

Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Столбова С. К., Русинов И. С.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Данные относительно уровня гепсидина при хронической сердечной недостаточности (ХСН) противоречивы и не позволяют однозначно оценить его вклад в прогрессирование полиорганной недостаточности. Остаются вопросы и о прогностической значимости N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) при ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ). Авторы предположили наличие взаимосвязей между данными маркерами при декомпенсации ХСН, а также их ассоциаций с другими клиническими и лабораторными показателями.

Цель. Выявить наличие ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В исследование включено 68 пациентов (29 женщин, 39 мужчин; средний возраст $72,3 \pm 11,7$ лет), госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН. Больные были разделены на три группы: с низкой (ХСНнФВ) ($n=20$), промежуточной (ХСНпФВ) ($n=23$) и сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) ($n=24$). При поступлении у всех больных наряду с общеклиническим обследованием проведено определение в сыворотке крови уровня NT-proBNP методом иммуноферментного анализа и концентрации гепсидина-25 методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическая оценка проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0.

Результаты. Уровень NT-proBNP во всей когорте больных, включенных в исследование, составил $315,9 [129,9; 576,1]$ пг/мл. Обнаружены значимо более высокие концентрации NT-proBNP при более низких значениях ФВ ЛЖ: при ХСНнФВ — $433,05 (346,8-892,6)$ пг/мл, при ХСНпФВ — $289,97 (185,9-345,3)$ пг/мл и при ХСНсФВ — $214,98 (207,37-562,31)$ пг/мл ($p<0,05$). При этом уровень гепсидина в группе ХСНнФВ ($31,63$ нг/мл [$22,0; 71,6$]) был значимо выше, чем при ХСНпФВ ($23,89$ нг/мл [$21,1; 27,9$]) ($p<0,05$) и ХСНсФВ ($26,91$ нг/мл [$18,6; 31,1$]) ($p<0,05$). При ХСНсФВ выявлены корреляции уровня гепсидина с индексом массы тела ($r=0,47, p<0,05$) и наличием хро-

нических бронхообструктивных заболеваний ($r=0,44, p<0,05$). В группе ХСНпФВ выявлена корреляция уровня гепсидина с наличием нарушений ритма сердца ($r=0,61, p<0,05$). В группе ХСНнФВ отмечено наличие корреляционных взаимосвязей значительно повышенного уровня NT-proBNP (медиана $433,05$; 95% доверительный интервал: $346,8-892,6$) с индикаторами тяжелого клинического состояния и полиорганной дисфункции: снижением систолического артериального давления, признаками кардиоренального синдрома, снижением уровня гемоглобина и средним содержанием гемоглобина в эритроците, характерных для железодефицитной анемии.

Заключение. У больных с более низкими значениями ФВ отмечены более высокие значения NT-proBNP, что сопровождалось тенденцией к более высокому уровню гепсидина. Обнаружены взаимосвязи уровней гепсидина и NT-proBNP с другими клиническими параметрами: индексом массы тела, наличием бронхообструктивных заболеваний, нарушениями ритма сердца, а также наличием синдрома малого выброса, кардиоренального и анемического синдромов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гепсидин, NT-proBNP, клинико-лабораторные ассоциации.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/05-2020

Рецензия получена 29/05-2020

Принята к публикации 05/06-2020



Для цитирования: 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):2587. doi:10.15829/1728-8800-2020-2587

Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Stolbova S. K., Rusinov I. S.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Data on hepcidin levels in patients with heart failure (HF) are contradictory and do not make clear its contribution to the progression of multiple organ failure. There remain a number of issues about the prognostic significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide

(NT-proBNP) in HF with preserved ejection fraction (EF). The authors suggested the relationships between these markers in decompensated HF, as well as their associations with other clinical and laboratory parameters.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dragomiretskaya_natalia@mail.ru

Тел.: +7 (925) 519-56-50

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Драгомирецкая Н. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-6531-6255, Столбова С. К. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-6686-099X, Русинов И. С. — студент, ORCID 0000-0003-3414-9834].

