

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ N-КОНЦЕВОГО ФРАГМЕНТА ПРЕДШЕСТВЕННИКА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Мартынова А.Д., Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н.

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», Астрахань, e-mail: avorskaaa248@gmail.com*

Цирроз печени (ЦП) связан с тяжелыми кардиогемодинамическими расстройствами. По мере развития и прогрессирования портальной гипертензии (ПГ) при ЦП развивается гипердинамическое кровообращение с низким системным сосудистым сопротивлением и высоким сердечным выбросом, что в дальнейшем может приводить к развитию сердечной недостаточности (СН). В диагностике СН важное значение имеет определение в крови N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP). Это определяет интерес к его исследованию у больных ЦП, так как клинические проявления заболевания у них часто маскируют СН. Nt-proBNP может быть важным диагностическим маркером сердечно-сосудистых осложнений, развития декомпенсированного ЦП. Целью исследования явилось установление диагностического и прогностического значения определения концентрации Nt-proBNP в крови при ЦП в качестве предиктора прогрессирования и декомпенсации заболевания. Обследовано 80 больных ЦП. Средние значения концентрации Nt-proBNP были повышены в зависимости от класса тяжести ЦП по Child-Pugh. Наиболее высокие значения протеина наблюдались при декомпенсированном ЦП класса «С». Установлена прямая корреляционная связь концентрации протеина со степенью ПГ и связанными с ней проявлениями, в первую очередь асцитом, степенью варикозного расширения вен пищевода. Одновременно у больных декомпенсированным ЦП наблюдалось значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 вследствие активации иммунного ответа на воздействие эндотоксинов кишечной микробиоты. Выявление в крови больного ЦП высокой концентрации Nt-proBNP может рассматриваться как важный диагностический показатель развития мультиорганного синдрома, связанного с серьезными кардиогемодинамическими нарушениями, а также в качестве одного из предикторов декомпенсированного ЦП, что имеет важное значение при оценке прогноза заболевания.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, сердечная недостаточность, Nt-proBNP, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-1 (ИЛ-1).

## PROGNOSTIC VALUE OF CONCENTRATION OF N-TERMINAL FRAGMENT OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE PRECURSOR IN DECOMPENSATED LIVER CIRRHOSIS

Martynova A.D., Kasyanova T.R., Levitan B.N.

*Astrakhan State Medical University Ministry of Health of Russia, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru*

Liver cirrhosis (LC) is associated with severe cardiohemodynamic disorders. As portal hypertension (PH) develops and progresses, hyperdynamic circulation with low systemic vascular resistance and high cardiac output develops in cirrhosis, which can further lead to the development of heart failure (HF). In the diagnosis of heart failure, the determination in the blood of the N-terminal fragment of the precursor of the brain natriuretic peptide (Nt-proBNP) is important. This determines the interest in its study in patients with cirrhosis, since the clinical manifestations of the disease in them often mask HF. Nt-proBNP may be an important diagnostic marker of cardiovascular complications and the development of decompensated cirrhosis. The aim of the study was to establish the diagnostic and prognostic value of determining the concentration of Nt-proBNP in the blood in cirrhosis as a predictor of progression and decompensation of the disease. 80 patients with cirrhosis were examined. Mean values of Nt-proBNP concentration were increased depending on the severity class of cirrhosis according to Child-Pugh. The highest protein values were observed in decompensated class C cirrhosis. A direct correlation was established between protein concentration and the degree of PH and associated manifestations, primarily ascites, the degree of esophageal varicose veins. At the same time, in patients with decompensated cirrhosis, a significant increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-1 was observed due to the activation of the immune response to the effect of intestinal microbiota endotoxins. The detection of a high concentration of Nt-proBNP in the blood of a patient with cirrhosis can be considered as an important diagnostic indicator of the development of a multiorgan syndrome associated with serious cardiohemodynamic disorders, as well as one of the predictors of decompensated cirrhosis, which is important in assessing the prognosis of the disease.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, heart failure, Nt-proBNP, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1).

Цирроз печени (ЦП) вне зависимости от этиологии сопровождается развитием тяжелых гемодинамических расстройств [1-3]. По мере формирования и прогрессирования синдрома портальной гипертензии (ПГ) у больных ЦП развивается гипердинамическое кровообращение, которое характеризуется низким системным сосудистым сопротивлением и высоким состоянием сердечного выброса [4]. В связи с этим для сохранения устойчивого гомеостаза в организме запускаются защитные механизмы, которые в дальнейшем приводят к систолической, а также диастолической дисфункции миокарда, нарушениям ритма сердца и в конечном итоге развитию сердечной недостаточности (СН) [5-7].

