено. Оценка показателей фиброза печени у больных ХСН имеет важную практическую значимость, так как имеются данные, что неинвазивные тесты на фиброз, имеют высокую предсказательную ценность в отношении прогнозирования смерти при различных внепеченочных заболеваниях [11, 12]. Кроме того, они могут стать инструментом для быстрой и доступной оценки наличия субклинического застоя, который может сохраняться и при стабильном течении ХСН, и при успешном разрешении острой декомпенсации СН (ОДСН), но при этом отрицательно влиять на прогноз [13].

Новая концепция интерпретации тестов на фиброз – это не попытка трансформации результатов неинвазивных тестов в гистологические стадии фиброза, а оценка прогноза и принятие решения относительно дальнейшего лечения. Эффективность концепции требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях больных с разными стадиями и фенотипами ХСН.

С точки зрения парадигмы персонифицированной терапии, каждый госпитализируемый пациент, независимо от стадии ХСН, требует выявления предикторов неблагоприятного прогноза и прогрессирования заболевания для коррекции терапевтической тактики.

## Степень разработанности темы

Изучению особенностей СПС при декомпенсации СН у больных посвящено большое количество исследований. Однако на сегодняшний день остается множество нерешенных вопросов. В исследовании Абдуллаева Т.А. с соавт. (2012), включавшем 82 больных, изучалась функция печени с поиском возможных взаимосвязей с клинико-гемодинамическими параметрами. Анализ полученных результатов показал, что у больных с ХСН и признаками печеночной дисфункции чаще регистрировались гипоальбуминемия, гиполипидемия, сопровождающиеся более выраженными признаками ремоделирования правых и левых отделов сердца, а наиболее частым проявлением гепатопатии является гипербилирубинемия [14]. Недостатком данного исследования является отсутствие анализа эпидемиологических особенностей гепатопатии при ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и плотности печени.

Взаимосвязь кардиоренального синдрома (КРС) с анемией изучается уже не одно десятилетие. Однако в 2001 году был открыт гормоноподобный белок гепсидин, который, как оказалось, является ключевым регулятором метаболизма железа и синтезируется главным образом в печени [7,8].

В исследовании Соломахиной Н.И. с соавт. (2018) стояла цель изучить роль гепсидина в развитии анемии хронических заболеваний (АХЗ) и его связь с воспалением у больных ХСН. В нем приняло участие 90 пациентов, которые были разделены на 3 группы в зависимости от наличия ХСН и АХЗ. По результатам исследования был сделан вывод о том, что воспаление есть причина повышения концентрации гепсидина, который обуславливает развитие анемии у больных ХСН с АХЗ, среди которых преобладают пациенты с тяжелой застойной ХСН IV ФК, характеризующиеся большей длительностью и частотой госпитализаций и более высоким индексом коморбидности Charlson [6].

Однако исследователи признают, что развитие анемии при ХСН может носить мультифакториальный характер, также связанный с ПОМ и наличием

сопутствующих заболеваний [6, 15], что требует дальнейших исследований. Также не была проанализирована функция печени и ее возможное влияние на уровень гепсидина, который вырабатывается в данном органе.

В исследовании Boursier J. с соавт. (2016) было обнаружено, что некоторые индексы фиброза печени обладают такой же диагностической точностью как определение стадии фиброза с помощью биопсии для прогнозирования развития осложнений со стороны печени при НАЖБП [11]. Эти индексы дают возможность разделить пациентов на группы с разным риском. Было выдвинуто предположение, что гистологическое исследование, эластометрия и тесты на основе анализов крови являются тремя коррелирующими друг с другом методами оценки прогноза. В целом эффективность тестов на основе анализов крови для диагностики фиброза требует дальнейшего подтверждения. Неинвазивные тесты на фиброз, изначально разработанные для неинвазивной диагностики фиброза, обладали также высокой дифференциальной способностью для прогнозирования смерти от внепеченочных заболеваний.

Изложенные выше позиции послужили предпосылкой для формирования цели и задач настоящего исследования.

### **Цель работы**

Изучить показатели уровней гепсидина и индексов фиброза печени у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

### **Задачи исследования**

1. Рассчитать ИФП и изучить их ассоциации с клинико-лабораторными параметрами у пациентов с разными фенотипами ХСН

2. Оценить уровень гепсидина и изучить его ассоциации с клинико-лабораторными параметрами у пациентов с разными фенотипами ХСН
3. Оценить изменения уровня гепсидина у больных с различным риском согласно ИФП
4. Исследовать взаимосвязь гепсидина с функциональным состоянием печени.

### **Научная новизна исследования**

Тема оценки функции печени в настоящее время активно изучается отечественными и зарубежными учеными. Однако имеются лишь единичные работы по исследованию состояния печени у больных ХСН на основе индексов фиброза печени. Также к настоящему времени знания о динамике уровней гепсидина у больных разными стадиями и фенотипами ХСН крайне противоречивы и ограничены, а зависимость главного регулятора метаболизма железа от морфо-функционального состояния печени изучена недостаточно.

Впервые проводится оценка роли индексов фиброза печени и уровней гепсидина у больных с разными ФВ ЛЖ.

Учитывая, что печень принимает активное участие в метаболизме лекарственных средств и организма в целом, а также подвержена двойному механизму повреждения при ХСН (застой и гипоперфузия), необходима оценка ее функционального резерва. Изучение такового с использованием неинвазивных расчетных методов в результатах трудов отечественных и зарубежных авторов представлена единичными публикациями.

### **Практическая значимость исследования**

Результатам проведенного исследования, несомненно, найдется применение в практической медицине. Изучение плотности печени с помощью индексов фиброза

имеет большое практическое значение для более точного определения клинического статуса пациента с ХСН, что влияет на выбор оптимальной тактики лечения. Простота и доступность метода позволяет использовать его у пациентов с минимальными материальными затратами.

Выявленные особенности изменения концентрации сывороточного гепсидина вносят ясность в патогенез железодефицитных нарушений у больных с разными фенотипами ХСН и также могут быть использованы для выбора наиболее эффективных методов восполнения запасов железа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. ИФП могут применяться в комплексной оценке клинического состояния больных с ХСН наряду со стандартными лабораторно-инструментальными методами.
2. Значение индекса MELD-XI  $>10,4$  баллов ассоциировано с более тяжелым течением СН и прочими факторами, неблагоприятно влияющими на прогноз.
3. Уровень гепсидина у больных с разными фенотипами ХСН обусловлен взаимными влияниями разнообразных факторов, среди которых наиболее важное значение имеют ФВ ЛЖ, НРС, возраст и СКФ.
4. Прием различных классов ЛС, наиболее часто применяемых для лечения ХСН, не оказывает существенного влияния на уровень сывороточного гепсидина.

### **Связь работы с научными программами**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ (НИР) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, номер государственной регистрации 01201168237.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – Кардиология.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автором был самостоятельно проведен литературный поиск и анализ публикаций по теме диссертационной работы, на основании чего была сформулирована гипотеза, что позволило определить цель и задачи исследования, разработать дизайн, выбрать оптимальные методы для решения поставленных задач. Сбор анамнеза, объективный осмотр и принятие решения о включении пациента в исследование, контроль за проведением процедур исследования, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание выполнены автором лично.

### **Апробация работы**

Апробация работы состоялась 19 июня 2020 г. на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе: 3 работы в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК, 9 публикаций в

сборниках тезисов конгрессов и конференций, в том числе 3 международных: 7-я Всероссийская конференция Противоречия современной кардиологии: «спорные и нерешенные вопросы», Конгресс «Сердечная недостаточность 2018», Конгресс «Сердечная недостаточность 2019», XIV Национальный конгресс терапевтов 2019 г, EuroPrevent 2019, 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH), XXV ежегодный Международный Конгресс «Гепатология сегодня», Heart Failure 2020 (Испания, Барселона, 2020), Российский национальный конгресс кардиологов (Россия, Казань, 2020).

Результаты также представлены в виде 2 устных выступлений на конкурсах молодых ученых (Конкурс молодых терапевтов XIV Национального конгресса терапевтов 2019 г., финалист Конкурса молодых ученых конгресса «Сердечная недостаточность 2019») и 5 постерных докладов (Конгресс «Сердечная недостаточность 2018», XIV Национальный конгресс терапевтов 2019 г, EuroPrevent 2019, Heart Failure 2020, Российский национальный конгресс кардиологов).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 141 страница машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвященной результатам собственного исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 210 источников, из которых 34 отечественных и 176 зарубежных. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 23 рисунками.

Получено разрешение локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ на проведение научного исследования с участием человека.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 ХСН – актуальная проблема современного здравоохранения

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 их лечение [1]. К настоящему времени ХСН приобрела характер пандемии, которая уже коснулась более 23 миллионов человек по всему миру. В США количество больных ХСН приближается к 6 миллионам [16, 17]. Согласно результатам исследования ЭПОХА в РФ около 7-10% населения страдает ХСН [4]. По данным масштабного отечественного исследования ЭПОХА-ХСН за 16 лет (с 1998 по 2014 г) число пациентов с ХСН достоверно выросло от 4,9% до 8,5%, а количество больных, имеющих высокий функциональный класс, увеличилось с 1,76 до 4,5 млн [1].

За последние несколько лет структура этиологии ХСН претерпела небольшие изменения: наряду с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) выросла доля постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) до 19,7% и сахарного диабета (22,7%) [1]. Стоит отметить, что увеличение доли больных ХСН и модификация ведущих причин неразрывно связана с улучшением качества медицинской помощи, увеличением продолжительности жизни и выживаемости после сосудистых катастроф.

С возрастом резко возрастает частота повторных госпитализаций [18-20], что приводит к росту экономических потерь. Изменилось и соотношение пациентов с разной ФВ ЛЖ. Так, доля больных с низкой ФВ ЛЖ составляет около 24%, в том время как доля больных с сохраненной ФВ ЛЖ существенно выросла и к 2017 году составила 53% [1].

## 1.2 Сердечно-печеночный синдром при СН

J. McKenzie (1913) охарактеризовал СН как «состояние, при котором сердце более не может быть адекватным насосом для обеспечения выброса крови, необходимого для поддержания метаболических потребностей организма». Результатом несостоятельности насосной функции сердца при прогрессировании СН является повреждение внутренних органов за счет развития системного застоя и гипоперфузии, что позволяет рассматривать ХСН как полиорганную патологию [18]. Органы брюшной полости в данном случае выступают в качестве резервуара венозной крови. Например, в печени может депонироваться более 1,5 л крови, что составляет около 35-40% от всего объема крови в организме [21]. При правосторонней ХСН повышение центрального венозного давления (ЦВД) приводит к венозному застою по большому кругу кровообращения, что является основным звеном патогенеза застойной гепатопатии. Этот процесс приводит к пассивному застою крови в печеночных венулах, вызывая атрофию гепатоцитов и перисинусоидальный отек с последующим повреждением синусоидов. Далее по закону обратной связи повышается давление и в портальной вене, что, наряду со сниженным сердечным выбросом, способствует снижению доставки кислорода, а также усугубляет развитие фибrotических изменений и дисфункции органа [22].

Одной из важных проблем, которой в настоящее время уделяется большое внимание, является сочетание сердечной недостаточности и печеночной дисфункции, что в настоящее время обозначается термином гепатокардиальный или сердечно-печеночный синдром (СПС), определяемый как повышение любого из печеночных показателей при исключении поражений печени другой этиологии [3]. Он может быть диагностирован у 40-85,1% больных с декомпенсацией сердечной недостаточности [23].

По аналогии с КРС некоторые авторы предлагают разделить СПС на 5 типов [2,3]:

- 1-й тип СПС (Острый сердечно-печеночный синдром): быстрое ухудшение функции сердца (при ОДСН, тромбоэмболии легочной артерии, остром коронарном синдроме) приводит к острому повреждению печени (острое кардиогенное повреждение печени), гипоксический/ишемический гепатит, шоковая печень). По результатам исследования EFICA при ОДСН печеночная недостаточность развивается у 83% пациентов с кардиогенным шоком и у 51% пациентов – без кардиогенного шока [24]. Биохимический профиль характеризуется резким повышением уровня аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) трансаминаз и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке более 10-20 норм и соотношение сывороточной АЛТ к ЛДГ  $<1,5$  в течение первых трех суток после гемодинамических нарушений, увеличением протромбинового индекса [25].
- 2-й тип СПС (Хронический сердечно-печеночный синдром): хроническое нарушение функции сердца приводит к хроническому повреждению печени – кардиальному фиброзу/циррозу, застойной гепатопатии). Данное поражение печени характерно для больных с длительным анамнезом симптомной СН. Основным механизмом патогенеза повреждения - застой крови – характеризуется, как правило, повышением щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), билирубина и снижением альбумина [26].
- 3-й тип СПС (Острый гепато-кардиальный синдром): быстрое ухудшение функции печени приводит к острой сердечной недостаточности. Например, при развитии острой печеночной недостаточности на фоне хронического вирусного гепатита, или лекарственного повреждения печени, или декомпенсации ЦП у пациентов без заболеваний сердца в анамнезе развивается острая сердечная недостаточность, ишемия миокарда или нарушения ритма. При развитии этого типа СПС смертность составляет 50-90% [27].
- 4-й тип СПС (Хронический гепато-кардиальный синдром): синоним – цирротическая кардиопатия. Длительное повреждение печени способствует

нарушению функции сердца, а также его ремоделированию и увеличению риска неблагоприятных исходов. Так, у больных с циррозом печени вирусной этиологии без асцита отмечено развитие диастолической дисфункции, сегментарное снижение потока быстрого наполнения правого желудочка, увеличение массы миокарда левого желудочка, полости левого предсердия; все эти изменения более выражены у пациентов с асцитом [28].

- 5-й тип СПС (Вторичный сердечно-печеночный синдром): сочетанная дисфункция сердца и печени, вызванная острыми или хроническими системными расстройствами. Например, в рамках сепсиса, на фоне воздействия токсических веществ (алкоголя), при наличии системных заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, саркоидоз и болезней накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова) [29-34].

Таким образом, у больных с ХСН 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 сердечной недостаточностью — острого печеночного повреждения (ОПечН) (1-й тип), которое проявляется стремительным повышением печеночных ферментов и печеночной коагулопатией, в более редких случаях развивается острая печеночная недостаточность со снижением уровня сознания вплоть до комы (печеночная энцефалопатия) [35].

Однако это деление на типы весьма условно, поскольку у 75% больных с ХСН имеется как минимум одно, а у 55% — 5 и более «некардиальных» коморбидных состояний, в патогенезе которых повреждение печени играет важную роль [36]. Среди них наиболее распространенными являются СД2, ожирение, анемия и ХБП [37].

Еще в 1976 году Venowitz N.L было предположено, что кардиальный цирроз, развившийся на фоне длительного нарушения гемодинамики, может привести к

нарушению функции печени, коагуляции, снижению синтеза альбумина и значительным нарушениям метаболизма лекарственных средств (ЛС) [38]. Данная гипотеза была позднее подтверждена на животных моделях и на людях [39].

Основной механизм повреждения внутренних органов при ХСН – это системный застой венозной крови. Он имеет субклиническую и клиническую стадии. Клинически выраженный застой можно выявить с помощью традиционных методов обследования: по наличию периферических отеков, влажных хрипов в легких, рентгенологических признаков застоя по малому кругу кровообращения и/или гидроторакса, асцита по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и т.д.

Субклинический застой невозможно определить при физикальном осмотре, однако он способствует нейрогуморальной активации, что приводит к дальнейшему прогрессированию СН усугубляя течение заболевания и прогноз [13]. Таким образом, его выявление требует проведения целенаправленных дополнительных методик. Например, проведение УЗИ легких с подсчетом количества В-линий и/или определение плотности печени с помощью непрямой фиброэластометрии (НЭМ). Повышенные значения плотности печени указывают на наличие субклинического застоя в паренхиме печени, могут быть признаком стойкого гемодинамического застоя при тяжелой СН, а также служить маркером неадекватного лечения при ОДСН в динамике [40].

Lindvig K. с соавт. (2012), изучая плотность печени методом НЭМ у 212 пациентов при поступлении в стационар, пришли к выводу, что ее повышение является независимым предиктором риска 30-дневной смертности [41].

К настоящему времени проведено множество исследований у пациентов с СН, подтверждающих наличие ассоциации СПС с ухудшением прогноза (приводит к повышению смертности, ухудшению качества жизни), более тяжелым течением заболевания (высокий ФК, низкая ФВ ЛЖ, симптомы застоя, выраженность клинических проявлений СН), нарушением функции почек, повышению мозгового натрий-уретического пептида (BNP), нарушениями внутрисердечной гемодинамики и ремоделированием правых и левых отделов сердца, а также

лабораторными синдромами цитолиза, холестаза и признаками снижения синтетической функции (гипоальбуминемия, гиполипидемия) [14, 42, 43, 44, 45].

СПС при СН не имеет специфических клинических признаков: возможно вздутие живота, тошнота, рвота, анорексия, ранняя насыщаемость [25], а также преходящий дискомфорт в правом верхнем квадранте, который наблюдался только у 8% пациентов с ОДСН по данным исследования ESCAPE (The Evaluation Study of Congestion Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) [46]. Асцит диагностируется примерно у 25% больных с правожелудочковой СН [47]. Кроме того, в некоторых случаях может отмечаться пульсация печени в области правого подреберья, набухание и слабая, несовпадающая с пульсом пульсация вен шеи [48]. Желтуха при декомпенсации СН выявляется крайне редко - по данным Jager В. только у 1,2% из 661 пациента пожелтение кожных покровов произошло на фоне первичного заболевания сердца [49]. Также могут присутствовать признаки печеночной энцефалопатии: слабость, снижение эмоционального фона, иногда тремор, нарушения сознания. Все эти симптомы не постоянные, неспецифичные, в ряде случаев могут отсутствовать, и, соответственно, имеют низкую диагностическую ценность [50].

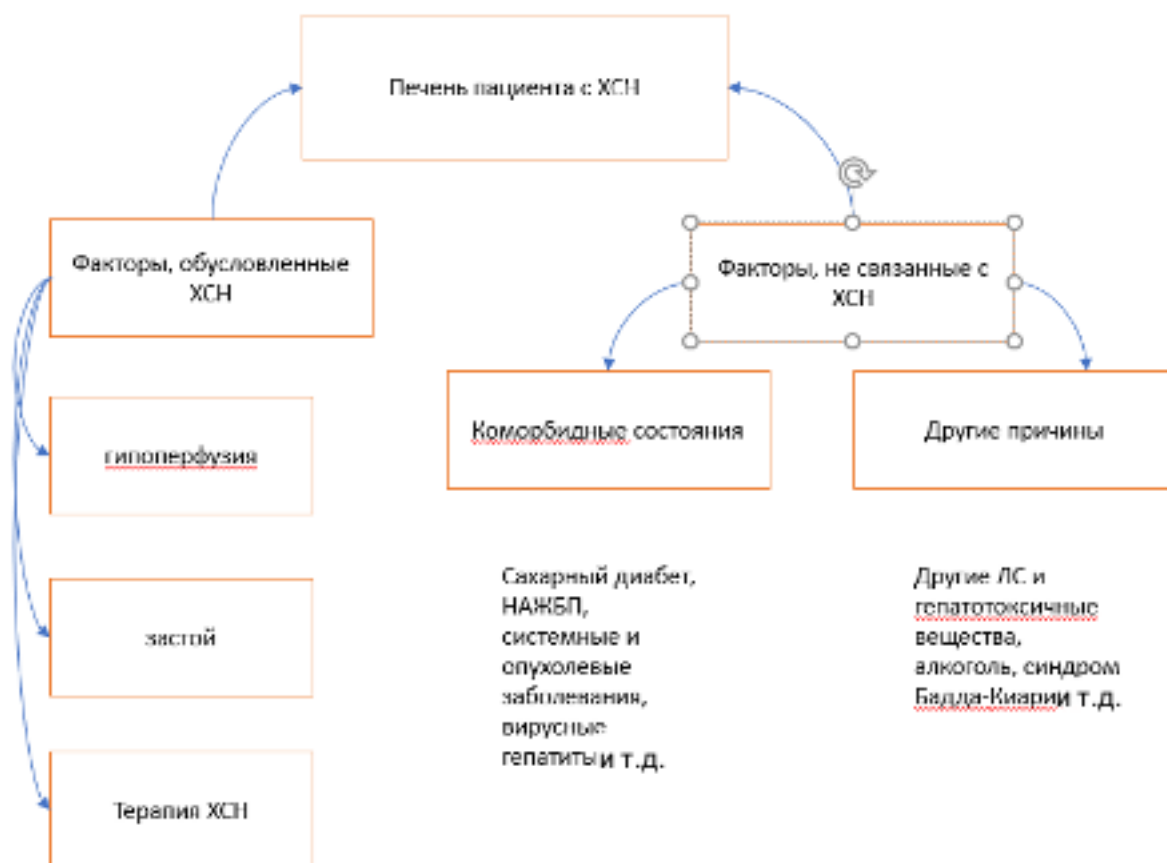
Наряду с клиническими и инструментальными методами исследования среди пациентов с СН достаточно часто встречаются отклонения биохимических параметров от нормальных значений [3,26,50]. У пациентов с повышением хотя бы одного печеночного маркера значимо чаще имелись симптомы и признаки застоя и гипоперфузии, эти больные также отличались более неблагоприятным прогнозом [42].

В зависимости от типа повышенных ферментов СПС можно классифицировать на цитолитический (при ишемическом повреждении гепатоцитов в условиях гипоперфузии происходит цитолиз гепатоцитов и выход из них сывороточных aminотрансфераз (АСТ, АЛТ), что обуславливает повышение их сывороточных концентраций), холестатический (повышение маркеров холестаза (ГГТ, ЩФ) как следствие повышения ЦВД и застоя) и смешанный типы [3].

Около 70% пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации СН, имели повышенный уровень общего билирубина сыворотки. По данным исследования, проведенного в Университетской клинике Китасато, Япония, включавшем 183 пациента с декомпенсацией ХСН, было установлено, что среди печеночных показателей только общий билирубин обладает значимой корреляцией с гемодинамическими показателями (давлением в правых отделах сердца, ФВ ЛЖ, острой трикуспидальной регургитацией, давлением заклинивания лёгочной артерии, сердечным индексом) [51]. По результатам исследования CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity program) общий билирубин являлся сильным и независимым предиктором нежелательного исхода (госпитализации или смерти от сердечно-сосудистых причин, а также смерти от любых причин) [52].

Кроме того, портальная гипертензия и фиброз опосредуют снижение количества тромбоцитов. Повышение МНО по мнению ряда исследователей относится к факторам риска летального исхода у больных с ишемическим гепатитом. В рамках коагулопатии, например, при развитии острого ишемического гепатита на фоне ОДСН, также возможно повышение протромбинового времени (ПВ), сопровождающееся в большинстве случаев с повышением трансаминаз и ЛДГ [53; 54].

Кроме того, 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) (Рисунок 1).



**Рисунок 1 - Факторы, потенциально влияющие на морфо-функциональное состояние печени, у пациентов с XCH**

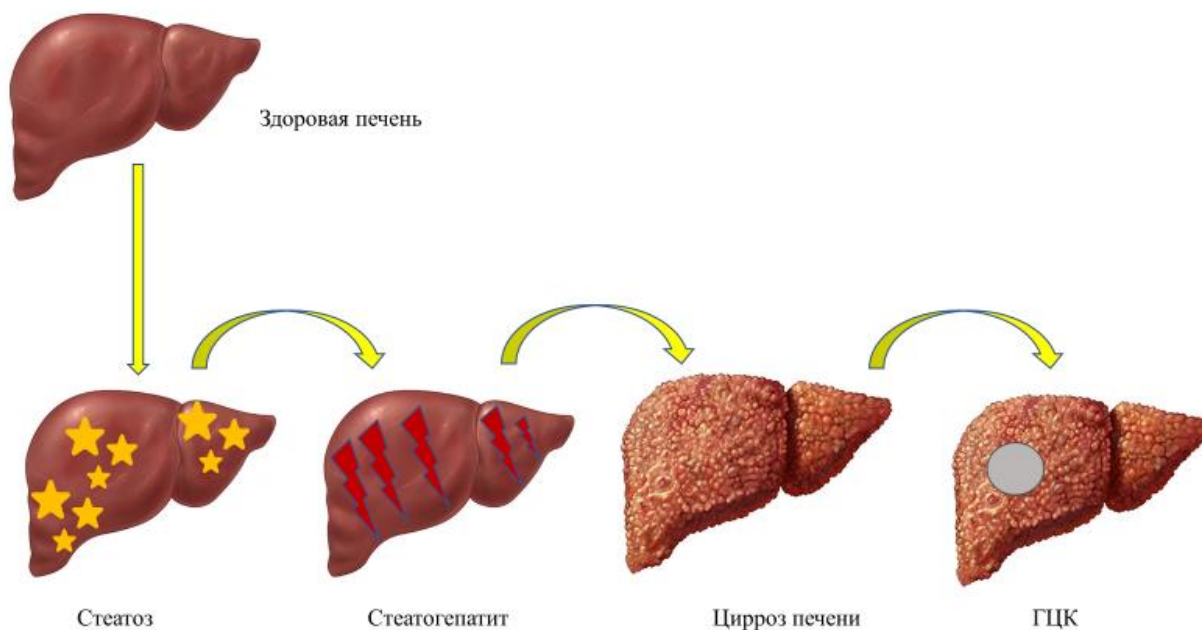
При выявлении нежелательных явлений на фоне лечения XCH гепатотоксичными препаратами необходимо откорректировать дозы либо произвести замену или отмену препаратов, метаболизирующихся в печени [3].

Таким образом, взаимоотношения сердца и печени у типичного коморбидного больного с XCH представляют собой порочный круг.

### 1.3 Печеночный континуум

Несмотря на многообразие этиологических факторов, поражение печени происходит всегда в одинаковой последовательности: стеатоз – стеатогепатит – фиброз – цирроз печени (ЦП) – гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), что получило название «печеночного континуума» [55]. Каждая ступень континуума отличается

от предыдущей степени выраженности гистологических изменений ткани печени и сопровождается постепенным прогрессирующим дисфункцией органа (Рисунок 2).



**Рисунок 2 - Стадии печеночного континуума**

Центральная роль в прогрессировании фиброза печени принадлежит клеткам Ито, вырабатывающим профибротические и антифибротические факторы. При повреждении печени, а также на фоне хронического субклинического воспаления, под воздействием провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухолей (ФНО) происходит нарушение баланса функций звездчатых клеток с усилением их профибротической активности [56, 57].

Стеатоз, являющийся начальной ступенью континуума, увеличивает вероятность дальнейшего развития событий, повышая чувствительность печени к оксидативному стрессу, инсулинорезистентности, эндотоксинам, а также основным механизмам повреждения при ХСН - венозному застою и ишемии [56]. Печеночный стеатоз связан с риском развития сахарного диабета 2 типа, АГ и

сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Было продемонстрировано, что все компоненты метаболического синдрома коррелируют с содержанием жира в печени, независимо от индекса массы тела (ИМТ), что объясняет высокую распространенность и заболеваемость ССЗ при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) по сравнению с группой контроля [58]. Хронические заболевания печени в целом, наряду с ХБП, фибрилляцией предсердий (ФП) и анемией, независимо связаны с повышенным риском смерти в течение 3 лет [59].

## **1.4 Методы исследования морфо-функциональных нарушений печени**

### **1.4.1. Инструментальные методы**

Наиболее доступным и дешевым методом скрининга является УЗИ органов брюшной полости. Характерными признаками застойной гепатопатии является дилатация нижней полой вены (НПВ) и печеночных вен (симптом “Playboy Bunny”), степень которой коррелирует с тяжестью СН [60]. Однако УЗИ, как и компьютерная томография, имеет низкую чувствительность (30%) для диагностики фиброза печени у пациентов с СН [61].

«Золотым стандартом» диагностики заболеваний печени, в том числе методом оценки характера и степени изменений ткани печени у больных с ХСН, считается биопсия. Однако ее проведение сопряжено с рядом трудностей (высокая вариабельность результатов, обусловленная малым объемом исследуемой ткани и субъективностью оценки морфологических изменений, риск кровотечений, пункции соседнего органа, развития пневмоторакса). В настоящее время НЭМ все чаще заменяет выполнение биопсии [62, 63].

Диагностическая ценность НЭМ активно изучается в популяциях пациентов с поражением печени различного генеза. Так, в исследовании Виллевалде С.В. с соавт. (2018) повышение плотности печени по данным НЭМ у пациентов с декомпенсацией ХСН влияло на частоту повторных госпитализаций и смертность от любых причин, а также ухудшение отдаленного прогноза. Пациенты с высокой

плотностью печени характеризовались более длительным анамнезом и степенью тяжести ХСН, большей степенью коморбидности [64].

Данный метод низкоинформативен на начальных стадиях фиброза, при выраженном ожирении, имеющихся очаговых поражениях печени, холестатическом и цитолитическом синдромах, выраженных нарушениях осанки и узких межреберных промежутках, а также при системных воспалительных реакциях, свойственных для пациентов с ХСН [12].

Относительно применения данной методики следует уточнить, что повышение плотности печени у больных с СН обусловлено не только фиброзом, но и полнокровием паренхимы вследствие венозного застоя в печеночных синусоидах, а также быть обусловлено наличием отечно-асцитического синдрома при декомпенсации. Эти особенности подтверждает положительная динамика в виде уменьшения плотности печени на фоне успешного лечения, характеризующегося уменьшением системной воспалительной реакции и застойных явлений.

#### **1.4.2. Прямые и непрямые сывороточные маркеры фиброза печени**

Если методы инструментальной, лучевой и гистологической диагностики невозможно применить по тем или иным причинам (наличие противопоказаний, материально-технические ограничения, проведение крупных эпидемиологических исследований), в качестве допустимой альтернативы можно прибегнуть к использованию сывороточных биомаркеров и/или шкал [11,65, 66].

Сывороточные маркеры фиброза разделяют на прямые и непрямые [67, 68]. Непрямые маркеры – традиционно применяемые, характеризующие изменение функции печени параметры, высвобождаемые в кровь в ходе патологического процесса в печени. К ним относятся печеночные трансаминазы (АЛТ и АСТ), молекулы, синтезируемые, регулируемые или секретируемые печенью (например, аполипопротеин А1, альфа-2-макроглобулин, ферритин, гаптоглобин), факторы свертывания, холестерин и билирубин, а также молекулы воспаления, показатели

инсулинорезистентности и другие. Прямые маркеры фиброза отражают метаболизм внеклеточного матрикса, в основном они продуцируются звездчатыми клетками Ито в процессе ремоделирования. К прямым маркерам относят карбокситерминальный пептид проколлагена I типа, ламинин, аминотерминальный пептид проколлагена III типа, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, коллаген IV типа, гиалуроновую кислоту, матриксные металлопротеиназы [69].

