

**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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Подзолков Валерий Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Напалков Дмитрий Александрович**-доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского, профессор кафедры

**Джаиани Нино Амирановна** - доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико - стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра скорой медицинской помощи, профессор кафедры

**Ведущая организация:** ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России

Защита состоится «10» ноября 2020 года в 12.00 на заседании Диссертационного совета ДСУ 208.001.05 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д.37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, доцент

2



**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Несмотря на значительные достижения в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, количество больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), неуклонно растет [Фомин И.В., 2016].

Длительно существующие нарушения кровоснабжения и застойные явления приводят к постепенному формированию кардиального фиброза печени; этот патогенетический механизм описан в литературе как сердечно-печеночный синдром (СПС) 2 типа [Poezl G., 2015]. В качестве одного из основных патогенетических звеньев возникновения и прогрессирования полиорганных нарушений при декомпенсации ХСН рассматривается системное воспаление [Мареев В.Ю., 2018, Стаценко М.Е., 2016, Кемпа Е.Н., 2008].

К острофазовым показателям, среди прочих, относится и гепсидин [Кемпа Е.Н., 2008] – основной регулятор гомеостаза железа, синтезируемый преимущественно гепатоцитами [Park C.H, 2001, Pigeon C., 2001]. Его диагностическая и прогностическая ценность у пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК) активно изучается, однако результаты этих исследований крайне противоречивы [Jankowska E.A., 2013 Соломахина Н.И., 2018], что, вероятно, объясняется различными преобладающими механизмами регуляции данного белка: железодефицит и/или анемия, 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), которые обладают такой же диагностической точностью, как и гистологическое определение стадии фиброза [Boursier J., 2016]. Данные показатели традиционно используются для прогнозирования развития осложнений при неалкогольной жировой болезни печени, при поражениях печени

вирусного или токсического генеза, однако их клиническое значение у больных ХСН не изучено.

### **Степень разработанности темы**

Анализ результатов исследования Абдуллаева Т.А. с соавт. (2012), включавшем 82 больных, показал, что при ХСН в сочетании с признаками печеночной дисфункции чаще регистрировались гипоальбуминемия, гиполипидемия, сопровождающиеся более выраженными признаками ремоделирования правых и левых отделов сердца, а наиболее частым проявлением гепатопатии являлась гипербилирубинемия [Абдуллаев Т.А., 2012].

Гепсидин, являясь ключевым регулятором метаболизма железа, синтезируется главным образом в печени [Pigeon C., 2001, Kemna E.H., 2008] и объединяет СПС и кардиоренальный анемический синдром. По результатам исследования Соломахиной Н.И. с соавт. (2018) был сделан вывод о том, что именно воспаление является основной причиной повышения концентрации гепсидина у больных с длительным анамнезом тяжелой ХСН IV ФК, что обуславливает не только развитие у них анемии, но и коррелирует с более высокой частотой госпитализаций и высоким индексом коморбидности Charlson [Соломахина Н.И., 2018].

Имеются данные, что некоторые ИФП имеют высокую предикторную ценность при различных внепеченочных заболеваниях [Boursier J., 2016, Винницкая Е. В., 2018]. 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, но при этом отрицательно влиять на прогноз [Kono T., 1991].

### **Цель работы**

Изучить показатели уровней гепсидина и индексы фиброза печени у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ.

## **Задачи исследования**

1. Рассчитать индексы фиброза печени 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**

В настоящей работе впервые проведена оценка ИФП и уровня гепсидина и их сравнение с клинико-лабораторными параметрами у пациентов с различными фенотипами ХСН в зависимости от степени снижения систолической функции.

Впервые обсуждается роль печени в патогенезе кардиоренального анемического синдрома.

Впервые гепсидин у пациентов ХСН рассматривается в качестве маркера печеночной дисфункции; определены достоверные корреляционные связи гепсидина с параметрами функциональных изменений печени и ИФП.

Впервые в данном исследовании проведена оценка уровня гепсидина у пациентов с ХСН, получающих различные группы ЛС.

