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

На правах рукописи

Находнова Елена Сергеевна

АНЕМИЯ И ГЕПСИДИН У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

14.01.05 — кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Н.И. Соломахина

Москва — 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАШЕНИЙ……...4

ВВЕДЕНИЕ…….....6

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……..13

I.1. Анемия у больных ХСН: современные представления…….....13

I.2. Механизмы развития АХЗ и ЖДА у больных ХСН ……...…….....17

I.3. Гепсидин - главный регулятор обмена железа …….. 20

I.4. Роль гепсидина и воспаления в развитии анемии у больных ХСН…….25

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИИСЛЕДОВАНИЯ……....32

II.1.Дизайн исследования…….....32

II.2.Критерии включения больных в исследование и критерии исключения.35

II.3.Клиническая характеристика обследованных больных ХСН и пациентов контрольной группы ……..…...36

II.4. Методы исследования …….....38

II.5. Методы статистической обработки ……....40

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ …....41

III.1. Частота встречаемости анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста и причины их развития ……41

Ш.2. Различия в выраженности анемического синдрома и дефицита железа у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА……..…...42

III.3. Различия в выраженности воспалительного синдрома у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии……..…45

III.4. Различия по уровню ЭПО у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и связи между ЭПО и цитокином - ИЛ-6……....48

III.5. Различия по тяжести ХСН и коморбидности у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии……49

III.5.1. *Различия по тяжести ХСН, сердечной и внесердечной коморбидности у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА*……...49

III.5.2. *Различия по тяжести ХСН, сердечной и*

внесердечной коморбидности у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии……...51
III.5.3. *Различия по длительности ХСН, частоте госпитализаций, приверженности к лечению у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии*……...55
III.6. Роль гепсидина в развитии АХЗ и ЖДА и связи гепсидина с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления……..57
III.6.1.*Уровень гепсидина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии* ……..…57
III.6.2. *Корреляции между уровнями гепсидина и гемоглобина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии* …….58
III.6.3.*Корреляции между уровнем гепсидина и показателями феррокинетики у больных ХСН с АХЗ,ХСН с ЖДА и ХСН без анемии* ……..…58
III.6.4. *Корреляции между уровнем гепсидина и показателями воспаления у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии* …….60
III.6.5. *Графы корреляций у больных ХСН с АХЗ, ХСН без анемии и пациентов контрольной группы* ……..62
Ш.7. Клинические примеры……...70
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……..84
IV.1.Частота АХЗ и ЖДА у больных ХСН пожилого и старческого возраста ……84
IV.2. Выраженность анемического и воспалительного синдромов у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА ……..85
IV.3. Тяжесть ХСН у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии……87
IV.4.Уровень ЭПО у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии…….……89
IV 5. Роль гепсидина в развитии АХЗ и ЖДА ……...91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……96
ВЫВОДЫ.ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..……100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……102

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АХЗ - анемия хронических заболеваний

ЖДА - железодефицитная анемия

ИЛ-1 - интерлейкин-1

ИЛ-6 - интерлейкин-6

КГ - контрольная группа

КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка

КСР ЛЖ - конечный систолический размер левого желудочка

% НТЖ - % насыщения трансферрина железом

СД - сахарный диабет

СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СРБ - С-реактивный белок

СССУ - синдром слабости синусового узла

Тзс - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу

Тмжп -толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ФНО-α - фактор некроза опухоли-α

ФП - фибрилляция предсердий

ФВ - фракция выброса левого желудочка

ФК (NYHA) - функциональный класс (классификация ХСН Нью-Йоркской Ассоциация Кардиологов)

ХБП - хроническая болезнь почек

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЦП - цветовой показатель

ЦВБ - цереброваскулярная болезнь

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ -электрокардиография

ЭХОКГ - эхокардиография

ЭКС - электрокардиостимулятор

ЭПО - эритропоэтин

Hb - гемоглобин

NT-proBNP - N-концевой пропептид Натриуретического гормона (B-типа)

NYHA - Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов

MCH - среднее содержание гемоглобина в одном эритроците

MCV - средний объем эритроцитов

MCHC - средняя концентрация гемоглобина в эритроците

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы [69,178, 193,246], особенно это касается экономически развитых стран. Частота ХСН согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016) составляет 1-2% [194].