### **1.4.3. Индексы фиброза печени как новый метод комплексной оценки фиброза печени и полиорганных нарушений при ХСН**

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 разработаны 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 нашли клиническое применение преимущественно у пациентов с вирусными заболеваниями печени, а также с алкогольной или неалкогольной жировой болезнью печени. Наиболее известны индексы фиброза APRI, Fibrotest, Hepascore, FibroMeterNAFLD, FibroMeterV2G, FIB-4, MELD и его модификации (MELD-XI, MELD-Na), меньшее распространение имеют индексы BARD, Bonacini, Pohl-Score, BAAT score, Wai, GUCI, HALT-C, ALBI и др. (Таблица 1) [11, 69, 67].

**Таблица 1 - Индексы фиброза печени и используемые для расчета сывороточные маркеры**

Индексы фиброза печени	Показатели, необходимые для расчета
FIB-4	АСТ, АЛТ, тромбоциты, возраст
APRI	АСТ, тромбоциты
FibroMeter	$\alpha$ 2-макроглобулин, ГГТ, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты
Fibrotest	аполипопротеин А1, АЛТ, ОБ, ГГТ, гаптоглобин и альфа2-макроглобулин
Hepascore	ОБ, ГГТ, альфа2-макроглобулин, гиалуроновая кислота, возраст, пол
FibroMax	$\alpha$ 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ, ОБ
BARD	ИМТ, соотношение АСТ/АЛТ, наличие СД2
King	Возраст, АСТ, МНО, тромбоциты
Bonacini	АСТ, АЛТ, МНО, тромбоциты
BAAT score	ИМТ, возраст, АЛТ, триглицериды
GUCI	АСТ, МНО, тромбоциты
MELD	ОБ, креатинин, МНО, проведение диализа в течение последней недели
MELD-XI	ОБ, креатинин
MELD-Na	ОБ, креатинин, МНО, Натрий, проведение диализа в течение последней недели
NFS	Возраст, ИМТ, наличие НТГ/СД, АСТ, АЛТ, Тромбоциты, альбумин
Forns	Тромбоциты, ГГТ, возраст, холестерин

Имеются данные клинических исследований, подтверждающие наличие достоверных корреляций указанных ИФП со стадиями фиброза, диагностируемыми на основании морфологических критериев. В поперечном исследовании Boursier J. с соавт. (2016) [11], включавшем 452 пациента, которым была выполнена биопсия печени, а также проведена НЭМ и 8 тестов на основе анализов крови было обнаружено, что индексы APRI, FIB-4, NFS обладают такой же диагностической точностью, как и гистологическое определение стадии

фиброза. Шкала BARD, первоначально разработанная для диагностики фиброза при НАЖБП, не исследовалась ранее в когорте больных с СН. При ее использовании в группу риска выраженного фиброза попадает большая доля больных, но она имеет 96%-отрицательную прогностическую ценность [70]. Это дает основания полагать, что низкие значения данного индекса могут исключить наличие выраженного фиброза, то есть выделить группу низкого риска.

Индекс APRI, самый простой и доступный для расчета, также до настоящего времени у пациентов с ССЗ не изучался. Данная формула была разработана для выявления группы высокого риска значительного фиброза и ЦП у пациентов с вирусным гепатитом С [71].

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. В частности, в небольшом отечественном исследовании с участием 77 больных с ХСН и МС, выраженный фиброз, определенный по NAFLD Fibrosis Score (NFS), оказался значимым предиктором смертности от ССЗ и коррелировал с ИМТ, показателями липидного (ЛПНП, общего холестерина) и углеводного обмена, показателями внутрисердечной гемодинамики и тестом шестиминутной ходьбы [72].

Для индекса FIB-4, который был изначально разработан для неинвазивной оценки стадии фиброза у больных с коинфекцией ВИЧ и гепатита С [73], отмечена прогностическая ценность в отношении общей, печеночной и сердечно-сосудистой смертности. В Европейских руководствах данный индекс рекомендован к использованию как метод первой линии стратификации риска для исключения тяжелой формы заболевания печени [65]. McPherson S. с соавт. пришли к выводу, что значение FIB-4 менее 1,3 позволяет с высокой вероятностью (90–95%) исключить наличие тяжелого фиброза [74]. FIB-4 также исследовался Sato Y. с соавт. (2017) в группе из 1058 больных с СН. По его результатам выявлена корреляция FIB-4 и другими маркерами фиброза печени (коллаген 4 типа, пептид

проколлагена III типа, гиалуроновая кислота), застойными явлениями, BNP и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Высокое значение FIB-4 было независимым предиктором смертности от всех причин [75]. Кроме того, повышенные значения данного индекса ассоциировались с повышенным риском вновь возникшей СН у больных, ранее не имевших ее в анамнезе [76].

MELD (Model for End-Stage Liver Disease) изначально разработан для оценки тяжести состояния пациентов с ЦП (Таблица 2) [77]. Это интегральный показатель, отражающий функцию как почек, так и печени, рассчитываемый с использованием сывороточных концентраций креатинина, общего билирубина (мг/дл) и международного нормализованного отношения (МНО). Данная шкала с 2002 года используется в США для определения очередности трансплантации печени. Неблагоприятный прогноз при ЦП ассоциирован со значением MELD более 18 баллов [78]. Однако исследование применения данной шкалы у пациентов с ХСН выявило более низкий порог значений, при котором MELD >10,4 продемонстрировал предикторную ценность в отношении летального исхода в течение 6 мес наряду с повышением NT-proBNP, САД <110 мм рт.ст. при поступлении и ФВ ЛЖ <35%. В этом же исследовании установлено, что такой же ценностью обладает повышение АСТ >50 Ед/л [42].

**Таблица 2 - Клиническое значение шкалы MELD**

Индекс MELD, баллы	3-х месячная летальность,%
≤ 9	1,9
10-19	6,0
20-29	19,6
30-39	52,6
≥ 40	71,3

MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease excluding INR) является модификацией шкалы MELD, исключающей, в отличие от последней, при расчете показатель МНО [79]. Было установлено, что данная шкала является альтернативой

для пациентов, принимающих антикоагулянты, без потери прогностической ценности [80]. Это важно при оценке популяции больных с ХСН ввиду применения у значительного числа больных антикоагулянтов (в частности, варфарина), что заведомо увеличивает показатель МНО, который у данной когорты пациентов не является подтверждением наличия коагулопатии. По результатам нескольких небольших исследований, включавших пациентов с ОДСН, данный индекс достоверно ассоциировался с развитием ССЗ, внутрибольничной смертностью и являлся предиктором смерти от любых причин [80-82 81]. Таким образом, шкала MELD-XI может быть использована для стратификации риска у пациентов с СН [81, 83].

Таким образом, данные о том, что неинвазивные тесты на фиброз имеют высокую ценность для прогнозирования вероятности летального исхода при различных внепеченочных заболеваниях, позволяют рассматривать ИФП в качестве потенциальных предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с СН, хотя их роль в оценке степени тяжести и прогноза у больных с заболеваниями сердца до настоящего времени изучена недостаточно. Вероятно, они могли бы служить инструментом для оценки субклинического застоя у пациентов с СН, но эта гипотеза требует изучения.

### **1.5 Гепсидин – главный регулятор метаболизма железа**

Гепсидин – основной регулятор гомеостаза железа в организме. Несмотря на то, что он вырабатывается множеством клеток организма, включая адипоциты, макрофаги,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, кардиомиоциты, а также клетки почек, головного мозга, легких, простаты, слюнных желез, трахеи и плаценты [84-89] основным местом синтеза является печень [90].

Гепсидин был впервые выделен из мочи в 2001 году. На момент открытия он рассматривался в качестве антимикробного пептида, за что и получил свое название (hep(-ar) – печень, по основному месту синтеза, cidin - антимикробный).

Однако для того, чтобы реализовать свои бактерицидные и фунгицидные свойства, нужна концентрация, более чем в 10 раз превосходящая физиологическую [91].

Гепсидин синтезируется в гепатоцитах в форме препропептида, состоящего из 84 аминокислотных остатков, и выбрасывается в циркуляторное русло, где преобразуется в прогепсидин (39 аминокислотных остатков), а затем под действием прогормон-конвертазы фурина превращается в гепсидин-25,-22 и -20. Все три формы можно выделить из мочи; в плазме определяются только изоформы, состоящие из 20 и 25 аминокислотных остатков [92].

Гепсидин кодируется геном *HAMP* (*hepcidin antimicrobial peptide*), расположенным на 19 хромосоме (19q13.1), который активируется двумя основными сигнальными путями [93-97]:

1. **BMP/SMAD.** BMP (костный морфогенетический белок) относится к семейству цитокинов. В ответ на действие провоспалительных агентов он образует комплекс с BMP-рецептором клеточной стенки, который путем фосфорилирования активирует SMAD-белки (внутриклеточные модуляторы транскрипции, переносчики внеклеточного сигнала к ядру клетки), которые индуцируют экспрессию гепсидина. Помощником BMP является гемоювелин, который, связываясь с BMP-рецепторами, усиливает ответ на поступающий стимул. Неогенин разрушает гемоювелин, снижая выработку гепсидина.

2. **STAT3** (преобразователь сигнала и активатор транскрипции). STAT3 – белок-посредник, при воздействии провоспалительных цитокинов путем фосфорилирования активируется янус-киназой, обеспечивает клеточный ответ на сигналы от рецепторов интерлейкинов и факторов роста.

Основной механизм контроля метаболизма железа заключается в связывании гепсидина с белком ферропортином и разрушении последнего. Ферропортин является трансмембранным переносчиком железа и располагается на поверхности энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов, синцитиотрофобластов плаценты. При повышении уровня гепсидина снижается всасываемость железа в тонком кишечнике, затрудняется высвобождение его из макрофагов, нарушается

транспорт железа через плаценту от матери к плоду [98]. Развивается железодефицитное состояние и анемический синдром [97]. И наоборот, при недостатке гепсидина происходит неконтролируемое всасывание железа и накопление данного микроэлемента в тканях, где способен оказывать токсическое влияние, активируя перекисное окисление липидов и запуская реакции оксидативного стресса [94].

### **1.6 Факторы, влияющие на синтез гепсидина**

При изменениях регуляции синтеза гепсидина могут возникать разнообразные нарушения феррокинетики. В 2011 году Т. Ganz была предложена классификация нарушений метаболизма гепсидина, приводящих либо к перегрузке железом, либо к ЖД. Автор предлагает разделить эти состояния на первичные и вторичные. Первичные связаны с генетическими мутациями генов HAMP (приводит к дефициту гепсидина и является одной из форм наследственного гемохроматоза) или TMPRSS6 (влечет за собой избыточный синтез гепсидина и развитие ЖД). Вторичные нарушения метаболизма гепсидина развиваются на фоне имеющегося самостоятельного заболевания, например, анемии, ХБП, ХЗП, СД2, ожирения, опухоли [97].

Все эти состояния, которые одновременно являются наиболее распространенными коморбидностями у больных с ХСН, сопровождаются развитием системного воспаления. Повышение выброса провоспалительных цитокинов (ИЛ-6,-1,-22, TNF $\alpha$ ) приводит к повышенному синтезу гепсидина несколькими путями: молекулы системного воспаления активируют STAT3/SMAD пути и индуцируют синтез DMT-1 (divalent metal transporter-1). Эта молекула переносит железо внутрь клетки, ингибирует синтез ферропортина и усиливает выработку ферритина, ответственного за депонирование железа в тканях. Именно благодаря индуцирующей роли воспаления гепсидин «обвиняют» в главенствующей роли в АХЗ (или анемии воспаления) [99]. Это подтверждается

данными многочисленных исследований, по результатам которых уровень гепсидина при наличии АХЗ был значимо выше, чем без нее [100-103].

Наличие ХБП также является важным фактором повышения концентрации гепсидина. Во-первых, ХБП сопровождается наличием воспаления, которое стимулирует транскрипцию гена НАМР, усугубляя дефицит железа и развитие анемии [104]. С другой стороны, экскреция с мочой – это основной путь элиминации гепсидина. При снижении фильтрационной способности почек, например, на фоне ХБП происходит уменьшение выведения гепсидина из организма и повышение его уровня в плазме крови [105].

Проводились исследования, обнаружившие участие гепсидина в регуляции углеводного обмена, однако полученные данные оказались противоречивыми. Jiang F. с соавт. (2011) выявили значимо более высокие уровни гепсидина и ИЛ-6 у больных с СД2 по сравнению с контрольной группой ( $p < 0.001$ ), что приводило к развитию анемии воспаления в данной группе [106]. Однако ряд исследователей в своих работах отметили, что наличие СД2 сопровождалось снижением синтеза гепсидина и развитием дисметаболического синдрома перегрузки железом [107]. Избыточное отложение железа в печени, в свою очередь, усиливало печеночную инсулинорезистентность и прогрессирование диабета, а также активировало оксидативный стресс, запуская перекисное окисление липидов, что способствовало развитию фиброза. Эти результаты подтверждаются и японскими учеными (2014), отметившими, что снижение гликемического контроля напрямую коррелировало с тяжестью фиброза печени [108].

Кроме того, у больных с СН уменьшение транскрипции гена НАМР происходит вследствие истощения запасов железа в организме из-за неполноценного питания, нарушения его всасывания из-за отека кишечной стенки или скрытых кровопотерь из желудочно-кишечного тракта на фоне приема антиагрегантной или антикоагулянтной терапии; эти факторы приводят к стимуляции эритропоэза через повышение уровня эритропоэтина, что ведет к ответному синтезу эритроферрона в эритроблестах, который, в свою очередь, подавляет выработку основного регулятора феррокинетики, позволяя усилить всасывание железа и его выход из

депо [109]. Стоит отметить, что синтез гепсидина снижается как при повышении эндогенного эритропоэтина, так и при введении извне в системный кровоток.

Гипоксия подавляет синтез гепсидина, несмотря на высокие концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6) [110].

Как было показано в исследовании *in vitro*, витамин D подавляет транскрипцию мРНК гепсидина, связываясь с промоторной областью гена *HAMP*. По результатам исследования Zughayer S.M. с соавт. (2014) было обнаружено, что экзогенное введение кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D) у больных с ХБП приводит к снижению сывороточных концентраций интерлейкинов 1 и 6 и гепсидина и уменьшению выраженности анемических явлений [111].

Алкоголь обладает прямым подавляющим действием на сигнальные пути гена *HAMP*, что подтверждается снижением уровня гепсидина у больных алкоголизмом даже в отсутствие печеночной дисфункции [112].

Интересна связь гепсидина и атеросклероза. Атеросклероз сопровождается хронической системной воспалительной реакцией, что приводит к повышению выработки гепсидина, который снижает всасывание железа в кишечнике и блокирует его внутри макрофагов. В исследовании на мышинных моделях атеросклероза (лабораторные животные получали диету, богатую липидами) был продемонстрирован положительный эффект дефицита гепсидина в виде интенсификации выхода железа из макрофагов и увеличения сывороточного железа, снижения воспалительной активности макрофагов и уменьшения размеров атеросклеротических бляшек в аорте [113]. У больных на диализе сывороточный гепсидин был значимо выше, чем в группах с более высокими цифрами СКФ, и независимо коррелировал с толщиной комплекса интима-медиа и был независимым маркером ССО вне зависимости от воспаления [114]. В исследовании на людях у здоровых женщин в постменопаузе повышение гепсидина ассоциировалось с развитием атеросклероза. Нарастание гепсидина в данном случае обусловлено прекращением ингибирующего влияния эстрогенов [115]. Вероятно, это адаптивная реакция, направленная на предупреждение развития

железодефицита на фоне менструальных кровотечений и беременности у женщин детородного возраста.

Известно, что атеросклероз – это болезнь печени, так как она является центром липидного обмена (синтез липопротеинов, триглицеридов, холестерина) [116]. Поэтому неудивительно, что НАЖБП ассоциирована с ССЗ и атеросклерозом, в частности, за счет синтеза проатерогенных пептидов (С-реактивного белка, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена-1) и сейчас рассматривается как самостоятельный фактор риска развития и прогрессирования ХСН [117-121]. Но при изучении уровня гепсидина у пациентов с ожирением было установлено, что его сывороточный уровень коррелировал именно с ожирением (наиболее высокий уровень отмечался при ожирении 2 степени и выше, от 35 кг/м<sup>2</sup>), а не с наличием НАЖБП [122]. Вероятно, это объясняется повышением адипоцитарного пула гепсидина при увеличении массы жировой ткани под действием провоспалительных стимулов. Корреляция гепсидина с ИМТ также подтверждена рядом других исследователей [123].

Также есть данные о том, что сывороточный гепсидин повышается у больных с ОИМ [124] и ОНМК [125].

### **1.7 Гепсидин и печеночный фиброз**

В последние годы гепсидин активно изучается в качестве биохимического маркера печеночного повреждения, так как он способен паракринным путем изменять активность клеток Ито, тем самым снижая выделение ими профибротических цитокинов [126,127].

Большинство работ посвящено изучению динамики этого параметра при вирусных или алкогольных поражениях печени, в последние годы появились исследования, посвященные НАЖБП. Стоит отметить, что через все работы красной нитью проходит мысль о том, что низкий уровень гепсидина связан с массивным фиброзом/ЦП и плохим прогнозом [126]. Например, в исследовании,

включавшем 327 пациентов с алкогольным ЦП, низкий уровень гепсидина ассоциировался со смертью от любых причин (ОШ=2.84 (1.29–6.25),  $p = 0.009$ ) и риском возникновения ГЦК ( $< 8$  нг/мл) (ОШ=1.76 (1.01–3.06);  $p = 0.031$ ) [128]. В исследовании Ryan et al. (2017), включавшем 51 больного с НАЖБП, гепсидин коррелировал с содержанием жира в печени ( $r=0.42$ ,  $p = 0.0024$ ) и являлся независимым предиктором развития печеночного фиброза (ОШ=1.03 (1.00-1.05);  $p = 0.022$ ), а его уровень значительно различался на ранних и поздних стадиях фиброза ( $p < 0.0001$ ) [129]. По результатам работы Jamali R. с соавт. (2016) гепсидин продемонстрировал предикторную ценность в отношении выраженного печеночного фиброза при НАЖБП (ОШ=560.72 (5.98-5255.33);  $p = 0.006$ ), а границей, разделявшей стеатоз и стеатогепатит, была концентрация пептида 45.00 нг/мл [130].

Поскольку роль железорегуляторных белков в патофизиологии печеночного повреждения и их предикторная роль остается спорной, необходимы дальнейшие исследования для определения роли гепсидина относительно других маркеров фиброза печени [127].

### **1.8 Гепсидин и сердечная недостаточность**

Определение уровня гепсидина у больных с разными ФК ХСН проводилось неоднократно [131, 132]. При этом получены противоположные результаты, что, вероятно, обусловлено критериями отбора пациентов в исследование, особенностями выборки. Однако гепсидин рассматривался в основном как маркер АХЗ.

В исследовании Соломахиной Н.И. с соавт. (2018), включавшем пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН выявлены статистически значимо более высокие средние уровни гепсидина при наличии АХЗ, чем в присутствии железодефицитной анемии (ЖДА) [6].

У пациентов с ХСН возможен различный генез анемии. Ведущие позиции в структуре анемического синдрома занимает ЖДА (15-20%) и АХЗ (40-70%) [101, 102]. Однако не следует забывать о том, что у многих больных ХСН анемия имеет сложный генез, нередко сочетая как железодефицитную, так и воспалительную природу данного синдрома. В исследовании Cohen-Solal A. с соавт. (2014 г) при обследовании 883 пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, оценивалась взаимосвязь дефицита железа с клинико-лабораторными параметрами. Были обнаружены следующие гендерные различия: у мужчин анемия независимо ассоциировалась с развитием ЖД, для женщин такими параметрами являлось наличие сахарного диабета и низкий уровень С-реактивного белка (СРБ) [133].

Обычно распространенность ЖД у пациентов с СН обсуждается в контексте анемии. Исследование Jankowska E.A. с соавт. (2010) было первой попыткой оценить распространенность латентного ЖД при ХСН с анемией или без нее. Было установлено, что ЖД вне зависимости от наличия анемии является независимым предиктором нежелательного исхода [134], а восполнение запасов железа положительно сказывается на качестве жизни. Однако при наличии анемии воспалительного генеза прием пероральных препаратов неэффективен ввиду повышенного уровня гепсидина, который препятствует его всасыванию. Предпочтительным методом ферротерапии в данном случае является парентеральный путь введения. Учитывая, что развития ЖД подавляет транскрипцию гена HAMP, а наличие хронического системного воспаления противоположно приводит к его стимуляции, для дифференциальной диагностики этих двух видов анемий рационально применение сывороточного уровня гепсидина [101, 102].

## **1.9 Возможности включения печени в кардиоренальный анемический синдром (КРАС)**

Традиционно считается, что порочный круг у пациентов с ХСН, в центре которого находится анемия, замыкается на взаимном влиянии сердца и почек. Для обозначения существующей связи между нарушенной функцией почек, прогрессирующей сердечной недостаточностью и анемией Silverberg D. предложил термин «кардиоренальный анемический синдром» (КРАС) [135].

С открытием гепсидина целесообразным выглядит идея включить в этот порочный круг и печень, которая синтезирует основной сывороточный пул главного регулятора феррокинетики. Патофизиологические механизмы КРАС являются одновременно регуляторными детерминантами активации гена НАМР и экспрессии мРНК гепсидина: системное воспаление, снижение СКФ, снижение гемоглобина и всасываемого железа, гипоксия, угнетение эритропоэза со снижением выработки эритропоэтина. А активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) запускает процессы фиброобразования во всех органах и тканях, включая почки, сердце и печень [136]. Так, уменьшение СКФ и прогрессирование стадии ХБП было ассоциировано с высокой плотностью печени, оцениваемой с помощью сывороточного индекса NFS ( $p = 0,049$ ) [72].

Печень имеет дополнительно еще ряд функций, подтверждающих ее участие в метаболизме железа. Так, она является депо железа при избыточном его поступлении в организм, защищая таким образом другие органы и ткани (сердце, поджелудочную железу) от его токсического воздействия [137], и играет роль в его мобилизации при возрастании потребностей, синтезирует другие белки, участвующие в метаболизме железа (ферритин, трансферрин, ферропортин). Сидероз печени приводит к запуску перекисного окисления липидов из-за увеличения синтеза активных форм кислорода и, как следствие, к фиброобразованию с постепенным развитием цирроза и увеличением риска ГЦК [138].

Так как основным механизмом повреждения печени при ХСН является застой по БКК, Ohno Y. с соавт.(2015) ставили перед собой задачу выяснить, влияет ли застой в печени при СН на выработку гепсидина тем самым способствуя ЖД и анемии. Они обнаружили на крысиных моделях и у людей, что концентрация гепсидина в сыворотке при наличии застоя в печени была значимо выше, чем без застоя печени ( $p = 0,0316$ ) [132].

Таким образом, печень при ХСН одновременно является и органом-мишенью, и важным, но недооцененным звеном кардиоренального анемического континуума. Сердце, печень и почки включены в единый патогенез неблагоприятных событий при снижении функциональных резервов миокарда. Однако роль печени в этой патологической цепи необходимо более точно определить в дальнейших исследованиях.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Выполненное исследование было открытым, неконтролируемым, одномоментным, одноцентровым. Всего было обследовано 230 человек. В исследование было включено 128 человек. Дизайн исследования представлен в Таблице 3.

**Таблица 3 - Дизайн исследования**

Этапы исследования	Процедуры, проводимые на данном этапе исследования (n=128)
Обследование при поступлении в стационар (1-3 дня)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Беседа с больным, сбор анамнеза, физикальный осмотр.</li> <li>2. Проведение стандартных процедур обследования кардиологического больного (общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, эхокардиография (Эхо-КГ) с оценкой параметров внутрисердечной гемодинамики, электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, УЗИ органов брюшной полости и почек, рентгенография органов грудной клетки). Расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ.</li> <li>3. Проверка соответствия критериям включения/невключения/исключения.</li> <li>4. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев неключения/исключения, предоставление больному информации о планируемом исследовании.</li> <li>5. Подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании.</li> <li>6. Проведение дополнительного однократного забора венозной крови для целей исследования с последующим центрифугированием и заморозкой.</li> </ol>

Стационарный этап лечения (7-10 дней), выписка	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Получение результатов стандартных процедур обследования (лабораторных, инструментальных).</li> <li>2. Повторная проверка соответствия критериям включения/невключения/исключения.</li> <li>3. Расчет печеночных индексов с использованием результатов стандартных исследований.</li> </ol>		
	Разделение пациентов на группы в зависимости от степени снижения ФВ ЛЖ		
	Группа с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$	Группа с ФВ ЛЖ 40-49%	Группа с ФВ ЛЖ $< 40\%$
Обработка полученной информации	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отправление образцов крови, полученных при дополнительном однократном взятии, в лабораторию.</li> <li>2. Статистическая обработка результатов.</li> </ol>		

Для достижения поставленных задач были определены критерии включения, неключения и исключения из исследования.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Возраст от 18 лет и старше;
3. Анамнез ХСН на фоне ИБС и/или ГБ не менее 6 месяцев.

Критерии неключения пациентов в исследование:

1. аутоиммунные заболевания и системные заболевания соединительной ткани,
  1. ХБП, требующая гемодиализа,
  2. Острый коронарный синдром и нестабильная стенокардия в течение предшествующих 6 месяцев,

3. первичная патология печени (вирусной, токсической и другой установленной этиологии), в том числе болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова и др.),
4. злокачественные опухоли, в том числе лимфо- и миелопролиферативные заболевания,
5. тяжелая или неконтролируемая активная острая или хроническая инфекция, в том числе ВИЧ-инфекция,
6. тяжелая дисфункция желчного пузыря и желчевыводящих путей,
7. неспособность больного понять цель исследования и дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
2. Выявление онкологического или аутоиммунного заболевания или первичного заболевания печени в ходе исследования, а также других состояний, относящихся к критериям невключения в исследование.
3. Беременность, кормление грудью.

Большое количество невключенных и исключенных на этапе отбора пациентов объясняется особенностями больных, госпитализируемых в скорую помощь больницу: многие недообследованы на амбулаторном этапе, в процессе стационарного лечения у части больных выявлены критерии исключения, энцефалопатия различного генеза, не позволившая дать информированное согласие на участие в исследовании.

## **2.2 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**

Исследование проводилось на базе кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) в Университетской Клинической Больнице №4 (УКБ№4).

В исследование были включены пациенты, страдающие хронической сердечной недостаточностью на фоне ИБС и/или гипертонической болезнью (ГБ) и проходившие стационарное лечение в терапевтическом или кардиологическом отделениях УКБ№4 в период с ноября 2017 г. по декабрь 2018 г.

На проведение исследования, включающего вмешательство в стандартные процедуры ведения больного на этапе обследования (однократное дополнительное взятие венозной крови), было получено разрешение Локального этического Комитета. При проведении исследования были соблюдены все положения Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993, пересмотр 2008 г.) и принципы «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice).

Все пациенты предоставили письменное добровольное информированное согласие в соответствии с п.4.6.1. Приказа №136 (ОСТ 91500.12.0001-2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации, международными требованиями ВОЗ и Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993, пересмотр 2008 г.).

С учетом критериев включения/невключения, в исследование вошли 128 больных с хронической сердечной недостаточностью. Среди включенных пациентов 88 женщин, 40 мужчин, средний возраст которых составил  $70,59 \pm 10,71$  лет. Средний ИМТ  $32,03 \pm 7,32$  кг/м<sup>2</sup>. Всем пациентам проводился тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр, а также стандартное обследование с проведением общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, рентгенографии органов грудной клетки, Эхо-КГ. Для уточнения наличия и характера нарушений ритма больным проводилось суточное ЭКГ-мониторирование по Холтеру. При поступлении оценивалось состояние печени по данным физикального осмотра (пальпация, перкуссия) и УЗИ. Структура встречаемости признаков СПС в исследуемой выборке представлена в Таблице 4.

**Таблица 4 - Распространенность признаков СПС в исследуемой группе**

Признаки СПС	Описание	Встречаемость
Клинические	Увеличение размеров печени по данным физикального осмотра	55,5%
Инструментальные	Обнаружение по результатам УЗИ-исследования брюшной полости одного или нескольких признаков: диффузные изменения печени, гепатомегалия, расширение нижней полой вены (НПВ), коллабирование НПВ менее 50%, ЦП	100%
Лабораторные	1. Повышение АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, Общего билирубина (ОБ) 2. Повышение МНО*, ПВ, снижение протромбина по Квику, фибриногена, тромбоцитов	41,5%

*Примечания:* МНО\* - повышение МНО у пациентов, принимающих варфарин, не рассматривалось как признак коагулопатии.

Диагноз СН подтверждался на основании наличия ССЗ в анамнезе, результатов ЭКГ и Эхо-КГ, определялся уровень NT-proBNP (N-терминальный пропептид натрийуретического гормона). Фенотип ХСН согласно ФВ ЛЖ определяли в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016); ФК определяли с помощью Шкалы оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) (в модификации Мареева В. Ю. – 2000 г.). II ФК имели 25 пациентов, III-IV ФК имели 103 пациента [139]. Клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 5 (n=128).

**Таблица 5 - Клиническая характеристика пациентов**

Показатель	Значение
Возраст, годы	70,59±10,71
Пол	Ж: 88 (69%) М: 40 (31%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,03±7,32
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	55,31±16.81
СКФ по СКД-ЕРІ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	Есть: 92 (71,9%) Нет: 36 (28,1%)
ФВ ЛЖ, %	54,50 [40,00; 63,75]
<ul style="list-style-type: none"> <li>• СНсФВ</li> <li>• СНпФВ</li> <li>• СНнФВ</li> </ul>	63 (49,2%) 32 (25%) 33 (25,8%)
ФК, n (%):	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• II</li> <li>• III</li> <li>• IV</li> </ul>	24 (19%) 74 (58%) 30 (23%)
СД2, n (%)	44 (34%)
Анемия*, n (%)	Есть: 37 (28,9%) Нет: 91 (71,1%)
Нарушения ритма сердца (НРС)**, n (%)	Есть: 80 (62,5%) Нет: 48 (37,5%)
ОБ, мкмоль/л	15,0 [10.43;22.57]
Общий белок, г/л	68,2[65,12;72,47]
МСV, фл	91.5 [86.7; 96.4]
МСН, пг	29.3 [28.2;30.50]

СОЭ, мм/ч	18,0 [10,5;31.50]
Общий холестерин, ммоль/л	4,67±1,34
Глюкоза, ммоль/л	6,1 [5,5; 7,17]
Азот мочевины, ммоль/л	7,9 [6,1; 11,0]
APRI	0.35 [0.28; 0.47]
FIB-4	1.88 [1.46; 2.75]
MELD-XI	10.69[7.88;13.52]
BARD, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1 балл</li> <li>• 2-4 балла</li> </ul>	10 (7,8%) 118 (92,2%)

*Примечания:*

\*Анемия определялась согласно критериям ВОЗ (2011 г.): для мужчин гемоглобин ниже 130 г/л, для женщин ниже 120 г/л.