Впервые показана целесообразность применения ИФП для объективизации тяжести клинического состояния у больных с ХСН.

## **Практическая значимость исследования**

Изучение плотности печени с помощью ИФП имеет большое практическое значение в комплексной оценке клинического статуса пациентов с ХСН и оптимизации тактики их лечения.

Простота, доступность и невысокая стоимость метода позволяют широко использовать его в клинической практике.

## **Основные 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 другими факторами неблагоприятного прогноза.
3. Уровень гепсидина у больных с разными фенотипами ХСН обусловлен взаимными влияниями ряда факторов, среди которых наиболее важное значение имеют ФВ ЛЖ, наличие нарушений сердечного ритма, возраст и СКФ.
4. Прием различных классов ЛС, наиболее часто применяемых для лечения ХСН, не оказывает существенного влияния на уровень сывороточного гепсидина.

## **Степень достоверности и 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).

Материалы диссертации доложены на Конгрессе «Сердечная недостаточность 2019» (Россия, Москва, 2019), XIV Национальный конгресс терапевтов 2019 г (Россия, Москва, 2019), EuroPrevent 2019 (Португалия, Лиссабон, 2019).

## **Личный вклад автора в исследование**

Автором был самостоятельно проведен литературный поиск и анализ публикаций по теме диссертационной работы, на основании чего была сформулирована цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Сбор анамнеза, объективный осмотр, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание выполнены автором лично.

## **Внедрение результатов в практику**

Полученные результаты диссертационного исследования используются в практике кардиологического отделения Университетской клинической больницы №4, а также в педагогической практике при подготовке студентов и ординаторов на кафедре факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе: 3 работы в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК и индексируемых в базах SCOPUS, 8 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.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 141 страниц 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

## Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) в Университетской Клинической Больнице №4 (УКБ№4).

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.

К критериям невключения пациентов в исследование относилась первичная патология печени (вирусной, токсической и другой установленной этиологии), болезни накопления, аутоиммунные заболевания и системные заболевания соединительной ткани, злокачественные опухоли, в том числе лимфо- и миелопролиферативные заболевания, хронические воспалительные заболевания кишечника, тяжелая или неконтролируемая активная острая или хроническая инфекция, тяжелая дисфункция желчного пузыря и желчевыводящих путей, острый коронарный синдром и нестабильная стенокардия в течение предшествующих 6 месяцев, ХБП, требующая гемодиализа, а также неспособность больного дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование вошли 128 больных с ХСН. 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>. Клиническая характеристика представлена в Таблице 1.

Таблица 1

### Клиническая характеристика пациентов (n=128)

Показатель	Значение
------------	----------

Возраст, годы	70,59±10,71
Пол, м/ж	40 (31%)/88 (69%)
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 (%)	92 (71,9%)
ФВ ЛЖ, %	54,50 [40,00; 63,75]
СНсФВ (n, %)	63 (49,2%)
СНпФВ (n, %)	32 (25%)
СНнФВ (n, %)	33 (25,8%)
ФК, n (%):	
• II	24 (19%)
• III	74 (58%)
• IV	30 (23%)
СД2, n (%)	44 (34%)
Наличие анемии*, n(%)	37 (28,9%)
Наличие нарушений ритма сердца (НРС)**, n (%)	80 (62,5%)
Общий билирубин (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]
ВАRD, n(%)	
• 0-1 балл	10 (7,8%)
• 2-4 балла	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.

Всем пациентам проводился сбор анамнеза и осмотр, а также стандартное инструментально-лабораторное обследование, включающее определение NT-proBNP. 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. Для всех пациентов проводился расчет ИФП 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. Формулы расчета ИФП приведены в Таблице 2.