По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространённость ХСН в российской популяции составляет 7% [4], а распространенность ХСН в различных регионах Российской Федерации варьирует в пределах 7–10% [2,34,35,46, 47]. Частота ХСН неуклонно возрастает: численность пациентов с любым функциональным классом (ФК) ХСН (NYHA) за последние 2 десятилетия увеличилась в 2 раза, а доля пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК – в 3,4 раза [46]. Это объясняется постарением населения [3] и увеличением продолжительности жизни из-за несомненного прогресса в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), и артериальной гипертонии, а также - ростом сахарного диабета (СД) 2 типа –основных причин развития ХСН [3,45], которые, часто сочетаясь в пожилом и старческом возрасте, усугубляют течение каждого заболевания в отдельности и приводят к развитию ХСН, являющейся основной причиной смертности у больных пожилого и старческого возраста [69,140].

Тяжесть клинической картины ХСН у больных пожилого и старческого возраста усугубляют возрастные изменения в сердечно-сосудистой системе и дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [46], а также коморбидность, характерная для больных пожилого и старческого возраста [37,114,240], при этом внесердечная коморбидность может превалировать над сердечной [239]. Одним из факторов, значительно утяжеляющих течение ХСН и ухудшающих прогноз, является анемия [57,58,82,217,223].

Анемия у больных ХСН встречается от 9 до 61% случаев [18,139,182,245], что зависит от тяжести основного заболевания и применяемых критериев анемии [216], особенно часто (до 80%) она развивается у больных с IV функциональным классом (ФК) ХСН [226].

Наличие анемии у больных ХСН ассоциируется с более тяжелым ФК ХСН и высоким уровнем главного маркера тяжести ХСН - N -концевого пропептида натрийуретического пептида (В типа) (NT-proBNP) [85,141,246], увеличением частоты госпитализаций [70,168,201,208], дисфункцией почек [187], снижением массы тела [185], когнитивными нарушениями [250] и низким качеством жизни [111], а также снижением выживаемости и увеличением смертности [82,86,168,215].

Особенно неблагоприятное влияние анемии на течение ХСН и увеличение рисков сердечно-сосудистых событий было показано в исследовании TIME [164] у пациентов старше 75 лет. В этой возрастной категории больных снижение гемоглобина на 1 г/дл приводило к увеличению риска смерти от кардиальных причин на 28%, от всех причин - на 34%, а также - к увеличению риска развития острого инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и необходимости чрезкожных коронарных вмешательств на 23%.

Известно, что при ХСН чаще всего развиваются две самые распространенные в популяции формы анемии: железодефицитная (ЖДА), встречающаяся с частотой от 19% до 21% случаев [57, 101, 234] и анемия хронических заболеваний (АХЗ), встречающаяся от 18% до 58% случаев [101, 169, 183]. АХЗ в литературе также называют «анемией воспаления» или «цитокин-индуцированной анемией», так как считается, что в основе ее развития лежит иммуноопосредованный механизм [236], а описана АХЗ у больных с воспалительными заболеваниями, инфекциями, опухолями, хронической почечной недостаточностью и ХСН, то есть – с различными хроническими процессами в организме.

С момента открытия в 2001 году Park C. H. с соавт. [189] гепсидина – белка, синтезирующегося в печени, понимание регуляции обмена железа стало более глубоким, а гепсидин был признан универсальным регулятором метаболизма железа [74]. Однако роль гепсидина в развитии АХЗ и ЖДА у больных ХСН, остается недостаточно изученной. Было показано, что увеличение в печени синтеза гепсидина под влиянием провоспалительных цитокинов при хронических заболеваниях приводит к снижению абсорбции железа в кишечнике и блокированию высвобождения железа из макрофагов [62,63,103,166] вследствие блокады гепсидином функции ферропортина. При этом развивается не истинный или абсолютный дефицит железа как при ЖДА [40], а функциональный или перераспределительный дефицит железа [15,236], характерной особенностью которого является сочетание пониженного содержания железа в сыворотке крови и повышенного его уровня в ретикулоэндотелиальной системе.