В настоящее время для диагностики СН в научных и практических исследованиях широко используется определение в крови концентрации мозгового натрийуретического гормона (BNP) или N-концевого фрагмента предшественника мозгового пронатрийуретического пептида (Nt-proBNP) [8]. В связи с тем что период полувыведения Nt-proBNP продолжительнее, чем BNP, и он более стабилен *in vitro*, большинством исследователей рекомендуется проводить определение уровня пептида [9; 10].

Учитывая высокую специфичность и чувствительность метода исследования Nt-proBNP у больных с подозрением на наличие СН, в том числе скрыто протекающей, не случаен повышенный интерес исследователей к изучению данного протеина при ЦП. Это в значительной степени связано с тем, что клинические проявления заболевания, особенно на стадии декомпенсации, нередко маскируют признаки СН, а определение высокой концентрации Nt-proBNP может послужить её чувствительным диагностическим маркером, одним из предикторов развития патологии сердечно-сосудистой системы у больных циррозом печени [9-11].

Ряд авторов проводили у больных ЦП сравнение уровня Nt-proBNP в крови с параметрами левого и правого желудочков по данным эхокардиографии. Была установлена положительная корреляционная зависимость повышения уровня протеина с показателями, отражавшими развитие у пациентов диастолической дисфункции левого и реже правого желудочков сердца [9; 11].

Некоторые исследователи указывают на связь роста концентрации Nt-proBNP при ЦП не только с состоянием сердечно-сосудистой системы, но и с тяжестью печеночного процесса, выраженностью ПГ, развитием декомпенсированного ЦП, а также высоким риском летальности. При этом известно, что основной риск для здоровья и жизни пациента представляет именно декомпенсированный ЦП. Это, прежде всего, связано с тем, что переход

от компенсированного к декомпенсированному ЦП является поворотным пунктом с точки зрения качества жизни пациента, высокой вероятности его инвалидизации и развития тяжёлых осложнений, таких как развитие резистентного асцита, эзофагогастрального кровотечения, нарастание печёночной энцефалопатии и др. [6; 12]. В настоящее время на этапе декомпенсированного ЦП может возникать потребность в проведении пациенту трансплантации печени.

Таким образом, несмотря на доказанную диагностическую ценность Nt-proBNP у пациентов с СН при ЦП, продолжается накопление клинического материала, направленного на уточнение механизмов изменения его содержания в крови, оценку прогностического значения протеина при данной патологии. Представляет также интерес оценка возможности использования в клинической практике показателя Nt-proBNP в качестве одного из предикторов декомпенсированного ЦП.

Цель исследования: установление диагностического и прогностического значения исследования концентрации Nt-proBNP при циррозах печени в качестве предиктора прогрессирования и декомпенсации заболевания.

#### **Материалы и методы исследования**

На базе гастроэнтерологического отделения ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» было проведено комплексное обследование 80 больных ЦП вирусной, алкогольной и смешанной (вирусной + алкогольной) этиологии в возрасте от 20 до 60 лет. Обследование проводилось при поступлении больного в отделение. Контрольную группу (КГ) составили 30 здоровых пациентов соответствующего пола и возраста. Диагноз ЦП и его ведущие клиничко-лабораторные синдромы устанавливались в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [13]. Согласно клиническим рекомендациям, степень тяжести цирроза печени оценивалась по классификации Child-Turcotte-Pugh, которая предусматривает выделение трёх классов тяжести: класс «А» (хорошо компенсированная функция печени); класс «В» (выраженные нарушения функции печени) и класс «С» (декомпенсация заболевания и функции печени); у 18 больных был установлен класс тяжести «А», у 41 больного – класс «В» и у 21 - класс «С».

Количественное определение концентрации Nt-pro-BNP в ЭДТА-плазме крови осуществлялось с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем фирмы Biomedica, Германия. Диапазон стандартов: 0-640 фмоль/мл, предел определения: (0 фмоль/л+3SD), 3 фмоль/мл.

Всем больным проводилось количественное определение концентрации фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) в сыворотке крови с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем

производства ООО «Протеиновый контур», г. С.-Петербург. Диапазон стандартов для ФНО- $\alpha$ : 5-250 пг/мл, чувствительность - 1 пг/мл. Диапазон стандартов для ИЛ-1: 6,3-400 пг/мл, чувствительность - 4 пг/мл.