Таблица 2

### Исследуемые ИФП

Индекс	Формула расчета	Интерпретация
<b>APRI</b> (Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index) [Wai C.T., 2003]	$\frac{\text{АСТ (ЕД/л)} \times 100}{\text{ВГН} * \text{АСТ (ЕД/л)} \times \text{Тромбоциты (10}^9\text{/л)}}$	>1,0 – высокая вероятность значительного фиброза < 0,5 – низкая вероятность значительного фиброза. 0,5-1,0 – «серая зона»**
<b>BARD</b> (Body mass index +AST/ALT Ratio + Diabetes mellitus) [Harrison S.A., 2008]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИМТ <math>\geq 28</math> кг/м<sup>2</sup> = 1 балл;</li> <li>• соотношение АсАТ/АлАТ <math>\geq 0,8</math> = 2 балла;</li> <li>• наличие СД = 1 балл</li> </ul>	0–1 балл – низкая вероятность выраженного фиброза печени; 2-4 балла - высокая вероятность выраженного фиброза
<b>FIB-4</b> (Fibrosis-4) [Sterling R.K., 2006]	$\frac{\text{Возраст (лет)} \times \text{АСТ (ЕД/л)}}{\text{Тромбоциты (10}^9\text{/л)} \times \sqrt{\text{АЛТ (ЕД/л)}}}$	<1,45 – низкая вероятность значительного фиброза >3,25 – высокая

		вероятность значительного фиброза 1,45-3,25 – «серая зона»**
MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR) [Sheth M., 2002]	$MELD-XI = 5.11 (\ln(OБ)) + 11.76$ $(\ln(Kp^{***})) + 9.44$	<10,4**** – низкий риск неблагоприятного прогноза >10,4****– высокий риск неблагоприятного прогноза

\*ВГН – верхняя граница нормы

\*\*«Серая зона» - срединные значения индексов, для которых, согласно определению, нельзя с уверенностью говорить о высоком или низком риске выраженного фиброза или плотности печени.

\*\*\* Кр – креатинин сыворотки

\*\*\*\* Так как к настоящему времени нет определенной границы, определяющей высокий и низкий риск фиброза (или исхода) при ХСН, качестве границы 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. Значения индекса MELD более 10,4 в работе Соловьевой А.Е. (2016) были ассоциированы с повышением NT-proBNP, систолической артериальной гипотензией, низкой ФВ ЛЖ, а также повышенным риском летального исхода в течение 6 месяцев [Соловьева А.Е., 2016].

Гепсидин сыворотки определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) по принципу конкурентного связывания (набор для ИФА Cloud-Clone Corp, USA). Результаты проб крови для определения гепсидина были получены для 68 больных.

Одним из заключительных этапов нашего исследования стала оценка ИФП и уровней гепсидина в группах пациентов, получающих различные классы ЛС на амбулаторном этапе и требовавших введения значительной дозы парентеральных диуретических средств на этапе госпитализации. Для оценки риска

гепатотоксичности препаратов, получаемых нашими пациентами, нами использовался ресурс LiverTox® (<http://livertox.nlm.nih.gov>), содержащий информацию о категории гепатотоксичности всех ЛС, зарегистрированных в регистре Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN).

### **Методы статистического анализа**

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ IBMSPSSStatistics 25, Statistica 8.0, MicrosoftExcel 365. Для проверки различий между двумя группами использовали t-критерий Стьюдента при нормальном распределении или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Достоверность различия переменной между несколькими группами проверялась тестом Краскелла-Уоллеса или с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, где это применимо. Для оценки степени влияния на гепсидин различных факторов при был проведен многофакторный регрессионный анализ. Для проверки наличия корреляционной взаимосвязи между переменными использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона или непараметрический коэффициент Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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. 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 цирроз печени (1 пациент) по данным УЗИ исследования, 4 пациента (80%) страдали ФП, однако, ни один из них не страдал СД2.