Как показано в некоторых исследованиях, у больных ЖДА с доказанным дефицитом железа уровень гепсидина значительно снижен [20,147]. В то же время данные литературы по уровню гепсидина у больных АХЗ на фоне ХСН противоречивы: одними исследователями выявлен повышенный уровень гепсидина [155, 197, 229], а другими – пониженный [95,107,156].

Рядом авторов в экспериментальных работах на мышах показана связь гепсидина с воспалением [124,137], характерным для АХЗ, однако аналогичные связи на пациентах показаны в немногочисленных исследованиях [76,173,232], а у больных пожилого и старческого возраста практически не исследованы.

Между тем, по современным представлениям системное воспаление играет существенную роль как в развитии ХСН [93,119], так и в развитии АХЗ [1,145]. Одним из важнейших факторов, вызывающих многочисленные негативные эффекты у больных ХСН, является цитокин интерлейкин-6 (ИЛ-6) [72,138], который оказывает также негативное влияние на процессы

депонирования и транспорта железа, что опосредуется повышением синтеза гепсидина в печени. Однако связи ИЛ-6 с гепсидином, а также - другими маркерами воспаления, в частности С-реактивным белком (СРБ) у больных анемией исследованы недостаточно. Не исследованными остаются также вопросы взаимодействия гепсидина с показателями феррокинетики, в частности с ферритином, являющегося также и маркером воспаления, и эритропоэтином (ЭПО). Есть данные, что ЭПО не играет никакой роли в увеличении уровня гепсидина [23], но поскольку данные единичны, это требует уточнения.

В связи с выше сказанным, актуален вопрос изучения роли гепсидина в развитии анемии и его связей с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления у больных ХСН пожилого и старческого возраста, для которых характерна высокая коморбидность, в том числе наличие различных воспалительных заболеваний, что позволит оптимизировать как диагностику, так и лечение анемии у больных ХСН.

Цель исследования: изучить роль гепсидина в развитии анемии у больных ХСН пожилого и старческого возраста.

Задачи исследования

1.Проанализировать частоту анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста в зависимости от причины ее развития, сравнить выраженность анемического синдрома по показателям гемограммы и выраженность дефицита железа по показателям феррокинетики (ферритина, сывороточного железа, трансферрина, процента насыщения трансферрина железом (% НТЖ)) у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА.

2. Сравнить выраженность воспалительного синдрома у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА по уровням острофазовых белков - ферритина, СРБ, а также - цитокина - ИЛ -6 и исследовать связи между ними.

3. Сравнить уровни ЭПО у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и исследовать связи между ЭПО и цитокином - ИЛ-6.

4. Сравнить тяжесть ХСН, уровни NT-proBNP и фракцию выброса (ФВ) на момент госпитализации и длительность ХСН, частоту госпитализаций по поводу декомпенсаций ХСН и приверженность к лечению у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии на догоспитальном этапе.

5.Изучить роль гепсидина в развитии АХЗ и ЖДА, проанализировав уровень гепсидина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и связи гепсидина с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления.

Научная новизна исследования

В настоящей работе впервые у больных ХСН пожилого и старческого возраста с АХЗ и ЖДА показаны разная выраженность дефицита железа и разная выраженность воспалительного синдрома у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА и наличие связи между анемией и воспалительным синдромом у больных ХСН с АХЗ и отсутствие этой связи у больных ХСН с ЖДА.

Впервые выявлено, что как для больных ХСН с АХЗ, так и для больных ХСН с ЖДА пожилого и старческого возраста характерны высокие уровни ЭПО. Высказано предположение о снижении активности ЭПО у больных ХСН с АХЗ под влиянием ИЛ-6. Впервые показано, что определяющим для развития АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста является не тяжесть ХСН на момент госпитализации, а длительность ХСН, частота госпитализаций по поводу декомпенсаций и низкая приверженность к лечению на догоспитальном этапе.

Впервые показана главенствующая роль гепсидина в развитии АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста, реализуемая через связи с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления, и отсутствие роли гепсидина в развитии ЖДА.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования показано, что функциональный дефицит железа, при котором необходима коррекция анемии препаратами железа, развивается у половины больных с АХЗ пожилого и старческого возраста, и для его выявления необходимо

определение уровня ферритина, а у половины больных с АХЗ дефицит железа отсутствует.