Aim. To identify the association of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with HF with various severity of left ventricular (LV) systolic dysfunction.

Material and methods. The study included 68 patients (29 women, 39 men; mean age — 72,3±1,7 years) hospitalized due to decompensated HF. Patients were divided into three groups: reduced (HFrEF) (n=20), mid-range (HFmrEF) (n=23), and preserved EF (HFpEF) (n=24). Upon admission, along with standard diagnostic tests, all patients were examined for NT-proBNP and hepcidin levels by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical processing was carried out using the software package Statistica 8.0.

Results. NT-proBNP levels in the entire sample was 315,9 [129,9; 576,1] pg/ml. Significantly higher concentrations of NT-proBNP were found in patients with lower EF: 433,05 (346,8-892,6) pg/ml for HFrEF, 289,97 (185,9-345,3) pg/ml for HFmrEF pg/ml and 214,98 (207,37-562,31) pg/ml for HFpEF (p<0,05). At the same time, hepcidin levels in the HFrEF group (31,63 ng/ml [22,0; 71,6]) was significantly higher than in the HFmrEF (23,89 ng/ml [21,1; 27,9]) (p<0,05) and HFpEF (26,91 ng/ml [18,6; 31,1]) (p<0,05). In HFpEF patients, there was a correlation of hepcidin level with body mass index (r=0,47, p<0,05) and chronic obstructive airway diseases (r=0,44, p<0,05). A correlation of hepcidin level with cardiac arrhythmias (r=0,61, p<0,05) was revealed in the HFmrEF group. In the HFrEF group, there were correlations of a significantly increased level of NT-proBNP (median — 433,05; 95% confidence interval: 346,8-892,6) with indicators of disease severity and multiple organ dysfunction: decrease in systolic blood pressure, cardiorenal syndrome, decrease in hemoglobin level and mean corpuscular hemoglobin concentration, characteristic of iron-deficiency anemia.

Conclusion. Patients with lower EF showed higher NT-proBNP values and a trend towards higher hepcidin levels. Relationships of hepcidin and NT-proBNP levels with following clinical parameters were found: body mass index, presence of obstructive airway diseases, cardiac arrhythmias, as well as low cardiac output syndrome, cardiorenal syndrome and anemia.

Key words: heart failure, hepcidin, NT-proBNP, clinical and laboratory associations.

Relationships and Activities: not.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Dragomiretskaya N.A.* ORCID: 0000-0002-6531-6255, Stolbova S.K. ORCID: 0000-0002-6686-099X, Rusinov I.S. ORCID: 0000-0003-3414-9834.

*Corresponding author:

dragomiretskaya_natalia@mail.ru

Received: 20/05-2020

Revision Received: 29/05-2020

Accepted: 05/06-2020

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Stolbova S.K., Rusinov I.S. Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2587. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2587

ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МНО — международное нормализованное отношение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (>50%), ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (40-50%), ХСНсФВ — ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%), NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В.

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), несмотря на постоянно совершенствующуюся стратегию лечения и профилактики, неуклонно растет, достигая масштабов неинфекционной пандемии [1]. По данным отечественного популяционного исследования ЭПОХА-ХСН (ЭПидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной прАктике) на сегодняшний день не <8,5% населения европейской части Российской Федерации страдает ХСН [2]. Распространенность этой патологии диктует необходимость поиска новых методов и маркеров оценки состояния больных с целью формирования клинических фенотипов ХСН и определения персонифицированной тактики ведения пациентов с применением таргетных подходов к терапии.