Характерно, что у больных с высокими значениями индекса APRI прослеживалась тенденция к более низким показателям ФВ ЛЖ (медианы: 57%; 45%; 42%,  $p=0,233$ ). При проведении корреляционного анализа были обнаружены положительные связи

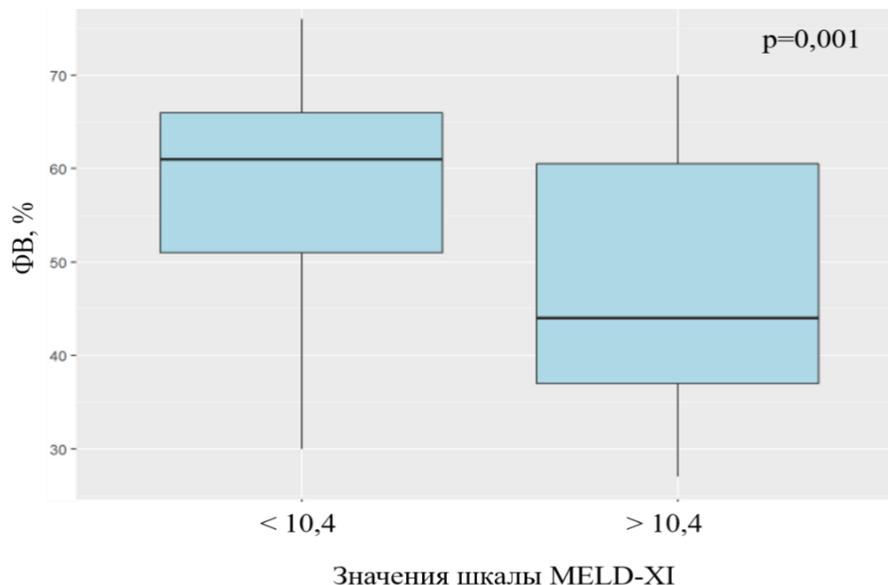
значений индекса APRI не только с уровнем АСТ ( $r=0,9$ ,  $p<0,05$ ), АЛТ ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ), но и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ). Достоверных взаимосвязей индекса APRI с наличием ХБП и нарушениями ритма сердца отмечено не было ( $p>0,05$ ).

Риск выраженного фиброза, определяемый по повышению индекса BARD  $\geq 2$  баллов, был диагностирован у 118 (92,2%) пациентов, в то время как низкий риск выявлен только у 7,8% больных. Нами обнаружены ассоциации между высокими баллами по шкале BARD и наличием у больных снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ по СКД-EPI) менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ОР 1,20 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,02 до 1,42,  $p=0,005$ ). 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 ( $p=0,019$ ).

Значения ИФП FIB-4 $>3,25$ , соответствующие высокой плотности печени, были выявлены у 21 (17,8%) больного. При этом показатели индекса FIB-4 были значимо 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 ( $p=0,304$ ). Пациенты со значениями ИФП FIB-4 $>3,25$  характеризовались также более выраженными признаками полиорганного нарушения в виде снижения уровня тромбоцитов ( $p<0,01$ ) и гемоглобина ( $p=0,249$ ), у них чаще встречалось снижение СКФ по СКД-EPI менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ОР 1,94 при 95% ДИ от 0,85 до 4,47,  $p=0,029$ ).

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

недостовверны ( $p=0,195$ ). 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; 60,5] vs 61% [51; 66] ( $p=0,001$ )). 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 1).