Результаты исследования продемонстрировали высокий уровень ЭПО как у больных ХСН с ЖДА, так и у больных ХСН с АХЗ что свидетельствует о нецелесообразности назначения больным ХСН с АХЗ препаратов ЭПО.

Результаты исследования показали высокую информативность определения гепсидина, СРБ и ферритина для диагностики АХЗ у больных ХСН, что диктует необходимость оценки их уровней у пациентов ХСН при развитии анемического синдрома и продемонстрировали главенствующую роль гепсидина в развитии АХЗ и отсутствие роли гепсидина в развитии ЖДА у больных ХСН пожилого и старческого возраста.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 в изданиях, рекомендованных ВАК и представленные в зарубежных индексирующих базах данных (Web of Science, SCOPUS) и 1 в зарубежной печати.

Результаты исследования доложены на Российском национальном кардиологическом Конгрессе, 2015, Москва; Конгрессах ОССН «Сердечная недостаточность 2016» и «Сердечная недостаточность 2017», Москва; Образовательном форуме «Российские дни сердца 2017», Москва; Четвертом Международном Конгрессе «Heart Failure 2017», Париж, Франция.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, результатов собственного исследования, их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 17 рисунками. Список литературы состоит из 250 источника (52 отечественных и 198 иностранных).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У больных ХСН пожилого и старческого возраста чаще встречается АХЗ, для которой характерна анемия легкой и средней степени тяжести, при этом у половины больных выявляется функциональный дефицит железа, а у половины- его отсутствие; реже встречается ЖДА, для которой характерна анемия средней и тяжелой степени с абсолютным дефицитом железа.

2. Как для больных ХСН с АХЗ, так и для больных ХСН с ЖДА пожилого и старческого возраста характерны высокие уровни ЭПО. Наличие положительной связи между цитокином ИЛ-6 и ЭПО у больных ХСН с АХЗ может указывать на снижение активности ЭПО под влиянием ИЛ-6.

3. Определяющим для развития АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста является не тяжесть ХСН на момент госпитализации, а длительность ХСН, частота госпитализаций по поводу декомпенсаций и низкая приверженность к лечению на догоспитальном этапе.

4.Для больных ХСН с АХЗ характерны высоко значимые уровни как гепсидина, так и показателей воспаления (ферритина, СРБ, ИЛ-6), связанных значимыми положительными корреляциями, что указывает на воспаление как причину повышения уровня гепсидина, а значимая отрицательная корреляция между гепсидином и гемоглобином указывает на роль гепсидина в развитии АХЗ. Для больных ХСН с ЖДА характерны низкие уровни как гепсидина, так и показателей воспаления (ферритина, СРБ, ИЛ-6) и отсутствие значимых корреляций между ними, а также- между гепсидином и гемоглобином, что указывает на отсутствие роли гепсидина в развитии ЖДА.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

I.1. Анемия у больных ХСН: современные представления

Согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 года частота ХСН составляет 1-2% [194].

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране в рамках исследований ЭПОХА–ХСН и ЭПОХА–О–ХСН распространенность ХСН I–IV ФК составляет 7-10 %. Согласно отечественным Клиническим рекомендациям по ХСН 2016 года в последнее десятилетие значительно возросла доля пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК с 1,2% до 4,1%, при этом число пациентов с ХСН III–IV ФК увеличилась в 3,4 раза [46]. С возрастом частота ХСН значительно увеличивается [46, 194], более 65% больных ХСН находятся в возрастных группах старше 60 лет [46], а декомпенсированная ХСН является основной причиной госпитализации среди пожилых людей [3,161].