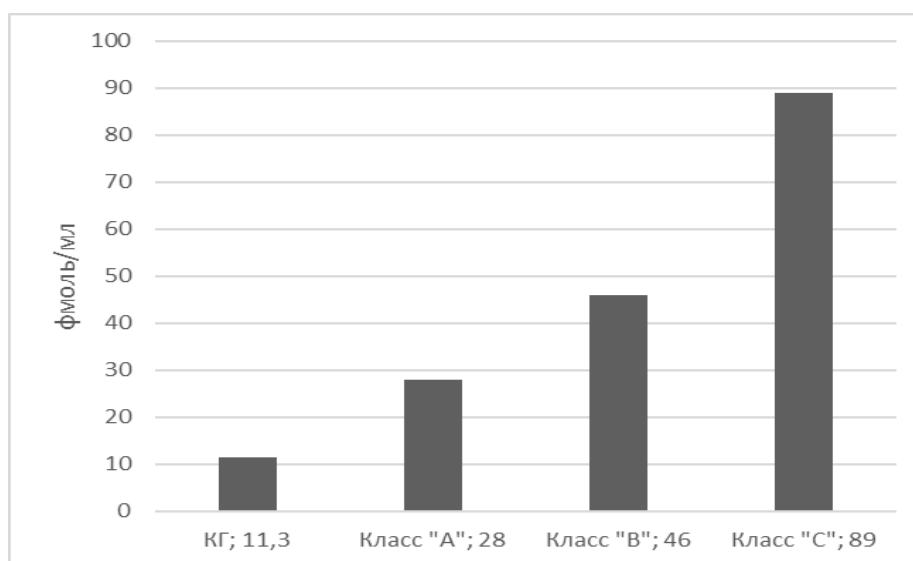
Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Использовали количественные переменные, представленные в виде среднего значения  $\pm$  стандартной ошибки среднего значения ( $M \pm m$ ), в зависимости от типа распределения данных. Уровень значимости различий между выборками оценивался с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни и параметрического t-критерия Стьюдента, также вычисляли медиану, 25-й и 75-й квартили. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимым считали различие между группами при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Концентрация Nt-proBNP в группе больных ЦП составила 51,2 [14,5; 123] фмоль/мл, что с высокой степенью достоверности превышало его значения в КГ 11,3 [7,5; 16,2] фмоль/мл ( $N=21,0$ ,  $p=0,0002$ ).

Вариабельность значений Nt-proBNP в группе больных ЦП составляла от 6,8 до 213 фмоль/мл. При этом лишь у 17 больных ЦП (21,3%) уровень протеина наблюдался в пределах нормы, а у 63 пациентов (78,3%) он превышал нормальные значения, из них у 12 больных (19%) зафиксированы высокие показатели Nt-proBNP - выше 100 фмоль/мл.

Сравнение медиан показателей Nt-proBNP у больных ЦП класса «А», «В», «С» по Child-Pugh с КГ показало высокую достоверность различий вне зависимости от класса тяжести заболевания (рисунок).



*Уровень Nt-proBNP у больных циррозом печени в зависимости от класса тяжести по Child-Pugh*

Установлены достоверные ( $p < 0,01$ ) различия концентраций Nt-proBNP между подгруппами больных ЦП класса «А» и «В» по Child-Pugh (соответственно 28 [14,2; 45] фмоль/мл и 46 [18; 79] фмоль/мл), по сравнению с подгруппой больных ЦП класса «С» (89 [65; 126] фмоль/мл).

Полученные данные о значительном росте концентраций Nt-proBNP при субкомпенсированном ЦП класса «В» и, особенно, декомпенсированном - класса «С» послужили основанием для установления наличия его связи с выраженностью ряда проявлений синдрома ПГ.

В зависимости от степени выраженности ПГ было выделено 2 подгруппы больных: первую составляли пациенты с умеренной ПГ без асцита или с минимальным асцитом, варикозным расширением вен пищевода (ВРВП) I-II ст., а также диаметром воротной вены (Двв)  $< 13$  мм и диаметром селезеночной вены (Дсв)  $< 9$  мм по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Во вторую подгруппу были включены пациенты с высокой ПГ, с выраженным рецидивирующим асцитом, в том числе резистентным к диуретической терапии, ВРВП III-IV ст., Двв  $> 13$  мм, Дсв  $> 9$  мм.