\*\*НРС – фибрилляция или трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, синдром слабости синусового узла, диагностируемые по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

## **2.3 Методы исследования**

### **2.3.1 Общеклинические лабораторные исследования**

У всех обследуемых были тщательно изучены жалобы, анамнез жизни и заболевания, проведено физикальное обследование. При опросе особое внимание уделялось уточнению возможных факторов риска поражения печени, таких как длительный прием потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов, употребление алкоголя (оценка хронической алкогольной интоксикации проводилась с использованием опросника CAGE, выявление стигм алкогольной интоксикации при осмотре), оперативные вмешательства и гемотрансфузии в прошлом, профессиональные вредности, семейный анамнез хронических заболеваний. Подробно изучалась сопутствующая патология каждого пациента.

Общеклиническая лабораторная диагностика включала общий анализ мочи, общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, СОЭ), биохимический анализ мочи (с определением АСТ, АЛТ, холестерина, креатинина, ОБ, глюкозы, общего белка, азота мочевины, ПВ). Анализ образцов крови и мочи проводился в Межклинической лаборатории Сеченовского Университета.

### 2.3.2 Инструментальные исследования

- Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях

ЭКГ проводилась всем обследуемым пациентам дважды в течение госпитализации – при поступлении и при выписке. Регистрация и описание ЭКГ проводилось врачами отделения функциональной диагностики УКБ№4. В рамках исследования учитывались зарегистрированные нарушения ритма и проводимости, изменения сегмента ST и зубца T и ЧСС в динамике. Для диагностики нарушений ритма сердца проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

- Эхокардиография (Эхо-КГ)

Для оценки структурного состояния миокарда, показателей внутрисердечной гемодинамики и подтверждения диагноза СН использовался метод трансторакальной эхокардиографии. Эхо-КГ проводилась по стандартной методике в М- и В- режимах на с помощью УЗ-системы Toshiba Xario стандартным датчиком с частотой 3,74 МГц.

При обследовании использовались стандартные эхокардиографические доступы и позиции. Морфология миокарда оценивалась с применением стандартных показателей. Всем больным определялась ФВ ЛЖ, размер камер, наличие гипертрофии стенок, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), функциональное состояние клапанов.

- Рентгенография ОГК

Всем пациентам при поступлении проводилась рентгенография органов грудной клетки. Обнаружение кардиомегалии (кардиоторакальный индекс более 50%)

свидетельствовало о наличии патологии сердца. Также можно было обнаружить венозную застой, отек легких, плевральный выпот и пневмонию как осложнение СН на фоне застойных явлений.

На первом этапе обследования рентгенография позволяла исключить интерстициальную легочную патологию и объемные образования грудной полости.

- УЗИ печени

УЗИ печени выполнялось полипозиционно с использованием стандартного датчика. Определяли степень эхогенности, наличие признаков цирроза и жирового гепатоза, асцита, линейные размеры, структурные особенности (наличие кист, опухолей) печени.

### 2.3.3 Расчет скорости клубочковой фильтрации

Расчет СКФ с помощью математических формул является более простым и доступным в клинической практике, чем клиренсовые методы. В настоящее время наиболее совершенной формулой для расчета СКФ является СКД-ЕРІ. Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от пола, расы и уровня креатинина сыворотки. Из таблицы исключены формулы расчета для азиатов и лиц негроидной расы в связи с отсутствием таковых в исследуемой выборке, что никак не связано с националистическими убеждениями авторов (Таблица 6).

**Таблица 6 - Формула СКД-ЕРІ, 2009 г, модификация 2011 г**

Раса	Пол	Креатинин сыворотки, мг/100 мл	Формула
Белые и остальные	Женский	≤0,7	$144 * (0,993)^{\text{Возраст}} * \text{Кр} / 0,7)^{-0,328}$
Белые и остальные	Женский	>0,7	$144 * (0,993)^{\text{Возраст}} * \text{Кр} / 0,7)^{-1,21}$
Белые и остальные	Мужской	≤0,9	$141 * (0,993)^{\text{Возраст}} * \text{Кр} / 0,9)^{-0,412}$
Белые и остальные	Мужской	>0,9	$141 * (0,993)^{\text{Возраст}} * \text{Кр} / 0,9)^{-1,21}$

Для удобства расчета СКФ по формуле СКD-EPI можно воспользоваться специальными он-лайн калькуляторами ([https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator), [http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr\\_calculators/index.htm](http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm)) или приложениями для мобильных устройств (eGFR Calculators, NefroCalc, QxMDCalculator).

#### **2.3.4. Определение NT-proBNP**

В качестве дополнительного метода уточнения наличия СН всем пациентам проводилось определение уровня NT-proBNP методом иммуноферментного анализа BI-20852W Biomedica Мозговой натрийуретический пропептид (BNP-fragment (Austria)). Анализ проводился в лаборатории кафедры химической энзимологии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». Диагноз ХСН считался подтвержденным при значениях NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл.

#### **2.3.5. Определение гепсидина**

Гепсидин сыворотки определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) по принципу конкурентного связывания (набор для ИФА Cloud-Clone Corp, USA). Анализ проводился в лаборатории кафедры химической энзимологии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Результаты проб крови для определения гепсидина были получены для 68 больных. Клиническая характеристика группы приведена в Таблице 7.

**Таблица 7 - Клиническая характеристика больных, для которых получены результаты проб крови на определение концентрации гепсидина**

Показатель	Значение
N	68
Пол, n (%)	Ж:29(42,6%) М: 39 (57,4%)
Возраст, лет	72,3±11,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,5±8,03
Гепсидин, нг/мл	26,51 [21,08; 41,20]
NTproBNP, пг/мл	402,04 [234,89; 604,14]
Гемоглобин, г/л	137,5 [120,75; 149,0]
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	201.75±60,64
СОЭ, мм/ч	15 [8; 30]
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	54,81±17,18
ОБ, мкмоль/л	16.80 [14.00; 28.05]
ФК, n (%):	
II	7 (10%)
III	38 (56%)
IV	23 (34%)
СД2, n (%)	Да: 25 (37%) Нет: 43 (63%)
ХОБЛ/БА, n (%)	Да: 13 (19%) Нет: 55 (81%)
Анемия*, n (%)	Да: 17 (25%) Нет: 51 (75%)
НРС**, n (%)	Да: 42 (62%) Нет: 26 (38%)
FIB-4	2,18 [1,49; 3,06]
MELD-XI	11,35 [7,89; 14,04]
APRI	0,31 [0,4; 0,45]
BARД, n (%)	
0-1 балл	6 (8,8%)
2-4 балла	62 (91,2%)

*Примечания:*

\*Анемия определялась согласно критериям ВОЗ (2011 г.): для мужчин гемоглобин ниже 130 г/л, для женщин ниже 120 г/л.

\*\*НРС – фибрилляция или трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, синдром слабости синусового узла, диагностируемые по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

### **2.3.6. Расчет индексов фиброза печени**

Наряду с общеклиническим обследованием всем пациентам проводилась оценка вероятности выраженного печеночного фиброза или плотности печени по данным расчетных индексов. Такие расчетные методы в настоящее время рассматриваются как инструменты скрининга для выявления группы риска (как выраженного фиброза, так и смерти от внепеченочных причин) и определения кандидатов на более детальное обследование с применением специализированных методик (НЭМ, пункционная биопсия).

В отечественной и зарубежной литературе нет единства терминологии относительно трактовки результатов ИФП у пациентов с ХСН в связи с отсутствием валидированных шкал и недостаточным количеством больших научных работ, посвященных данной теме. При применении ИФП в гепатологии предлагается использовать термины: «высокий риск фиброза» и «низкий риск фиброза», а также «серая зона», в тех ситуациях, где это применимо. Но термин «плотность печени» более корректен с точки зрения патофизиологии ХСН, потому что плотность в данном случае складывается из фиброзного и застойного компонентов.

Из всего их многообразия было выбрано четыре формулы, которые содержат наиболее доступные в рутинной клинической практике биохимические параметры, являющиеся непрямые сывороточными маркерами фиброза печени: APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI. Все расчеты проводились на основании результатов лабораторных исследований, проведенных в течение первых двух суток госпитализации, в начале активной парентеральной диуретической терапии в тех случаях, где это было применимо.

Исследуемые нами ИФП:

1. APRI (Aspartate aminotransferase to platelet ratio index) = АСТ \* 100 / ((верхний предел АСТ) \* тромбоциты (10<sup>9</sup>/л) [71]

Если значение больше 1.0, то вероятность значительного фиброза велика, если меньше 0.5 - мала.

2. BARD (0–4 балла) состоит из 3 показателей [140]:

- ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup> = 1 балл (BMI (body mass index));
- соотношение АсАТ/АлАТ  $\geq 0,8$  = 2 балла (AAR (AST/ALT ratio));
- наличие СД = 1 балл (DM (diabetes mellitus)).

При несоответствии каждому из перечисленных критериев показатель равен 0. Количество баллов 0–1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени.

3. FIB-4 (Fibrosis-4) = возраст (лет) \* АСТ / (тромбоциты (10<sup>9</sup>/л) \* sqrt(АЛТ)) [141]

Если значение меньше 1.45, то вероятность значительного фиброза мала (порядка 90%). Если значение больше 3.25, то велика.

4. MELD-XI ((Model for End-Stage Liver Disease excluding INR), не учитывающий МНО, а только уровни креатинина (Кр) и ОБ сыворотки) по формуле [142]: MELD-XI = 5.11 (ln(ОБ)) + 11.76 (ln(Кр)) + 9.44.

Так как к настоящему времени нет определенной границы, определяющей высокий и низкий риск фиброза (или исхода) при СН, качестве границы высокой и низкой вероятности фиброза выбрана медиана значений шкалы, установленная в нашей группе больных, 10,4 балла. Значения ниже данного показателя расценивались как низкий риск, значение выше данной границы – как высокий.

### **2.3.7. Оценка изменений ИФП и гепсидина в зависимости от степени гепатотоксичности ЛС**

Одним из заключительных этапов нашего исследования, изначально не входивших в основные задачи нашего исследования, стала оценка ИФП и уровней

гепсидина в группах пациентов, получающих различные классы препаратов на амбулаторном этапе и требовавших введения значительной дозы парентеральных диуретических средств на этапе госпитализации. Для поиска информации о документально подтвержденной гепатотоксичности различных препаратов нами использовался сайт LiverTox® (<http://livertox.nlm.nih.gov>), где находится информация о ЛС, зарегистрированных в регистре Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). В зависимости от известного риска развития ЛПП, определенного на основании количества официальных сообщений о гепатотоксичности, группой экспертов DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network, <http://www.dilin.org>) предложено разделить все ЛС на следующие категории:

- категория А—более 50 сообщений;
- категория В—12–50 сообщений;
- категория С—4–11 сообщений;
- категория D—1–3 сообщения;
- категория E—сообщения о гепатотоксичности отсутствуют.
- категория X - гепатотоксичность ЛС не может быть адекватно оценена (новое или редко используемое лекарство).

#### **2.4. Методы статистического анализа**

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 25, Statistica 8.0, Microsoft Excel 365.

Проверка нормальности распределения проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Проверка статистической значимости различий средних значений в группах проводилась методом однофакторного дисперсионного анализа (критерий Уэлч для групп с неравными дисперсиями). Для проверки различий между двумя группами использовали t-критерий Стьюдента при нормальном распределении или непараметрический U-критерий Манна-Уитни и в ряде случаев оценку разности медиан Ходжеса-Лемана при распределении, отличном от нормального.

Достоверность различия переменной между несколькими группами проверялась тестом Краскелла-Уоллеса или с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, где это применимо. Для малонаполненных групп при распределении, отличном от нормального, для проверки различий между группами использовался непараметрический критерий Джонкхиера-Терпстра (его т.н. «точный» аналог для мало наполненных групп по методу Монте-Карло). Нормальное распределение и равенство дисперсий позволяли использовать параметрический (более мощный, чем непараметрический) однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для числа групп до 10 может быть использован и при ненормальном распределении, если в каждой группе более 15 наблюдений (<https://statisticsbyjim.com/hypothesis-testing/nonparametric-parametric-tests/>). Предиктивные интервалы рассчитаны робастным методом после трансформации Бокса-Кокс либо бутстреп-методом, если размер группы превышал 40. Расчет предиктивных интервалов выполнен в ПО Reference Value Advisor 2.1 (<http://www.biostat.envt.fr/reference-value-advisor/>).

Для оценки степени влияния на исследуемый результативный показатель (гепсидин) каждого из введенных в модель факторов при фиксированных на среднем уровне других факторах был проведен многофакторный регрессионный анализ.

Для проверки наличия корреляционной взаимосвязи между переменными использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределении или коэффициент Спирмена при распределении, отличном от нормального. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Расчет ИФП APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI у больных ХСН II-IV ФК

Расчет ИФП APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI для 128 больных, включенных в исследование, осуществлялся на основании результатов общего и биохимического анализов крови, взятых в первые сутки с момента госпитализации (до начала активной диуретической терапии). Результаты были проанализированы и сопоставлены с основными клинико-лабораторными параметрами, имеющими ценность для определения прогноза, тактики лечения, тяжести ХСН, либо отражающими ПОМ при данном патологическом состоянии.

Стоит отметить, что данные индексы разработаны для определения вероятности высокого или низкого фиброза печени, либо для определения прогноза (в случае MELD-XI). В различных литературных источниках использование печеночного индекса FIB-4 у больных с ХСН чаще трактуется как определение печеночной плотности (или жесткости), но не тяжести фиброза [75, 140, 141]. На сегодняшний день не существует единого мнения относительно терминологии в этой области. Как известно, у больных ХСН в понятие «повышенной плотности» входит не только фибротические изменения ткани печени, но и застой по БКК. Приемлемость использования такого термина продиктована результатами ряда работ, в которых показана динамика ИФП под действием симптоматического лечения ХСН, что никак не может соответствовать обратному развитию фиброза.

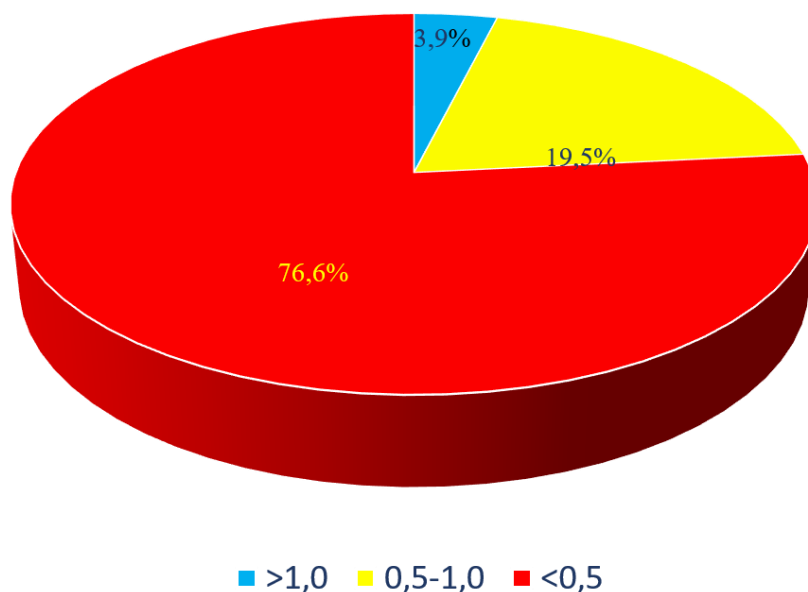
В нашей работе для классификации больных использованы следующие определения: FIB-4 – плотность печени, MELD-XI – высокий или низкий риск неблагоприятного прогноза, APRI и BARD – риск выраженного фиброза печени, как указано в первоисточниках.

#### 3.1.1. APRI

Индекс APRI был рассчитан по следующей формуле [71]:

$$\text{APRI} = \text{ACT} * 100 / [(\text{верхний предел ACT}) * \text{тромбоциты} (10^9/\text{л})]$$

На Рисунке 3 представлена диаграмма результатов расчета риска выраженного фиброза печени согласно индексу APRI. У 98 (76,6%) больных значения индекса APRI не превышали 0,5, что соответствует низкому риску выраженного фиброза печени, в то время как в «серую зону» вошли 25 (19,5%) пациентов. «Серая зона» - срединные значения индексов, для которых, согласно определению, нельзя с уверенностью говорить о высоком или низком риске выраженного фиброза или плотности печени. Для больных, вошедших в «серую зону», необходимо проведение дополнительных обследований с целью уточнения степени риска фиброза или плотности печени.



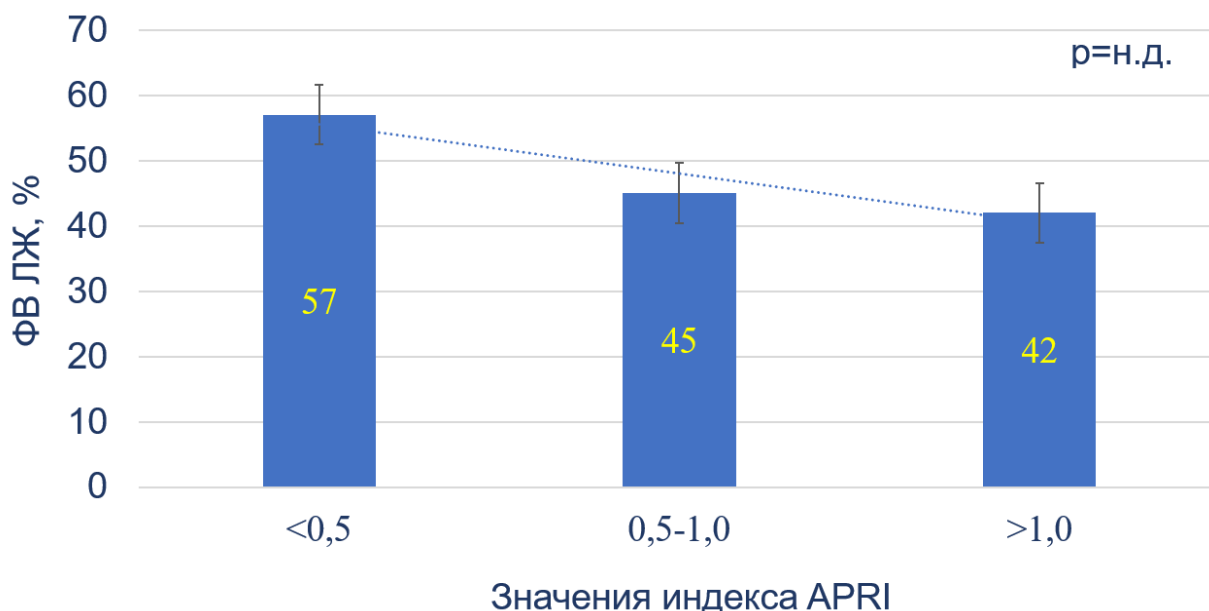
**Рисунок 3 - Результаты расчета печеночной плотности согласно индексу APRI. Значение >1,0 соответствует высокому риску выраженного фиброза; 0,5-1,0 – «серая зона»; <0,5 – низкий риск выраженного фиброза печени**

Высокий риск выраженного фиброза печени был выявлен лишь у 5 (3,9%) больных. Все эти больные имели избыточную массу тела либо ожирение 1 степени, повышение трансаминаз в сыворотке крови, гепатомегалию и/или асцит или ЦП (1

пациент) по данным УЗИ исследования, 4 пациента (80%) страдали ФП. Что интересно, ни один из них не страдал СД2. То есть при использовании данного индекса на результат не влияет наличие СД2.

При наличии нарушений ритма сердца отмечался значительный разброс в значениях индекса APRI. Значимые различия между группами не выявлены ( $p=0,17$ ).

Интересно, что у больных с высокими значениями индекса APRI прослеживалась тенденция к более низким показателям ФВ ЛЖ (медианы: 57%; 45%; 42%), хотя различия были недостоверны ( $p=0,233$ ).



**Рисунок 4 - Тенденция к уменьшению ФВЛЖ при возрастании печеночной плотности по результатам индекса APRI**

Возрастание индекса APRI ассоциировалось не только с увеличением степени нарушений внутрисердечной гемодинамики, но и с другими признаками полиорганных нарушений, в частности со снижением медианного уровня гемоглобина в пределах его нормальных значений (127 г/л vs. 136 г/л ( $p=0,749$ )), а также достоверному уменьшению уровня тромбоцитов ( $170,80 \pm 35,79 \times 10^9/\text{л}$  vs

219,59±59,55x10<sup>9</sup>/л (p=0,045)) в группе высокого риска выраженного фиброза, что во многом определяется формулой расчета индекса APRI. Однако, несмотря на это, корреляционная связь APRI с уровнем тромбоцитов была слабой (r=-0,23, p<0,05).

Также обнаружены положительные связи полученных значений с уровнем печеночных ферментов – АСТ, АЛТ и ГГТ (Таблица 8).

**Таблица 8 - Коэффициенты корреляций значений индекса APRI с биохимическими параметрами, отражающими печеночную функцию**

Показатель	Пациенты с ХСН (n=128)
	Значение коэффициента корреляции с индексом APRI, r
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	-0,23
АСТ, Ед/л	0,9
АЛТ, Ед/л	0,66
ГГТ, Ед/л	0,46

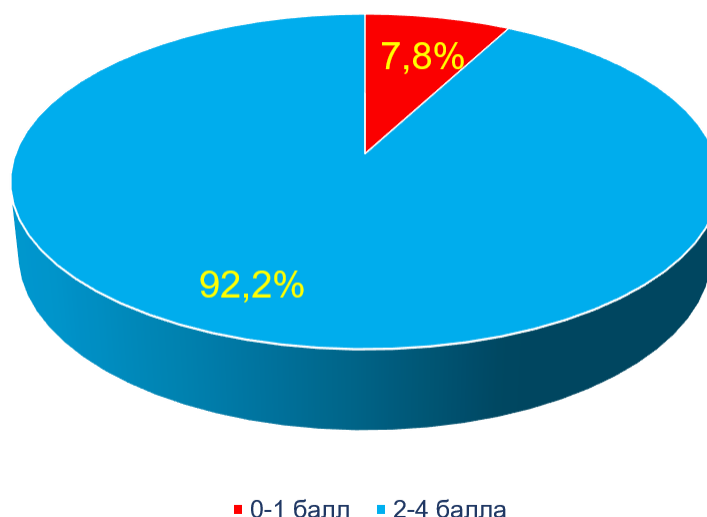
Достоверных взаимосвязей индекса APRI с нарушением функции почек ни по степени снижения СКФ, ни по наличию ХБП отмечено не было (p>0,05). В Таблице 9 представлена клиническая характеристика больных в зависимости от риска выраженного фиброза печени согласно расчетам индекса APRI.

**Таблица 9 - Клиническая характеристика больных в зависимости от риска выраженного фиброза печени согласно расчетам индекса APRI**

Параметр	Плотность печени		p-value
	Низкая + «серая зона»	повышенная	
n	123	5	
Пол (М/Ж)	39/84	1/4	
Возраст, лет	70,77±10,7	64±10,6	0,140
ФВ ЛЖ, %	56 [40; 64]	42 [33; 54]	0,299
Гемоглобин, г/л	136 [120; 147]	127 [126; 157]	0,749
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	219±59,55	170,8±35,79	0,045
Общий белок, г/л	67,7 [64,9; 71,1]	74,85 [71,6; 76,98]	0,055
Общий билирубин, мкмоль/л	14,9 [10,45; 22,25]	17,3 [16,7; 36,3]	0,26
Общий холестерин, ммоль/л	4,64±1,33	5,45±2,47	0,648

### 3.1.2. BARD

Шкала BARD, изначально разработанная для оценки риска выраженного фиброза у пациентов с НАЖБП, представляет собой сумму трех показателей: АСТ/АЛТ  $\geq 0,8$  (2 балла), ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup> (1 балл), наличие СД2 (1 балл) [70]. Риск выраженного фиброза, определяемый по повышению индекса BARD  $\geq 2$  баллов, был диагностирован у 118 (92,2%) пациентов (Рисунок 5). Низкий риск выявлен только у 7,8% больных. Клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 10.



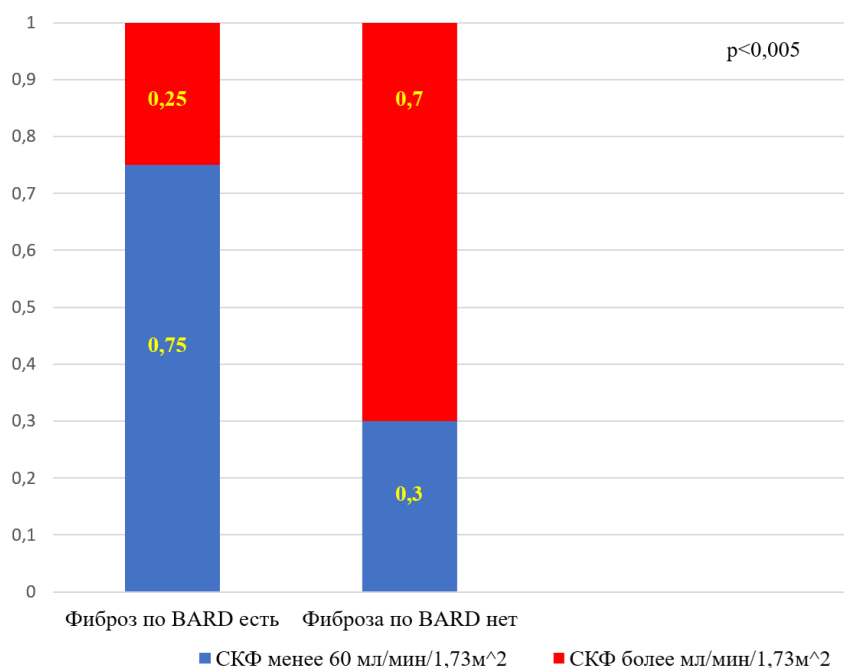
**Рисунок 5 - Результаты расчета риска выраженного фиброза печени согласно индексу BARD. Значение 0-1 балл соответствует низкому риску; 2-4 балла - высокому риску**

**Таблица 10 - Клиническая характеристика больных в зависимости от риска выраженного фиброза печени согласно расчетам индекса BARD**

Параметр	Плотность печени		p-value
	Низкая (0-1 балл)	Повышенная (2-4 балла)	
n	10	118	
Пол (М/Ж)	8/2	50/68	
Возраст, лет	60,5±9,64	71,35±9,64	0,001
СКФ по СКД-ЕPI <60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , n (%)	Есть 3 (30%) Нет 7 (70%)	Есть 89 (75%) Нет 29 (25%)	0,005
СД2, n (%)	0 (0%)	Есть 44 (39%) Нет 72 (61%)	0,018
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,29±8,2	32,01±7,47	0,812
ФК, n (%)			0,429
II	3 (30%)	21 (17%)	
III	6 (60%)	68 (58%)	
IV	1 (10%)	29 (25%)	
ФВ ЛЖ, %	42,5 [31,75; 52,25]	56,0 [40,75; 64,0]	0,019

Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	242,30±36,34	215,59±60,68	0,113
Азот мочевины, ммоль/л	5,75 [5,22; 7,32]	8,60 [6,30; 11,07]	0,167
Общий белок, г/л	69,30 [66,80; 76,30]	68,10 [64,93; 72,08]	0,373
ОБ, мкмоль/л	14,45 [10,53; 17,10]	15,0 [10,55; 22,98]	1

Нами обнаружены ассоциации между высокими баллами по шкале BARD и наличием у больных снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ по СКД-ЕРІ) менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ОР 1,20 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,02 до 1,42,  $p=0,005$ ) (Рисунок 6).



**Рисунок 6. Доли пациентов, имеющих снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>**

Обращает на себя внимание, что показатели ФВ ЛЖ в группе высокой вероятности выраженного фиброза печени по BARD были достоверно выше, чем в группе низкой вероятности фиброза печени ( $p=0,019$ ).

### 3.1.3. FIB-4

Индекс FIB-4 был рассчитан по следующей формуле [73]:

$$\text{FIB-4} = \text{возраст (лет)} \times \text{АСТ} / [\text{тромбоциты (10}^9\text{/л)} \times \sqrt{\text{АЛТ}}]$$

Данный индекс первоначально был разработан для пациентов с вирусными заболеваниями печени (вирусный гепатит С) и ВИЧ-инфекцией. Также было проведено несколько исследований на когортах больных с ХСН. В этих работах использовался термин «плотность печени», поэтому в своей работе мы используем именно его, а не «риск выраженного фиброза». Однако нет четкого понимания, какие пограничные значения должны использоваться для больных с СН, поэтому в нашем исследовании мы применили традиционные границы, принятые для гепатологических заболеваний: ИФП FIB-4 > 3,25 принимался как соответствующий высокой плотности печени, 1,45- 3,25 – «серой зоне», а менее 1,45 - низкому риску выраженного фиброза.

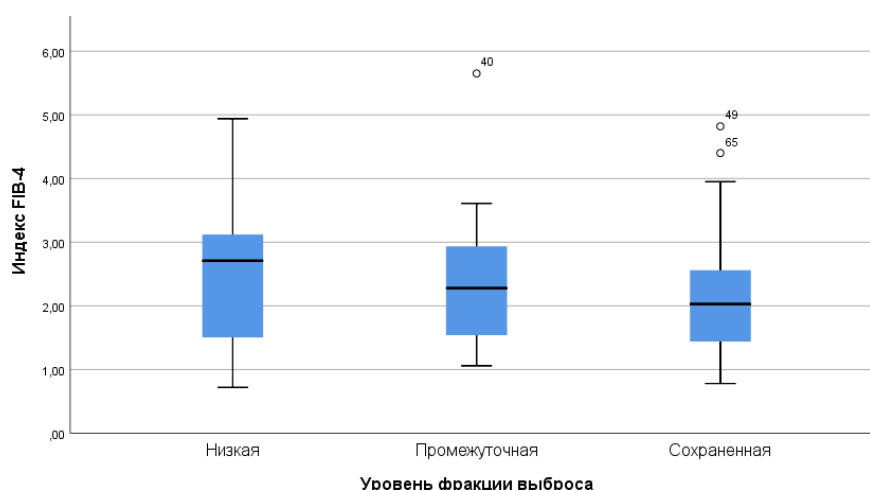
Значения ИФП FIB-4 > 3,25, соответствующие высокой плотности печени, были выявлены у 21 (17,8%) больного (Таблица 11).