Анемия является частым осложнением ХСН [133, 202], которая выявляется от 9 до 61% случаев [139,182,245], что зависит от тяжести ХСН и применяемых критериев анемии [216]. Особенно часто (до 80%) она развивается у больных с IV ФК ХСН [226]. По данным многих авторов анемия усугубляет течение ХСН и ухудшает прогноз [1,60,98,162,188,245], так как снижение уровня гемоглобина усугубляет системную гипоксию и провоцирует стойкую ишемию миокарда [42]. Так в исследовании Maggioni с соавт. [153] показано, что смертность у больных ХСН с анемией была на 26% выше в течение двух лет, чем у больных ХСН без анемии. В крупном обзоре, включавшем 34 исследования [115] общая смертность больных ХСН с анемией составила 46,8% против 29,5% пациентов ХСН без анемии. В исследовании OPTIME [102] показано увеличение риска смерти или повторной госпитализации на 12% при уровне гемоглобина менее 12 г/дл.

На рисунке 1 представлена взаимосвязь ХСН и анемии. Увеличение потребления миокардом кислорода происходит путем нарастания

внутримиокардиального напряжения вследствии дилатации полостей сердца. В условиях анемии снижение коронарного резерва и повышенное потребление миокардом кислорода вызывают апоптоз, то есть гибель кардиомиоцитов и усугубляют ХСН [67,83,99]. После чего снижение почечного кровотока и уменьшение синтеза эритропоэтина приводят к снижению эритропоэза [56].

Снижение содержания гемоглобина способствует развитию гипоксемии и тканевой гипоксии, которые компенсируются периферической вазодилатацией, а в ответ на вазодилатацию и снижение артериального давления происходит компенсаторное повышение симпатического тонуса, что конечном итоге ухудшает почечный кровоток [207]. Снижение почечного кровотока ведет к активации ренин – ангиотензин – альдостероновой системы. Повышение выброса альдостерона приводит к увеличению синтеза альдактона и задержке натрия и воды в организме, что с свою очередь ведет к увеличению объема циркулирующей крови и возврата крови к сердцу [67,207].

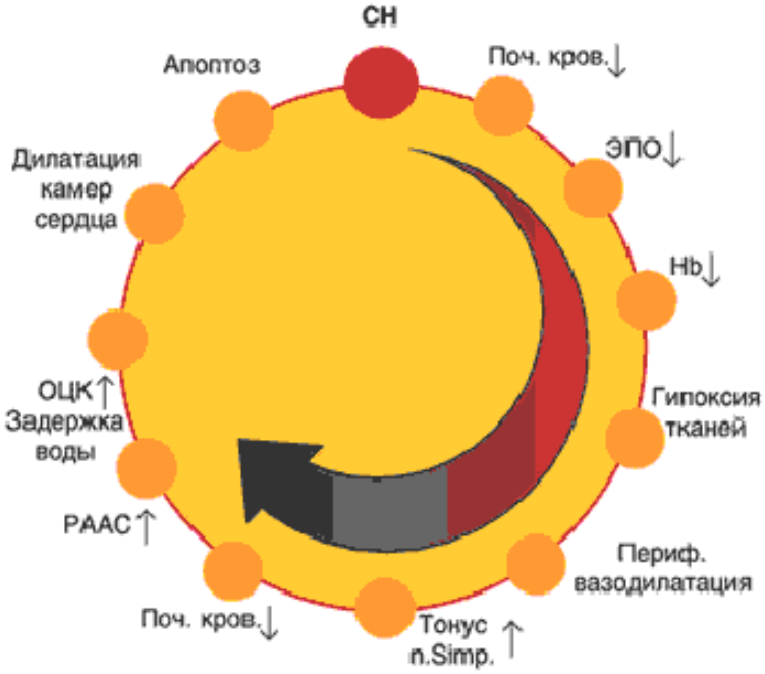

Рисунок 1 - Схема взаимосвязи ХСН и анемии (Besarab A., Hörl W. H., Silverberg D.,2009) [67].

Причины развития анемии при ХСН разнообразны. Так, в крупном канадском исследовании, включавшем 12 065 пациентов с ХСН у 27% пациентов была выявлена ЖДА, у 8% - В12 –дефицитная, у 7% - фолиеводефицитная анемия, а у большинства (58%) пациентов выявлена АХЗ [101].