**Рисунок 1. Показатели ФВ ЛЖ у больных с индексом MELD-XI выше и ниже медианных (10,4 балла).**

### Сравнение исследуемых ИФП между собой

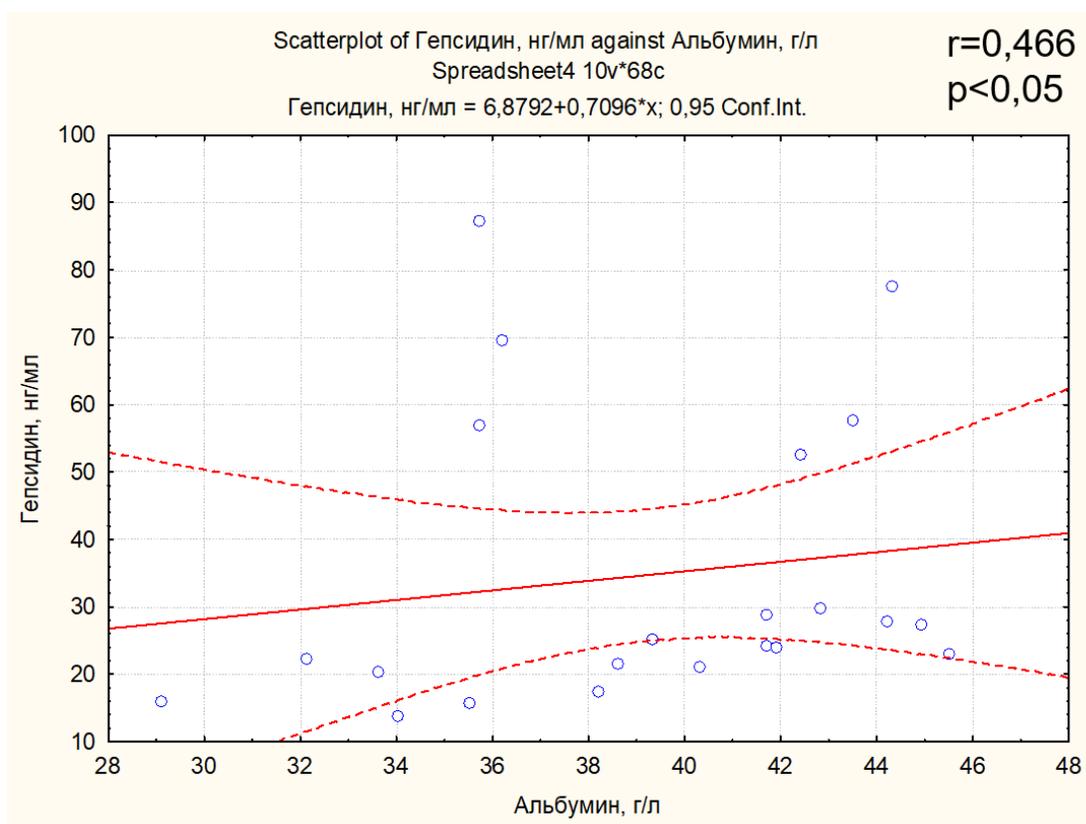
У больных ХСН отмечены более высокие значения ИФП при большей тяжести ХСН, соответствующей более высокому ФК. Также прослеживалась связь значений печеночных индексов с вероятностью снижения ФВ ЛЖ  $<40\%$  (MELD-XI: ОР 1,62 при 95% ДИ от 1,19 до 2,20;  $p=0,004$ ; BARD: медиана ФВ ЛЖ 42,5% vs 56%;  $p=0,019$ ) 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;  $p=0,174$ ).

Расчет значения всех ИФП у каждого пациента, включенного в исследование, показал, что всего 4 пациента имели высокий риск по результатам всех 4 шкал. 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 и ОБ; у троих имелись нарушения ритма сердца.

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

При корреляционном анализе группы больных, для которых были получены результаты проб (n=68), уровень гепсидина показал положительную связь средней силы с содержанием сывороточного альбумина (Рисунок 2), что подчеркивает важную роль сохранения синтетической функции печени в обмене гепсидина у больных ХСН.

У больных с высоким риском развития выраженного фиброза по данным индекса APRI прослеживалась тенденция к нарастанию медиан гепсидина (Таблица 3).