**Таблица 11 - Клиническая характеристика больных в зависимости от риска выраженного фиброза печени согласно расчетам индекса FIB-4**

Параметр	Плотность печени		p-value
	Низкая и «серая зона» (<3,25)	Высокая (>3,25)	
n	107	21	
Пол (М/Ж)	55/52	8/13	
Возраст, лет	69,5±10,7	75,76±9,32	0,016
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	232,28±52,12	143,29±33,29	0
МСV, фл	90,10[86,05; 95,20]	96,80[94,33; 97,47]	0,01
МСН, пг	29,2 [28,13; 30,43]	30,15 [29,60; 30,87]	0,027
ФК, n (%)			0,192

II	21 (19,6%)	3 (14,2%)	
III	63 (58,8%)	11 (52,5%)	
IV	23 (21,6%)	7 (33,3%)	
ФВ ЛЖ, %	56 [40; 64]	43 [38; 61]	0,337
Гемоглобин, г/л	137 [120; 148,5]	127 [120; 143]	0,249
Общий белок, г/л	68,20 [65,12; 72,40]	68,00 [65,20; 71,30]	0,838
ОБ, мкмоль/л	14,9 [10,45; 22,25]	17,3 [16,7; 36,3]	0,26
Общий холестерин, ммоль/л	4,72±1,39	4,39±1,16	0,315

Значения индекса фиброза FIB-4 были достоверно выше при большей тяжести ХСН. Так при II ФК медиана индекса FIB-4 составила 1,63 [1,03;2,03], при III ФК – 1,90 [1,51;2,67], IV ФК – 2,14 [1,40;3,28],  $p < 0,05$ ). Среди больных с более высокими значениями индекса фиброза FIB-4 чаще встречались пациенты с III-IV ФК (ОР 2,78 при 95% ДИ от 0,75 до 10,27;  $p = 0,064$ ). Различий показателей FIB-4 между группами с различной степенью снижения ФВ ЛЖ не наблюдалось ( $p = 0,304$ ) (Рисунок 7).



**Рисунок 7 - Индекс FIB-4 у больных с разными фенотипами ХСН согласно ФВ ЛЖ,  $p = 0,304$**

Пациенты со значениями ИФП FIB-4  $>3,25$  характеризовались также более выраженными признаками полиорганных нарушений в виде снижения уровня тромбоцитов ( $143,3 \pm 33,3 \times 10^9$  vs  $232,3 \pm 52,1 \times 10^9$ ,  $p < 0,01$ ), и гемоглобина ( $127 [120;143]$  г/л vs  $137 [120;35]$  г/л,  $p = 0,249$ ), у них чаще встречалась сниженная СКФ по СКД-ЕРІ менее  $60$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  (ОР  $1,94$  при  $95\%$  ДИ от  $0,85$  до  $4,47$ ,  $p = 0,029$ ). Обнаружены тесные корреляционные взаимосвязи индекса FIB-4 с возрастом, АСТ и тромбоцитами (Таблица 12).

**Таблица 12 - Коэффициенты корреляций значений индекса FIB-4 с клинико-лабораторными параметрами,  $p < 0,05$**

Показатель	Пациенты с ХСН (n=128)
	Значение коэффициента корреляции с индексом FIB-4, r
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	-0,52
АСТ, Ед/л	0,35
Возраст, лет	0,52

### 3.1.4 MELD-XI

Индекс MELD-XI является модификацией шкалы MELD, исключая показатель МНО, что позволяет использовать его у пациентов, принимающих антикоагулянты (в том числе по поводу неклапанной фибрилляции предсердий), без потери его прогностической ценности [79]:

$$\text{MELD-XI} = 5.11[\ln(\text{ОБ, мг/дл})] + 11.76 [\ln(\text{креатинин, мг/дл})] + 9.44.$$

Он разработан не для определения печеночной плотности, а для оценки тяжести пациентов с циррозом печени перед трансплантацией. В формуле данного индекса используются два важнейших биохимических показателя, являющихся одновременно и параметрами оценки печеночной и почечной функций, и маркерами неблагоприятного прогноза как при ХСН, так и при других

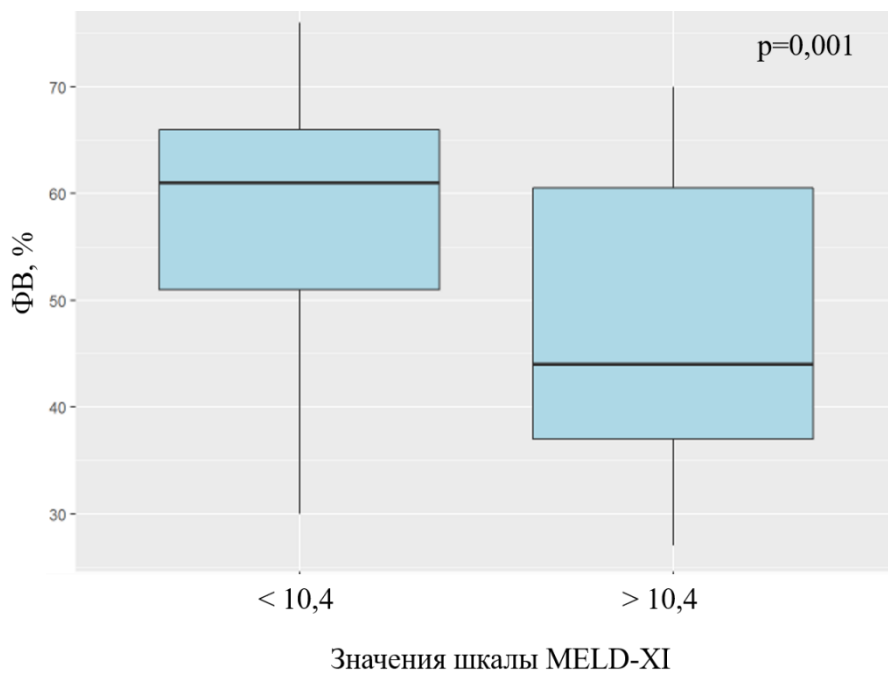
патологических состояниях. В связи с этим MELD-XI может использоваться не только в гепатологии, однако его возможности по определению предикторной ценности у больных с ХСН еще предстоит изучить в более крупных исследованиях.

В Таблице 13 приведена клиническая характеристика больных, разделенных на две группы относительно медианы индекса MELD-XI, составившей 10,4 балла.

**Таблица 13 - Клиническая характеристика больных в зависимости от риска выраженного фиброза печени согласно расчетам индекса MELD-XI**

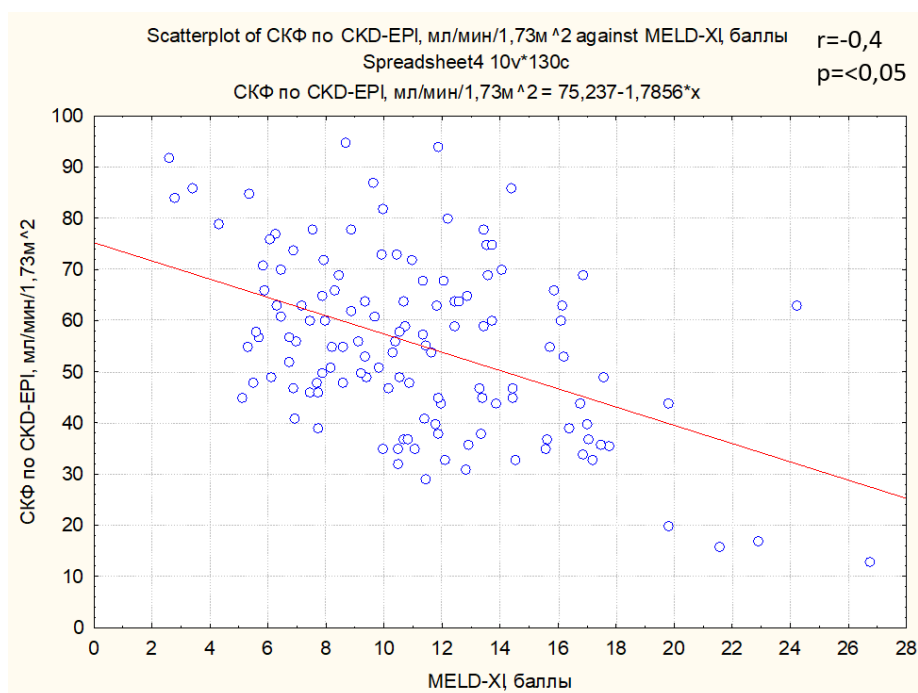
Параметр	Баллы по шкале MELD-XI		p-value
	<10,4	>10,4	
n	57	71	
Пол (М/Ж)	42/15	12/59	
Возраст, лет	67,68±11,7	71,73±8,99	0,052
ФК, n (%)			0,023
II	17 (28%)	7 (10%)	
III	30 (10%)	44 (62%)	
IV	10 (18%)	20 (28%)	
ФВ ЛЖ, %	44,0 [37,0; 60,5]	61,0 [51,0; 66,0]	0,001
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	62,0±13,94	50,17±17,27	0,0004
ОБ, мкмоль/л	11,4 [8,7; 15,1]	20,3 [13,75; 28,2]	0,0001
Азот мочевины, ммоль/л	6,90[5,10; 8,62]	9,10 [6,95; 11,45]	0,012

В нашем исследовании значения индекса MELD-XI>10,4 баллов выявлены у 71 (55,5%), <10,4 – у 57 (44,5%) больных. Была отмечена тенденция к увеличению значения индекса MELD-XI с возрастанием ФК, однако различия между ФК недостоверны (p=0,195). Также отмечена связь между нарастанием индекса MELD-XI и тяжестью систолической дисфункции: при MELD-XI>10,4 выявлены достоверно более низкие показатели ФВ ЛЖ (44% [37,00; 60,50] vs 61% [51,00; 66,00] (p=0,001)) (Рисунок 8).



**Рисунок 8 - Показатели ФВ ЛЖ выше и ниже медианы индекса MELD-XI, составившей 10,4 балла**

Среди пациентов со значениями индекса MELD-XI выше медианных достоверно чаще встречались больные III-IV ФК ( $p=0,023$ ) с СНнФВ ( $p=0,004$ ), более высоким уровнем азота мочевины (9,1 [6,95; 11,45] vs 6,9 [5,10; 8,62] ( $p=0,012$ )).



**Рисунок 9 - Корреляционная связь между баллами по MELD-XI и СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ**

Весьма закономерным было выявление достоверных корреляций результатов MELD-XI с показателями печеночной и почечной дисфункций (Рисунок 9, Таблица 14), что, с одной стороны, объясняется использованием общего билирубина и креатинина для расчета, а с другой стороны свидетельствует в пользу взаимосвязей поражения этих органов при ХСН. Последнее положение также подтверждается наличием слабой положительной связи индекса с ФВ ЛЖ.

**Таблица 14 - Коэффициенты корреляций индекса MELD-XI с клинико-лабораторными параметрами, p<0,05**

Показатель	Пациенты с ХСН (n=128)
	Значение коэффициента корреляции с индексом MELD-XI, r
ФВ ЛЖ, %	-0,3
ОБ, мкмоль/л	0,63
Азот мочевины, ммоль/л	0,42
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	-0,4

### 3.2 Сравнение исследуемых ИФП между собой

У больных ХСН отмечены более высокие значения ИФП по мере увеличения ФК (Таблица 15).

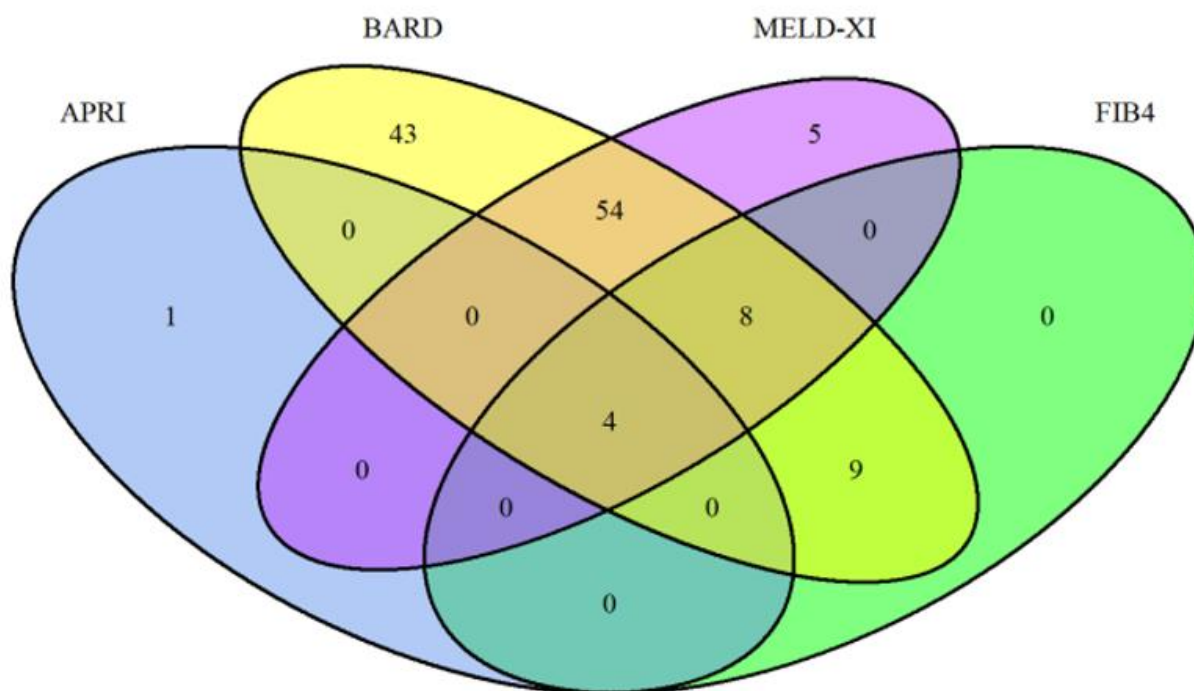
**Таблица 15 - Результаты индексов фиброза печени при различных функциональных классах**

Индекс фиброза	II ФК	III ФК	p <sup>IIФК-IIIФК</sup>	IV ФК	p <sup>IIIФК-IVФК</sup>
APRI	0,32 [0,25;0,46]	0,39 [0,29;0,50]	>0,05	0,32 [0,27;0,45]	>0,05
FIB-4	1,63 [1,03;2,03]	1,90 [1,51;2,67]	0,053	2,14 [1,40;3,28]	<0,05
BARD (n, %)					
0-1 балл	3 (12,5%)	6 (8,1%)	>0,05	1 (3%)	>0,05
2-4 балла	21 (87,5%);	68 (91,9%)		29 (97%)	
MELD-XI	8,83 [7,22;11,74]	10,92 [8,55;14,09]	>0,05	11,45 [7,32;13,35]	>0,05

Также прослеживалась связь значений печеночных индексов с вероятностью снижения ФВ ЛЖ <40% (MELD-XI: ОР 1,62 при 95% ДИ от 1,19 до 2,20; p=0,004; BARD: медиана ФВ ЛЖ 42,5% vs 56%; p=0,019) и тенденцией к более частому выявлению значимых нарушений ритма сердца (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). В группах высокого риска фиброза по данным всем индексов отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости НРС, ХБП и признаков полиорганных нарушений.

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 высокий риск по результатам всех 4 шкал (Рисунок 10).



**Рисунок 10 - Диаграмма Венна, отражающая число пациентов с высоким риском согласно каждому из исследуемых индексов фиброза печени**

Все эти больные страдали сахарным диабетом 2 типа, имели признаки ХСН III-IV ФК, ФВ ЛЖ <45%, в биохимическом анализе крови у всех отмечались изменения, характерные для СПС – повышение одного или нескольких параметров: АСТ, АЛТ, ГГТ, ОБ; у троих имелись НРС.

Стоит отметить, что наибольший процент попадания в группу высокого риска был отмечен при расчете индекса APRI (80%). Таким образом, несмотря на то, что нами не было обнаружено значимых взаимосвязей с клинико-лабораторными предикторами прогноза и параметрами, отражающими тяжесть СН, индекс APRI может быть полезен для выделения группы наиболее высокого риска выраженного фиброза печени.

При сравнении корреляционных ассоциаций между изучаемыми индексами была выявлена значимая прямая взаимосвязь между APRI и FIB-4 ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ), что, с одной стороны, объяснимо использованием одних и тех же параметров (АСТ, тромбоциты), а с другой – может служить предпосылкой для исследований индекса APRI у больных с ХСН с учетом результатов проведенных работ для индекса FIB-4.

### 3.3 ИФП у пациентов, получающих разные группы препаратов

Для исключения ятрогенных влияний нами была проанализирована терапия, получаемая нашими пациентами на догоспитальном этапе (Таблица 16).

**Таблица 16 - Медикаментозная терапия, получаемая на догоспитальном этапе**

Группа препаратов	Количество больных, получавших препарат
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), n (%)	111 (86,7%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), n (%)	10 (7,8%)
Бета-адреноблокаторы (БАБ), n (%)	104 (81,3%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	77 (60,2%)
Петлевые диуретики, n (%)	98 (76,5%)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, n (%)	11 (8,6%)
Сердечные гликозиды (дигоксин), n (%)	30 (23,4%)
Статины, n (%)	44 (34,4%)
Амиодарон, n (%)	16 (12,5%)

Нитраты, n (%)	26 (20,3%)
Антиагреганты (аспирин), n (%)	49 (38,3%)
Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), n (%)	38 (29,6%)
Антагонисты кальция (АК), n (%)	19 (14,8%)

Для поиска информации о документально подтвержденной гепатотоксичности различных препаратов нами использовался сайт LiverTox® (<http://livertox.nlm.nih.gov>), где находится информация о лекарственных средствах, зарегистрированных в регистре Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) [Drug-Induced Liver Injury Network. <http://www.dilin.org>]. В зависимости от известного риска развития неблагоприятных побочных эффектов, определенного на основании количества официальных сообщений о гепатотоксичности, группой экспертов DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network, <http://www.dilin.org>) все лекарственные средства предложено разделить на категории А, В, С, D, Е и Х. На основании данных указанного ресурса мы уточнили степень гепатотоксичности групп препаратов, получаемых нашими пациентами (Таблица 17).

**Таблица 17 - Степень гепатотоксичности ЛС, получаемых на догоспитальном этапе, в соответствии с классификацией интернет-ресурса LiverTox**

Категория гепатотоксичности	Количество сообщений о гепатотоксичности	Препараты, получаемые пациентами
категория А	более 50 сообщений	Амиодарон, аторвастатин, симвастатин
категория В	12–50 сообщений	Ривароксабан, розувастатин
категория С	4–11 сообщений	

категория D	1–3 сообщения	селективные БАБ, аписабан, дабигатран
категория E	Сообщения о гепатотоксичности отсутствуют	Петлевые диуретики
категория X	гепатотоксичность препарата не может быть адекватно оценена (новое или редко используемое лекарство).	

Для варфарина на данном ресурсе категория гепатотоксичности не представлена. Есть данные, что повреждение печени, вызванное терапией варфарином, встречается редко, но может протекать в форме острого печеночного повреждения, которое обычно возникает в течение 3-8 недель после начала приема варфарина и может сопровождаться биохимическими признаками холестаза и/или цитолиза, а также эозинофилией [142]. Передозировка варфарином может привести к кровотечению и печеночной недостаточности. Длительная терапия варфарином ассоциирована с риском кровотечения даже в отсутствие травмы и при МНО в рамках целевого диапазона. В большинстве случаев повреждение печени на фоне варфарина имеют легкую или среднюю степень тяжести и разрешаются после отмены препарата [143, 144, 145].

При сравнительном анализе показателей каждого из ИФП в подгруппах пациентов, получающих препараты, обладающие наибольшим гепатотоксическим действием (статины и амиодарон), и не получающих подобную терапию, достоверных различий получено не было (Таблицы 18 и 19). Отмечались лишь тенденции к увеличению индекса MELD-XI у пациентов, получавших статины и амиодарон, не достигшие уровня статистически значимых ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 18 - Показатели ИФП у больных у пациентов, получавших статины (n=44) по сравнению с общей популяцией**

ИФП	В целом в группе	В подгруппе пациентов, получавших статины	p
APRI	0,35 [0,28;0,47]	0,35 [0,28;0,50]	>0,05
FIB-4	1,88 [1,46;2,75]	1,84 [1,49;2,63]	>0,05
MELD-XI	10,44 [7,88; 13,52]	10,71 [8,27; 14,16]	>0,05

**Таблица 19 - Показатели ИФП у больных у пациентов, получавших амиодарон (n=16) по сравнению с общей популяцией**

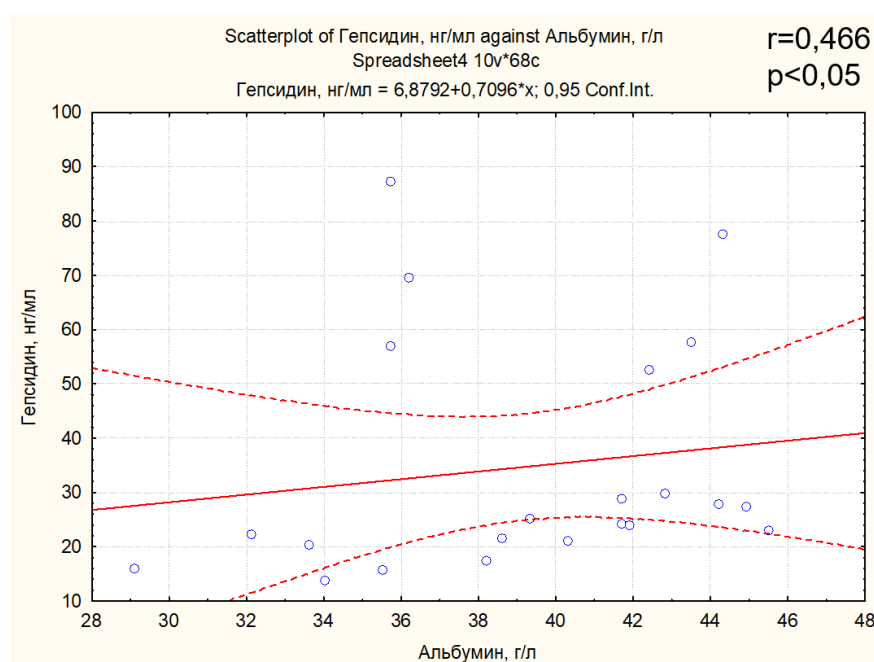
ИФП	В целом в группе	В подгруппе пациентов, получавших амиодарон	P
APRI	0,35 [0,28;0,47]	0,33 [0,26;0,47]	>0,05
FIB-4	1,88 [1,46;2,75]	1,38 [1,01;1,63]	>0,05
MELD-XI	10,44 [7,88; 13,52]	12,4 [8,02;15,35]	>0,05

### **3.4 Гепсидин и его ассоциации с клинико-лабораторными параметрами**

#### **3.4.1 Корреляционные взаимосвязи гепсидина и ИФП**

Помимо стандартных лабораторных исследований пациентам, включенным в исследование, при поступлении проводили однократный забор крови для определения сывороточной концентрации гепсидина. Результаты были получены для 68 больных. Подробная клиническая характеристика данной группы приведена в главе Материалы и методы.

При корреляционном анализе всей группы гепсидин показал положительную связь средней силы с сывороточным альбумином (Рисунок 11).



**Рисунок 11 - Корреляция гепсидина с уровнем сывороточного альбумина**

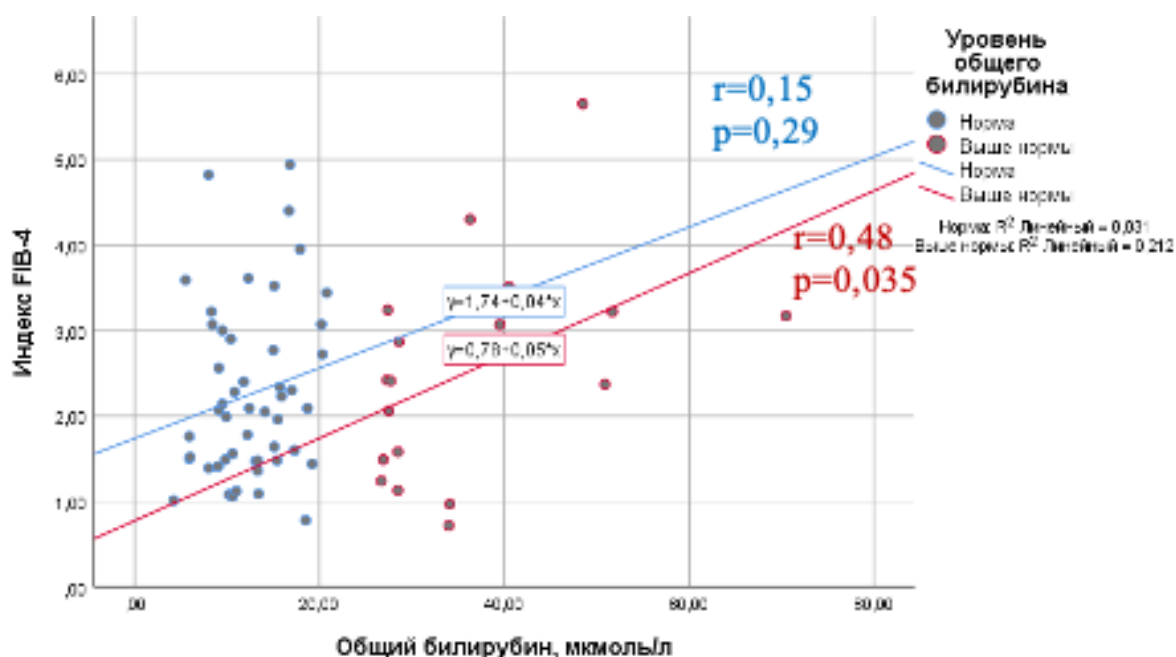
Корреляционных связей с гепсидином для индекса APRI не выявлено. Это, вероятно, может быть связано с малым количеством пациентов в большинстве исследуемых групп. В группе больных, для которых были получены результаты тестов на гепсидин, лишь трое пациентов имели высокий риск выраженного фиброза печени ( $APRI > 1,0$ ). Несмотря на отсутствие корреляции, прослеживалась тенденция к нарастанию медиан гепсидина у больных с различным риском выраженного фиброза (Таблица 20).

**Таблица 20 - Тенденция к нарастанию медиан гепсидина у больных с различным риском выраженного фиброза согласно индексу APRI,  $p > 0,05$**

	APRI < 0,5	0,5 < APRI < 1,0	APRI > 1,0
n (%)	54 (79,4%)	11 (16,2%)	3 (4,4%)
Гепсидин, нг/мл	24,67 [20,75; 30,94]	31,97 [23,20; 46,82]	54,24 [40,43; 61,94]

Значимых различий по уровню гепсидина между группами больными с различными баллами по шкале BARD не выявлено ( $p=0,317$ ).

Для индекса FIB-4 в данной группе больных не было выявлено значимых корреляционных взаимосвязей с гепсидином, но подтвердились выявленные ранее зависимости для следующих параметров: возраст ( $r=0,3$ ), тромбоциты ( $r=0,69$ ), АСТ ( $r=0,44$ ),  $p<0,05$  для всех сравнений. При сплошном корреляционном анализе отсутствует связь между индексом FIB-4 и таким важным прогностическим маркером как ОБ ( $p=0,101$ ). Однако наличие и тяжесть гипербилирубинемии напрямую связана со значениями FIB-4 и, вероятно, с плотностью печени (Рисунок 12).

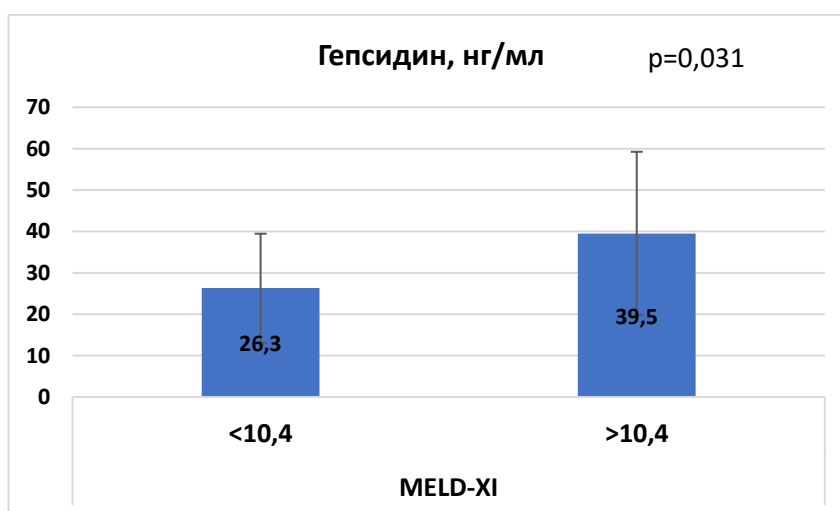


**Рисунок 12 - Корреляционная связь значений индекса FIB-4 с общим билирубином у больных с наличием гипербилирубинемии\* и без нее**

**Примечание:** \*гипербилирубинемия определялась относительно референсных значений Межклинической биохимической лаборатории Сеченовского Университета (норма: 3,0-21,0 мкмоль/л).

Кроме того, различия ИФП FIB-4 и MELD-XI в данной группе по наличию НРС были намного более значимыми, чем при анализе общей группы ( $p=0,009$  и  $p=0,029$ , соответственно).

Как было установлено нами ранее, 10,4 балла по шкале MELD-XI говорит о более неблагоприятном течении и прогнозе при ХСН (больные, набравшие согласно данной шкале более 10,4 баллов, чаще имели III-IV ФК и СНнФВ, НРС и сниженную СКФ), поэтому наши пациенты были разделены на две группы: с индексом MELD-XI более и менее 10,4. В группе больных, имевших более 10,4 баллов по MELD-XI, уровень гепсидина был статистически значимо выше ( $26,3 \pm 14,2$ ; 95% ДИ: 20,4-32,1 vs  $39,5 \pm 22,9$ ; 95% ДИ: 32,3-46,7; медиана 23,2; 95% ДИ: 21,1-27,0 vs медиана 29,0; 95% ДИ: 23,9-52,6) ( $p=0,031$ ) (Рисунок 13).



**Рисунок 13 - Показатели уровня гепсидина при значениях индекса MELD-XI, соответствующих низкому и высокому риску выраженного фиброза печени, у больных ХСН**

При проведении корреляционного анализа между показателями уровня гепсидина и значениями индекса MELD-XI выявлена слабая, но достоверная положительная связь ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ). Индекс MELD-XI в данной группе коррелировал с другими показателями печеночной дисфункции, в том числе с

лабораторными показателями холестаза (ГГТ, ОБ). У больных с ХСН по мере возрастания индекса MELD-XI отмечались значимо более выраженные нарушения почечной функции, определяемые по снижению величины СКФ. (Таблица 21).

**Таблица 21 - Коэффициенты корреляций индекса MELD-XI с клинико-лабораторными параметрами у больных, которым были проведены дополнительные методы исследования,  $p < 0,05$**

Показатель	Пациенты с ХСН (n=68)
	Значение коэффициента корреляции с индексом MELD-XI, r
ФВ ЛЖ, %	-0,43
ОБ, мкмоль/л	0,64
Гепсидин, нг/мл	0,3
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	-0,34
ГГТ, Ед/л	0,56

### **3.4.2 Сравнение групп больных с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ по ИФП и уровню гепсидина**

Главной задачей нашего исследования была оценка изменений уровня гепсидина на разных уровнях снижения ФВЛЖ. Из 68 больных с определенным уровнем гепсидина 20 пациентов имели СН с низкой ФВ (СНнФВ), 23 пациента с промежуточной ФВ (СНпФВ) и 25 пациентов – с сохраненной ФВ (СНсФВ).