Роль мозгового натрийуретического пептида и N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP) в патогенезе ХСН хорошо известна с начала 2000-х гг., а определение уровня этих биомаркеров в сыворотке крови в настоящее время является “золотым стандартом” лабораторной диагностики ХСН [1, 3-4]. Однако до настоящего времени остается малоизученным вопрос прогностической значимости повышения этих маркеров, особенно у пациентов с сохраненной фракцией выброса

левого желудочка (ФВ ЛЖ) [5-6]. Продолжается изучение предикторной значимости снижения уровня NT-proBNP у больных, госпитализированных с явлениями декомпенсации сердечной недостаточности, а также поиск эффективной терапии, направленной на снижение уровня этого биомаркера [7].

Значение гепсидина — системного регулятора метаболизма железа в организме, хорошо изучено у больных ХСН и анемией [8-10]. В настоящее время этот пептид изучается с позиции его диагностической и прогностической роли в качестве нового маркера повреждения печени при ХСН [9]. Несмотря на то, что он вырабатывается множеством клеток организма, включая адипоциты, макрофаги, β-клетки поджелудочной железы, кардиомиоциты, основным местом его синтеза является печень, экспрессирующая в 15-1500 раз большее количество этого пептида, чем другие клетки организма [9-13]. Основным механизмом контроля метаболизма железа гепсидином заключается в его связывании с белком ферропортином — трансмембранным переносчиком железа, расположенным на поверхности энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, и его инактивации. Это ведет к снижению всасываемости железа в тонком кишечнике и затруднению его высвобо-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметр, n (%)	ХСНсФВ (n=25)	ХСНпФВ (n=23)	ХСНнФВ (n=20)
Пол, М/Ж,	10/15 (40%/60%)	17/6 (74%/26%)	14/6 (70%/30%)
Возраст, лет	75,88±11,45	72,13±12,05	68,15±11,19
III-IV ФК NYHA	23 (92%)	19 (79,1%)	20 (100%)
Сахарный диабет 2 типа	10 (40%)	11 (45,8%)	4 (20%)
Постинфарктный кардиосклероз	9 (36%)	15 (62,5%)	13 (65%)
Анемия	3 (12%)	9 (37,5%)	6 (30%)
Пневмония	12 (48%)	15 (62,5%)	10 (50%)
ХБП с3-4 (СКФ по CKD-EPI <60 мл/мин/1,73 м ²)	15 (60%)	11 (45,8%)	12 (60%)

Примечание: М/Ж — мужчины/женщины.

ждения из макрофагов, в результате чего развивается железодефицитное состояние и анемический синдром. При недостатке гепсидина происходит неконтролируемое всасывание железа и его накопление в тканях, в первую очередь, в печени, где он оказывает цитотоксическое действие посредством реакций окислительного стресса [10].

Проведенные ранее исследования, направленные на изучение роли гепсидина в генезе анемических состояний у больных ХСН, не дали однозначного ответа об изменении данного показателя при прогрессировании заболевания, не определено место этого маркера в континууме сердечно-почечно-печеночного анемического синдрома при декомпенсации ХСН у больных с разной степенью выраженности систолической дисфункции [3, 9-13].

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 т.ч. системы натрийуретических пептидов.

Цель исследования — выявить наличие ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ.

Материал и методы

В нерандомизированное неконтролируемое исследование включено 68 пациентов (29 женщин, 39 мужчин), госпитализированных в терапевтическое и кардиологическое отделения УКБ № 4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова по поводу декомпенсации ХСН на фоне ишемической болезни сердца и/или гипертонической болезни. Все пациенты предоставили письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. При проведении исследования были соблюдены положения Хельсинкской декларации и принципы “Надлежащей клинической практики” (Good Clinical Practice). Проведение исследования одобрено Этическим комитетом университета. Критериями включения стали возраст >18 лет,

наличие у больного ХСН II-IV функционального класса (ФК) на протяжении не <6 мес., уровень NT-proBNP >125 пг/мл при поступлении в стационар. Критериями исключения были первичная патология печени (вирусной, токсической и другой установленной этиологии, в т.ч. злоупотребление алкоголем) и желчевыводящих путей; злокачественные новообразования; почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа.