В исследовании Opasich C [183], включавшем пациентов с ХСН, также выявлена большая частота АХЗ (57%). Другие авторы (J.N. Nanas с соавт. 2006), напротив, у 73% больных ХСН выявили ЖДА, АХЗ – у 18,9 %, у 5,7 % пациентов причиной анемии была гемодилюция, а у 2,4 % больных– анемия трактовалась как следствие приема лекарств [169]. Аналогичные данные приводят H. Tanner и соавт. (2002): ЖДА была выявлена у 70% пациентов с ХСН, а АХЗ - у 15,8 % [218], но в приведенных двух последних исследованиях пациенты были среднего возраста, критерии для выделения АХЗ были еще нечетко сформулированы, а гепсидин не исследовался.

Таким образом, у больных ХСН чаще всего развиваются две самые распространенные в популяции формы анемии: АХЗ и ЖДА, при этом данных о частоте встречаемости анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста недостаточно ввиду частого исключения этой категории больных из исследований, что требует уточнения.

ЖДА впервые была описана Johannes Lange еще в 1554 г., который дал ей название "morbus virgineus", связывая ее развитие с регулярной ежемесячной потерей крови у молодых девушек.

Об АХЗ впервые упоминается относительно недавно, в 1930 году, а в 1950 году ее полное описание представил Cartwright GE [79]. В литературе АХЗ также называется «анемия воспаления» или цитокин-индуцированная анемия, или «цитокин-опосредованная анемия, так как считается, что в основе развития АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм [236], а встречается она при самых разных состояниях: у больных с инфекциями,

воспалительными заболеваниями, опухолями, хронической почечной и хронической сердечной недостаточностью, то есть с самыми различными хроническими процессами в организме.

Согласно проведенным в последние два десятилетия крупным эпидемиологическим исследованиям-в частности RENAISSANCE [59] (2003,912 чел.) при ХСН выявлено значительное количество больных с АХЗ - до 24%, при этом ее частота при III ФК ХСН достигает 58% [101] и даже - 79% при IV ФК [205], опережая самую распространенную в популяции ЖДА, тогда как при I и II ФК ХСН частота АХЗ может не достигать и 10% [205].

В отличие от ЖДА, АХЗ часто не диагностируется [32], в первую очередь, в связи с тем, что на ранних стадиях протекает как нормоцитарная и нормохромная [15, 94, 170], а умеренное снижение цифр гемоглобина объясняется алиментарным фактором [39], при этом такие ее проявления, как одышка, слабость и тахикардия укладываются врачами целиком в рамки ХСН [38], что приводит к постановке неправильного диагноза и, следовательно, неправильной тактике лечения [179].

Лабораторными особенностями АХЗ являются, кроме самой анемии (то есть снижения уровня гемоглобина), нормохромия или в ряде случаев гипохромия (когда уровень цветового показателя несколько ниже нормы), низкий уровень сывороточного железа при сниженной общей железосвязывающей способности сыворотки и, соответственно, не очень низким % НТЖ [9]. Характерным лабораторным признаком является также нормальный или чаще повышенный уровень сывороточного ферритина из-за влияния на него воспалительного процесса, лежащего в основе самого заболевания [98, 236]. Кроме того, при АХЗ выраженных признаков гемолиза не бывает, а существенные изменения гемопоэза по данным стернальной пункции и трепанобиопсии отсутствуют [9].

В отличие от АХЗ, диагноз ЖДА нетруден и устанавливается при наличии сочетания следующих характеристик: анемия с гипохромией и микроцитозом эритроцитов, абсолютный дефицит железа, доказанный не

только низким уровнем сывороточного железа <12 мкмоль/л, но и ферритином сыворотки <30 мкг/л, а также - низким % НТЖ <20% и обязательным наличием доказанной хронической кровопотери в качестве причины развития ЖДА [39,75,129,163].

Изменение метаболизма железа при АХЗ характеризуется перераспределительным дефицитом железа, снижением сывороточного железа, трансферрина и повышением уровня ферритина [195]. Ферритин относится к белкам острой фазы воспаления, поэтому повышенный уровень ферритина в сыворотке крови при АХЗ может отражать не только запасы железа в организме, но и явиться проявлением воспаления [172], что служит препятствием для однозначной трактовки при его повышенном уровне [169 193,194,222]. По мнению J. Nanas и соавт. [169] ферритин сыворотки не является надежным маркером дефицита железа у пациентов с ХСН.