Группы статистически значимо не различались по возрасту, тяжести ХСН, наличию и степени ХБП ( $p > 0,05$ ) (Таблица 25). В то же время, среди пациентов группы СНсФВ преобладали женщины (60%). Также у больных с сохраненной ФВ ЛЖ реже наблюдалось наличие анемического лабораторного синдрома. Наиболее частой причиной ХСН у больных с СНпФВ и СНнФВ явился ПИКС. Общая клиническая характеристика пациентов представлена ниже (Таблица 22).

**Таблица 22 - Клиническая характеристика пациентов в зависимости от степени снижения ФВ ЛЖ**

Параметр	СНсФВ <sup>1</sup> (n=25)	СНпФВ <sup>2</sup> (n=23)	СНнФВ <sup>3</sup> (n=20)
Пол М/Ж	10/15	17/6	14/6
Возраст, лет	75,88±11,45	72,13±12,05	68,15±11,19
III-IV ФК, n (%)	23 (92%)	19 (79,1%)	20 (100%)
СД2, n (%)	10 (40%)	11 (45,8%)	4 (20%)
ПИКС, n (%)	9 (36%)	15 (62,5%)	13 (65%)
Анемия, n (%)	3 (12%)	9 (37,5%)	6 (30%)
СКФ по СКД-ЕРІ менее 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , n (%)	15 (60%)	11 (45,8%)	12 (60%)
NT-proBNP, пг/мл p <sup>1-2</sup> =0,8 p <sup>2-3</sup> =0,01 p <sup>1-3</sup> =0,006	307,37 (95% ДИ 214,98 -562,31)	276,97(95% ДИ 185,9-345,3)	422,05 (95% ДИ 446,8-892,6)
Гепсидин, нг/мл p <sup>1,2,3</sup> =0,131	26,9 нг/мл (95%ДИ: 20,8-28,9)	23,9 нг/мл (95%ДИ: 21,7-27,0)	31,6 нг/мл (95%ДИ: 22,2-69,6)
FIB-4 p <sup>1,2,3</sup> >0,05	2,20±1,08	2,42±1,04	2,45±1,16
MELD-XI p <sup>1,2,3</sup> =0,00026	9,44±3,96	11,53±3,82	14,3±4,3

Отмечено нарастание медианных значений NT-proBNP по мере прогрессирования систолической дисфункции, оцениваемой по снижению ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ.

Наличие большого разброса значений уровня гепсидина в пределах одной группы, с одной стороны, а с другой - отсутствие значимых различий по данному показателю между группами с разными фенотипами ХСН ( $p=0,131$ ), что может указывать на преобладание разных механизмов регуляции уровня гепсидина у больных с различной степенью выраженности систолической дисфункции.

В связи с данной гипотезой были проанализированы взаимосвязи гепсидина с клинико-лабораторными параметрами внутри каждой из групп.

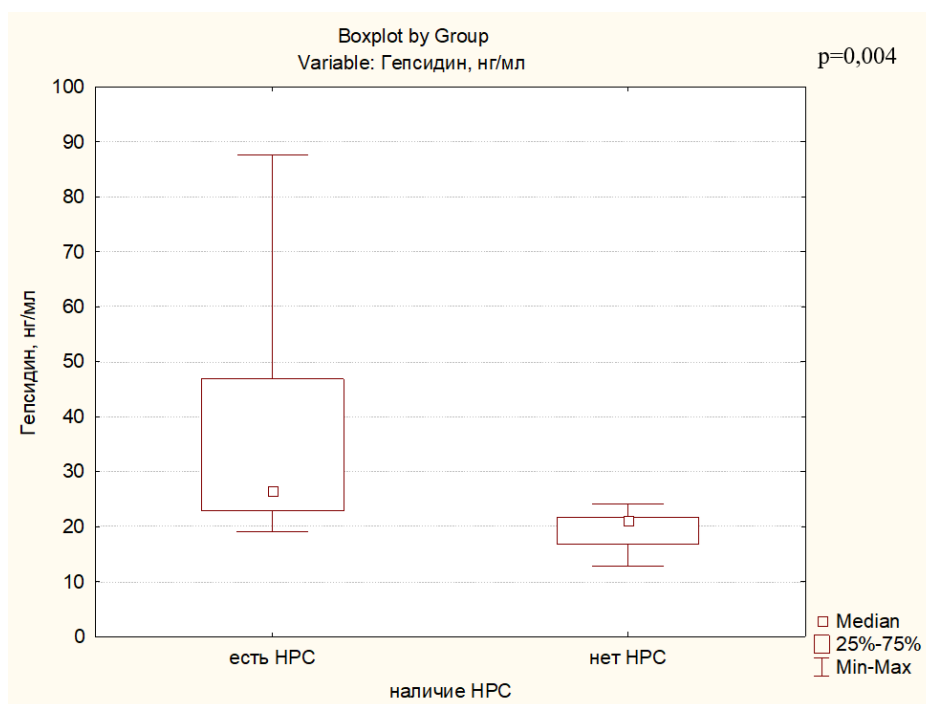
У пациентов группы с СНсФВ выявлено наличие взаимосвязей уровня гепсидина с наличием хронических бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ и/или БА) (50,34 нг/мл [46,66;54,02] при наличии и 25,99 нг/мл [17,93; 28,89] при отсутствии,  $p=0,036$ ). Также при проведении корреляционного анализа отмечено наличие положительной корреляции между уровнем гепсидина и ИМТ ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ). При оценке уровней гепсидина при ожирении различной степени был обнаружен наиболее высокий уровень гепсидина при избыточной массе тела и при ожирении третьей степени (Таблица 23).

**Таблица 23 - Уровень гепсидина при ожирении различной степени**

Степень ожирения в зависимости от ИМТ	Гепсидин, нг/мл
Норма	22,5 (95% ДИ 16,0-78,3)
Избыточная масса тела	29,9 (95% ДИ 22,4-69,6)
Ожирение 1 степени	23,0 (95% ДИ 20,8-27,4)
Ожирение 2 степени	25,8 (95% ДИ 21,1-41,0)
Ожирение 3 степени	28,0 (95% ДИ 26,7-62,1)

В группе с СНпФВ уровень гепсидина в наибольшей степени зависел от наличия НРС. Так, в группе с НРС уровень гепсидина достигал 26,55 нг/мл [23,03; 43,91], в то время как без них – 21,06 нг/мл [18,56; 21,4], ( $p=0,004$ ) (Рисунок 14).

В группе СНФВ, несмотря на большой разброс индивидуальных значений данного показателя у больных, медиана уровня гепсидина была выше, чем в других группах ( $p=0,047$ ). В данной группе не было выявлено его значимых взаимосвязей с другими клиническими параметрами и данными лабораторных и инструментальных исследований.



**Рисунок 14 - Уровни гепсидина при наличии и отсутствии нарушений ритма сердца**

В нашем исследовании отсутствовали достоверные различия уровня гепсидина между разными ФК (Таблица 24).

**Таблица 24 - Уровень гепсидина при различных функциональных классах**

ФК	Гепсидин, нг/мл
II	24,0 (95% ДИ 23,2-87,1)
III	27,1 (95% ДИ 22,8-29,1)
IV	25,7 (95% ДИ 21,1-41,0)

Больные с анемией были сопоставимы по уровню гепсидина ( $p=0,826$ ) с пациентами, не имеющими снижения гемоглобина ниже нормы.

Для оценки взаимосвязи различных клинико-лабораторных параметров с уровнем гепсидина был проведен многофакторный регрессионный анализ, по результатам которого было выявлено, что наиболее значимо с уровнем гепсидина взаимосвязан с параметрами, приведенными в Таблице 25.

**Таблица 25 - Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа в общей группе всех больных**

Параметр	Гепсидин
	Beta±SE, p
НРС	0,74±0,29, p=0,04
Возраст	0,31±0,14, p=0,036
СКФ	-0,4±0,13, p=0,0046
ФВ ЛЖ	-0,32±0,14, p=0,032

### 3.4.3 Оценка показателей гепсидина у пациентов в возрасте 50-80 лет

Учитывая, что уровень гепсидина и механизмы его регуляции значительно изменяются с возрастом [6, 146, 147], а более половины изучаемой нами популяции составили пациенты в возрасте от 50 до 80 лет, мы провели отдельный анализ гепсидина в данной подгруппе. В данную выборку вошли 38 человек в возрасте от 50 до 80 лет (средний возраст  $68,82 \pm 8,13$  лет). Показатели ФВ ЛЖ в данной выборке составили  $45,18 \pm 11,15\%$ , NT-proBNP –  $343,8 [132,8; 440,5]$  пг/мл. В данной группе отмечены корреляции гепсидина с общим билирубином ( $r=0,404$ ,  $p<0.05$ ) и индексом MELD-XI ( $r=0,414$ ,  $p<0.05$ ).

В качестве критерия коагулопатии в рамках сердечно-печеночного синдрома у включенных в исследование больных ХСН рассматривалось ПВ [35, 148], медианные значения которого составили  $14,05 [12,65; 19,2]$  сек. Независимо от того, находилось ли ПВ в пределах референсных значений или вне – симптомный геморрагический синдром у всех больных отсутствовал. При проведении корреляционного анализа установлены взаимосвязи ПВ и некоторых показателей внутрисердечной гемодинамики, в частности, ФВ ЛЖ ( $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ), СДЛА ( $r=0,526$ ,  $p<0,05$ ), а также индексом фиброза FIB-4 ( $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ), ОБ ( $r=0,565$ ,  $p<0,05$ ).

Стоит также отметить, что показатели свертываемости значимо отличались в группах с наличием НРС и без них (% ПТ по Квику ( $p=0,012$ ), ПВ ( $p=0,045$ ), МНО ( $p=0,006$ )), индексы фиброза (FIB-4 ( $p=0,02$ ), MELD-XI ( $p=0,008$ )), а также СДЛА ( $p=0,02$ ), ФВЛЖ ( $p=0,028$ ) и ОБ ( $p=0,027$ ). Однако различий по полу, возрасту, уровням гепсидина и NT-proBNP не выявлено.

### 3.5 Влияние получаемой терапии на уровень гепсидина

В Таблице 26 представлена структура терапии пациентов на амбулаторном этапе, а также те больные, которым потребовалась массивная парентеральная диуретическая терапия на госпитальном этапе.

**Таблица 26 - Медикаментозная терапия на догоспитальном этапе, у пациентов, для которых получены результаты дополнительных методов исследования**

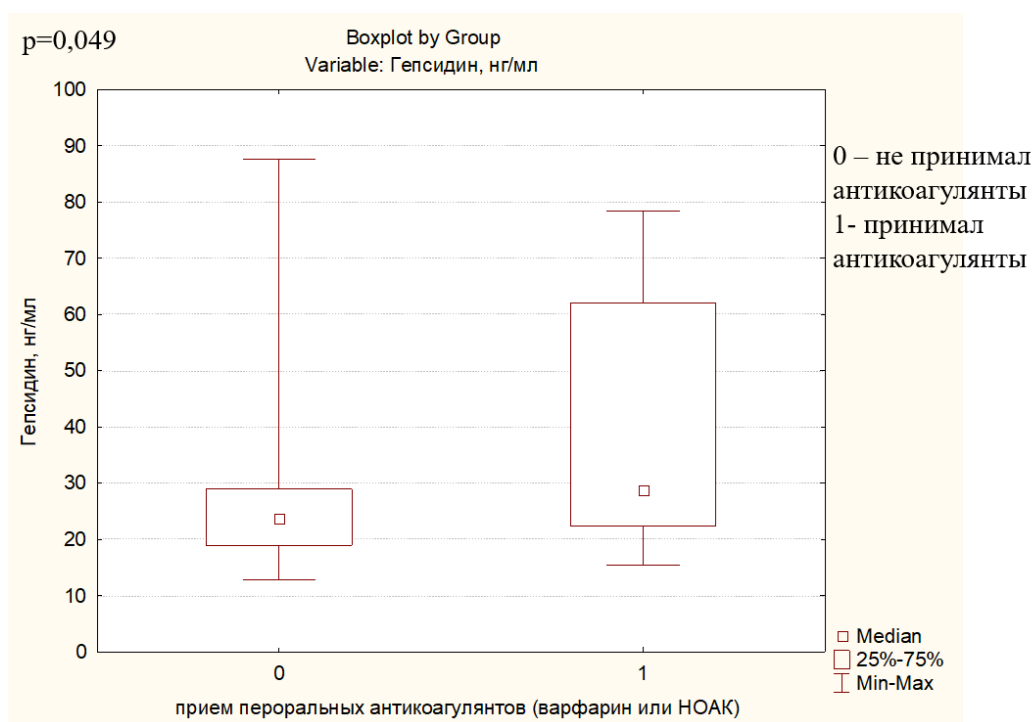
Класс препаратов	Количество пациентов, получавших препараты данного класса (n=68)
Блокаторы РААС (ИАПФ или БРА), n (%):	30 (44%)
• ИАПФ, n (%)	13 (19%)
• БРА, n (%)	17 (25%)
БАБ, n (%)	34 (50%)
Антагонисты минералокортикоидных Рецепторов, n (%)	21 (31%)
Пероральные диуретики (петлевые, тиазидные, тиазидоподобные), n (%)	28 (41%)
Сердечные гликозиды (дигоксин), n (%)	10 (15%)
Статины, n (%)	15 (22%)
Амиодарон, n (%)	2 (3%)
АК, n (%)	13 (19%)
Антиагреганты n (%)	17 (25%)
Антикоагулянты (варфарин или ПОАК), n (%)	23 (34%)
Варфарин, n (%)	10 (15%)
ПОАК, n (%)	13 (19%)
Не получали терапию на догоспитальном этапе, n (%)	39 (58%)

Значимая разница по уровню гепсидина была выявлена между группами пациентов, принимавших и не принимавших антикоагулянты на амбулаторном

этапе (Таблица 27) при отсутствии различий по наличию анемического синдрома и уровню гемоглобина.

**Таблица 27 - Клиническая характеристика больных, принимавших и не принимавших антикоагулянты на амбулаторном этапе**

Параметр	Получают антикоагулянты n=23	Не получают антикоагулянты n=45	p-value
Пол, М/Ж	15/8	20/18	0,420
Возраст, лет	71,39±9,71	74,65±10,45	0,194
НРС, n (%)	22 (96%)	17 (45%)	0,0007
Анемия, n (%)	6 (26%)	10 (26%)	0,994
Гемоглобин, г/л	132,21±23,69	135,05±22,07	0,569
СОЭ, мм/ч	19,52±15,58	21,66±17,86	0,846
Гепсидин, нг/мл	38,42±22,28	28,67±18,56	0,049
ОБ, мкмоль/л	24,12±12,0	16,2±9,6	0,0009
Креатинин, мкмоль/л	134,34±57,68	93,74±16,78	0,013
ФВ ЛЖ, %	41,52±8,59	49,52±12,18	0,006
NT-proBNP	397,3 [208,31;584,97]	408,38 [241,61;618,62]	0,55
MELD-XI	13,53 [11,94;17,53]	9,03 [6,94;11,21]	0,000025
FIB-4	2,43 [1,49;3,21]	2,08 [1,54;3,18]	0,433



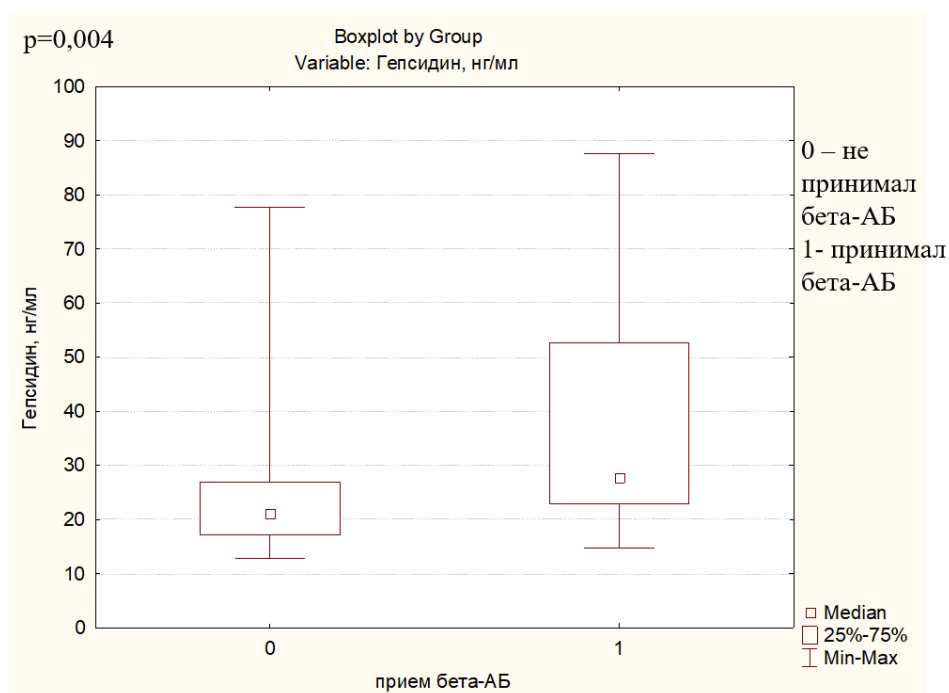
**Рисунок 15 - Уровни гепсидина у больных, принимавших и не принимавших антикоагулянты любого типа (варфарин или прямые оральные антикоагулянты)**

При исключении из статистического анализа факта приема антикоагулянтных препаратов, различий по уровню гепсидина между группами, имеющими и не имеющими любые значимые нарушения ритма сердца или только ФП, выявлено не было ( $p>0,238$ ).

Также выявлены различия уровней гепсидина среди пациентов получающих и не-получающих БАБ на догоспитальном этапе (Таблица 28, Рисунок 16).

**Таблица 28 - Клиническая характеристика больных, принимавших и не принимавших бета-адреноблокаторы на амбулаторном этапе**

Параметр	Получают БАБ n=34	Не получают БАБ n=34	p-value
Гепсидин, нг/мл	27,69 [22,89; 50,22]	21,08 [17,37; 26,77]	0,004
Пол, М/Ж	19/15	13/11	0,918
Возраст, лет	71±9,93	76,25±10,34	0,046
НРС, n (%)	22 (65%)	15 (62,5%)	0,894
Анемия, n (%)	9 (26%)	7 (29%)	0,869
Гемоглобин, г/л	134,29±21,18	130,54±23,89	0,505
СОЭ, мм/ч	21,73±19,05	19,38±14,51	0,886
ОБ, мкмоль/л	18,16±11,21 (М 13,3 (10,2;26,9))	19,73±13,17 (М 15,7 (11,85;26,95))	0,599
Креатинин, мкмоль/л	112,26±35,35	118,29±55,57	0,567
ФВ ЛЖ, %	47,3±11,51 (М 47 (41;58))	44,75±9,72 (М 40 (36;51))	0,300
NT-proBNP	408,38 [220,81;596,47]	455,11 [249,46;711,44]	0,106
MELD-XI	10,82[8,02;13,53]	11,05[7,34;15,48]	0,948
FIB-4	2,08[1,46;2,89]	2,25[1,59;3,02]	0,897



**Рисунок 16 - Уровни гепсидина у больных, принимавших и не принимавших бета-адреноблокаторы**

При этом прием БАБ не оказывал значимого влияния на показатели нейрогуморальной активности ХСН, так уровень NT-proBNP в данных группах значимо не отличался ( $p < 0,05$ ). Также не выявлено влияния терапии блокаторами РААС, статинами, АК, дигоксином, диуретиками (в том числе в высоких дозах) на догоспитальном этапе.

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Обсуждение полученных результатов

Известно, что существенное влияние на развитие и прогрессирование дисфункции печени у больных с ССЗ оказывает целый ряд факторов риска (ФР): от алиментарных факторов и сопутствующей патологии до участия в порочном круге патогенеза СН и ятрогенных воздействий. В нашем исследовании при проведении УЗИ органов брюшной полости у всех больных были выявлены изменения. Эти результаты сопровождалось отклонением лабораторных показателей почти в половине случаев (45,5%). Однако стоит заметить, что в 20,5% (26 пациентов) визуализирующие исследования не проводились.

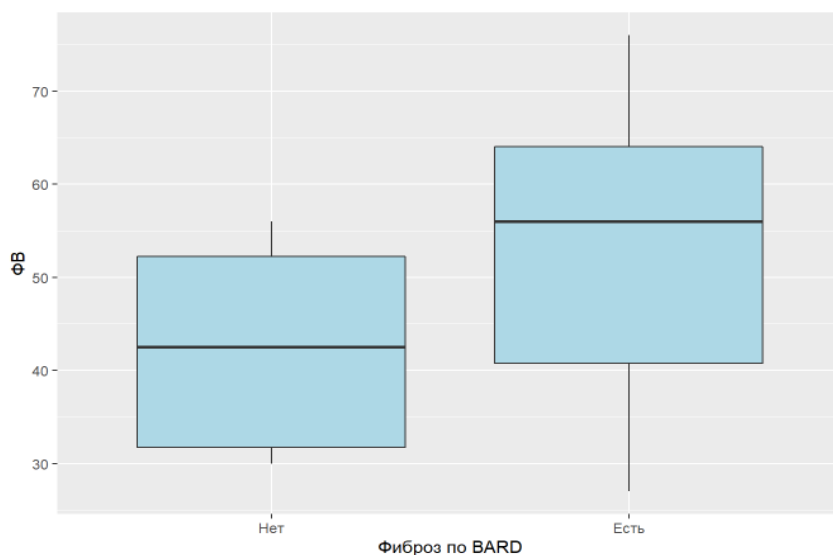
Первые попытки выявить фиброз с помощью исследований сывороточных маркеров предпринимались более 50 лет назад [149]. В поиске неинвазивных и доступных методов диагностики морфо-функциональных печеночных нарушений взгляды ученых все чаще обращаются в сторону оценочных шкал и индексов. Первоначально эти инструменты были разработаны для применения в гепатологии, однако по результатам ряда исследований они показали свою состоятельность в оценке степени тяжести и риска осложнений при внепеченочной патологии, в частности, кардиальной. На сегодняшний день изучение ИФП в контексте СН представляется актуальным, поскольку при развитии данного осложнения ССЗ в патологический процесс вовлекается печень. Однако в настоящее время общепринятые определенные референтные значения ИФП для пациентов с ССЗ и, в частности СН, отсутствуют.

В нашем исследовании выявлены ассоциации индексов фиброза печени APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI с традиционными маркерами неблагоприятного прогноза (ФК, ФВ ЛЖ, возрастом), печеночных ферментов и показателей коагулограммы у больных ХСН. Для исследуемых индексов выявлена связь с большей частотой выявления при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру НРС, а также изменением гематологических параметров - уровня тромбоцитов и гемоглобина.

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

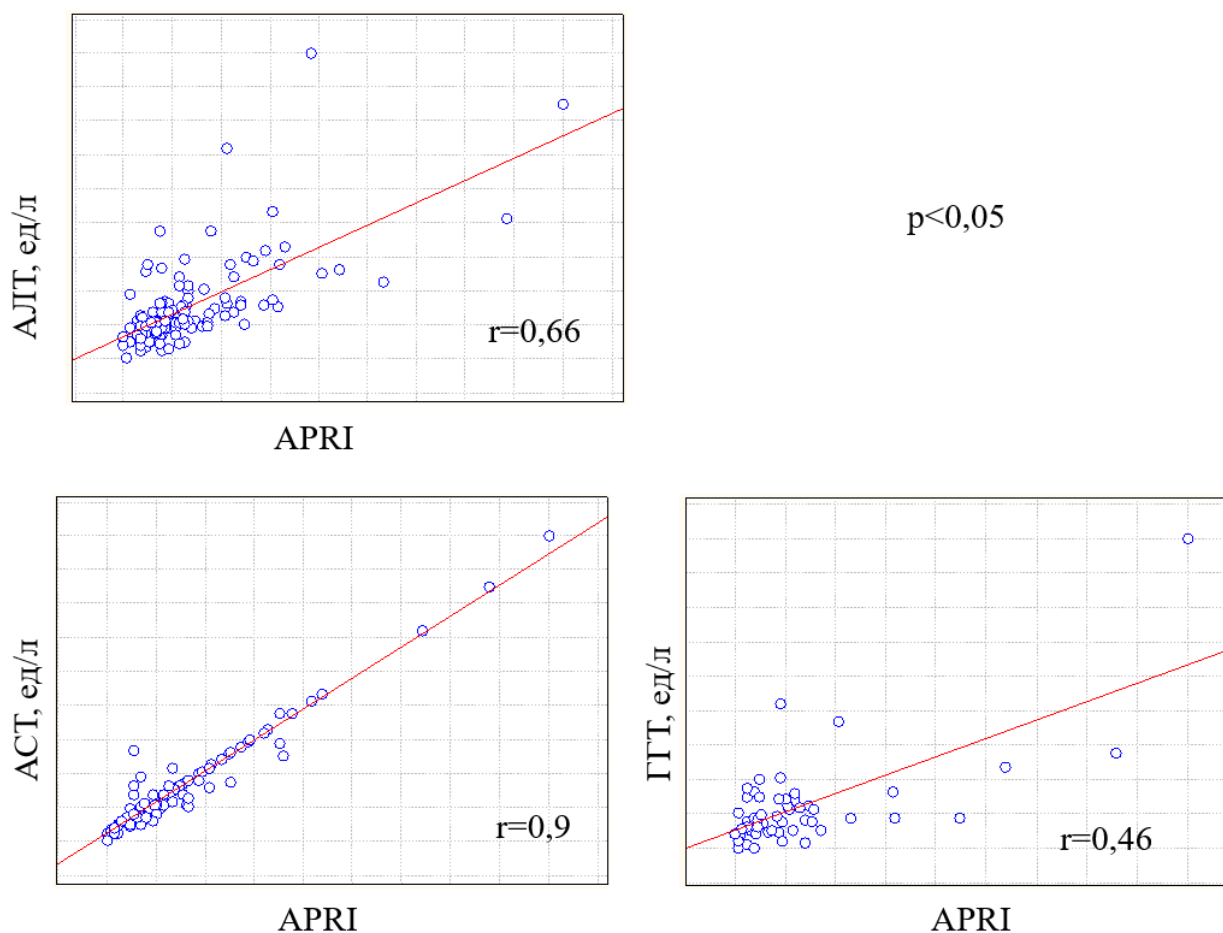
Хотя известно о развитии так называемой диабетической гепатопатии [150, 151], а также о крайне высоком риске развития НАЖБП при данной патологии, в рамках нашего исследования СД2 не являлся критерием исключения по нескольким причинам. Во-первых, в последние годы широкое распространение получила концепция рассмотрения СД2 как кардиологического заболевания [152,153], во-вторых, диабет относится к одной из наиболее частых коморбидных состояний при СН [37], что не позволяет говорить о широком применении ИФП при исключении таких пациентов из исследования. Согласно результатам нашего исследования группы пациентов с высоким и низким риском выраженного фиброза по данным различных индексов были сопоставимы по частоте встречаемости СД2 (за исключением шкалы BARD, поскольку в данном случае наличие СД2 является одним из критериев расчета).

Несмотря на то, что шкала BARD имела корреляционные взаимосвязи с традиционными ФР ССЗ, по нашему мнению, в своей традиционной интерпретации результатов она не имеет большого значения с точки зрения оценки поражения печени при ХСН. Найденные взаимосвязи патогенетически сопряжены с включением в группу высокого риска выраженного фиброза всех больных, страдающих СД2. Как известно, нарушение обмена углеводов приводит к полиорганным поражениям, например, к нарушению релаксационных свойств миокарда с развитием диастолической СНсФВ [154], а также к диабетической нефропатии [155]. В нашей работе у больных с более высокими значениями индекса BARD имелись менее выраженные нарушения систолической функции ЛЖ (Рисунок 17).



**Рисунок 17 - Уровни ФВ ЛЖ у пациентов с низким и высоким риском выраженного фиброза по шкале BARD**

Индекс APRI многократно исследовался в популяциях пациентов с вирусными гепатитами и НАЖБП [156-158]. Работ, посвященных применению этого индекса в кардиологической практике, нами не найдено. По результатам нашего исследования он показал себя как потенциально эффективный инструмент для выявления выраженного фиброза печени у больных с ХСН, поскольку его повышенные показатели были получены у больных с УЗ-признаками ЦП, расширением НПВ и асцитом. Кроме того, нами было выявлено, что величина индекса APRI зависит от выраженности лабораторных признаков цитолитического и холестатического СПС (Рисунок 18). В данном случае результат расчета не зависел от наличия СД2 и поражения почек.



**Рисунок 18 - Корреляции значений индекса APRI с лабораторными маркерами сердечно-печеночного синдрома**

Таким образом, индекс APRI, вероятно, имеет потенциальную ценность для выявления значимых морфо-функциональных изменений печени, однако имеет ряд ограничений как инструмент комплексной оценки больных с ХСН. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения его референтных значений в популяции кардиологических больных и сравнение с результатами инструментальных исследований (НЭМ, биопсии).

Применение индекса фиброза FIB-4 у пациентов с ХСН изучалось в работах российских и зарубежных авторов. Так, Sato Y. с соавт (2017) исследовали 1058 больных с ХСН и обнаружили наличие достоверных корреляций FIB-4 не только с выраженностью клинко-лабораторных изменений (тяжесть ХСН, уровень ВNP и СКФ, снижение общего белка и альбумина), но и с другими маркерами фиброза

печени (коллаген IV типа, пептид проколлагена III типа, гиалуроновая кислота [75]. Более того, высокое значение FIB-4 ассоциировалось как с повышенным риском смертности от всех причин, так и с повышенным риском возникновения новых случаев ХСН [159]. Авторы предложили использовать данный индекс как альтернативу эластометрии [75]. По мнению Генкель В.В. с соавт. у пациентов с ХСН основными маркерами увеличения неинвазивных сывороточных тестов (FIB-4, Lok, Forns) являлись наличие легочной гипертензии, дилатации и снижения сократимости правого желудочка, а также старческий возраст [160].

С этими данными согласуются и дополняют их результаты нашей работы, в которой индекс FIB-4 оказался чувствительным к воспалению (лейкоциты), полиорганным нарушениям (гемоглобин, СКФ, НРС, АСТ, тяжесть гипербилирубинемии), возрасту и изменениям синтетической функции печени (тромбоциты, ПВ).

Известно, что возраст имеет важное значение у больных с печеночной дисфункцией. С одной стороны, по мере старения организма в силу физиологических причин увеличивается масса истинно фиброзной ткани [161], а с другой – растет распространенность и тяжесть СН, проявляющаяся в том числе более выраженными застойными явлениями в БКК и задержкой жидкости.

Шкала MELD-XI изначально разработана не для определения печеночной плотности, а для оценки тяжести состояния пациентов с ЦП перед трансплантацией [79]. В формуле данного индекса используются два важнейших биохимических показателя, являющихся одновременно и параметрами оценки печеночной и почечной функций, и маркерами неблагоприятного прогноза. С этой точки зрения можно говорить о том, что MELD-XI представляет собой инструмент для комплексной оценки состояния основных органов-мишеней при СН: сердца, печени и почек. Это еще раз подчеркивает неразрывность их связей в рамках сердечно-сосудистого континуума с позиций трактовки ХСН как синдрома с полиорганными проявлениями.