Всем пациентам наряду со стандартным общеклиническим обследованием проводилось определение уровня NT-proBNP методом иммуноферментного анализа BI-20852W Biomedica — мозговой натрийуретический пропептид (BNP-fragment (Austria)), и гепсидина-25 сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа CEB979Hu 96 Tests Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Hepcidin (Hepcidin ELISA) (Cloud-Clone Corp, USA). По результатам эхокардиографии больные, включенные в исследование, были разделены на 3 группы: с сохраненной ФВ ЛЖ (>50%) — 25 пациентов, промежуточной ФВ ЛЖ (40-50%) — 23 пациента и низкой ФВ ЛЖ (<40%) — 20 пациентов.

Статистическая оценка проводилась с помощью программ SPSS и Statistica 8.0. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Различия между группами проверялись с помощью параметрического t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, а при отсутствии такового — с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни или непараметрического критерия Джонкхиера-Терпстра. Для проверки наличия корреляционной взаимосвязи между переменными использовали линейный коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределении и коэффициент корреляции Спирмена при распределении, отличном от нормального. Для сравнения частоты признака использовали критерий Хи-квадрат и точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Средний возраст обследованных пациентов составил 72,3±11,7 лет. ФВ ЛЖ — 46,3±11,3%. У всех больных имелись клинические проявления тяжелой ХСН, соответствующей III-IV ФК по NYHA (New York Heart Association). Наиболее частой причиной ХСН у больных с промежуточной и низкой ФВ

Таблица 2

Уровень NT-proBNP и гепсидина у больных с ХСНсФВ, ХСНпФВ и ХСНсФВ

Параметр	ХСНсФВ (n=25)	ХСНпФВ (n=23)	p ₁₋₂	ХСНнФВ (n=20)	p ₂₋₃	p ₁₋₃
NT-proBNP, пг/мл (медиана, [Q1; Q3])	214,98 (207,37-562,31)	289,97 (185,9-345,3)	нд	433,05 (346,8-892,6)	0,01	0,006
Гепсидин, нг/мл (медиана, 95% ДИ)	26,9 (20,8-28,9)	23,9 (21,7-27,0)	нд	31,6 (22,2-69,6)	нд	нд

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между уровнем NT-proBNP и клинико-лабораторными показателями, отражающими тяжесть состояния и степень полиорганной недостаточности в общей выборке больных с ХСН

Показатель	Пациенты с ХСН (n=68) Уровень NT-proBNP
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	-0,18
Азот мочевины, ммоль/л	0,29*
Креатинин, мкмоль/л	-0,02
Общий билирубин, мкмоль/л	0,3*
Альбумин, ммоль/л	-0,335
МНО	0,29*
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	0,29*
Гемоглобин, г/л	-0,22
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), пг	-0,21
ИМТ, кг/м ²	-0,38*
ФВ ЛЖ, %	-0,27*

Примечание: * — значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена.

явился постинфарктный кардиосклероз. Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Уровень NT-proBNP у всех больных, включенных в исследование, превышал 125 пг/мл — значение, рекомендованное в качестве “порогового” для лабораторной верификации диагноза ХСН [1], и составил 315,9 [129,9; 576,1] пг/мл. При этом у больных ФВ ЛЖ $< 40\%$ показатели NT-proBNP и гепсидина были выше, чем у больных с сохраненной и промежуточной ФВ (таблица 2).

Проведение корреляционного анализа в общей выборке пациентов с ХСН показало наличие отрицательных корреляций между уровнем NT-proBNP и такими важными клинико-антропометрическими и функциональными показателями, как ФВ ЛЖ ($r = -0,3$, $p < 0,05$) и индекс массы тела (ИМТ) ($r = -0,4$, $p < 0,05$), а также положительных его корреляций с лабораторными показателями, отражающими степень полиорганной недостаточности у больных с ХСН (таблица 3).