**Рисунок 2. Корреляция уровня гепсидина с содержанием сывороточного альбумина**

Таблица 3

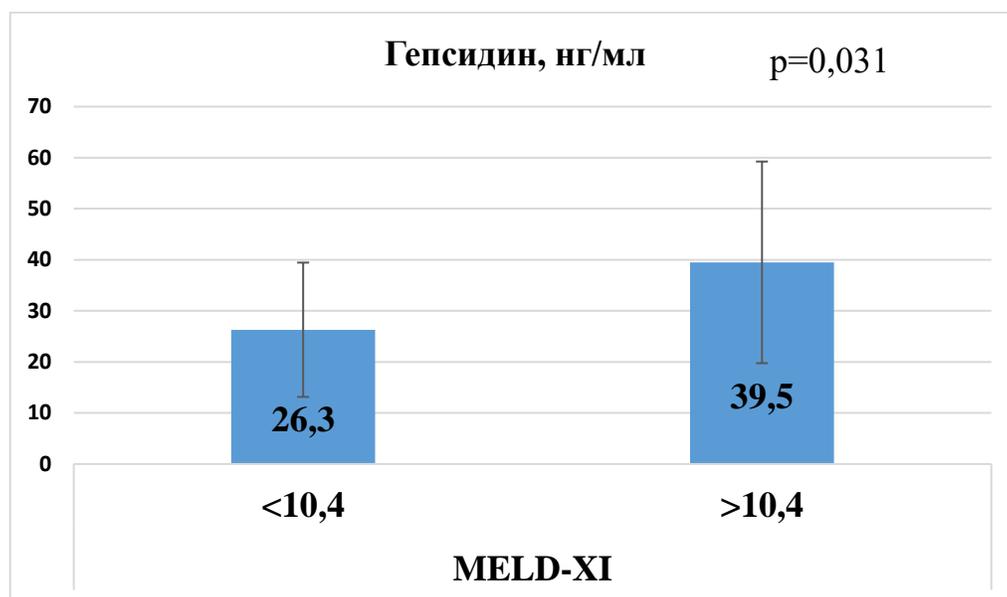
**Уровень гепсидина у больных с различным риском выраженного фиброза согласно индексу APRI,  $p>0,05$**

	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]

Корреляционных связей уровня гепсидина и значений индекса APRI выявлено не было, что обусловлено малым объемом выборки - в группе больных, для которых были получены результаты тестов на гепсидин, лишь трое пациентов имели высокий риск выраженного фиброза печени (APRI>1,0).

Значимых различий по уровню гепсидина между группами больными с различными баллами по шкале BARDи индекса FIB-4 выявлено не было ( $p>0,05$ ).

В группе больных, имевших более 10,4 баллов по MELD-XI, уровень гепсидина был 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,  $p=0,031$ ) (Рисунок 3).



**Рисунок 3. Показатели уровня гепсидина при значениях индекса MELD-XI, соответствующих низкому и высокому риску фиброза 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 с возрастанием индекса MELD-XI отмечались значимо более выраженные нарушения почечной функции, определяемые по снижению величины СКФ (Таблица 4).

**Коэффициенты корреляций индекса MELD-XI с клинико-лабораторными параметрами у больных ХСН**

Показатель	Пациенты с ХСН (n=68)
	Коэффициент корреляции с индексом MELD-XI
ФВ ЛЖ, %	r=-0,43, p<0,05
ОБ, мкмоль/л	r=0,64, p<0,05
Гепсидин, нг/мл	r=0,3, p<0,05
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	r=-0,34, p<0,05
ГГТ, Ед/л	r=0,56, p<0,05

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

Из 68 больных с установленным уровнем гепсидина 20 пациентов имели СН с низкой ФВ (СНнФВ), 23 пациента с промежуточной ФВ (СНпФВ) и 25 пациентов – с сохраненной ФВ (СНсФВ). Общая клиническая и лабораторно-функциональная характеристика пациентов представлена в Таблице 5.

**Характеристика пациентов с разными фенотипами ХСН**

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-ЕPI 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 $p^{1,2,3} > 0,05$	2,20±1,08	2,42±1,04	2,45±1,16
MELD-XI $p^{1,2,3} = 0,00026$	9,44±3,96	11,53±3,82	14,3±4,3

Наличие большого разброса значений уровня гепсидина в пределах одной группы, а также отсутствие значимых различий по данному показателю между группами, может указывать на преобладание различных механизмов регуляции уровня гепсидина у больных с различными фенотипами ХСН. В связи с данной гипотезой были проанализированы взаимосвязи гепсидина с клинико-лабораторными параметрами внутри каждой из групп. У пациентов группы с СНсФВ выявлены значимые различия уровня гепсидина при наличии и отсутствии хронических бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ и/или БА) (50,34 нг/мл [46,66;54,02] vs. 25,99 нг/мл [17,93; 28,89], соответственно,  $p=0,036$ ). Также при проведении корреляционного анализа отмечено наличие положительной корреляции между уровнем гепсидина и ИМТ ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ).