При АХЗ ключевым вопросом является определение наличия или отсутствия дефицита железа [15,39], что имеет важное практическое значение, так как выявление и коррекция дефицита железа при анемиях крайне важны, поскольку больные ХСН с АХЗ и дефицитом железа имеют худший прогноз и выживаемость [247]. В то же время имеются сообщения, что у пациентов с функциональным дефицитом железа назначение препаратов железа может быть неэффективным, несмотря на то, что имеются признаки дефицита железа [134,181]. Этот вопрос остается не до конца изученным, что требует дальнейший исследований.

При ЖДА, как известно развивается истинный или абсолютный дефицит железа [15,39], при котором назначение препаратов железа приводит к быстрому потреблению его эритроидными клетками-предшественницами и активации эритропоэза, компенсируя тем самым анемию [129].

I.2. Механизмы развития АХЗ и ЖДА у больных ХСН

До настоящего времени, все механизмы анемии у пациентов с ХСН до конца не известны. Потенциальными причинами развития анемий при ХСН

являются: ишемическое повреждение костного мозга, снижение синтеза ЭПО в почках, нарушение захвата ЭПО костным мозгом, снижение высвобождения железа из ретикуло-эндотелиальной системы, токсическое действие цитокинов, микрокровотечения вследствие длительного приема препаратов аспирина, подавление синтеза ЭПО длительным приемом ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [73, 81, 126].

Причиной развития ЖДА является нарушение баланса в сторону преобладания расходования данного микроэлемента над поступлением, которое наблюдается при различных физиологических и патологических состояниях [22], а наиболее частой причиной у больных ХСН пожилого и старческого возраста является хроническая кровопотеря вследствие эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта [7, 50].

Кроме того, частой причиной развития ЖДА у больных ХСН пожилого и старческого возраста является и алиментарный фактор (несбалансированное питание, недоедание) и нарушения всасывания (мальабсорбция, воспалительные заболевания кишечника) [1, 8, 211]. Само по себе нарушение всасывания железа и других микроэлементов, незаменимых для кроветворения, считается одним из ведущих механизмов снижения продукции гемоглобина, а нарушение кровоснабжения стенок кишечника приводит к сдвигам секреторноабсорбционных свойств и снижению биодоступности всех продуктов, поступающих из желудочно-кишечного тракта в кровь [1, 211].

Происхождение АХЗ имеет сложный мультифакторный генез [167]. Формально одним из важнейших его компонентов по-прежнему считается функциональный (перераспределительный) дефицит железа, но имеется еще группа факторов, которая и определяет своеобразие таких анемий [167]. К ним относят блок утилизации железа для синтеза гемоглобина, прямое угнетение эритропоэза, относительный дефицит эритропоэтина и укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Возникновение данных патогенетических механизмов определяется сложными биохимическими, в

первую очередь цитокиновыми, токсическими и иммунными изменениями, сопровождающими заболевание, приведшее к анемии [9].

Механизмов развития АХЗ при ХСН несколько, но в настоящее время выделяют три основных, связанных с нарушением синтеза ЭПО, активностью провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли - α (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ-1), ИЛ-6), угнетающих эритропоэз и действием гепсидина [26, 33, 188].

Механизм развития АХЗ, обусловленный снижением уровня ЭПО, часто возникает при воспалении. Уровень ЭПО у больных АХЗ обычно понижен [6, 11,13,57,125,188], что объясняется действием цитокинов на образование ЭПО и его активность, поскольку цитокины индуцируют образование токсичных радикалов, которые повреждают клетки, продуцирующие ЭПО, тем самым ингибируя его продукцию [125, 188]. Ответ эритроидных предшественников на ЭПО коррелирует с количеством циркулирующих цитокинов. Так, в присутствии высоких концентраций цинокинов требуется повышенное количество ЭПО для образования эритроидных колоний [52].

Второй механизм, обусловленный наличием провоспалительных цитокинов [88], а также свободных радикалов, приводит к угнетению пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток - предшественников [91, 159, 237]. Доказано прямое супрессирующее воздействие ИЛ-6 на пролиферацию эритроидных клеток костного мозга [21, 236].