Выявленные корреляции между концентрацией NT-proBNP и уровнем общего билирубина ($r = 0,3$, $p < 0,05$), а также показателем международного нор-

мализованного отношения (МНО) позволяют рассматривать повышенный уровень NT-proBNP в качестве маркера сердечно-печеночного синдрома, протекающего с явлениями холестаза и печеночно-клеточной недостаточности. В то же время взаимосвязи NT-proBNP и уровня азота мочевины ($r = 0,3$, $p < 0,05$) служат маркерами кардиоренального синдрома.

С учетом того, что 95% ДИ для медианы гепсидина в группе ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) (40-50%) полностью укладывается в 95% ДИ для медианы гепсидина в группе ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) ($> 50\%$), можно предполагать, что само по себе снижение ФВ ЛЖ с развитием синдрома малого выброса и гипоперфузией печени и почек, оказывает стимулирующее влияние на его синтез. В то же время большой разброс значений уровня гепсидина в пределах одной группы, а также отсутствие значимых различий по этому показателю между группами с разными фенотипами ХСН ($p = 0,131$), может указывать на преобладание разных механизмов его регуляции у больных с различной степенью систолической дисфункции.

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

У пациентов группы с ХСНсФВ выявлены различия в уровне гепсидина при наличии хронических бронхообструктивных заболеваний — 50,34 нг/мл [46,66; 54,02] и при их отсутствии 25,99 нг/мл [17,93; 28,89] ($p < 0,05$), а также его положительные корреляции с ИМТ. В то же время обнаружена отрицательная корреляция между ИМТ и NT-proBNP ($r = -0,48$, $p < 0,05$).

В группе с ХСНпФВ уровень гепсидина у больных нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий и желудочковые экстрасистолы высоких градаций) составил 26,55 нг/мл [23,03; 43,91], в то время как у пациентов без нарушений ритма — 21,06 нг/мл [18,56; 21,4], ($p < 0,05$), а значения NT-proBNP в соответствующих подгруппах составили 343,78 пг/мл [151,21; 504,20] и 381,41 пг/мл [217,89; 711,82] ($p = 0,181$). Корреляции же уровня NT-proBNP с МНО ($r = 0,6$, $p < 0,05$) могут рассматриваться как индикатор формирования сердечно-печеночного синдрома даже при умеренно низкой ФВ ЛЖ.

В группе ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) ($< 40\%$) отмечено наличие взаимосвязей между зна-

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между уровнем NT-proBNP и клинико-лабораторными показателями, отражающими тяжесть состояния и степень полиорганной недостаточности у больных с ХСНнФВ

Показатель	Пациенты с ХСНнФВ (n=20) Уровень NT-proBNP
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	-0,34*
Азот мочевины, ммоль/л	0,55*
Креатинин, мкмоль/л	-0,015
Общий билирубин, мкмоль/л	0,026
Альбумин, ммоль/л	-0,5
МНО	0,19
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,32
Гемоглобин, г/л	-0,65*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), пг	-0,44*

Примечание: * — значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена.

чительно повышенным уровнем NT-proBNP (медиана 433,05; 95% ДИ 346,8-892,6 пг/мл) и индикаторами тяжелого клинического состояния и полиорганной дисфункции (таблица 4).

Обсуждение

В последнее время ведется не только активное изучение новых биохимических маркеров, являющихся звеньями патогенеза ХСН, но и проводится оценка их влияния на процессы ремоделирования внутренних органов и развитие полиорганной недостаточности, определяющей неблагоприятный прогноз больных.

Диагностическая и предикторная роль повышенного уровня NT-proBNP хорошо изучена у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, однако остаются еще вопросы о значении NT-proBNP у больных ХСН с сохраненной ФВ [6-7]. Более высокие значения NT-proBNP у больных со сниженной ФВ ЛЖ, выявленные у наших пациентов, являются 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, кардиоренальный и сердечно-печеночный синдромы.