В группе с СНпФВ наибольший вклад в повышение уровня гепсидина вносили нарушения ритма сердца, при наличии которых значения гепсидина достигали 26,55 нг/мл [23,03; 43,91], а при отсутствии – 21,06 нг/мл [18,56; 21,4] ( $p=0,004$ ).

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

В нашем исследовании отсутствовали достоверные различия уровня гепсидина между разными ФК. Также больные с анемическим синдромом были сопоставимы по уровню гепсидина 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 уровень гепсидина взаимосвязан с лишь с некоторыми клиническими параметрами, приведенными в Таблице 6.

Таблица 6

**Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа в общей группе больных ХСН**

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

**ИФП и гепсидин у пациентов, получающих разные группы препаратов**

При сравнительном анализе показателей каждого из ИФП в подгруппах пациентов, получающих препараты, оказывающие по литературным данным наибольшее влияние на функциональное состояние печени (статины и амиодарон), и не получающих подобную терапию, достоверных различий получено не было. Отмечалась тенденция к увеличению индекса MELD-XI у пациентов, получавших статины (10,44 [7,88; 13,52] vs. 10,71 [8,27; 14,16]) и амиодарон (10,44 [7,88; 13,52] vs. 12,4 [8,02;15,35]), не достигшая уровня статистически значимой ( $p>0,05$ ).

При анализе уровня гепсидина у пациентов, получавших различные ЛС, были найдены некоторые отличия. У пациентов, получающих антикоагулянты (варфарин или пероральные антикоагулянты), уровень гепсидина был значимо выше (28,9 [21,89;55,19] vs.22,99 [17,92;27,82],  $p=0,049$ ); они чаще имели нарушения ритма сердца ( $p=0,0007$ ) и отличались значимо более низкими значениями ФВ ЛЖ ( $p=0,006$ ), более высоким уровнем ОБ ( $p=0,0009$ ) и креатинина ( $p=0,013$ ), а также более высокими значениями ИФП MELD-XI ( $p=0,000025$ ). Группы были сопоставимы по полу и возрасту, уровню NT-proBNP, гемоглобина и СОЭ. По результатам многофакторного регрессионного анализа выявлено непосредственное влияние

наличия НРС, но не принимаемых пациентами ЛС, на уровень гепсидина ( $\beta \pm SE: 0,74 \pm 0,29, p=0,04$ ).

Помимо антикоагулянтов, уровни гепсидинемии были значимо выше у больных, получающих бета-адреноблокаторы ( $27,69 [22,89; 50,22]$  vs.  $21,08 [17,37; 26,77]$ ,  $p=0,004$ ). Пациенты данной группы отличались более молодым возрастом ( $p=0,046$ ), но были сопоставимы по большинству других параметров.

## 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  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  ( $p=0,029$ ).
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  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  ( $p=0,0004$ ), 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  $26,9 \text{ нг/мл}$  (95%ДИ:  $20,8-28,9$ ), СНпФВ –  $23,9 \text{ нг/мл}$  (95%ДИ:  $21,7-27,0$ ), а СНнФВ –  $31,6 \text{ нг/мл}$  (95%ДИ:  $22,2-69,6$ ). По результатам многофакторного анализа у пациентов с ХСН на уровень гепсидина наряду со снижением ФВ ЛЖ ( $\beta \pm SE: -0,4 \pm 0,13, p=0,032$ ) наибольшее влияние оказывает снижение СКФ ( $\beta \pm SE: -0,4 \pm 0,13, p=0,0046$ ),

возраст ( $\beta \pm SE: -0,31 \pm 0,14$ ,  $p=0,036$ ) и наличие нарушений сердечного ритма ( $\beta \pm SE: 0,74 \pm 0,29$ ,  $p=0,04$ ).