В ранее проведенных исследованиях отмечено наличие отрицательной обратной связи между величиной индекса MELD и выживаемостью как среди пациентов с ЦП, так и у больных с ОДСН [162].

Исследуемая нами вариация шкалы MELD изучалась у больных с различной кардиальной патологией и рядом авторов была предложена в качестве шкалы стратификации риска при ХСН [81,82]. Она удобна тем, что возможно ее применение без потери прогностической ценности у больных, принимающих антикоагулянты (варфарин).

При этом, если для пациентов с циррозом печени вирусной этиологии повышение MELD выше 11 баллов считается признаком декомпенсации и предиктором неблагоприятного прогноза, то для пациентов с ХСН значение данного индекса уже >10,4 баллов ассоциируется с повышением NT-proBNP, систолической артериальной гипотензией, низкой ФВ ЛЖ, а также повышенным риском летального исхода в течение 6 месяцев [42].

В нашем исследовании медианой баллов индекса MELD-XI являлось значение 10,4 балла, совпадающее с ранее установленной для индекса MELD границей неблагоприятного прогноза у пациентов с ОДСН [42]. Поэтому именно относительно указанной величины MELD-XI проводилось сравнение групп, что облегчило интерпретацию полученных нами результатов. По нашему мнению, применение одного референсного значения для двух вариаций индекса MELD может быть удобно для практического применения.

По результатам нашей работы высокие значения MELD-XI были сопряжены со сниженной систолической функцией, признаками холестаза, СДЛА, ОБ и СКФ, НРС, высоким ФК, а также с нарастанием гепсидинемии.

Тесные взаимосвязи MELD-XI с лабораторными показателями СПС и повышением СДЛА еще раз подчеркивают его состоятельность в качестве индикатора функционального состояния печени у больных с ХСН. Обнаружение корреляционной связи MELD-XI как с маркерами холестаза (ГГТ), так и признаками развития КРС (повышение уровня креатинина, снижение СКФ) делает

его перспективным инструментом комплексной оценки поражения наиболее рано страдающих от прогрессирования ХСН органов-мишеней.

Именно индекс MELD-XI имеет наибольший опыт практического использования в кардиологической практике, где показал свою состоятельность, подтвержденную результатами нашего исследования. Так по данным Yamada T. с соавт., Kim M.S. с соавт., данный индекс у больных ОДСН достоверно коррелировал с риском развития ССО, внутрибольничной смертностью и являлся предиктором смерти от любых причин [81,82], на основании чего индекс MELD-XI был предложен авторами в качестве шкалы стратификации риска у пациентов с СН.

Таким образом, индекс MELD-XI представляет собой интегральный показатель, применение которого необходимо для адекватной оценки общего состояния больного ХСН с полиорганными нарушениями.

Исходя из полученных нами результатов, можно заключить, что ИФП могут использоваться у больных с ХСН в следующих целях: для неинвазивного и быстрого выявления группы риска выраженного фиброза печени (APRI), определения плотности печени, включающей фибротические и застойные явления, что, в свою очередь, негативно сказывается на состоянии правых отделов сердца (FIB-4), уточнения общего риска относительно повреждения основных органов-мишеней – печени и почек (MELD-XI). Следовательно, индексы APRI, FIB-4, MELD-XI могут использоваться для комплексной оценки состояния больных с ХСН. Целесообразной представляется также оценка данных показателей в динамике, однако это не входило в цели настоящего исследования. Вышеизложенное позволяет рассматривать индексы фиброза печени в качестве нового и перспективного, но малоизученного инструмента для объективизации тяжести заболевания и оценки прогноза у пациентов с декомпенсацией ХСН, требующего дальнейшего изучения и определения наиболее подходящих для этого формул.

Механизмы выявленных отклонений, например, роль печеночной дисфункции в патогенезе анемии у пациентов с ХСН, требуют дальнейшего изучения.

Известно, что ХЗП любой этиологии часто ассоциируется с гематологическими нарушениями [163]. В частности, анемия встречается в среднем у 75% пациентов с

тяжелым поражением печени [164]. Причины анемии в данном случае сложны и мультифакториальны: помимо потерь крови при возникновении осложнений в виде кровотечений из варикозно расширенных вен, немаловажную роль играет и снижение синтетической функции [163,164]. В течение нескольких последних лет в работах многочисленных авторов получены данные о том, что снижение белково-синтетических возможностей печени вследствие фиброза ассоциировано не только со снижением синтеза альбумина и факторов свертывания, но и гепсидина, являющегося главным регулятором феррокинетики [126, 165, 166].

После анализа работ по изучению уровня гепсидина в группах пациентов с вирусными, токсическими и аутоиммунными поражениями печени и НАЖБП было предложено рассматривать данный пептид как новый маркер фиброза [160]. Некоторые ученые отмечают повышение сывороточного гепсидина при наличии стеатогепатита [129]; в данном случае, предполагается, ведущую роль играют воспалительные стимулы. Но большинство авторов указывает на снижение продукции гепсидина при наличии цирроза или выраженного фиброза печени по данным НЭМ и/или биопсии [160, 163]. Работы по изучению уровня гепсидина относительно ИФП ранее не проводились.

У пациентов с ХСН гепсидин традиционно изучается в контексте АХЗ и ассоциируется с развитием диссидерозов [99,102]. Однако учитывая, что основной пул главного регулятора железа синтезируется в печени [90], следует предположить, что морфо-функциональное состояние печени играет немаловажную роль в патогенезе гомеостаза железа, что делает целесообразным включение печени в КРАС при ХСН.

Проведенные ранее исследования не дали однозначного ответа, как меняется динамика данного показателя при прогрессировании ХСН, и до сих пор не определено место данного маркера в континууме сердечно-почечно-печеночного анемического синдрома при декомпенсации ХСН у больных с разной степенью выраженности систолической и диастолической дисфункции. Также не сформировано единое представление относительно изменения уровня гепсидина у больных с разными ФК ХСН, что может быть связано с возможностью

динамического перехода от одного ФК к другому на фоне декомпенсации и, напротив, рациональной фармакотерапии и модификации образа жизни, а также с демографическими особенностями и клинической гетерогенностью исследуемых групп. В более ранних исследованиях были выявлены разнонаправленные тенденции уровня гепсидина относительно ФК [6,10]. В нашем исследовании больные с различными ФК значимо не отличались друг от друга по уровню гепсидина сыворотки ( $p=0,781$ ).

Именно ФК в значительной степени отражает волемический статус, который существенно влияет на плотность печени при развитии застоя по БКК. Согласно нашим результатам индекс FIB-4 значимо нарастал при прогрессировании ФК ХСН, что согласуется с гипотезой других авторов о возможности его применения для оценки состояния печени у пациентов с ХСН [75,76]. Есть данные о его изменении в динамике, на фоне лечения, которые коррелируют и с показаниями НЭМ [75].

В последнее время ведется активное изучение не только новых биохимических маркеров, являющихся звеньями патогенеза ХСН, но и проводится оценка их влияния на ремоделирование внутренних органов и развитие полиорганной недостаточности, определяющей неблагоприятный прогноз больных [167, 168]. В качестве такого маркера нами был изучен гепсидин.

Гормоноподобный белок гепсидин был открыт учеными относительно недавно, в 2001 году [8]. С тех пор, как установлена его центральная роль в метаболизме железа и патогенезе анемии, активно изучается связь данной молекулы с ССЗ [6,10,15,99,100,102,103,113,114,124,131-133,169-171]. Есть данные, подтверждающие, что низкий уровень гепсидина ассоциирован с плохим прогнозом, в том числе с увеличением 3-летней смертности при СН [169]. Однако вопрос о том, является ли гипогепсидинемия независимым предиктором прогноза или это лишь маркер более традиционных сердечно-сосудистых ФР, остается открытым.

Независимость влияния гепсидина трудно продемонстрировать из-за его сильной взаимосвязи с другими ФР. В настоящее время убедительно подтверждена

связь между гепсидином и ИМТ, ХБП, ХЗП, анемией, гипоксией, системным воспалением, употреблением алкоголя, наличием ХОБЛ [6,86,95,99,100,103,106,107,110,112,113,122,123,131,132,135, 169-174].

Мы обнаружили, что пациенты, относящиеся ко второй терцильной группе гепсидина и имеющие срединные значения данного показателя, обладали наиболее благоприятным клинико-лабораторным профилем (более высокий уровень гемоглобина, тромбоцитов, реже имели гипербилирубинемия и повышение трансаминаз,  $p > 0,05$ ), несмотря на то, что они чаще страдали СД2,  $p < 0,05$  (Рисунок 19).

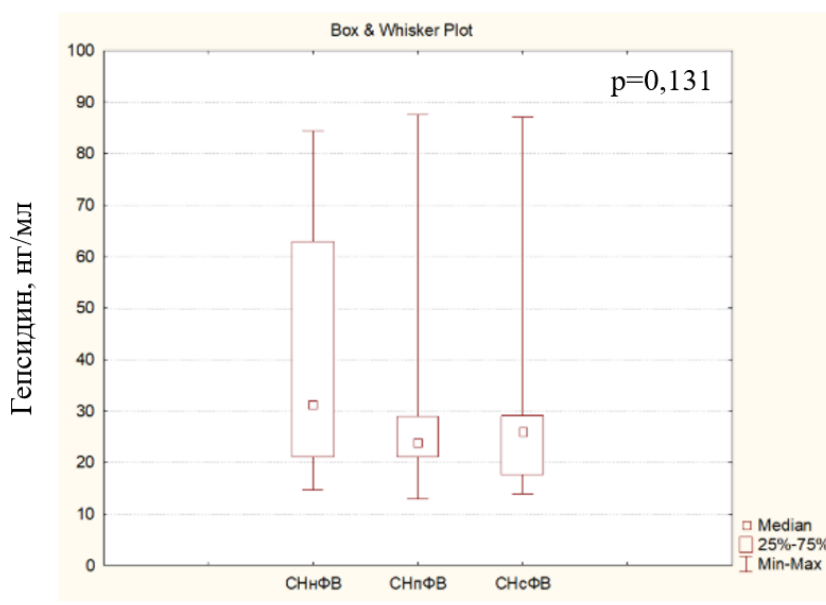


**Рисунок 19 - Характеристики терцильных групп гепсидина**

Отсутствие значимых различий уровня гепсидина сыворотки у больных с разными ФК, и большой разброс показателей в пределах группы указывает на высокую подверженность данного показателя влиянию различных факторов, проследить вклад которых у каждого конкретного больного весьма затруднительно, что усложняет оценку его диагностической значимости. Сходные результаты, выявленные другими работами [102,103], также могут объясняться использованием классификации NYHA, когда проводится оценка показателей

функциональной активности больных, не отражающей степень ремоделирования внутренних органов, и весьма динамично меняющейся на фоне декомпенсации заболевания или, напротив, его адекватной терапии, а также преобладанием в нашем исследовании пациентов III-IV ФК, даже среди пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

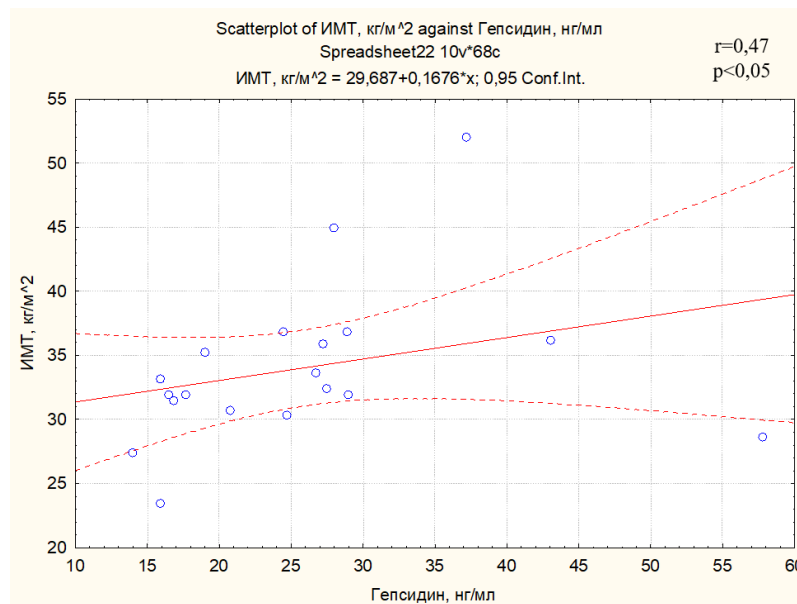
В нашем исследовании отмечена тенденция к увеличению уровня гепсидина по мере уменьшения ФВ ЛЖ, что совпадает с результатами ранее проведенных исследований [171], несмотря на то, что различия между группами не достигли уровня статистически значимых ( $p=0,131$ ) (Рисунок 20), по результатам многофакторного регрессионного анализа была установлена отрицательная связь между данными параметрами ( $p=0,032$ ).



**Рисунок 20 - Уровень гепсидина при разной степени снижения фракции выброса левого желудочка**

У обследованных нами больных ХСН, при разной степени выраженности систолической дисфункции левого желудочка выделены различные факторы, оказывающие влияние на уровень гепсидина.

В нашем исследовании у больных с СНсФВ отмечалось нарастание уровня гепсидина по мере увеличения ИМТ ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ) (Рисунок 21).



**Рисунок 21 - Корреляция сывороточного гепсидина и индекса массы тела у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Данные механизмы вовлечения адипоцитов в синтез гепсидина функционируют и при отсутствии ХСН. Так, Vuppalanchi R. с соавт. (2014) [122], описано увеличение уровня гепсидина, пропорциональное увеличению массы жировой ткани, на основании обследования 105 больных с патологическим ожирением, не имевших заболеваний печени и ХСН. При повышении ИМТ возрастает доля жировой гормонально активной ткани, которая не только способствует поддержанию высокого уровня провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка, адипокина, интерлейкина-6 и др.), усиливающих продукцию гепсидина, но и сама по себе непосредственно его синтезирует [102,122]. В то же время известно, что повышение ИМТ у больных с тяжелой ХСН рассматривается некоторыми исследователями как фактор благоприятного прогноза, описанный как «парадокс

ожирения» [175]. Однако в последние годы возобновилась полемика относительно правомочности рассмотрения ожирения как адаптивного механизма [176]. Наличие обратной корреляции ИМТ и уровня NT-proBNP у общей популяции больных в нашем исследовании, особенно значимой у больных с СНФВ, подтверждает наличие указанного феномена ( $r=-0,3$ ,  $p<0.05$ ).

Развитие гипергепсидинемии при наличии бронхообструктивных заболеваний [170-172], сосудистых катастрофах [124,125] и других гипоксических состояниях [110], указывает на то, что гепсидин является маркером окислительного стресса. Нами было установлено, что при сохраненной ФВ ЛЖ значительное влияние на уровень гепсидина оказывает наличие бронхообструктивных заболеваний. Это обусловлено двумя ключевыми факторами: с одной стороны, данная группа патологий сопровождается воспалительной реакцией, а с другой – вносит дополнительный вклад в прогрессирование правожелудочковой недостаточности [172-174] и, как следствие, усиливает венозную застой по БКК. В нашем исследовании, однако, взаимосвязей уровня гепсидина с холестатическими явлениями не обнаружено.

У больных с СНФВ отмечено значимое влияние наличие нарушений ритма сердца на величину уровня гепсидина. Известно, что наличие нарушений ритма, дополнительно ухудшает перфузию органов при ХСН, усугубляя гипоксию [177, 178]. Влияние гипоперфузии внутренних органов на обмен гепсидина у пациентов с ХСН, в первую очередь печени и кишечника, малоизучено.

Опытами *in vitro* показано, что гипоксия является фактором, угнетающим синтез гепсидина [179], в связи с чем было более ожидаемо выявление отрицательной взаимосвязи между его уровнем и наличием аритмий. Выявленное нами увеличение показателей гепсидина в группе больных с НРС позволило рассматривать в качестве вероятной причины другие факторы, в том числе, приводящие к увеличению уровня провоспалительных цитокинов, обладающих, как было показано предыдущими исследованиями, стимулирующим действием на синтез гепсидина [6,99,102,103,163,171-174].

Для подтверждения данной гипотезы был проведен более подробный анализ клинических характеристик группы больных с СНпФВ, при котором было выявлено, что 15 (62,5%) пациентов перенесли ОИМ в анамнезе, 11 (45,8%) страдали СД2, у всех больных имелись признаки застойных явлений по обоим кругам кровообращения, со снижением толерантности к физическим нагрузкам, соответствующим III-IV ФК у 19 (79,1%), а у 4 – клинические и инструментальные признаки асцита. Также у 11 (45,8%) из них отмечены явления ХБП со снижением СКФ по формуле СКД-ЕРІ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а 37,5% (n=9) страдали анемией. Таким образом, это была группа тяжелых больных с клинически значимым полиорганным атеросклеротическим процессом, высоким риском кардиального, почечного и печеночного фиброза, имеющими клинические признаки «застойных явлений» по обоим кругам кровообращения, требовавших внутривенного применения диуретиков, с клинически значимыми явлениями полиорганной дисфункции с высоким риском формирования кардиоренального и сердечно-печеночного синдрома.

Для более однозначного ответа на вопрос об определяющей роли того или иного фактора в регуляции синтеза гепсидина, определенного в нашем исследовании, необходимо проведение более масштабных исследований с включением большего количества пациентов.

Обращает на себя внимание, что уровень гепсидина у больных с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ был выше (31,6 нг/мл (95%ДИ: 22,2-69,6)), чем при сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, при отсутствии различий по частоте встречаемости и выраженности анемии. Кроме того, уровень гепсидина показал отрицательную взаимосвязь с ФВ ЛЖ по результатам проведенного нами многофакторного регрессионного анализа ( $\beta \pm SE$ : 0,74 $\pm$ 0,29,  $p=0,04$ ).

В отличие от других групп, у больных СНпФВ не было обнаружено корреляций уровня гепсидина и других клинико-лабораторных показателей. В данной популяции было более выражено системное воспаление (СОЭ 26 [15;37] vs. 15 [10;23],  $p=0,193$ ), но различия не достигли уровня статистически значимых.

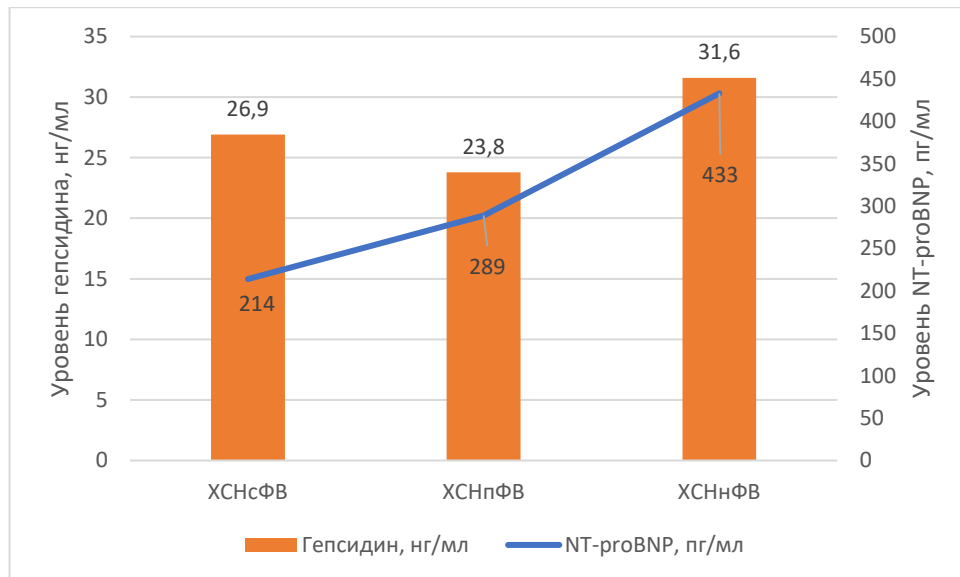
Несмотря на то, что группа СНнФВ отличается более высоким уровнем гепсидина, разброс значений данного параметра внутри группы оставался широким.

У пациентов с ФВ ЛЖ <40% наряду с увеличением уровня NT-proBNP отмечалось нарастание явлений синдрома малого выброса, проявляющегося снижением систолического артериального давления, признаками КРС, также наблюдалось снижение уровня гемоглобина и МСН, характерное для ЖДА.

Как известно, в развитии анемии при ХСН большую роль играет гепсидин [6,10, 103,131,132,135], медиана уровня которого у больных с СНнФВ была выше, чем в других группах, несмотря на большой разброс индивидуальных значений данного показателя. При этом нами не было выявлено значимых корреляционных взаимосвязей уровня гепсидина с другими клиническими параметрами, в том числе с уровнем креатинина и мочевины и величиной СКФ, что позволяет рассматривать повышение уровня гепсидина у больных со снижением ФВ ЛЖ менее 40% как один из маркеров полиорганной недостаточности при ХСН и дополнительный фактор неблагоприятного прогноза.

С другой стороны, и сниженная ФВ ЛЖ, и низкий уровень гепсидина по данным множества клинических и экспериментальных работ являются предикторами плохого прогноза [139,126,128,129,131,139,180]. Вероятно, низкие значения гепсидина патогенетически наиболее вероятно связаны с наличием ЖД (как анемического, так и доанемического уровня), который существенно снижает выработку гепсидина, несмотря на иные положительные механизмы регуляции. В нашей работе первая терцильная гепсидина отличалась более низким уровнем гемоглобина, сывороточного железа и эритроцитов, а также общего белка, САД, ИМТ, однако различия не достигли необходимого уровня значимости.

Мы сравнили динамику гепсидина с уровнем NT-proBNP, чья диагностическая и предикторная роль хорошо изучена у пациентов с ХСН, как со сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ (Рисунок 22) [1,18,181-187].



**Рисунок 22 - Динамика уровней гепсидина и NT-proBNP в зависимости от степени снижения фракции выброса левого желудочка**

Увеличение уровня NT-proBNP у больных по мере снижения у них ФВ ЛЖ, выявленное и у наших пациентов, вероятно, является самостоятельным маркером фенотипа ХСН, характеризующегося неблагоприятным прогнозом и сочетается с другими прогностически неблагоприятными факторами, такими как артериальная гипотензия и снижение массы тела, а также анемия, КРС и СПС. Несмотря на отсутствие в нашем исследовании линейной корреляции уровней NT-proBNP и гепсидина, как в общей популяции, так и в группах больных с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ ( $r=-0,14$ ,  $p>0,05$ ), отмечена тенденция к возрастанию уровня гепсидина по мере снижения ФВ ЛЖ, сопровождающаяся значимым повышением NT-proBNP. Мы полагаем, что эта находка подкрепляет гипотезу о том, что декомпенсация ХСН наряду с другими воспалительными заболеваниями является непосредственной причиной повышения гепсидина [6].

Противоречивость полученных результатов заставляет задуматься о сложности механизмов регуляции как уровня самого гепсидина, так и о наличии различных фенотипов ХСН, формирующихся под воздействием несколько отличных

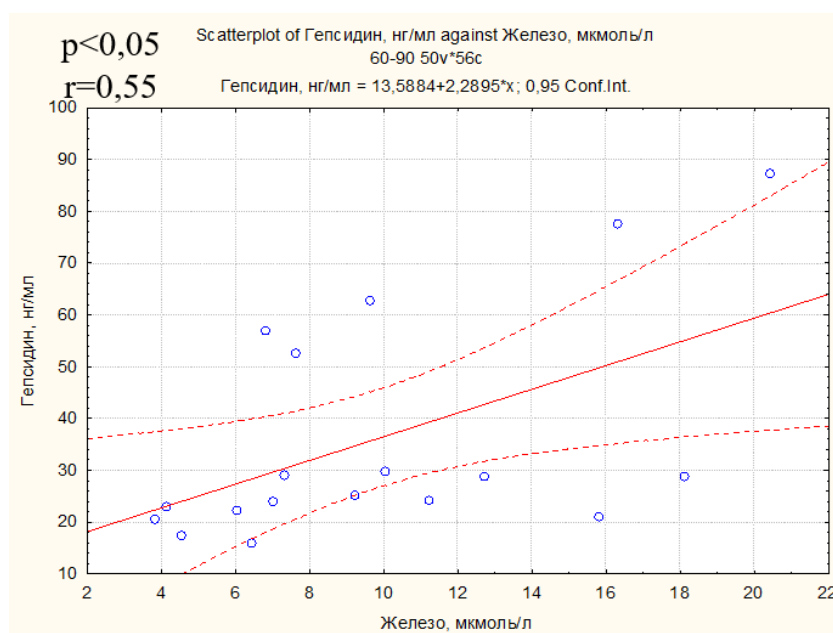
патогенетических механизмов и включающих активацию разнообразных нейрогормональных систем, в том числе, системы натрий-уретических пептидов.

Выявленная тенденция к увеличению уровня гепсидина при снижении ФВ ЛЖ менее 40% при отсутствии корреляций его уровня с другими клинико-лабораторными не позволяет тем не менее однозначно оценить его независимую роль в прогрессировании ХСН, так как регуляция уровня данного показателя у больных с ХСН является мультифакториальной и зависимой от различных обменно-метаболических параметров и коморбидных состояний, что усложняет его оценку в качестве диагностического и прогностического маркера. Являясь острофазовым белком, гепсидин также отражает различную выраженность системного воспаления, характерного для ХСН [6,99,102,103,163], что также затрудняет интерпретацию его результатов. Влияние различных факторов, участвующих в формировании фенотипов ХСН, требует дальнейшего изучения.

Во многих литературных источниках говорится о ведущей роли гепсидина в возникновении анемии хронических заболеваний [6,99,102,103,169]. Получены данные о том, что уровень гепсидина значительно отличается в группах с и без анемии [6,103,131,132,188]. Ряд других исследований показывает отсутствие таковых [10,189]. Вероятно, такие противоречия обусловлены особенностями, отражающими различные стадии анемии при ХСН, у включенных пациентов: сначала повышение провоспалительных цитокинов приводит к гипергепсидинемии, которая нарушает нормальное всасывание железа и развивается железодефицит, переходящий с течением времени в ЖДА. В ответ на ЖДА происходит снижение выработки гепсидина. Наличие обоих факторов (ЖДА и низкого уровня гепсидина) связано с неблагоприятным прогнозом [4,126,128,129,131,132,190-192].

В нашем исследовании выявлена положительная корреляционная связь гепсидина с сывороточным железом в группе больных пожилого и старческого возраста (Рисунок 23). То есть, в нашем случае низкий уровень гепсидина ассоциирован с низким уровнем сывороточного железа и, следовательно, более

плохим прогнозом, что согласуется с мнением других исследователей. [10, 193,194]. Однако в нескольких зарубежных исследованиях установлено, что наибольшее влияние на уровень гепсидина имеет наличие системных нарушений гемостаза (гипоксия, анемия, ЖД), но не воспаление [195]. В пользу данного утверждения свидетельствует резкое повышение уровня гепсидина при инициации ферротерапии [196]. Однако вопрос о первостепенности влияния наличия анемии или степени системного воспаления на синтез гепсидина остается открытым. В исследовании Jankowska E.A. с соавт. (2013) при изучении 321 пациента с ХСН не было обнаружено связи ни с анемией, ни с воспалением [10].



**Рисунок 23 - Корреляционная связь уровней сывороточного железа и гепсидина у пациентов пожилого и старческого возраста согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (60-90 лет)**

Вероятно, поэтому больные с ХСН могут иметь низкий уровень гепсидина и железа при сопутствующих коморбидных состояниях, и высокие уровни обоих параметров при достаточном уровне железа, не достигающем порога ЖД.

Определение значимости ЖД у больных ХСН изначально не входило в цели и задачи нашего исследования. Но поскольку мы изучали уровень гепсидина у включенных пациентов, сывороточное железо также вошло в спектр оцениваемых показателей. Результатами многих научных работ и контролируемых испытаний было показано отрицательное воздействие ЖД с анемией и без нее на снижение качества жизни, ФК, переносимостью нагрузки, прогноз, частоту госпитализаций, выживаемость при ССЗ [190,197-199]. В этих трудах подчеркивалась важность определения сывороточного железа у всех больных с ХСН вне зависимости от уровня гемоглобина. В нашей работе доля больных, которым проводилось определение сывороточного железа, чрезвычайно мала (38,2%). Зарубежные авторы также подчеркивают недостаточный охват определения параметров феррокинетики у больных с ХСН, сопоставимый с нашими результатами (38,2-39%) [197]. Таким образом, для более чем 60% пациентов потеряна возможность улучшения клинического состояния и качества жизни.

Кроме того, по мере прогрессирования ХСН со снижением систолической функции и ЖДА происходит прогрессивное снижение функции почек и развитие ХБП [47,135]. Ввиду того, что гепсидин экскретируется главным образом через почки, неудивительно, что развитие и поддержание гипергепсидинемии во многом определяется их нарушенным морфо-функциональным состоянием. Это подтверждено рядом исследований [104,105]. С другой стороны, при прогрессировании ХБП вследствие уменьшения функционально активной почечной ткани и прогрессирования фиброза или ишемии из-за снижения сердечного выброса происходит снижение выработки эритропоэтина [200], что, в свою очередь, ведет к снижению синтеза гепсидина [109].

В нашем исследовании отмечалась тенденция к повышению гепсидина при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, но различия не достигли достаточного уровня значимости ( $p=0,152$ ); однако результатам многофакторного регрессионного анализа была показана отрицательная взаимосвязь данных параметров ( $\text{beta}\pm\text{SE}: -0,4\pm 0,13, p=0,0046$ ).

Известно, что воспаление и ассоциированный с ним каскад провоспалительных медиаторов имеет важное значение в патогенезе ХСН [6,12,99,103], однако реальная роль острофазовых белков, в том числе гепсидина, в патогенезе не только КРАС, но и СПС, до конца не изучена. Ввиду того, что прогрессирование ХБП и ХСН ведут к усугублению как анемии, так и ХЗП [3,14,23,25,26,37-39,47,135,201], изменение уровня гепсидина может быть отражением влияния обоих механизмов и значительно варьировать.

В нашей работе впервые проведена оценка гепсидина относительно ИФП. Малое количество больных в группе высокого риска выраженного фиброза печени согласно APRI не позволяет, к сожалению, провести точную оценку динамики гепсидина при нарастании данного индекса, однако дает предпосылки для дальнейшего изучения.

Для комплексной оценки морфофункционального состояния печени и расширения представлений о его взаимосвязях с гепсидином были использован индекс MELD-XI. В нашем исследовании была выявлена прямая корреляция уровня гепсидина с баллами по шкале MELD-XI ( $r=0,414$ ,  $p<0,05$  в группе пациентов от 50 до 80 лет), значения которой, в свою очередь, находятся в обратной зависимости от величины ФВ ЛЖ у больных с декомпенсацией ХСН.

Известно, что при легкой и умеренной степени печеночной дисфункции в рамках стеатогепатита уровень гепсидина сыворотки может повышаться [129,130].

Исследования гепсидина у больных с ЦП различной этиологии указывают на снижение его уровня на фоне истощения синтетической функции органа, что в некоторых случаях ассоциировано с увеличением риска развития синдрома перегрузки железом [126,128,202]. Мы также обнаружили зависимость уровня гепсидина от белково-синтетических способностей печени в виде его позитивной корреляции с уровнем сывороточного альбумина ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ).

Имеющаяся взаимосвязь индекса MELD-XI и уровня гепсидина позволяет рассматривать последний как одно из звеньев в формировании полиорганной недостаточности у больных ХСН, объединяющее СПС и КРС. Данная проблема

требует дальнейшего изучения с целью коррекции лечебных стратегий и воздействия на тактику ведения больных.

Обнаруженные взаимосвязи MELD-XI с показателями свертываемости крови еще раз подчеркивают его состоятельность в качестве маркера функционального состояния печени у больных с ХСН. Согласно Европейским рекомендациям по ведению острой печеночной недостаточности ПВ является наиболее точным маркером печеночной коагулопатии [35]. Пациенты с ХСН склонны к гиперкоагуляции, что увеличивает риск тромбоэмболических осложнений [203]. С другой стороны, печеночная дисфункция приводит к снижению синтеза факторов коагуляции [204]. При этом гемостаз в большинстве подобных случаев компенсирован из-за снижения уровня как прокоагулянтных, так и противкоагулянтных факторов [205,206]. Доказано, что ПВ и МНО не позволяют прогнозировать риск кровотечения, однако их взаимосвязь с лабораторными и гемодинамическими параметрами у пациентов с ХСН продемонстрирована в многочисленных работах [207,208].

Так, Буй М.З. с соавт. (2013) изучали влияние гиперактивации САС на вариабельность показателей гемостаза у пациентов с ИБС с и без ХСН. Авторы пришли к выводу, что при осложнении ИБС ХСН происходит увеличение риска тромботических осложнений за счет увеличения гематокрита, укорочения ПВ, усиления спонтанной агрегации тромбоцитов [207]. В исследовании Наумова Я.А. с соавт. (2018) СКФ коррелировала с фибриногеном ( $r=-0,425$ ,  $p=0,004$ ) и тромбоцитами ( $r=0,271$ ,  $p=0,049$ ) [208,209]. отметили отсутствие различий уровней ПВ и АЧТВ у пациентов с различными стадиями ХБП, однако фибриноген был выше при наличии ХБП [209]. В нашем исследовании удлинение ПВ ассоциировалось со снижением ФВ ЛЖ, наличием анемии и НРС. Стоит отметить, что из анализа показателей системы гемостаза исключались больные, получающие варфарин, но не ПОАК. Данный параметр, кроме того, коррелировал с повышением ОБ и СДЛА, а также с увеличением плотности печени по данным шкалы FIB-4.

Связь гепсидина с различным количеством баллов по шкале BARD и значением индекса FIB-4 нами не установлена.

Okada A. с соавт. (2016) пришли к выводу, что увеличение МНО является значимым независимым фактором риска нежелательных событий у пациентов с ОДСН в связи с его зависимостью от активации коагуляции, воспаления, нейрогормональной активации, печеночного застоя, увеличения давления в правых отделах сердца и снижением синтетической функции печени (альбумин, холинэстераза, общий холестерин) [210].

В нашем исследовании МНО был повышен при наличии анемии ( $p=0,030$ ), НРС ( $p=0,006$ ), а также прямо коррелировал с такими маркерами неблагоприятного прогноза, как ОБ ( $r=0,578$ ,  $p<0,05$ ) и MELD-XI ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ).

Одним из заключительных этапов нашего исследования, изначально не входивших в основные задачи нашего исследования, стала оценка ИФП и уровней гепсидина в группах пациентов, получающих различные классы препаратов на амбулаторном этапе и требовавших введения значительной дозы парентеральных диуретических средств на этапе госпитализации.

Для ИФП не было значимых различий между пациентами, получавшими и не получавшими различные классы препаратов. Однако при анализе уровня гепсидина у пациентов, получавших различные ЛС, были найдены некоторые отличия. У пациентов, получающих антикоагулянты (ПОАК или варфарин), уровень гепсидина был значимо выше; они чаще страдали НРС ( $p=0,0007$ ) и отличались значимо более низкими значениями ФВЛЖ ( $p=0,006$ ) высоким уровнем ОБ ( $p=0,0009$ ), креатинина ( $p=0,013$ ), и менее благоприятным прогнозом по результатам расчета MELD-XI (0,000025). Группы были сопоставимы по полу и возрасту, уровню NT-proBNP, гемоглобина и СОЭ. По результатам многофакторного регрессионного анализа мы выявили непосредственное влияние наличия НРС на уровень гепсидина ( $\beta \pm SE$ :  $0,74 \pm 0,29$ ,  $p=0,04$ ).

Помимо антикоагулянтов, уровни гепсидинемии были значимо выше у больных, получающих БАБ. Пациенты данной группы отличались более молодым возрастом, но были сопоставимы по большинству других параметров.

Сложно делать однозначные утверждения, поскольку в литературе мы не нашли данных о различиях уровня гепсидина на фоне лекарственной терапии ССЗ.

С учетом того, что выявленные нами различия уровней гепсидина не были связаны с наиболее гепатотоксичными ЛС, мы пришли к выводу, что прием ЛС не влияет на синтез гепсидина.

## 4.2 Заключение

Из результатов нашего исследования следует, что регуляция гепсидина у больных с ХСН является мультифакториальной, что усложняет оценку уровня гепсидина в качестве прогностического маркера. Кроме того, он является острофазовым белком, что также затрудняет интерпретацию его результата у больных, изначально имеющих ту или иную степень системного воспаления. Его высокая корреляция с уровнем альбумина, вероятно, может быть рассмотрена как отражение сохранности синтетической функции печени при высоком уровне обоих параметров. Тесные взаимосвязи MELD-XI с показателями свертываемости крови, вероятно, также указывают на его состоятельность в качестве маркера функционального состояния печени у больных с ХСН.

Механизмы регуляции уровня гепсидина в норме и при различных заболеваниях весьма сложны и определяются балансом стимулирующих и ингибирующих факторов. Если основной причиной угнетения синтеза гепсидина являются железодефицитные состояния, то в качестве потенцирующих механизмов принято рассматривать общевоспалительный синдром. У больных с ХСН все указанные компоненты: анемия, активность провоспалительных факторов и гипоксия, находятся в сложном взаимодействии и подвержены влиянию разнообразных метаболических процессов, интенсивность которых зависит от множества факторов и условий, как связанных с нарушением систолической функции миокарда, так и экстракардиальных.

В данном исследовании выявлена тенденция к увеличению концентрации сывороточного гепсидина при прогрессировании систолической дисфункции ЛЖ. При этом нами не было выявлено значимых взаимосвязей уровня гепсидина с

другими клиническими параметрами, что позволяет рассматривать повышение уровня гепсидина у больных со снижением ФВ ЛЖ менее 40% как один из маркеров полиорганной недостаточности при ХСН и дополнительный фактор неблагоприятного прогноза. Низкая ФВ является маркером неблагоприятного прогноза, далекозашедшей СН с выраженными структурными изменениями сердца и полиорганными поражениями, в частности, велика доля ХБП среди таких больных. Снижение фильтрационной способности почек обуславливает снижение клиренса гепсидина и его накопление в плазме крови, что ведет к развитию анемии.

### 4.3 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 валидизированы 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 (НЭМ). Малое количество больных в подгруппах оказывает влияние на уровень значимости. Хотя большинство выявленных тенденций в целом согласуются с данными других, более крупных работ, необходимо проведение более масштабных исследований. Малое количество данных об уровне сывороточного железа не позволило в полной мере оценить проблему ЖД, а также провести анализ гепсидина у больных с различными типами анемии.

## ВЫВОДЫ

1. Больные ХСН с высокими баллами индексов APRI, FIB-4, BARD и MELD-XI имели высокий риск полиорганных нарушений. Значение индекса APRI > 1,0 ассоциировано со значимым повышением лабораторных признаков сердечно-печеночного синдрома и уровня гепсидина. Высокая плотность печени по показателю индекса FIB-4 (> 3,25) отмечалась у лиц старшего возраста ( $p=0,016$ ) и снижением СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p=0,029$ ).
2. Пациенты с ХСН с индексом MELD-XI > 10,4 баллов были более старшего возраста ( $p=0,052$ ), чаще имели III-IV ФК (0,023), низкую ФВ ЛЖ ( $p=0,001$ ), СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p=0,0004$ ), отличались более высокими значениями гепсидина ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ), общего билирубина ( $p=0,0001$ ), азота мочевины ( $p=0,012$ ) и ГГТ ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ), что позволяет рассматривать данный ИФП в качестве приоритетного в комплексной оценке полиорганной недостаточности у больных ХСН.
3. Выявлена тенденция к обратной зависимости уровня гепсидина от величины ФВ ЛЖ: при СНсФВ уровень гепсидина составил 26,9 нг/мл (95%ДИ: 20,8-28,9), СНпФВ – 23,9 нг/мл (95%ДИ: 21,7-27,0), а СНнФВ – 31,6 нг/мл (95%ДИ: 22,2-69,6). По результатам многофакторного анализа у пациентов с ХСН на уровень гепсидина наряду со снижением ФВ ЛЖ ( $\text{beta}\pm\text{SE}$ :  $-0,4\pm 0,13$ ,  $p=0,032$ ) наибольшее влияние оказывает снижение СКФ ( $\text{beta}\pm\text{SE}$ :  $-0,4\pm 0,13$ ,  $p=0,0046$ ), возраст ( $\text{beta}\pm\text{SE}$ :  $-0,31\pm 0,14$ ,  $p=0,036$ ) и наличие нарушений сердечного ритма ( $\text{beta}\pm\text{SE}$ :  $0,74\pm 0,29$ ,  $p=0,04$ ).
4. У больных с различными фенотипами ХСН выявлены разные клинические факторы, оказывающие влияние на уровни гепсидина. У больных с СНсФВ уровень гепсидина в значительной степени зависел от ИМТ ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ) и наличия бронхообструктивных заболеваний (50,34 нг/мл [46,66;54,02], при СНпФВ значимый вклад в повышение уровня гепсидина до 26,55 нг/мл [23,03;43,91] вносило наличие нарушений ритма сердца.

5. Применение различных классов лекарственных препаратов, используемых для лечения ХСН, на уровень сывороточного гепсидина и значения ИФП достоверного влияния не оказывало.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Расчет ИФП целесообразно использовать как доступный инструмент оценки состояния печени и общего клинического состояния больных с ХСН. Всем больным с ХСН рекомендуется рассчитывать индексы фиброза печени APRI, FIB-4, MELD-XI с целью своевременного выявления повреждения печени, расчета риска выраженного фиброза печени, а также более персонализированной стратификации общего и сердечно-сосудистого риска неблагоприятного прогноза.

Наиболее информативным в оценке риска полиорганной недостаточности является ИФП MELD-XI, отражающий состояние печени и почек у больных ХСН.

2. Уровень гепсидина целесообразно определять в рамках комплексной оценки сердечно-печеночного синдрома и сохранности синтетической функции печени у больных ХСН, как у больных с анемией, так и без нее.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

APRI - Aspartate aminotransferase to platelet ratio index

BARD – BMI (body mass index), AAR (AST/ALT ratio), DM (diabetes mellitus)

BMP – костный морфогенетический белок

BNP – мозговой натрийуретический пептид

FIB-4 – Fibrosis-4

MELD - Model for End-Stage Liver Disease

MELD-XI - Model for End-Stage Liver Disease excluding INR

NT-proBNP - N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АХЗ – анемия хронических заболеваний

БА – бронхиальная астма

БАБ – бета-адреноблокаторы

БКК – большой круг кровообращения

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ГБ – гипертоническая болезнь

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ЖД – железодефицит

ЖДА – железодефицитная анемия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИФП – индексы фиброза печени

КРС – кардиоренальный синдром

КРАС – кардиоренальный анемический синдром

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛПП – лекарственное поражение печени

ЛС – лекарственные средства

МНО – международное нормализованное отношение

МС – метаболический синдром

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

НПВ – нижняя полая вена

НРС – нарушения ритма сердца

НЭМ – непрямая эластометрия

ОБ – общий билирубин

ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПВ – протромбиновое время

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ПОМ – поражение органов-мишеней

ПТ – протромбин

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

СНпФВ - сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

СНсФВ - сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

СПС – сердечно-печеночный синдром

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО – фактор некроза опухоли

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – фактор риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХЗП – хронические заболевания печени

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №8. – С.7-13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
2. Poezl, G. Cardiohepatic syndrome / G. Poezl, J. Auer // Curr Heart Fail Rep -2015. -12(1). – P.68–78. doi: 10.1007/s11897-014-0238-0
3. Кобалава, Ж.Д. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, А.Е. Соловьева // Кардиология.- 2016.- N 12.-С.63-71 DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.12.63-71>
4. Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение /В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев, Ю.Л. Беграмбекова, Ю.А. Васюк, А.А. Гарганеева, Г.Е. Гендлин, М.Г. Глезер, С.В. Готье, Т.В. Довженко, Ж.Д. Кобалава, Н.А. Козиолова, А.В. Коротеев, Ю.В. Мареев, А.Г. Овчинников, Н.Б. Перепеч, Е.И. Тарловская, А.И. Чесникова, А.О. Шевченко, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, А.С. Галявич, С.Р. Гиляревский, О.М. Драпкина, Д.В. Дупляков, Ю.М. Лопатин, М.Ю. Ситникова, В.В. Скибицкий, Е.В. Шляхто // Кардиология. – 2018-№6S-С.8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
5. Стаценко, М.Е. Возможности коррекции микроциркуляторных нарушений при неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.А. Косивцова // Архивъ внутренней медицины. – 2016.- № 6. – С.42-47 DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-6-42-47
6. Соломахина, Н.И. Гепсидин и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте. /

- Н.И. Соломахина, Е.С. Находнова, Е.П. Гитель, Ю.Н. Беленков// Кардиология. – 2018 -№2S. – С.4-11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2457>
7. Kemna, E.H. Hcpidin: from discovery to differential diagnosis. / E.H. Kemna, H. Tjalsma, H.L. Willems, D.W. Swinkels // *Haematologica*. -2008.-№1.-P.90-97. doi:10.3324/haematol.11705
  8. Pigeon, C. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud, et al. // *J Biol Chem*. -2001.-№11.-P.7811-7819. doi:10.1074/jbc.M008923200,
  9. Park, C.H. Hcpidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver / C.H. Park, E.V. Valore, A.J. Waring, T. Ganz // *J Biol Chem*.-2001. - №11.-P.7806-7810. doi:10.1074/jbc.M008922200
  10. Jankowska, E.A. Iron status in patients with chronic heart failure/ E.A. Jankowska, J. Malyszko, H. Ardehali, et al. // *Eur Heart J*.- 2013.-№11.-P.827-834. doi:10.1093/eurheartj/ehs377
  11. Boursier, J. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease / J. Boursier, J. Vergniol, A. Guillet, J-B. Hiriart, A. Lannes, B. Le Bail et al. // *Journal of hepatology*. -2016.-№3.-P.570-578. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.023
  12. Винницкая, Е. В. Оценка эффективности транзиентной фиброэластометрии при неалкогольной жировой болезни печени у больных с ожирением / Е.В. Винницкая, В. А. Кейян, Ю. Г. Сандлер, Т. Ю. Хайменова, А. В. Полухина // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*.- 2018.-№4.-С.18–22.
  13. Kono, T. Left ventricular shape as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with severe heart failure secondary to either coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy / T. Kono, H.N. Sabbah, P.D. Stein, J.F. Brymer, F. Khaja // *Am J Cardiol*. -1991.-№4.-P.355-359. doi:10.1016/0002-9149(91)90831-5
  14. Абдуллаев, Т.А. Функция печени у больных хронической сердечной недостаточностью во взаимосвязи с клинико-гемодинамическими

- параметрами / Т.А.Абдуллаев, М.Ю. Сабуров, Б.У. Марданов и др. // Сердечная Недостаточность.- 2012.-№1.С.9-12
15. Grote Beverborg, N. Anemia in Heart Failure: Still Relevant? / N. Grote Beverborg, D.J. van Veldhuisen, P. van der Meer // JACC Heart Fail.- 2018. -№3.- P.201-208. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.023
16. Liu, L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem / L. Liu, H.J. Eisen. // Cardiol Clin.-2014.№1.P.1-vii. doi:10.1016/j.ccl.2013.09.009
17. Vanoli, E. Remote heart function monitoring: role of the CardioMEMS HF System / E. Vanoli, E. D'Elia, M.T. La Rovere, E. Gronda // J Cardiovasc Med (Hagerstown).- 2016.№7.-P.518-523. doi:10.2459/JCM.0000000000000367
18. Гладких, А. С. Повторные госпитализации и госпитальная летальность у больных с хронической сердечной недостаточностью (данные одногодичного наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Гладких Анна Сергеевна — М., 2009. — 23 с.
19. McMurray, J.J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in Eur Heart J. 2013 Jan;34(2):158] / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al. / Eur Heart J.- 2012.-№14.-P.1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
20. Gheorghiade, M. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives / M. Gheorghiade, M. Vaduganathan, G.C. Fonarow, R.O. Bonow // J Am Coll Cardiol.- 2013.-№4.-P.391-403. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.03
21. Йонаш, В., Клиническая кардиология/ В.Йонаш.- Прага: Государственное издательство медицинской литературы ЧССР, 1966. -394 с.
22. Подымова, С.Д., Болезни печени. Руководство для врачей/ С.Д. Подымова. - 2-е издание, перераб. и доп.-М.: Медицина,1993. – 544 с.
23. Виллевальде, С.В. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности / С.В. Виллевальде, Ж.Д.

- Кобалава, А.Е. Соловьева, В.С. Моисеев //Терапевтический архив (архив до 2018 г.).- 2016.-№6.-С.40-44. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688640-44>
- 24.Zannad, F. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study / F. Zannad, A. Mebazaa, Y. Juillière, et al. // Eur J Heart Fail. -2006.-№7.-P.697-705. doi:10.1016/j.ejheart.2006.01.001
- 25.Samsky, M.D. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications / M.D. Samsky, C.B. Patel, T.A. DeWald, et al. // J Am Coll Cardiol.- 2013.-№24.-P.2397-2405. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.042
- 26.Scholfield 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 / M. Scholfield, M.B. Schabath, M. Guglin // J Card Fail.-2014.-№7.-P.476-484. doi:10.1016/j.cardfail.2014.05.001.
- 27.Katoonizadeh, A. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study / A. Katoonizadeh, W. Laleman, C. Verslype et al. // Gut.- 2010.-№11.-P.1561-1569. doi:10.1136/gut.2009.189639
- 28.Чистякова, М.В. Нарушения кардиогемодинамики у больных с вирусным циррозом печен / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.Н. Старновская и др. // Сердечная Недостаточность. – 2014.- №3.-С.179-184
- 29.George, A. Alcoholic cardiomyopathy: a review / A. George, V.M. Figueredo. // J Card Fail.- 2011. -№10.-P.844-849. doi:10.1016/j.cardfail.2011.05.008
- 30.Ebert, E.C. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus / E.C. Ebert, K.D. Hagspiel // J Clin Gastroenterol. - 2011. -№5.- P.436-441. doi:10.1097/MCG.0b013e31820f81b8
- 31.Miner, J.J. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus / J.J. Miner, A.H. Kim // Rheum Dis Clin N Am. - 2014. -№1. – P.51–60
- 32.Kitamura, Y. An autopsy case of ancient sarcoidosis associated with severe fibrosis in the liver and heart / Y. Kitamura, M. Motoi, T. Terada // Pathol Int. - 1998. - №7. – P.536–41.

33. Pietrangelo, A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment / A. Pietrangelo // *Gastroenterology*. – 2010. - №2. – P.393–408. 408e391-392.
34. Neimark, E. Wilson's disease and hemochromatosis / E. Neimark, M.L. Schilsky, B.L. Shneider. // *Adolesc Med Clin*. – 2004. - №1. - P175–94. xi.
35. Wendon, J. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure / J. Wendon, et al. // *J Hepatol*. – 2017. - №5. - P.1047-1081. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.003
36. Mentz, R.J. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction / R.J. Mentz, J.P. Kelly, T.G. von Lueder, et al. // *J Am Coll Cardiol*. - 2014. -№21. – P.2281-2293. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.036
37. Streng, K.W. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction / K.W. Streng, J.F. Nauta, H.L. Hillege, et al. // *Int J Cardiol*. – 2018. - №271. – P.132-139. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.001
38. Benowitz, N.L. Pharmacokinetics in patients with cardiac failure / N.L. Benowitz, W. Meister // *Clin Pharmacokinet*. – 1976. - №6. – P.389-405. doi:10.2165/00003088-197601060-00001
39. Lambert, C. Effect of congestive heart failure on the intrinsic metabolic capacity of the liver in the dog / C. Lambert, J.R. Halpert, J. Rouleau, L. Jutras, V. Leroyer, P. du Souich // *Drug Metab Dispos*. – 1991. - №5. – P.985-989.
40. Taniguchi, T. Liver Stiffness Reflecting Right-Sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure / T. Taniguchi, T. Ohtani, H. Kioka, et al. // *JACC Cardiovasc Imaging*. - 2019. - №6. – P.955-964. doi:10.1016/j.jcmg.2017.10.022
41. Lindvig, K. Liver stiffness and 30-day mortality in a cohort of patients admitted to hospital / K. Lindvig, B.K. Mössner, C. Pedersen, S.T. Lillevang, P.B. Christensen // *Eur J Clin Invest*. – 2012. -№2. – P.146-152. doi:10.1111/j.1365-2362.2011.02571.x
42. Соловьева, А. Е. Сердечно-печеночный синдром при декомпенсации сердечной недостаточности: распространенность, предикторы,

- прогностическое значение. эффекты и безопасность серелаксина: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05/ Соловьева Анжела Евгеньевна – М., 2016. - 144 с.
43. Allen, L.A. 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 / L.A. Allen, G.M. Felker, S. Pocock, et al. // *Eur J Heart Fail* - 2009. - №2. – P.170-177. doi:10.1093/eurjhf/hfn031
44. Horwich, T.B. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure / T.B. Horwich, K. Kalantar-Zadeh, R.W. MacLellan, G.C. Fonarow // *Am Heart J*. – 2008. - №5. – P.883-889. doi:10.1016/j.ahj.2007.11.043
45. Xanthopoulos, A. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions / A. Xanthopoulos, R.C. Starling, T. Kitai, F. Triposkiadis // *JACC Heart Fail*. - 2019. - №2. – P.87-97. doi:10.1016/j.jchf.2018.10.007
46. Binanay, C. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial / C. Binanay, R.M. Califf, V. Hasselblad, et al. // *JAMA*. – 2005. - vol. 13. – P.1625-1633. doi:10.1001/jama.294.13.1625
47. Verbrugge, F.H. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure / F.H. Verbrugge, M. Dupont, P. Steels, et al. // *J Am Coll Cardiol*. - 2013. - vol. 6. – P.485-495. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.070
48. Губергриц, А.Я. Непосредственное исследование больного / А.Я. Губергриц. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1972. – 375 с.
49. Jager, B. Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in 133 patients with hypoxic hepatitis / B. Jager, A. Drolz, B. Michl, et al. // *Hepatology*. – 2012. – vol. 56. – p. 2297-2304
50. Samsky, M.D. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF / M.D. Samsky, A. Dunning, A.D. DeVore, P.J. Schulte, R.C. Starling et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2016. – vol. 18(4) – 424-432

51. Shinagawa, H. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure / H. Shinagawa, T. Inomata, T. Koitabashi, et al. // *Circ J.* - 2008. - vol.72(3). - P.364-369. doi:10.1253/circj.72.364
52. Auer, J. What does the liver tell us about the failing heart? / J. Auer // *Eur Heart J.* - 2013. Vol.34(10). - P.711-714. doi:10.1093/eurheartj/ehs440
53. Naschitz, J.E. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart / Naschitz J.E., Slobodin G., Lewis R.J., Zuckerman E, Yeshurun D. // *Am Heart J.* - 2000. - vol.140. - P.111-201. <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2000.107177>
54. Henrion, J. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure: incidence in a coronary care unit and measurement of hepatic blood flow / J. Henrion, O. Descamps, R. Luwaert, M. Schapira, A. Parfonry, F. Heller // *J Hepatol.* - 1994. - vol.21(5). - P.696-703. doi:10.1016/s0168-8278(94)80226-2
55. Вялов, С.С. Печеночный маршрут / С.С. Вялов // *Амбулаторный прием.* - 2017. - Т. 3. - № 2 (8). - С.17-24
56. Rockey, D.C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease / D.C. Rockey // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2005. - vol.3(2). - P. 95-107. doi:10.1016/s1542-3565(04)00445-8
57. Сторожков Г.И. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / Г.И. Сторожков, А.Н. Ивкова // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* - 2009. - №3. - С. 3-10.
58. Oni E.T. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? / E.T. Oni, A.S. Agatston, M.J. Blaha, et al. // *Atherosclerosis.* - 2013. - vol.230(2). - P.258-267. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052
59. Scrutinio, D. Prognostic impact of comorbidities in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic heart failure / D. Scrutinio, A. Passantino, P. Guida, et al. // *Eur J Intern Med.* - 2016.- vol.34. - P.63-67. doi:10.1016/j.ejim.2016.05.020

60. Hokama, A. "Playboy bunny" sign of congestive heart failure / A. Hokama, S. Arakaki, D. Shibata, T. Maeshiro, F. Kinjo, J. Fujita // *West J Emerg Med.* -2011. - vol.12(4). – P.433-434. doi:10.5811/westjem.2011.2.2226
61. Gelow, J.M. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure / J.M. Gelow, A.S. Desai, C.P. Hochberg, J.N. Glickman, M.M. Givertz, J.C. Fang. // *Circ Heart Fail.* – 2010. - vol.3(1)- P.59-64. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.872556
62. Глушенков, Д.В. Возможности эластометрии и фибро-теста в диагностике цирроза печени / Д.В. Глушенков, Ч.С. Павлов, М.В. Маевская [и др.]// *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2008. — Т. 18, № 1 (прил. 31). — С. 9.
63. Castéra, L. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castéra, J. Vergniol, J. Foucher, et al. // *Gastroenterology.* – 2005. - vol.128(2). – P.343-350. doi:10.1053/j.gastro.2004.11.018
64. Соловьева, А.Е. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямой эластометрии / А.Е. Соловьева, Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М. Баярсайхан, И.В. Гармаш, М. Фудим // *Кардиология.* – 2018. - №58(10S). – С.20-32. <https://doi.org/10.18087/cardio.2488>
65. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004
66. Щёктова, А.П. Клинико-диагностические проблемы фиброза/цирроза печени/ А.П. Щёктова, И.А. Булатова, С.В. Падучева // *Пермский медицинский журнал.* - 2018. - №5. – С.98-107.