Изменение концентрации гепсидина в организме пациентов с ХСН определяется взаимоотношениями множества разнонаправленно действующих регуляторных механизмов. Согласно результатам ранее проведенных исследований, основными механизмами регуляции уровня гепсидина в организме являются железодефицит, подавляющий его синтез по механизму отрицательной обратной связи, и воспаление, индуцирующее его образова-

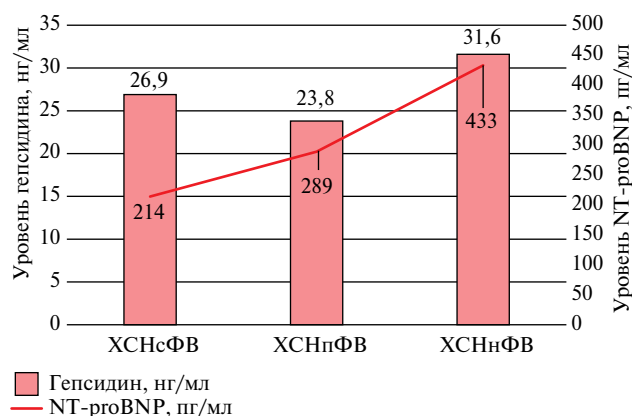


Рис. 1 Уровни NT-proBNP и гепсидина у больных с различными фенотипами ХСН.

ние в печени и в иммунокомпетентных клетках [6, 10]. У больных с ХСН наряду с указанными патогенетическими механизмами имеется ряд других факторов, способных оказывать существенное влияние на синтез гепсидина: гипоксия, нарушение синтетической функции печени различного генеза, сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП) [6-9].

В настоящем исследовании, несмотря на отсутствие линейной корреляции уровней NT-proBNP и гепсидина, как в общей выборке, так и в группах больных с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ ($r < -0,14$, $p > 0,05$), отмечена тенденция к более высоким значениям уровня гепсидина у больных с ХСНнФВ, сопровождающаяся значимым повышением NT-proBNP (рисунок 1).

Выявленное влияние бронхообструктивной патологии на уровень гепсидина обусловлено двумя ключевыми факторами: с одной стороны, данная группа заболеваний сопровождается воспалительной реакцией, а с другой — вносит дополнительный вклад в прогрессирование правожелудочковой недостаточности, усиливая венозный застой по большому кругу кровообращения [14-16].

При повышении же ИМТ возрастает доля жировой гормонально активной ткани, которая не только способствует поддержанию высокого уровня провоспалительных цитокинов, усиливающих продукцию гепсидина, но и сама по себе непосредственно его синтезирует [10, 17]. В то же время известно, что повышение ИМТ у больных с тяжелой ХСН рассматривается некоторыми исследователями как фактор благоприятного прогноза, описанный как “парадокс ожирения” [18]. Однако в последние годы возобновилась полемика относительно правомочности рассмотрения ожирения как адаптивного механизма [19]. Наличие обратной корреляции ИМТ и уровня NT-proBNP в общей выборке больных в настоящем исследовании, особенно значимой у больных с ХСНнФВ, подтверждает наличие указанного феномена (рисунок 2).

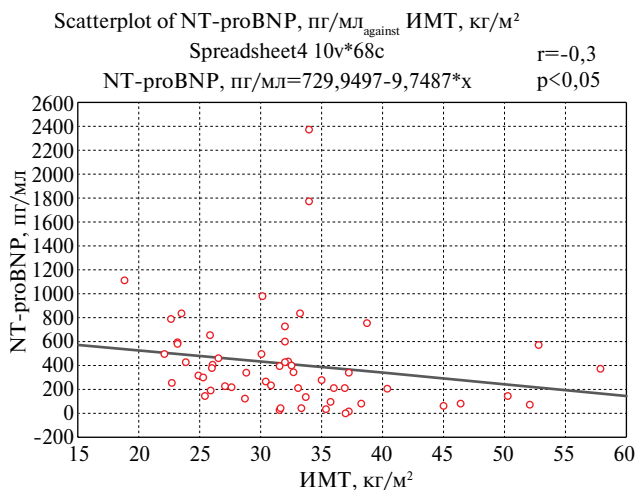


Рис. 2 Корреляции уровня NT-proBNP и ИМТ у больных с ХСН.