Проведенный анализ позволил обнаружить достоверно ( $p < 0,01$ ) более значительное повышение концентрации Nt-proBNP в подгруппе больных ЦП с высокой ПГ - 85 [68; 161] фмоль/мл, по сравнению с умеренной - 43 [16; 82] фмоль/мл.

Кроме того, была установлена прямая корреляционная связь между значениями Nt-proBNP и вышеперечисленными маркерами ПГ. Было показано, что имеется положительная корреляция значений протеина с выраженностью асцита ( $r = 0,51$ ), степенью ВРВП ( $r = 0,47$ ), Двв ( $r = 0,39$ ), Дсв ( $r = 0,43$ ), все корреляции имели статистическую достоверность ( $p < 0,05$ ).

Известно, что у больных ЦП с выраженным синдромом ПГ из-за увеличения кишечной проницаемости, в связи с изменениями кишечного микробиоценоза и бактериальной транслокации, развивается синдром эндотоксемии, сопровождающийся повышенной продукцией цитокинов, в первую очередь ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 [14; 15].

В связи с этим у обследованных нами пациентов с ЦП определяли концентрацию ведущих провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1.

Согласно полученным данным, концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у обследованных больных ЦП в среднем по группе была многократно выше нормы (соответственно,  $138,14 \pm 19,98$  пкг/мл против  $23,54 \pm 6,02$  пкг/мл в контрольной группе;  $p < 0,01$ ). Уровень ИЛ-1 у больных ЦП в среднем по группе составил  $47,04 \pm 6,42$  пкг/мл, что достоверно не отличалось от КГ -  $36,4 \pm 10,7$  пкг/мл ( $p > 0,05$ ).

Далее было проанализировано содержание обсуждаемых цитокинов в зависимости от класса тяжести ЦП по Child-Pugh.

Результаты исследования концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 у больных циррозом печени в зависимости от класса тяжести по Child-Pugh представлены в таблице.

Концентрация ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 у больных циррозом печени в зависимости от класса тяжести по Child-Pugh

Группа больных	Концентрация ФНО- $\alpha$ (пкг/мл)	Концентрация ИЛ-1 (пкг/мл)
ЦП класс «А» (n=18)	101,14 $\pm$ 12,49 <sup>1,4</sup>	39,16 $\pm$ 11,18 <sup>4</sup>
ЦП класс «В» (n=41)	129,63 $\pm$ 20,85 <sup>1,4</sup>	43,21 $\pm$ 8,52 <sup>4</sup>
ЦП класс «С» (n=21)	200,21 $\pm$ 38,76 <sup>1,2,3</sup>	77,5 $\pm$ 12,11 <sup>1,2,3</sup>
КГ (n=30)	23,54 $\pm$ 6,02	36,4 $\pm$ 10,7
<sup>1</sup> - p <0,05 с КГ; <sup>2</sup> - p <0,05 с ЦП «А»; <sup>3</sup> - p <0,05 с ЦП «В»; <sup>4</sup> - p <0,05 с ЦП «С»		

Как следует из таблицы, содержание ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови увеличивалось вместе с классом тяжести ЦП по Child-Pugh (соответственно, 101,14 $\pm$ 12,49 пкг/мл у больных ЦП класса «А», 129,63 $\pm$ 20,85 пкг/мл у больных ЦП класса «В» и 200,21 $\pm$ 38,76 у больных ЦП класса «С»). Следовательно, наиболее значимое повышение концентрации ФНО- $\alpha$  наблюдалось у больных декомпенсированным ЦП класса «С», у которых его уровень многократно превышал норму, тогда как при ЦП класса «В» – лишь в несколько раз. При этом средний уровень ИЛ-1 был достоверно (p<0,05) повышен только у больных декомпенсированным ЦП класса «С» (соответственно, 39,16 $\pm$ 11,1849 пкг/мл у больных ЦП класса «А», 43,21 $\pm$ 8,52 пкг/мл у больных ЦП класса «В» и 77,5 $\pm$ 12,11 у больных ЦП класса «С»).

Учитывая, что значительный рост концентрации ведущих провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 свидетельствует о наличии у больного синдрома эндотоксемии и системного воспаления, обнаруженный значительный подъем уровня исследованных цитокинов и концентрации Nt-proBNP у больных декомпенсированным ЦП класса «С», по-видимому, связаны между собой и отражают мультиорганность патологических изменений при развитии декомпенсированного ЦП.

### **Заключение**

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что концентрация Nt-proBNP в плазме крови у больных ЦП была значительно повышена по сравнению с КГ.