67. Gressner, O.A. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests / O.A. Gressner, R. Weiskirchen, A.M. Gressner // *Clin Chim Acta*. – 2007. – vol.381(2). – P.107-113. doi:10.1016/j.cca.2007.02.038
68. Бурневич, Э.З. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени / Э.З. Бурневич, М.С. Краснова // *Гепатологический форум*. – 2007. – №2. – с. 18-22
69. Шептулина, А.Ф. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркеров / А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – №26(3). – С.52-63. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-52-63
70. Harrison, S.A. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease / S.A. Harrison, D. Oliver, H.L. Arnold, S. Gogia, B.A. Neuschwander-Tetri // *Gut*. – 2008. – vol.57(10). – P.1441-1447. doi:10.1136/gut.2007.146019
71. Wai, C.T. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.T. Wai, J.K. Greenson, R.J. Fontana, J.D. Kalbfleisch, J.A. Marrero, H.S. Conjeevaram, A.S. Lok // *Hepatology*. – 2003. – vol.38(2). – P.518-526 DOI: 10.1053/jhep.2003.50346
72. Драпкина, О.М. Прогнозирование развития фиброза печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / О.М. Драпкина, Е.В. Зятенкова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2016. – №6. – С.37-41
73. Sterling, R.K. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R.K. Sterling, E. Lissen, N. Clumeck, et al. // *Hepatology*. – 2006. – vol.43(6). – P.1317-1325. doi:10.1002/hep.21178
74. McPherson, S. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. McPherson,

- S.F. Stewart, E. Henderson et al. // *Gut*. – 2010. - vol. 59. – P.1265–1269  
doi:10.1136/gut.2010.216077
- 75.Sato, Y. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure / Y. Sato, A. Yoshihisa, Y. Kanno, et al. // *Open Heart*. - 2017. - vol.4 - e000598. doi:10.1136/openhrt-2017-000598
- 76.So-Armah, K.A. FIB-4 stage of liver fibrosis predicts incident heart failure among HIV-infected and uninfected patients / K.A. So-Armah, J.K. Lim, V. Lo Re, et al. // *Hepatology*. – 2017. - vol.66(4). – P.1286-1295. doi:10.1002/hep.29285
- 77.Sheth, M. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis / M. Sheth, M. Riggs, T. Patel // *BMC Gastroenterol*. – 2002. - 2:2. doi:10.1186/1471-230x-2-2
- 78.Ferral, H. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score / H. Ferral, P. Gamboa, D.W. Postoak, et al. // *Radiology*. – 2004. - vol.231(1). – P.231-236. doi:10.1148/radiol.2311030967
- 79.Heuman, D.M. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy / D.M. Heuman, A.A. Mihas, A. Habib, et al. // *Liver Transpl*. – 2007. - vol.13(1). – P.30-37. doi:10.1002/lt.20906
- 80.Yang, J.A. 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 / J.A. Yang, T.S. Kato, B.P. Shulman, et al. // *J Heart Lung Transplant*. - 2012. - vol.31(6). – P.601-610. doi:10.1016/j.healun.2012.02.027
- 81.Yamada, T. 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 / T. Yamada, T. Morita, Y. Furukawa, S. Tamaki, Y. Iwasaki, M. Kawasaki et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71. - Issue 11. Supplement. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31385-8
- 82.Kim, M.S. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: Application of the MELD scoring system for outcome prediction / M.S. Kim,

- T.S.Kato, M.Farr, C. Wu, R.C. Givens, E. Collado et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2013. - Vol. 61. – P.2253 – 2261. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.056
- 83.Wernly, B. Model for End-Stage Liver Disease Excluding INR (MELD-XI) score is associated with hemodynamic impairment and predicts mortality in critically ill patients / B. Wernly, M. Lichtenauer, N. Vellinga, et al. // *Eur J Intern Med.* – 2018. - Vol. 51. – P.80-84. doi:10.1016/j.ejim.2018.01.028
- 84.Andrews, N.C. Closing the iron gate / N.C. Andrews // *The New England Journal of Medicine.* – 2012. - Vol. 366(4). – P.376-377. doi:10.1056/NEJMcibr1112780
- 85.Merle, U. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation / U. Merle, E. Fein, S.G. Gehrke, W. Stremmel, H. Kulaksiz // *Endocrinology.* – 2007. - Vol.148(6). – P.2663-2668. doi:10.1210/en.2006-1331
- 86.Bekri, S. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH / S. Bekri, P. Gual, R. Anty, et al. // *Gastroenterology.* – 2006. -Vol. 131(3). – P.788-796. doi:10.1053/j.gastro.2006.07.007
- 87.Sow, F.B. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis / F.B. Sow, W.C. Florence, A.R. Satoskar, L.S. Schlesinger, B.S. Zwillling, W.P. Lafuse // *J Leukoc Biol.* – 2007. - Vol. 82(4). – P.934-945. doi:10.1189/jlb.0407216
- 88.Kulaksiz, H. Pancreatic beta-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide / H. Kulaksiz, E. Fein, P. Redecker, W. Stremmel, G. Adler, Y. Cetin // *J Endocrinol.* – 2008. - Vol.197(2). – P.241-249. doi:10.1677/JOE-07-0528
- 89.Addo, L. The three isoforms of hepcidin in human serum and their processing determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-tandem MS) / L. Addo, K. Ikuta, H. Tanaka, et al. // *Int J Hematol.* – 2016. - Vol. 103(1). -P.34-43. doi: 10.1007/s12185-015-1885-y
- 90.Ganz, T. Hepcidin and iron homeostasis / T. Ganz, E. Nemeth // *Biochim Biophys Acta.* – 2012. - Vol. 1823(9). - P.1434-1443. doi:10.1016/j.bbamcr.2012.01.014

91. Park, C.H. Heparin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver / C.H. Park, E.V. Valore, A.J. Waring, T. Ganz // *J Biol Chem.* – 2001. - Vol. 276(11). – P. 7806-7810. doi: 10.1074/jbc.M008922200
92. Anderson, E.R. Iron homeostasis in the liver / E.R. Anderson, Y.M. Shah // *Compr Physiol.* – 2013. - Vol. 3(1). – P. 315-330. doi:10.1002/cphy.c120016
93. Ribeiro, S. Liver iron is a major regulator of hepcidin gene expression via BMP/SMAD pathway in a rat model of chronic renal failure under treatment with high rHuEPO doses / S. Ribeiro, P. Garrido, J. Fernandes, et al. // *Biofactors.* -2016. - Vol. 42(3). – P. 296-306. doi:10.1002/biof.1275
94. Katsarou, A. Heparin Therapeutics / A. Katsarou, K. Pantopoulos // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2018. - Vol. 11(4). – P. 127. doi: 10.3390/ph11040127.
95. Milic, S. The Role of Iron and Iron Overload in Chronic Liver Disease / S. Milic, I. Mikolasevic, L. Orlic, et al. // *Med Sci Monit.* – 2016. - Vol. 22. – P. 2144-2151. Published 2016 Jun 22. doi:10.12659/msm.896494
96. Armitage, A.E. Heparin regulation by innate immune and infectious stimuli / A.E. Armitage, L.A. Eddowes, U. Gileadi, et al. // *Blood.* – 2011. - Vol. 118(15). – P. 4129-4139. doi: 10.1182/blood-2011-04-351957
97. Ganz, T. Heparin and iron regulation, 10 years later / Ganz T. // *Blood.* – 2011. - Vol. 117(17). – P. 4425-4433. doi: 10.1182/blood-2011-01-258467
98. Ganz, T. Systemic iron homeostasis / T. Ganz // *Physiol Rev.* – 2013. - Vol. 93. – P. 1721-1741 DOI: 10.1152/physrev.00008.2013
99. Fraenkel, P.G. Anemia of Inflammation: A Review / P.G. Fraenkel. // *Med Clin North Am.* – 2017. - Vol. 101(2). – P. 285-296. doi:10.1016/j.mcna.2016.09.005
100. Van der Putten, K. Heparin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease chronic heart failure patients / K. Van der Putten, K. E. Jie, D. van den Broek et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2010. - Vol. 12 (9). – P. 943–950. doi:10.1093/eurjhf/hfq099
101. Хруцкая, М.С. Клинико-патогенетические аспекты анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.С. Хруцкая // *В помощь практикующему врачу.* – 2014. - №3 – С. 134-138

102. Wang, C.Y. Heparin regulation in the anemia of inflammation / C.Y. Wang, J.L. Babitt // *Curr Opin Hematol.* – 2016. - Vol. 23(3). -P.189-197. doi:10.1097/MOH.0000000000000236
103. Соломахина, Н. И. Роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте / Н. И. Соломахина, Е. С. Находнова, В. И. Ершов, Ю. Н. Беленков // *Кардиология.* – 2018. -№ 58(3). – С.20–27. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.10094
104. Barsan, L. Bone marrow iron distribution, hepcidin, and ferroportin expression in renal anemia / L. Barsan, A. Stanciu, S. Stancu, et al. // *Hematology.* – 2015. - Vol. 20(9). -P.543-552. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000004
105. Taes, Y.E. Prohepcidin accumulates in renal insufficiency / Y.E. Taes, B. Wuyts, J.R. Boelaert, et al. // *Clin Chem Lab Med.* – 2004. - Vol. 42(4). – P.387-389. doi: 10.1515/CCLM.2004.069
106. Jiang, F. Heparin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients / F. Jiang, Z.Z. Sun, Y.T. Tang, et al. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2011. - Vol. 93(1). – P.43-48. doi: 10.1016/j.diabres.2011.03.028
107. Aregbesola, A. Serum hepcidin concentrations and type 2 diabetes / A. Aregbesola, S. Voutilainen, J.K. Virtanen, et al. // *World J Diabetes.* – 2015. - Vol. 6(7). – P.978-982. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.978
108. Nakahara, T. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients / T. Nakahara, H. Hyogo, M. Yoneda, et al. // *J Gastroenterol.* - 2014. - Vol. 49(11). – P.1477-1484. doi:10.1007/s00535-013-0911-1
109. Kautz, L. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism / L. Kautz, G. Jung, E.V. Valore, et al.// *Nat Genet.* – 2014. - Vol. 46(7). - 678684. doi: 10.1038/ng.2996.
110. Haase, V.H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors / V.H. Haase // *Blood Rev.* – 2013. - Vol. 27(1). – P.41-53. doi: 10.1016/j.blre.2012.12.003

111. Zughaiier, S.M. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes / S.M. Zughaiier, J.A. Alvarez, J.H. Sloan, et al. // *J Clin Transl Endocrinol.* – 2014. - Vol. 1(1). – P.19-25. doi: 10.1016/j.jcte.2014.01.003
112. Costa-Matos, L. Hfe mutations and iron overload in patients with alcoholic liver disease / L. Costa-Matos, P. Batista, N. Monteiro et al:// *Arq Gastroenterol.* – 2013. - Vol. 50. – P. 35–41
113. Malhotra, R. Hpcidin Deficiency Protects Against Atherosclerosis / R. Malhotra, F. Wunderer, H.J. Barnes, et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2019. - Vol. 39(2). – P.178-187. doi:10.1161/ATVBAHA.118.312215
114. Vela, D. Balance of cardiac and systemic hepcidin and its role in heart physiology and pathology / D. Vela // *Lab Invest.* – 2018. - Vol. 98(3). – P.315-326. doi:10.1038/labinvest.2017.111
115. Galesloot, T.E. Serum hepcidin is associated with presence of plaque in postmenopausal women of a general population / T.E. Galesloot, S. Holewijn, L.A. Kiemeney, J. de Graaf, S.H. Vermeulen, D.W. Swinkels // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. - Vol. 34(2). – P.446-456. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302381
116. Драпкина, О.М. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска/ О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2016. -№12(4). – С.424-429. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429>
117. Bhatt, H.B. Fatty liver disease in diabetes mellitus / H.B. Bhatt, R.J. Smith// *Hepatobiliary Surg Nutr.* – 2015. - Vol. 4(2). – P.101-108. doi:10.3978/j.issn.2304-3881.2015.01.03
118. Targher, G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients / G. Targher, L. Bertolini, F. Poli, et al. // *Diabetes.* – 2005. - Vol. 54(12). – P.3541-3546. doi:10.2337/diabetes.54.12.3541
119. Targher, G. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani, et al. // *Diabetes Care.* – 2006. - Vol. 29(6). – P.1325-1330. doi:10.2337/dc06-0135

120. Brea, A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study / A. Brea, D. Mosquera, E. Martín, A. Arizti, J.L. Cordero, E. Ros // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. - Vol. 25(5). -P.1045-1050. doi:10.1161/01.ATV.0000160613.57985.18
121. Valbusa, F. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Higher 1-year All-Cause Rehospitalization Rates in Patients Admitted for Acute Heart Failure / F. Valbusa, S. Bonapace, C. Grillo, et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2016. - Vol. 95(7) - e2760. doi:10.1097/MD.0000000000002760
122. Vuppalanchi, R. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease / R. Vuppalanchi, J.S. Troutt, R.J. Konrad, et al. // *Obesity (Silver Spring).* – 2014. - Vol. 22(3). – P.836-841. doi:10.1002/oby.20403
123. Moreno-Navarrete, J.M. Hepatic iron content is independently associated with serum hepcidin levels in subjects with obesity / J.M. Moreno-Navarrete, M. Moreno, J. Puig, et al. // *Clin Nutr.* 2017; Vol. 36(5):1434-1439. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.022.
124. Suzuki, H. Serum hepcidin-20 is elevated during the acute phase of myocardial infarction / H. Suzuki, K. Toba, K. Kato, et al. // *Tohoku J Exp Med.* – 2009. - Vol. 218(2). – P.93-98. doi:10.1620/tjem.218.93
125. Słomka, A. Hepcidin Levels Are Increased in Patients with Acute Ischemic Stroke: Preliminary Report / A. Słomka, M. Świtońska, E. Żekanowska// *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2015. - Vol. 24(7). – P.1570-1576. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.031
126. Vela, D. Low hepcidin in liver fibrosis and cirrhosis; a tale of progressive disorder and a case for a new biochemical marker / D. Vela // *Mol Med.* – 2018. - Vol. 24(1) - 5. Published 2018 Mar 15. doi:10.1186/s10020-018-0008-7
127. Han, C.Y. Hepcidin inhibits Smad3 phosphorylation in hepatic stellate cells by impeding ferroportin-mediated regulation of Akt / C.Y. Han, J.H. Koo, S.H. Kim, et al. // *Nat Commun.* – 2016. – vol.7 - 13817. Published 2016 Dec 22. doi:10.1038/ncomms13817

128. Nahon, P. In alcoholic cirrhosis, low-serum hepcidin levels associate with poor long-term survival / P. Nahon, R. Nuraldeen, P. Rufat, A. Sutton, C. Trautwein, P. Strnad // *Liver Int.* – 2016. - Vol. 36(2). – P.185-188. doi:10.1111/liv.13007
129. Ryan, J.D. Hepatic iron is the major determinant of serum ferritin in NAFLD patients / J.D. Ryan, A.E. Armitage, J.F. Cobbold, et al. // *Liver Int.* – 2018. - Vol. 38(1). – P.164-173. doi:10.1111/liv.13513.
130. Jamali, R. Serum adipokines might predict liver histology findings in non-alcoholic fatty liver disease / R. Jamali, M. Razavizade, A. Arj, M.H. Aarabi // *World J Gastroenterol.* – 2016. - Vol. 22(21). – P.5096-5103. doi:10.3748/wjg.v22.i21.5096.
131. Matsumoto, M. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia / M. Matsumoto, T. Tsujino, M. Lee-Kawabata, et al. // *Circ J.* – 2010. - Vol. 74(2). – P.301-306. doi:10.1253/circj.cj-09-0663
132. Ohno, Y. Liver congestion in heart failure contributes to inappropriately increased serum hepcidin despite anemia / Y. Ohno, H. Hanawa, S. Jiao, et al. // *Tohoku J Exp Med.* – 2015. - Vol. 235(1). -P.69-79. doi:10.1620/tjem.235.69
133. Cohen-Solal, A. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure / A. Cohen-Solal, T. Damy, M. Terbah, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2014. - Vol. 16(9). – P.984-991. doi:10.1002/ejhf.139
134. Jankowska, E.A. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J.* 2011 May; Vol. 32(9):1054] / E.A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska, et al. // *Eur Heart J.* – 2010. - Vol. 31(15). – P.1872-1880. doi:10.1093/eurheartj/ehq158
135. Silverberg, D.S. The interaction between heart failure, renal failure and anemia - the cardio-renal anemia syndrome / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum, et al. // *Blood Purif.* – 2004. - Vol. 22(3). – P.277-284. doi:10.1159/000078698
136. Brilla, C.G. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis / C.G. Brilla // *Cardiovasc Res.* – 2000. - Vol. 47(1). – P.1-3. doi:10.1016/s0008-6363(00)00092-4

137. Roetto, A. New insights into iron homeostasis through the study of non-HFE hereditary haemochromatosis / A. Roetto, C. Camaschella // *Best Pract Res Clin Haematol.* – 2005. - Vol. 18(2). -P.235-250. doi:10.1016/j.beha.2004.09.004
138. Anderson, E.R. Iron homeostasis in the liver / E.R. Anderson, Y.M. Shah. // *Compr Physiol.* – 2013. - Vol. 3(1). – P.315-330. doi:10.1002/cphy.c120016
139. Ponikowski, P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 / Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., et al. // *Российский кардиологический журнал.* – 2017. - №1. – С.7-81. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81>
140. Maeda, D. Fibrosis-4 index reflects right-sided filling pressure in patients with heart failure / D. Maeda, K. Sakane, T. Ito, Y. Kanzaki, K. Sohmiya, M. Hoshiga // *Heart Vessels.* – 2020. - Vol. 35(3). – P.376-383. doi:10.1007/s00380-019-01505-y
141. Iwasaki, Y. Liver stiffness and arterial stiffness/abnormal central hemodynamics in the early stage of heart failure / Y. Iwasaki, H. Tomiyama, K. Shiina, et al. // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2018. - Vol. 20. – P.32-37. doi:10.1016/j.ijcha.2018.07.001
142. Teragaki, M. A case of warfarin-induced eosinophilia / M. Teragaki, H. Kawano, R. Makino, et al. // *Intern Med.* – 2012. - Vol. 51(12). - P.1627-1629. doi:10.2169/internalmedicine.51.7138
143. Pabinger, I. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial / I. Pabinger, B. Brenner, U. Kalina, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2008. - Vol. 6(4). – P.622-631. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.02904.x
144. Makris, M. The management of coumarin-induced over-anticoagulation Annotation / M. Makris, H.G. Watson // *Br J Haematol.* – 2001. - Vol. 114(2). – P.271-280. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.02908.x
145. van der Meer, F.J. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors / F.J. van der Meer, F.R. Rosendaal, J.P. Vandenbroucke, E. Briët // *Arch Intern Med.* – 1993. - Vol. 153(13). – P.1557-1562. doi:10.1001/archinte.153.13.1557

146. Young, M.F. Serum hepcidin is significantly associated with iron absorption from food and supplemental sources in healthy young women / M.F. Young, R.P. Glahn, M. Ariza-Nieto, et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2009. - Vol. 89(2). – P.533-538. doi:10.3945/ajcn.2008.26589
147. Jiang, F. Heparin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients / F. Jiang, Z.Z. Sun, Y.T. Tang, C. Xu, X.Y. Jiao // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2011. - Vol. 93(1). – P.43-48. doi:10.1016/j.diabres.2011.03.028
148. Lee, W.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011 / W.M. Lee, R.T. Stravitz, A.M. Larson // *Hepatology.* – 2012. - Vol. 55(3). – P.965-967. doi:10.1002/hep.25551
149. Hirayama, C. Serum-galactosamine. A diagnostic index of liver fibrosis in liver disease / C. Hirayama, T. Yoshikawa, H. Tada // *Lancet.* – 1961. - Vol. 1(7176). - P.532-533. doi:10.1016/s0140-6736(61)91600-2
150. Bodnarchuk, Y.V. Age features of the morpho-functional state of the liver in the distant terms of experimental diabetes mellitus / Y.V. Bodnarchuk // *Morphologia.* – 2018. - Vol. 12(3). – P.24-30. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.24-30>.
151. Torbenson, M. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus / M. Torbenson, Y.Y. Chen, E. Brunt, et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2006. - Vol. 30(4). – P.508-513. doi:10.1097/00000478-200604000-00012
152. Coutinho, M. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years / M. Coutinho, H.C. Gerstein, Y. Wang, S. Yusuf // *Diabetes Care.* – 1999. - Vol. 22(2). - P.233-240. doi:10.2337/diacare.22.2.233
153. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [published correction

- appears in Eur Heart J. 2014 Jul 14;35(27):1824] // Eur Heart J. – 2013. - Vol.34(39). – P.3035-3087. doi:10.1093/eurheartj/eh108
154. Boyer, J.K. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus / J.K. Boyer, S. Thanigaraj, K.B. Schechtman, J.E. Pérez // Am J Cardiol. – 2004. - Vol. 93(7). – P.870-875. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.026
155. Chen, C.J. Identification of Urinary Metabolite Biomarkers of Type 2 Diabetes Nephropathy Using an Untargeted Metabolomic Approach / C.J. Chen, W.L. Liao, C.T. Chang, Y.N. Lin, F.J. Tsai // J Proteome Res. – 2018. - Vol. 17(11). – P.3997-4007. doi:10.1021/acs.jproteome.8b00644
156. Hann, H.W. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index as a prospective predictor of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection / H.W. Hann, S. Wan, Y. Lai, et al. // J Gastroenterol Hepatol. – 2015. - Vol. 30(1). – P.131-138. doi:10.1111/jgh.12664
157. Petta, S. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / S. Petta, E. Vanni, E. Bugianesi, et al. // Liver Int. – 2015. - Vol. 35(5). – P.1566-1573. doi:10.1111/liv.12584
158. Cooper, C. HIV virological rebounds but not blips predict liver fibrosis progression in antiretroviral-treated HIV/hepatitis C virus-coinfected patients / C. Cooper, K.C. Rollet-Kurhajec, J. Young, et al // HIV Med. – 2015. - Vol. 16(1). – P.24-31. doi:10.1111/hiv.12168
159. So-Armah, K.A. FIB-4 stage of liver fibrosis predicts incident heart failure among HIV-infected and uninfected patients / K.A. So-Armah, J.K. Lim, V. Lo Re, et al. // Hepatology. – 2017. - Vol. 66(4). – P.1286-1295. doi:10.1002/hep.29285
160. Генкель, В. В. Детерминанты увеличения серологических маркеров фиброза печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. В. Генкель, Р. О. Хасанова, М. И. Колядич // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. - Vol. 166(6). – P. 37–43. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-37-43.

161. Соловьёв, И. А. Старение как комплекс универсальных патофизиологических процессов / И. А. Соловьёв, М. В. Шапошников, А. В. Мелерзанов, А. А. Москалев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. - №14(1.2). – С.272-277. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14033>
162. Yang, J.A. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support – utilization of the MELD and MELD-XI scoring system / J.A. Yang, T.S. Kato, B.P. Shulman, H. Takayama, M. Farr, U.P. Jorde et al. // J Heart Lung Transplant. – 2012. - Vol. 31(6). – P. 601–610. doi:10.1016/j.healun.2012.02.027
163. Gkamprela, E. Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment / E. Gkamprela, M. Deutsch, D. Pectasides // Ann Gastroenterol. – 2017. - Vol. 30(4). – P.405-413. doi:10.20524/aog.2017.0152
164. McHutchison, J.G. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus / J.G. McHutchison, M.P. Manns, D.L. Longo // Liver Int. – 2006. - Vol. 26(4). – P.389-398. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01228.x
165. Jaroszewicz, J. Serum prohepcidin reflects the degree of liver function impairment in liver cirrhosis / J. Jaroszewicz, M. Rogalska, R. Flisiak // Biomarkers. – 2008. - Vol. 13(5). – P.478-485. doi:10.1080/13547500802033391
166. Ryan, J.D. Hepatic iron is the major determinant of serum ferritin in NAFLD patients / J.D. Ryan, A.E. Armitage, J.F. Cobbold, et al. // Liver Int. – 2018. - Vol. 38(1). – P.164-173. doi:10.1111/liv.13513
167. Suthahar, N. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update / N. Suthahar, W.C. Meijers, H.H.W. Silljé, J.E. Ho, F.T. Liu, R.A. de Boer // Theranostics. – 2018. - Vol. 8(3). – P.593-609. doi: 10.7150/thno.22196. PMID: 29344292; PMCID: PMC5771079.
168. Lu, D.Y. Plasma haptoglobin level can augment NT-proBNP to predict poor outcome in patients with severe acute decompensated heart failure / D.Y. Lu, C.P. Lin, C.H. Wu, T.M. Cheng, J.P. Pan // J Investig Med. – 2019. - Vol. 67(1). – P.20-27. doi:10.1136/jim-2018-000710

169. Uysal, B.B. The effect of anemia on serum hepcidin levels in patients with heart failure / B.B. Uysal, F. Akbas, E. Altunoglu, G.I. Deniz, D. Uysal, et al. // *J Cardiol Cardiovasc Med.* – 2019. - Vol. 4. – P.159-163. DOI: 10.29328/journal.jccm.1001059.
170. van der Putten, K. Heparin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/chronic heart failure patients / K. van der Putten, K.E. Jie, D. van den Broek, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2010. - Vol. 12(9). – P.943-950. doi:10.1093/eurjhf/hfq099
171. Perticone, M. Immunity, Inflammation and Heart Failure: Their Role on Cardiac Function and Iron Status / M. Perticone, R. Zito, S. Miceli, et al. // *Front Immunol.* – 2019. - Vol. 10. - 2315. Published 2019 Oct 1. doi:10.3389/fimmu.2019.02315
172. Цветикова, Л.Н. Анемия хронических заболеваний как проявление хронической обструктивной болезни легких / Л.Н. Цветикова, Ю.Г. Жусина, Н.Б. Лабжания и др.// *Клиническая медицина.* – 2017. -№ 95(3). С. 201-206 DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-201-206
173. Дворецкий, Л.И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? / Л.И. Дворецкий // *Пульмонология.* – 2012. -№(2). – С.5-11. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-5-11>
174. John, M. Anemia and inflammation in COPD / M John, S Hoernig, W Doehner, D.D. Okonko, C. Witt, S.D. Anker // *Chest.* – 2005. – vol.127(3). – P.825-829. doi:10.1378/chest.127.3.825
175. Horwich, T.B. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure / T.B. Horwich, G.C. Fonarow, A.L. Clark // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2018. - Vol. 61(2). – P.151-6. doi:10.1016/j.pcad.2018.05.005.
176. Elagizi, A. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases / A. Elagizi, S. Kachur, C.J. Lavie, et al. // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2018. - Vol. 61(2). – P.142-50. doi:10.1016/j.pcad.2018.07.003.
177. Филиппова М.О. Исследование величины перфузии тканей кровью в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия постинфарктного

- кардиосклероза / М.О. Филиппова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. №24(2). - С. 60–64 DOI: 10.12737/article\_5947сеса8cf134.13302568
178. Alosco M.L. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure / M.L. Alosco, M.B. Spitznagel, L.H. Sweet, R. Josephson, J. Hughes, J. Gunstad // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2015. - Vol. 38(2). – P.178-186. doi:10.1111/pace.12543
179. Leaf, D.E. Iron, Нерсидин, and Death in Human AKI / D.E. Leaf, M. Rajapurkar, S.S. Lele, et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2019. - Vol. 30(3). – P.493-504. doi:10.1681/ASN.2018100979
180. Поляков, Д.С. Оценка предикторов долгосрочно прогноза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от возраста: результаты исследования ЭПОХА-Д-ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, А.Р. Вайсберг // *Клиническая геронтология.* – 2019. - №3-4. – С.39-47. DOI: 10.26347/1607-2499201903-04039-047
181. Fonarow, G.C. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure / G.C. Fonarow, W.G. Stough, W.T. Abraham, N.M. Albert, M. Gheorghide, B.H. Greenberg, et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2007. - Vol. 50(8). – P.768–77. DOI:10.1016/j.jacc.2007.04.064
182. Adams, K.F. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) / K.F. Adams, G.C. Fonarow, C.L. Emerman, T.H. LeJemtel, M.R. Costanzo, W.T. Abraham et al. // *American Heart Journal.* – 2005. - Vol. 149(2). – P. 209–216. DOI:10.1016/j.ahj.2004.08.005
183. Zaphiriou, A. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study / A. Zaphiriou, S. Robb, T. Murray-Thomas et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2005. - Vol. 7(4). – P.537-41. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.022.

184. Maisel, A. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice / A. Maisel, C. Mueller, K. Adams, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2008. - Vol. 10(9). – P.824-39. doi:10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
185. Leto, L. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP / L. Leto, M. Testa, M. Feola// *Minerva Cardioangiol.* – 2016. - Vol. 64(2). -P.157-64.
186. Govender, A.P. Natriuretic peptide directed medical therapy: a systematic review / A.P. Govender, R.N. Rodseth, B.M. Biccard // *Perioper Med (Lond).* – 2020. - Vol. 9:5. doi:10.1186/s13741-019-0134-y.
187. Stienen, S. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?) / S. Stienen, K.C.S. Salah, A.H. Moons, et al. // *Circulation.* – 2018. - Vol. 137(16). – P.1671-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882. 8
188. Lakhal-Littleton, S. An essential cell-autonomous role for hepcidin in cardiac iron homeostasis / S. Lakhal-Littleton, M. Wolna, Y.J. Chung, et al. // *Elife.* 2016. - 5:e19804. Published 2016 Nov 29. doi:10.7554/eLife.19804
189. Divakaran, V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure / V. Divakaran, S. Mehta, D. Yao, et al. // *Am J Hematol.* – 2011. - Vol. 86(1). – P.107-109. doi:10.1002/ajh.21902
190. Jankowska, E.A. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J.* 2011 May;32(9):1054] / E.A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska, et al. // *Eur Heart J.* – 2010. - Vol. 31(15). – P.1872-1880. doi:10.1093/eurheartj/ehq158
191. Fitzsimons, S. Iron deficiency in patients with heart failure / S. Fitzsimons, R.N. Doughty // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2015. - Vol. 1(1). – P.58-64. doi:10.1093/ehjcvp/pvu016

192. Makubi, A. Prevalence and prognostic implications of anaemia and iron deficiency in Tanzanian patients with heart failure / A. Makubi, C. Hage, J. Lwakatare, et al. // *Heart*. – 2015. - Vol. 101(8). – P.592-599. doi:10.1136/heartjnl-2014-306890
193. Viatte, L. Hcpidin, the iron watcher / L. Viatte, S. Vaulont// *Biochimie*. – 2009. - Vol. 91(10). – P.1223-1228. doi:10.1016/j.biochi.2009.06.012
194. Miura, K. Hepatitis C virus-induced oxidative stress suppresses hepcidin expression through increased histone deacetylase activity / K. Miura, K. Taura, Y. Kodama, B. Schnabl, D.A. Brenner // *Hepatology*. – 2008. - Vol. 48(5). – P.1420-1429. doi:10.1002/hep.22486
195. Блиндарь, В.Н. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин)/ *Медицинский алфавит. Современная лаборатория* / В.Н. Блиндарь Г.Н. Зубрихина И.И. Матвеева// - 2015. - №8 (2). – с. 16-19
196. Стуклов, Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью / Н.И. Стуклов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2017. - Vol. 13(5). - 651-660. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660
197. Belmar Vega, L. Investigation of iron deficiency in patients with congestive heart failure: A medical practice that requires greater attention. Estudio de la deficiencia de hierro en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva: una práctica clínica que precisa mayor atención / L. Belmar Vega, A. de Francisco, Z. Albines Fiestas, et al. // *Nefrologia*. – 2016. - Vol. 36(3). – P.249-254. doi:10.1016/j.nefro.2016.03.001
198. O'Meara, E. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program / E. O'Meara, T. Clayton, M.B. McEntegart, et al. // *Circulation*. – 2006. - Vol. 113(7). – P. 986-994. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582577

199. Valeur, N. Anaemia is an independent predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction / N. Valeur, O.W. Nielsen, J.J. McMurray, C. Torp-Pedersen, L. Køber // *Eur J Heart Fail.* – 2006. - Vol. 8(6). – P.577-584. doi:10.1016/j.ejheart.2005.11.017
200. Bahlmann, F.H. Erythropoietin and progression of CKD / F.H. Bahlmann, J.T. Kielstein, H. Haller, D. Fliser // *Kidney Int Suppl.* – 2007. - Vol. (107). – p.21-25. doi:10.1038/sj.ki.5002484
201. Portincasa, P. The two congested failing giants: heart and liver / P. Portincasa // *Intern Emerg Med.* – 2019. - Vol. 14(6). – P. 907-910. doi:10.1007/s11739-019-02103-6
202. Ravasi, G. Hcpidin expression in iron overload diseases is variably modulated by circulating factors / G. Ravasi, S. Pelucchi, P. Trombini, et al. // *PLoS One.* – 2012. - Vol. 7(5). - e36425. doi:10.1371/journal.pone.0036425
203. Ripley, T.L. Anticoagulation in patients with heart failure and normal sinus rhythm / T.L. Ripley, E. Nutescu // *Am J Health Syst Pharm.* – 2009. - Vol. 66(2). – P.134-141. doi:10.2146/ajhp080047
204. Roberts, L.N. Management of Bleeding and Thrombosis in Critically Ill Patients with Liver Disease / L.N. Roberts, W. Bernal // *Semin Thromb Hemost.* – 2015. - Vol. 41(5). – P.520-526. doi:10.1055/s-0035-1550431
205. Mallett, S.V. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease / S.V. Mallett, P. Chowdary, A.K. Burroughs // *Liver Int.* – 2013. - Vol. 33(7) – P. 961–974. doi:10.1111/liv.12158
206. Blasi, A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool / A. Blasi // *World J Gastroenterol.* – 2015. – vol.21(35). – P.10062-10071. doi:10.3748/wjg.v21.i35.10062
207. Буй, М. З. Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / М. З. Буй, А. Ю. Лебедева, И. Г. Гордеев, Н. А. Волов, Е. О. Таратухин // *Российский кардиологический журнал.* – 2013. №5(103). – С. 6–11.

208. Наумов, Я.А. Показатели системы гемостаза при кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы / Я.А. Наумов, О.П. Шевченко, И.Ю. Орлова, Р.А. Фараджов, Н.А. Наумова// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. - Vol. 17(3). – С.27-32. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-27-32>
209. Huang, M.-J. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study / M.-J. Huang, R.-B. Wei, Y. Wang, et al. // *BMJ Open*. – 2017. - Vol. 7. - e014294. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014294.
210. Okada, A. Prognostic Value of Prothrombin Time International Normalized Ratio in Acute Decompensated Heart Failure - A Combined Marker of Hepatic Insufficiency and Hemostatic Abnormality / A. Okada, Y. Sugano, T. Nagai, et al. // *Circ J*. – 2016. - Vol. 80(4). – P.913-923. doi:10.1253/circj.CJ-15-1326