Известно, что наличие серьезных нарушений ритма, дополнительно ухудшает перфузию органов при ХСН, усугубляя гипоксию. Опытами *in vitro* показано, что гипоксия является фактором, угнетающим синтез гепсидина [3, 6], в связи с чем более ожидаемым было выявление отрицательной взаимосвязи между его уровнем и наличием аритмий. Обнаруженное авторами увеличение показателей гепсидина в группе больных с нарушениями ритма сердца позволяло рассматривать в качестве вероятной причины такового другие факторы, в т.ч. приводящие к увеличению уровня провоспалительных цитокинов, обладающих, как было показано предыдущими исследованиями, стимулирующим действием на синтез гепсидина [5, 7, 20].

Для подтверждения этой гипотезы был проведен более подробный анализ клинических характеристик данной группы, при котором было выявлено, что 15 (62,5%) пациентов перенесли острый инфаркт миокарда в анамнезе, 11 (45,8%) страдали сахарным диабетом 2 типа, у всех больных имелись признаки застойных явлений по обоим кругам кровообращения, со снижением толерантности к физическим нагрузкам, соответствующим III-IV ФК NYHA у 19 (79,1%), из них у 15 (62,5%) имелись клинические, инструментальные и лабораторные признаки пневмонии (старт парентеральной антибактериальной терапии в стационаре, после взятия анализов крови), а у 4 — клинические и инструментальные признаки асцита. Также у 11 (45,8%) отмечены явления ХБП со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) >60 мл/мин/1,73 м², а 9 (37,5%) страдали анемией. Таким образом, пациенты с ХСНпФВ представляли собой группу тяжелых больных, имеющих клинические признаки ХСН IIБ стадии, требовавших внутривенного применения диуретиков, с клинически значимыми явлениями полиорганной дисфункции.

У пациентов с ФВ ЛЖ $<40\%$ наряду с увеличением уровня NT-proBNP отмечалось нарастание явлений синдрома малого выброса, проявляющегося снижением систолического артериального давления, признаками кардиоренального и анемического синдромов.

Как известно, в развитии анемии при ХСН большую роль играет гепсидин, медиана уровня которого у больных с ХСНпФВ была выше, чем в других группах — 31,6 нг/мл (95% ДИ: 22,2-69,6). При этом не было выявлено значимых корреляционных взаимосвязей уровня гепсидина с другими клиническими параметрами, в т.ч. с уровнем креатинина, мочевины и величиной СКФ, что позволяет рассматривать повышение уровня гепсидина у больных со снижением ФВ ЛЖ $<40\%$ как один из маркеров полиорганной недостаточности при ХСН и дополнительный фактор неблагоприятного прогноза.

Заключение

У обследованных больных с разными фенотипами ХСН, выделенными на основании разной степени выраженности систолической дисфункции ЛЖ, выявлены различные ассоциации между уровнями NT-proBNP и гепсидина и клинико-лабораторными параметрами. У больных ХСНпФВ высокий уровень NT-proBNP коррелировал с низкой массой тела больных, наличием у них кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов, а также анемии.

Выявленная тенденция к увеличению уровня гепсидина при ХСНпФВ при отсутствии корреляций его уровня с другими клинико-лабораторными показателями не позволяет однозначно оценить его независимую роль в прогрессировании ХСН, т.к. регуляция уровня данного показателя у больных с ХСН во многом зависит от различных обменно-метаболических параметров и коморбидных состояний, что усложняет его оценку в качестве диагностического и прогностического маркера. Являясь острофазовым белком, гепсидин отражает и различную выраженность системного воспаления, характерного для ХСН, что также затрудняет интерпретацию получаемых результатов. Результаты настоящего исследования совпадают с результатами работы Jankowska EA, et al., которые при обследовании 321 пациента с ХСН не продемонстрировали наличия взаимосвязи уровня гепсидина ни с анемией, ни с воспалением [12]. Напротив, в работе Соломахиной Н. И. и др., у больных с ХСН и анемией высокий уровень гепсидина положительно коррелировал с высокими значениями провоспалительных цитокинов, и отрицательно — с уровнем гемоглобина, что позволило авторам рассматривать воспаление как причину повышения гепсидина у пациентов пожилого и старческого возраста [13].

Очевидно, что влияние различных факторов, участвующих в формировании фенотипов ХСН, требует дальнейшего изучения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
2. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
3. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. 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. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537-41. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.022.
4. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-39. doi:10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
5. Leto L, Testa M, Feola M. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP. *Minerva Cardioangiol*. 2016; 64(2):157-64.
6. Govender AP, Rodseth RN, Biccard BM. Natriuretic peptide-directed medical therapy: a systematic review. *Perioper Med (Lond)*. 2020;9:5. doi:10.1186/s13741-019-0134-y.
7. Stienen S, Salah KCS, Moons AH, et al. 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?). *Circulation*. 2018;137(16):1671-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882.
8. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823:1434-43. doi:10.1016/j.bbamcr.2012.01.014.
9. Divakaran V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol*. 2011;86(1):107-9. doi:10.1002/ajh.21902.
10. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):189-97. doi:10.097/MOH.0000000000000236.
11. Saprina VT, Zima AP, Musina NN, et al. Pathogenetic aspects of hepcidin metabolism and ferrokinetics dysregulation in carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes mellitus*. 2018;6(21): 506-12. (In Russ.) Саприна Т.В., Зима А.П., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С. и др. Патогенетические аспекты нарушения метаболизма гепсидина и феррокине-тики при патологии углеводного обмена. *Сахарный диабет*. 2018;21(6):506-12. doi:10.14341/DM9378.
12. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(11):827-34. doi:10.1093/eurheartj/ehs377.
13. Solomakhina NI, Nakhodnova ES, Gitel EP, Belenkov YN. Hepcidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. *Kardiologiya*. 2018;58(2S):4-11. (In Russ.) Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Гитель Е.П., Беленков Ю.Н. Гепсидин и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(2S):4-11. doi:10.18087/cardio.2457.
14. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:367-70. doi:10.1513/pats.200504-026SR.
15. Karoli NA, Borodkin AV, Rebrov AP. Features of the clinic and diagnosis of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya*. 2019;59(2S):47-55. (In Russ.) Кароли Н.А., Бородин А.В., Ребров А.П. Особенности клини-ки и диагностики хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Кардиология*. 2019;59(2S):47-55. doi:10.18087/cardio.2486.
16. Ohno Y, Hanawa H, Jiao S, et al. Liver congestion in heart failure contributes to inappropriately increased serum hepcidin despite anemia. *J Exp Med*. 2015;235:69-79. doi:10.1620/tjem.235.69.
17. Vuppalanchi R, Troutt JS, Konrad RJ, Ghabril M. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease. *Obesity*. 2014;22(3):836-41. doi:10.1002/oby.20403.
18. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):151-6. doi:10.1016/j.pcad.2018.05.005.
19. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):142-50. doi:10.1016/j.pcad.2018.07.003.
20. Jamali R, Razavizade M, Arj A, Aarabi MH. Serum adipokines might predict liver histology findings in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(21):5096-103. doi:10.3748/wjg.v22.i21.5096.