Уровень протеина связан с классами тяжести ЦП в соответствии с классификацией Child-Pugh и был наиболее высоким при декомпенсированном ЦП класса «С». Установлена корреляционная связь концентрации протеина со степенью ПГ и связанными с ней проявлениями, в первую очередь асцитом, развитием коллатерального кровообращения, отражением которого является варикозное расширение вен пищевода. У больных ЦП класса «С» наблюдается также значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, высокий уровень которых характеризует наличие у больных декомпенсированным ЦП активации иммунного ответа на воздействие эндотоксинов микробиоты кишечника.

Следовательно, выявление в крови больных ЦП повышения концентрации Nt-proBNP, с одной стороны, можно рассматривать как важный диагностический показатель развития у пациента мультиорганного синдрома, включающего глубокие гемодинамические нарушения, дисфункцию миокарда, развития сердечной недостаточности, а с другой – в качестве одного из предикторов декомпенсированного ЦП, что имеет жизненно важное значение для оценки прогноза заболевания. Причем определение концентрации в крови Nt-proBNP является перспективным для медицинской практики как для углубленной клинической оценки состояния больного и прогнозирования дальнейшего течения заболевания, так и для назначения соответствующей патогенетической терапии.

### Список литературы

1. Garbuzenko D.V., Arefyev N.O., Belov D.V. Restructuring of the vascular bed in response to hemodynamic disturbances in portal hypertension. *World J. Hepatol.* 2016. vol. 36. no. 8. P. 1602-1609. DOI: 10.4254/wjh.v8.i36.1602.
2. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC Medicine.* 2017. vol. 15. P. 200. DOI 10.1186/s12916-017-0966-6.
3. Iwakiri Y., Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Rep.* 2021. vol. 4. no. 3. P. 100316. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100316.
4. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology.* 2006. vol. 43. P. 121-31. DOI: 10.1002/hep.20993.
5. Shweta P., Bajrang L., Pandey M., Haldia S.S., Rishi J.P. A clinical study of cardiovascular dysfunction in patients of cirrhosis of liver. *Ann Int Med Dent Res.* 2016. no. 2. P. 212-215.
6. Lee S.K., Song M.J., Kim S.H., Ahn H.J. Cardiac diastolic dysfunction predicts poor prognosis in patients with decompensated liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2018. vol. 24. no. 4. P.409-416. DOI: 10.3350/cmh.2018.0034.

7. Izzy M.J., Vanwagner L.B. Current concepts of Cirrhotic Cardiomyopathy. Clin Liver Dis. 2021. vol. 25. no. 2. P.471–481. DOI: 10.1016/j.cld.2021.01.012.
8. Михеева О.О., Домогатский С.П., Ефремов Е.Е., Есипов Р.С. Молекулярные маркеры диагностики сердечной недостаточности // Кардиологический вестник. 2018. № 4. С. 62-67. DOI: 10.17116/cardiobulletin20181304162.
9. Maslennikov R., Driga A., Ivashkin K., Ivashkin V. NT-proBNP as a biomarker for hyperdynamic circulation in decompensated cirrhosis. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2018. vol. 11. no. 4. P. 325-332.
10. Mihailovici A.R., Donoiu I., Gheonea D.I., Mirea O., Târtea G.C., Buşe M., Calborean V., Obleagă C., Pădureanu V., Istrătoaie O. NT-proBNP and Echocardiographic Parameters in Liver Cirrhosis: Correlations with Disease Severity. Med Princ Pract. 2019. vol. 28. P. 432–441. DOI: 10.1159/000499930.
11. Singh A.J., Wyawahare M., Sarin K., Rajendiran S., Soundravally R., Subrahmanyam D., Satheesh S. Association of N-terminal pro Brain natriuretic peptide with echocardiographic measures of diastolic dysfunction in cirrhosis. Adv Biomed Res. 2020. no. 9. P. 55. 10.4103/abr.abr\_250\_19.
12. York M.K., Gupta D.K., Reynolds C.F., Farber-Eger E, Wells Q.S., Bachmann K.N., Xu M., Harrell F.E., Wang T. B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with and without heart failure. J. Am Coll Cardiol. 2018. vol. 71. no. 19. P. 2079–2088. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.071.
13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии // 2021. Т. 31. № 6. С. 56-102. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.
14. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J. Hepatol. 2014. vol. 60. no. 1. P. 197-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044.
15. Trebicka J., Macnaughtan J., Schnabl B., Shawcross D.L. Bajaj J.S. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. J. Hepatol. 2021. vol. 75. no. 1. P. 67–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.013.