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 с анемией, так и без нее.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Столбова С.К.**, Драгомирецкая Н.А. Распространенность ОПП в случайной выборке больных с декомпенсацией ХСН IIА- IIБ стадии. //7-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»: сб.тезисов. 2018. – С.99-100. 19-20 октября. (Россия, Самара, 2018).
2. Драгомирецкая Н.А., **Столбова С.К.**, Штемпелевская Е.В., Абрамова А.А. Клинико-демографические предикторы острого почечного повреждения (ОПП) у больных с ХСН IIА- IIБ стадии на фоне ИБС и ГБ. // Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2018» (тезисы). 14-15 декабря. (Россия, Москва, 2018).
3. **Stolbova S.**, Podzolkov V., Dragomiretskaya N., Shtempelevskaya E. Clinical and demographic predictors of cardiohepatic syndrome and acute kidney injury in patients with decompensated heart failure. // European Journal of Preventive Cardiology. –2019. - 26(1\_suppl):S141-S174. doi:10.1177/2047487319860061 (Португалия, Лиссабон, 2019).
4. Podzolkov V., Dragomiretskaya N., Kazadaeva A., **Stolbova S.**, Shtemplevskaya E., Druzhinina N. Galectin-3 levels in patients with congestive heart failure NYHA III-IV and chronic kidney disease // Journal of Hypertension: July 2019 - Volume 37 - Issue - p e200 doi: 10.1097/01.hjh.0000572576.82893.b7
5. **Столбова С.К.**, Драгомирецкая Н.А., Подзолков В.И. Клинико-функциональные ассоциации индекса фиброза FIB-4 у больных хронической сердечной недостаточностью. // XIV Национальный конгресс терапевтов 2019: сб.тезисов.- 2019. – С.134-135. 20-22 ноября. (Россия, Москва, 2019).
6. **Столбова С.К.**, Беляев Ю.Г., Драгомирецкая Н.А. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с ХСН II–IV ФК NYHA (тезисы). // **Кардиология.** – 2020.– №1.– С. 109-164. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.1.n995>

7. **Столбова С.К.**, Драгомирецкая Н.А. Возможности применения индексов фиброза в оценке плотности печени у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №55. Материалы XXV ежегодного Международного Конгресса «Гепатология сегодня». - 2020. -№30(1). – С.48. 20-22 марта (Россия, Москва, 2020)
8. **Столбова С.К.**, Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Подзолков В.И.. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов. // **Кардиология.**– 2020.– №5.– С. 90–99.
9. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., **Столбова С.К.**, Толмачева А.В. Гепсидин и индекс фиброза печени MELD-XI как маркеры полиорганной недостаточности у пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2020. - №19(3). – С.42-48 doi:10.15829/1728-8800-2020-2529
10. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., **Столбова С.К.**, Русинов И.С. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка. // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2020.– №19(4). – С.71-77. doi:10.15829/1728-8800-2020-2587
11. **Stolbova S.**, Dragomiretskaya N., Podzolkov V. Hepcidin levels and MELD-XI score in patients with decompensated chronic heart failure with different left ventricular ejection fraction values (тезисы). Heart Failure 2020. 23-26 May 2020. Abstract: P420 (Испания, Барселона, 2020).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

APRI - Aspartate aminotransferase to platelet ratio index  
BARD – BMI (body mass index), AAR (AST/ALT ratio), DM (diabetes mellitus)  
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  
АЛТ - аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаргатаминотрансфераза  
БА – бронхиальная астма  
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
ИФП – индексы фиброза печени  
ЛС – лекарственные средства  
НРС – нарушения ритма сердца  
ОБ – общий билирубин  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
СД2 – сахарный диабет 2 типа  
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  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК – функциональный класс  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность