

Гепсидин и индекс фиброза печени MELD-XI как маркеры полиорганной недостаточности у пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка

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

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

Результаты динамики уровня гепсидина при хронической сердечной недостаточности (ХСН) противоречивы и не позволяют дать ответ о его влиянии на прогрессирование полиорганной недостаточности. Так как показатели индекса MELD-XI (Model of End-stage Liver Disease excluding INR) отражают степень дисфункции печени и почек, было предложено наличие взаимосвязей данных маркеров при декомпенсации ХСН.

Цель. Оценить значения шкалы MELD-XI и уровни сывороточного гепсидина у больных с декомпенсацией ХСН с разными показателями фракции выброса левого желудочка (ФВ 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 гепсидина-25 методом твердофазного иммуноферментного анализа, а также расчет шкалы MELD-XI. Статистическая оценка проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0.

Результаты. 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 хронических бронхообструктивных заболеваний ($r=0,44$, $p<0,05$). В группе ХСНпФВ выявлена корреляция уровня гепсидина с наличием значимых нарушений ритма сердца ($r=0,61$, $p<0,05$). При этом уровень MELD-XI значимо возрастал в группах от $9,44 \pm 3,96$ при ХСнсФВ, $11,53 \pm 3,82$ при

ХСНпФВ до $14,3 \pm 4,3$ при ХСНнФВ ($p<0,005$) и была выявлена корреляция индекса MELD-XI уровнем гепсидина ($r=0,3$, $p<0,05$) и с ФВ ($r=-0,43$, $p<0,0003$). Больные, набравшие $>10,4$ баллов по шкале MELD-XI, чаще имели III-IV функциональные классы (по NYHA) и ХСНнФВ и значимо более высокий уровень гепсидина, а также чаще страдали хронической болезнью почек ($p<0,05$ для всех сравнений).

Заключение. Уровень гепсидина и индекс фиброза печени MELD-XI у больных с декомпенсацией ХСН находятся в обратной зависимости от величины ФВ ЛЖ. Имеется прямая связь уровней гепсидина с другими клиническими параметрами: индексом массы тела, наличием бронхообструктивных заболеваний, нарушениями ритма сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гепсидин, шкала MELD-XI.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/03-2020

Рецензия получена 09/04-2020

Принята к публикации 25/05-2020



Для цитирования: 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):2529. doi:10.15829/1728-8800-2020-2529

Hepcidin and MELD-XI score as markers of multiple organ failure in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Stolbova S. K., Tolmacheva A. V. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Data on the changes in hepcidin levels in heart failure (HF) patients are contradictory and do not give an answer about its effect on the progression of multiple organ failure. Since the model of end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) reflects the severity of liver and kidney dysfunction, these markers have been suggested to be associated with decompensated HF.

Aim. To assess the MELD-XI score and serum hepcidin levels in patients with decompensated HF with different values of left ventricular ejection fraction (EF).

Material and methods. The study included 68 patients (29 women, 39 men; mean age $72,3 \pm 11,7$ years) hospitalized due to decompensated HF. Patients were divided into three groups: reduced (HF_rEF) ($n=20$), mid-range (HF_mrEF) ($n=23$), and preserved EF (HF_pEF) ($n=24$). Upon admission, along with standard diagnostic tests, all patients were examined for hepcidin-25 levels by enzyme-linked immunosorbent assay. MELD-XI score was calculated. Statistical processing was carried out using the software package Statistica 8.0.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (925) 519-56-50

e-mail: dragomiretskaya_natalia@mail.ru

[Подзолков В. И. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины 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, Толмачева А. В. — студент, ORCID 0000-0001-6319-4162].

Results. Hepcidin levels in the HF_rEF group (31,63 ng/ml [22,0; 71,6]) were significantly higher than in the HF_mrEF (23,89 ng/ml [21,1; 27,9]) ($p < 0,05$) and HF_pEF (26,91 ng/ml [18,6; 31,1]) ($p < 0,05$) groups. In HF_pEF, 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 significant cardiac arrhythmias ($r = 0,61$, $p < 0,05$) was revealed in HF_mrEF patients. MELD-XI score were significantly increased from $9,44 \pm 3,96$ for HF_pEF and $11,53 \pm 3,82$ for HF_mrEF to $14,3 \pm 4,3$ for HF_rEF ($p < 0,005$). We also revealed correlation of MELD-XI score with hepcidin levels ($r = 0,3$, $p < 0,05$) and EF ($r = -0,43$, $p < 0,0003$). Patients with a MELD-XI score of $> 10,4$ were more likely to have NYHA class III-IV HF, HF_rEF and significantly higher levels of hepcidin ($p < 0,05$ for all). These patients were also more likely to have chronic kidney disease ($p < 0,05$).

Conclusion. Hepcidin level and MELD-XI score in patients with decompensated HF are inversely related to left ventricular EF. There is a direct relationship between hepcidin levels and other clinical parameters: body mass index, the presence of chronic obstructive airway diseases and cardiac arrhythmias.

Key words: heart failure, hepcidin, MELD-XI score.

Relationships and Activities: none.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Dragomiretskaya N.A.* ORCID: 0000-0002-6531-6255, Stolbova S.K. ORCID: 0000-0002-6686-099X, Tolmacheva A.V. ORCID 0000-0001-6319-4162.

*Corresponding author:
dragomiretskaya_natalia@mail.ru

Received: 26/03-2020

Revision Received: 09/04-2020

Accepted: 25/05-2020

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Stolbova S.K., Tolmacheva A.V. Hepcidin and MELD-XI score as markers of multiple organ failure in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2529. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2529.

ДИ — доверительный интервал, МНО — международное нормализованное отношение, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСН_{нФВ} — ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%), ХСН_{пФВ} — ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (40-50%), ХСН_{сФВ} — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (>50%), MELD — Model of End-stage Liver Disease, MELD-XI — Model of End-stage Liver Disease excluding INR, NYHA — New-York Heart Association, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финальным этапом любого сердечно-сосудистого заболевания, и, несмотря на модификацию стратегий лечения и профилактики, демонстрирующую свою эффективность в крупномасштабных исследованиях, индивидуальный прогноз больных остается неблагоприятным [1-2]. Актуальность данной проблемы заставляет исследователей продолжать поиски новых диагностических и предикторных маркеров для персонализации тактики ведения пациентов.

На основании результатов ретроспективных наблюдений для пациентов были разработаны различные шкалы риска неблагоприятного исхода, основанные как на оценке функционального состояния пациентов, показателей внутрисердечной гемодинамики, получаемой терапии (шкалы MAGGIC (Meta Analysis Global Group in Chronic Heart Failure), EFFECT (Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment) и др.) [3-4], так и на анализе выраженности полиорганных нарушений, преимущественно гепаторенальных (шкала MELD и ее модификация MELD-XI) [5].

Предложенная первоначально для оценки риска развития выраженного фиброза и обусловленной им тяжелой печеночной недостаточности у пациентов с заболеваниями печени, преимущественно вирусной этиологии, шкала MELD (Model of End-stage Liver Disease), для расчета которой используются показатели общего билирубина, креатинина и международного нормализованного отношения (МНО), в последующем продемонстрировала воз-

можность своего применения в кардиологической практике. Причем ее модификация MELD-XI, из формулы которой исключен показатель МНО (Model of End-stage Liver Disease excluding INR), может быть с успехом использована у больных с ХСН, получающих терапию оральными антикоагулянтами. Применение шкалы MELD-XI — интегрального параметра оценки функции печени и почек — при кардиологической патологии изучалось в нескольких исследованиях, продемонстрировавших ее связь с внутрибольничной смертностью [4-5] и наступлением сердечно-сосудистых событий [6]. По данным исследования ESCAPE у 346 пациентов с декомпенсацией ХСН, имевших балл MELD-XI $> 16,8$, риск смерти, повторных госпитализаций и трансплантации сердца был выше в 2 раза — отношение шансов 2,06; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,05-4,03 [7]. По результатам многофакторного анализа [8] высокий балл по шкале MELD-XI ассоциировался с низкой выживаемостью, на основании чего авторы предлагают рассматривать MELD-XI в качестве шкалы стратификации риска при ХСН, особенно в условиях ее декомпенсации.

В качестве нового маркера повреждения печени в настоящее время активно изучается гепсидин, который является важным звеном регуляции метаболизма железа в организме [9]. Несмотря на то, что синтез гепсидина был идентифицирован в различных органах и тканях, включая адипоциты, макрофаги, β -клетки поджелудочной железы, кардиомиоциты, а также клетки почек, головного мозга, легких, простаты, слюнных желез, трахеи и плаценты,

основным локусом его синтеза является печень, экспрессирующая в 15-1500 раз больше этого пептида, чем другие клетки организма [9-10]. Гепсидин, связываясь с ферропортином — трансмембранным переносчиком железа, расположенным на поверхности энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, разрушает его [9-10], что сопровождается снижением всасывания железа в тонком кишечнике, затруднением его высвобождения из макрофагов и гепатоцитов и развитием железodefицитного состояния и анемии. При дефиците гепсидина происходит неконтролируемое всасывание железа и накопление его в тканях (гемосидероз), что активирует перекисное окисление липидов и оказывает цитотоксическое действие [11].

Основными механизмами регуляции уровня гепсидина в организме являются воспаление (индуцирование) и железodefицит (ингибирование) [10-11]. У больных с ХСН помимо сочетания обоих факторов имеется ряд особенностей, которые могут оказывать существенное влияние на синтез основного регулятора феррокинетики, такие как жировой гепатоз и печеночный фиброз, венозный застой в печени, наличие анемии, сахарного диабета 2 типа, ожирения, хронической болезни почек [10-12].

В ряде исследований показана роль гепсидина в генезе анемии у пациентов с нарушением систолической и диастолической функции [12-13]. Однако результаты оценки динамики уровня гепсидина при прогрессировании ХСН противоречивы и не позволяют дать ответ о его влиянии на патогенез ХСН и усугубление полиорганной недостаточности.

Поскольку показатели индекса MELD-XI отражают степень дисфункции печени и почек, важнейших органов-мишеней, являющихся одновременно центрами регуляции уровня гепсидина, нами была выдвинута гипотеза о наличии взаимосвязей данных маркеров при декомпенсации ХСН.

Цель исследования — оценить значения шкалы MELD-XI и уровни сывороточного гепсидина у больных с декомпенсацией ХСН с разными показателями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материал и методы

В исследование включены 68 пациентов (29 женщин, 39 мужчин), средний возраст $72,3 \pm 11,7$ лет, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН на фоне ишемической болезни сердца и/или гипертонической болезни. Все пациенты предоставили письменное добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании согласно положениям Хельсинкской декларации. Критериями включения стали возраст >18 лет, наличие у больного ХСН II-IV функционального класса (ФК) на протяжении не менее 6 мес., уровень NT-proBNP (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида) >125 пг/мл при поступлении

в стационар. Критериями исключения были первичная патология печени (вирусной, токсической и другой установленной этиологии), в т.ч. злоупотребление алкоголем, болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова и др.) и желчевыводящих путей; злокачественные новообразования, в т.ч. лимфо- и миелопролиферативные; почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, неспособность больного понять цель исследования и дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование с проведением общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы, определением уровня NT-proBNP, электрокардиографического исследования, ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек, рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии. Согласно «Клиническим рекомендациям ОССН-РКО-РНМОТ по сердечной недостаточности» [1] все больные были разделены на 3 группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ, определенной эхокардиографически: с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ $>50\%$) — 25 пациентов, промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ — 40-50%) — 23 пациентов и низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ $<40\%$) — 20 пациентов. Наряду с общеклиническим обследованием всем больным проведена оценка выраженности печеночного фиброза по результатам расчетного индекса MELD-XI ($MELD-XI = 5,11 [\ln(\text{общий билирубин}), \text{мкмоль/л}] + 11,76 [\ln(\text{креатинин}), \text{мкмоль/л}] + 9,44$), а также определение уровня гепсидина сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа СЕВ979Hu 96 Tests Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Hcpidin (Hcpidin ELISA) (Cloud-Clone Corp, США). Все расчеты проводились на основании результатов лабораторных исследований, проведенных в течение первых двух суток госпитализации, в начале активной фазы диуретической терапии.

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, где это применимо. 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 (его точный аналог по методу Монте-Карло) и точный критерий Фишера. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

У больных в обследованных группах, сопоставимых по полу и возрасту, была выявлена тенденция к обратной зависимости между уровнем гепсидина и величиной ФВ ЛЖ. Так, при ХСНсФВ уровень гепсидина составил $26,9$ нг/мл (95% ДИ:

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметры	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	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%)
ПИКС	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 СКД-ЕРІ <60 мл/мин/1,73 м ²)	15 (60%)	11 (45,8%)	12 (60%)

Примечание: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

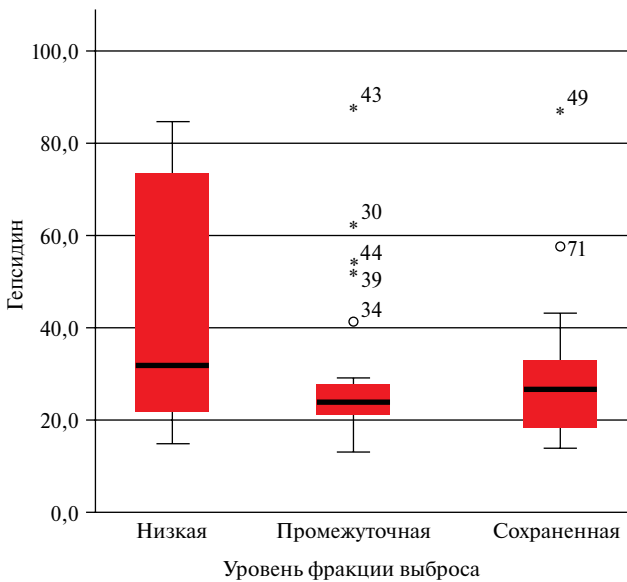


Рис. 1 Уровни гепсидина (нг/мл) у больных с ХСНсФВ, ХСНпФВ, ХСНнФВ.

Примечание: 0 — “выбросы” — результаты измерений, отличающихся от среднего значения выборки на 2-3,5 интерквартильных размаха (IQR); * — “экстремальные выбросы” — результаты измерений, значительно отличающихся от среднего значения выборки (>3,5 интерквартильных размаха (IQR)).

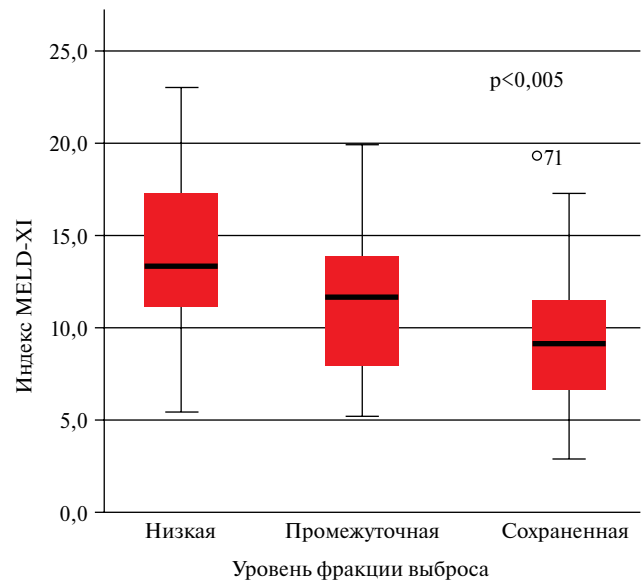


Рис. 2 Индекс MELD-XI (в баллах) у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции.

Примечание: 0 — “выбросы” — результаты измерений, отличающихся от среднего значения выборки на 2-3,5 интерквартильных размаха (IQR).

20,8-28,9), ХСНпФВ — 23,9 нг/мл (95% ДИ: 21,7-27,0), а ХСНнФВ — 31,6 нг/мл (95% ДИ: 22,2-69,6) (рисунок 1). При этом значимых различий между пациентами разных ФК ХСН выявлено не было.

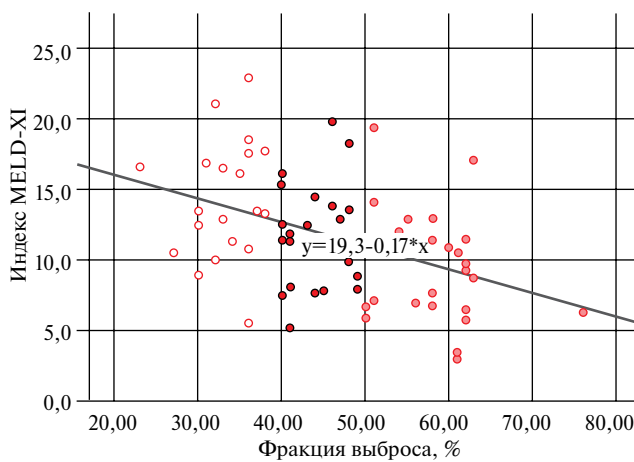
Для более точной оценки основных факторов, оказывающих влияние на уровень гепсидина у больных с различной степенью систолической дисфункции ЛЖ, был проведен анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных внутри каждой группы.

Было выявлено, что при ХСНсФВ повышенный уровень гепсидина в большей мере определялся наличием хронических бронхообструктивных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма) — 50,34 нг/мл [46,66; 54,02] при наличии и 25,99 нг/мл [17,93; 28,89] при отсутствии ($p < 0,05$). Также отмечена

положительная корреляция умеренной силы между повышенной концентрацией гепсидина и индексом массы тела ($r = 0,3$, $p < 0,05$).

В группе с ХСНпФВ уровень гепсидина был значительно выше у больных, имевших по данным холтеровского мониторирования ЭКГ нарушения ритма сердца в виде постоянной или рецидивирующей формы фибрилляции предсердий и/или желудочковой экстрасистолии высоких градаций (III-V класс по Лауну-Вольфу), достигая 26,55 нг/мл [23,03; 43,91], в то время как при отсутствии нарушений ритма он составлял 21,06 нг/мл [18,56; 21,4] ($p < 0,05$).

В группе ХСНнФВ, где уровень гепсидина был выше, чем в других группах, не было выявлено его значимых взаимосвязей с другими клиническими параметрами и данными лабораторных и инструментальных исследований.



Уровень фракции выброса

- Низкая
- Промежуточная
- Сохраненная

R^2 Линейный = 0,186

Рис. 3 Диаграмма рассеяния (коэффициент корреляции Пирсона) ФВ и индекса MELD-XI (в баллах) с аппроксимацией линейной функцией по всей выборке.

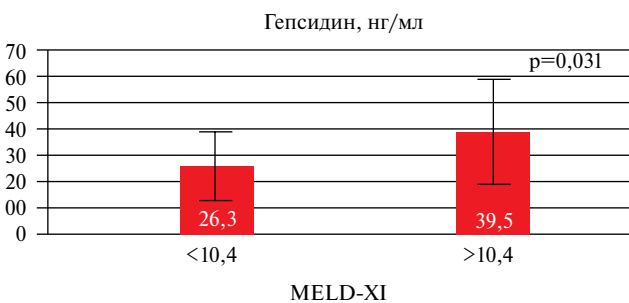


Рис. 5 Уровень гепсидина (нг/мл) при значениях индекса MELD-XI (в баллах), соответствующих низкому и высокому риску выраженного фиброза печени, у больных ХСН.

На основании показателей уровня креатинина и общего билирубина, определенных в первые сутки стационарного лечения, всем больным был рассчитан индекс MELD-XI. При анализе полученных данных отмечено, что показатель шкалы MELD-XI прогрессивно возрастал в группах от $9,44 \pm 3,96$ при ХСНсФВ и $11,53 \pm 3,82$ при ХСНпФВ до $14,3 \pm 4,3$ при ХСНнФВ ($p < 0,005$) (рисунок 2).

Также при проверке корреляционной взаимосвязи была отмечена достоверная обратная зависимость индекса MELD-XI от величины ФВ ЛЖ ($r = -0,43$, $p < 0,0003$) (рисунок 3).

При проведении корреляционного анализа между показателями уровня гепсидина и значениями индекса MELD-XI выявлена слабая, но достоверная положительная связь ($r = 0,3$, $p < 0,05$) (рисунок 4).

Медиана MELD-XI у всех обследованных больных составила 10,4 балла. В соответствии с результатами ранее проведенных исследований, значения

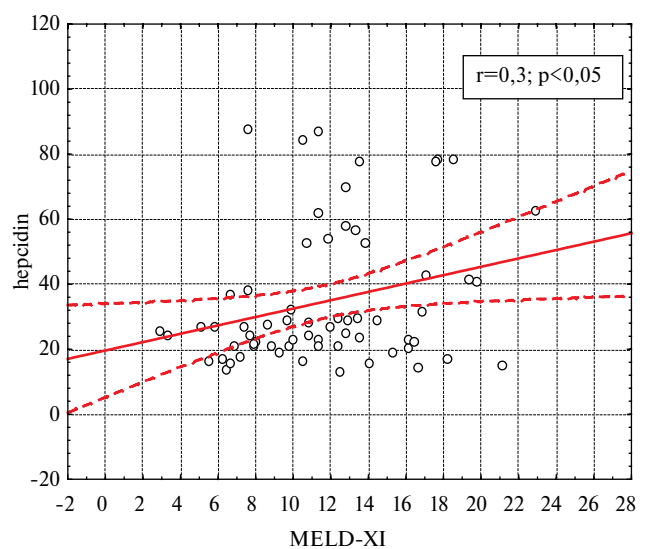


Рис. 4 Корреляция между уровнем гепсидина (нг/мл) и индексом MELD-XI (в баллах).

индекса MELD-XI $> 10,4$ являются индикатором риска выраженного фиброза печени [8, 11], потому наши пациенты были разделены на две группы: с индексом MELD-XI более и менее 10,4, что соответствовало высокому и низкому риску наличия у них выраженного фиброза печени.

В группе больных, имевших $> 10,4$ баллов по шкале MELD-XI, уровень гепсидина был значимо выше — $26,3 \pm 14,2$ нг/мл при 95% ДИ: 20,4-32,1 vs $39,5 \pm 22,9$ нг/мл при 95% ДИ: 32,3-46,7 ($p = 0,031$) (рисунок 5).

Наряду с наличием корреляции с концентрацией гепсидина, индекс MELD-XI, коррелировал с другими показателями печеночной дисфункции, в т.ч. с лабораторными показателями, характеризующими холестатический и цитолитический синдромы — коэффициент корреляции r между MELD-XI и уровнем общего билирубина ($r = 0,64$, $p < 0,05$); между MELD-XI и уровнем гамма-глутамилтранспептидазы ($r = 0,56$, $p < 0,05$). Также выявлены корреляционные взаимосвязи между индексом MELD-XI и показателями синтетической функции печени — фибриногеном ($r = -0,3$, $p < 0,05$); протромбиновым индексом ($r = 0,37$, $p < 0,05$) и МНО ($r = 0,4$, $p < 0,05$).

У больных с ХСН по мере возрастания индекса MELD-XI отмечались значимо более выраженные нарушения почечной функции, определяемые по снижению величины скорости клубочковой фильтрации ($r = -0,33$, $p < 0,05$), что в значительной степени определяется формулой его расчета.

Было обнаружено, что, кроме повышенного уровня гепсидина в сыворотке крови, больные, набравшие согласно шкале MELD-XI, $> 10,4$ баллов, чаще имели III-IV ФК по NYHA (New-York Heart Association) и ХСНнФВ, чаще страдали хронической болезнью почек и имели значимые нарушения сердечного ритма ($p < 0,05$ для всех сравнений).

Обсуждение

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 [10]. Влияние гипоперфузии внутренних органов, в первую очередь печени и кишечника, на обмен гепсидина у пациентов с ХСН до конца не изучено. 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 настоящем исследовании отмечена тенденция к увеличению уровня гепсидина по мере уменьшения ФВ ЛЖ, что совпадает с результатами ранее проведенных исследований [9-10, 12-13]. Отсутствие достоверных различий в уровне гепсидина сыворотки крови у больных ХСН разных ФК NYHA, выявленное также работами Wang CY, et al. (2016) [10] и Соломахиной Н. И. и др. (2018) [13], объясняется использованием в классификации NYHA показателей лишь 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 представленном исследовании пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA, даже среди пациентов с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ.

При анализе патогенетических механизмов, влияющих на обмен гепсидина у больных с разными фенотипами ХСН, выделенными в соответствии со степенью систолической дисфункции ЛЖ, были выявлены следующие клинико-лабораторные особенности.

Было установлено, что при ХСНсФВ значительное влияние на повышение уровня гепсидина оказывает наличие бронхообструктивных заболеваний. Это влияние не может быть объяснено гипоксическим синдромом, в условиях которого синтез гепсидина, как правило, ингибируется [8, 10]. В качестве факторов, стимулирующих синтез гепсидина при бронхообструктивных заболеваниях, могут рассматриваться как общевоспалительный синдром, свойственный этим заболеваниям, так и формирование легочной гипертензии, прогрессирование правожелудочковой недостаточности при сохранной систолической функции ЛЖ и венозный застой в органах большого круга кровообращения, включая печень. В целом, эти данные совпадают

с результатами работы, в которой на крысиных моделях и у пациентов с ХСН обнаружили значительно более высокую концентрацию гепсидина в сыворотке крови при наличии застоя в печени, чем без него [14].

Влияние индекса массы тела на уровень гепсидина, подтвержденное результатами настоящего исследования, объясняется возрастанием доли гормонально активной жировой ткани, клетки которой не только способствуют поддержанию высокого уровня провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка, адипокина, интерлейкина-6 и др.), усиливающих продукцию гепсидина, но и непосредственно его синтезируют [11, 15]. Примечательно, что данные механизмы вовлечения адипоцитов в синтез гепсидина функционируют и при отсутствии ХСН. Так, Vuppalanchi R, et al. (2018) описано увеличение уровня гепсидина, пропорциональное увеличению массы жировой ткани, на основании обследования 105 больных с патологическим ожирением, не имевших заболеваний печени и ХСН [11].

Обращает на себя внимание, что уровень гепсидина у больных с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ был выше, чем при сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, при отсутствии различий по частоте и выраженности анемии. В связи с тем, что, в отличие от других групп, у больных ХСНнФВ не было обнаружено ассоциаций уровня гепсидина с другими клинико-лабораторными показателями, сам факт снижения ФВ ЛЖ <40% может рассматриваться как независимый фактор, определяющий повышение уровня гепсидина.

Отсутствие значимых различий между уровнем гепсидина у больных ХСН разных ФК NYHA и большой разброс показателей в пределах группы указывает на высокую подверженность данного показателя влиянию различных факторов (гипоксия, воспаление), проследить вклад которых у каждого конкретного больного весьма затруднительно, что усложняет оценку его диагностической значимости.

Известно, что воспаление и ассоциированный с ним каскад провоспалительных медиаторов имеет важное значение в патогенезе ХСН [13, 15], однако реальная роль острофазных белков, в т.ч. гепсидина, в патогенезе не только кардиоренального анемического синдрома, но и сердечно-печеночного синдрома, до конца не изучена.

Для комплексной оценки морфофункционального состояния печени и расширения представлений о его взаимосвязях с гепсидином был использован индекс печеночного фиброза MELD-XI. В представленном исследовании была выявлена прямая корреляция между уровнем гепсидина и баллами по шкале MELD-XI, 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 уровень гепсидина сыворотки крови повышается, как и показатели значения MELD-XI [8, 11]. Это согласуется с полученными авторами результатами. Однако в работах на пациентах с заболеваниями печени, где данная шкала была применена изначально, показано, что при развитии терминального поражения печени, когда синтетическая функция падает и уровень гепсидина снижается, показатели MELD-XI продолжают расти [11].

Тесные взаимосвязи MELD-XI с показателями свертываемости крови еще раз подчеркивают его состоятельность в качестве индикатора функционального состояния печени у больных с ХСН. Обнаружение корреляционной связи MELD-XI как с маркерами холестаза, так и признаками развития кардиоренального синдрома (повышение уровня креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации) делает его перспективным инструментом комплексной оценки поражения наиболее рано

страдающих от прогрессирования ХСН органов-мишеней.

Заключение

В настоящем исследовании выявлена тенденция к увеличению концентрации сывороточного гепсидина при прогрессировании систолической дисфункции ЛЖ.

Обнаруженная взаимосвязь индекса MELD-XI и уровня гепсидина позволяет рассматривать последний как одно из звеньев в формировании полиорганной недостаточности у больных с ХСН, объединяющих сердечно-печеночный и кардиоренальный синдромы. Эта проблема требует дальнейшего изучения с целью коррекции лечебных стратегий и совершенствования тактики ведения больных.

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

Литература/References

- 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.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-ПКО-РНМОТ Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Rich JD, Burns J, Freed BH, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20):009594. doi:10.1161/JAHA.118.009594.
- Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290(19):2581-7. doi:10.1001/jama.290.19.2581.
- Yamada T, Morita T, Furukawa Y, et al. Prognostic value of the combination of cardiac power index and Model of Endstage Liver Disease eXcluding INR (MELD-XI) score in patients admitted for acute decompensated heart failure. *JACC*. 2018;71;12(2):e0170987. doi:10.1371/journal.pone.0170987.
- Scholfield M, Schabath MB, Guglin M. Longitudinal trends, hemodynamic profiles, and prognostic value of abnormal liver function tests in patients with acute decompensated heart failure: an analysis of the ESCAPE Trial. *J Card Fail*. 2014;20(7):476-84. doi:10.1016/j.cardfail.2014.05.001.
- Yang JA, Kato TS, Shulman BP, et al. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(6):601-10. doi:10.1016/j.healun.2012.02.027.
- Vela D. Low hepcidin in liver fibrosis and cirrhosis; a tale of progressive disorder and a case for a new biochemical marker. *Molecular Medicine*. 2018;24:5. doi:10.1186/s10020-018-0008-7.
- Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(3):155-61. doi:10.1016/j.tips.2014.01.004.
- Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):189-97. doi:10.1097/MOH.0000000000000236.
- Vuppalanchi R, Troutt JS, Konrad RJ, et al. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):836-41. doi:10.1002/oby.20403.
- Divakaran V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure *Am J Hematol*. 2011; 86(1):107-9. doi:10.1002/ajh.21902.
- Solomakhina NI, Nakhodnova ES, Gitel EP, Belenkov YuN. Hepcidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. *Kardiologiya*. 2018;58(S2):4-11. 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(S2):4-11. doi:10.18087/cardio.2457.
- 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.
- 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.