И третий патофизиологический механизм развития АХЗ опосредуется гепсидином- белком острой фазы воспаления [136], синтезирующемуся в печени [192], открытие которого Park C. H. с соавторами [189] в 2001 году позволило во многом прояснить связь между иммунным механизмом нарушения гомеостаза железа и развитием АХЗ, так как было показано, что увеличение в печени синтеза гепсидина под влиянием провоспалительных цитокинов при хронических заболеваниях приводит к снижению абсорбции железа в кишечнике и блокированию высвобождения железа из макрофагов

[62, 103, 150, 166] вследствие блокады гепсидином функции ферропортина, при этом развивается функциональный или перераспределительный дефицит железа [15, 236], характерной особенностью которого является сочетание пониженного содержания железа в сыворотке крови и повышенного его уровня в ретикулоэндотелиальной системе.

Таким образом, патогенез анемий при ХСН сложный, особенно - при АХЗ, в котором участвуют различные механизмы, ведущими из которых являются воздействие гепсидина и провоспалительных цитокинов [21, 150]. Однако, не все звенья патогенеза АХЗ ясны и однозначны, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых АХЗ по-прежнему представляет собой сложную клиническую проблему, требующую дальнейшего изучения.

I.3. Гепсидин - главный регулятор обмена железа

Гепсидин является 25- аминокислотным пептидом, богатым цистеином [189]. В молекуле гепсидина присутствуют дисульфидные связи между двумя соседними цистеинами, что объясняет его высокую химическую активность [171] (Рис.2).

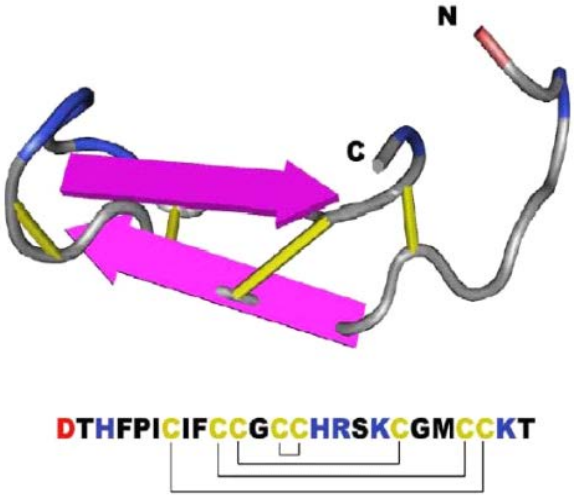

Рисунок 2 - Структура гепсидина

Примечание. Последовательность аминокислот человеческого гепсидина: амино - и карбокси - концы помечены как N и C соответственно с дисульфидными связями (Ganz,T. 2003) [107].

Гепсидин синтезируется в печени [189, 200, 249]. Помимо печени, гепсидин также обнаруживается в тканях, не имеющих признанной роли в гомеостазе железа, включая сердце [160], мозг [157], почки [142] и плаценту [100], однако функция внепеченочного гепсидина остается пока неизвестной [143].

В гепатоцитах гепсидин путем посттрансляционного расщепления преобразуется в биологически активную форму в виде предшественника - препропептида, состоящего из 84 аминокислот [189]. Именно в таком виде гепсидин циркулирует в крови и экскретируется с мочой – основным путем его выведения [214].

Авторы первых публикаций описывали лишь антибактериальные свойства гепсидина, однако, как было выяснено в последние годы, роль гепсидина в организме значительно многограннее, чем только антибактериальная защита [20].

В экспериментах in vitro выявлено фунгицидное и бактерицидное действие гепсидина, но неясно, антибактериальные свойства гепсидина имеют ли функциональное значение in vivo или это рудимент его эволюционного происхождения [189].

В экспериментальных исследованиях показано, что при использовании одного из методов нокаутирования гена (gene knockout) гепсидина у мышей развивается тяжёлая перегрузка железом [175]. Также было установлено, что экспрессия гепсидина зависит от объёма запасов железа [192]. У мышей с избыточной экспрессией гена гепсидина развивается дефицит железа, а мыши с низким уровнем гепсидина оказались защищены от развития анемии [175], в связи с чем было высказано предположение об участии гепсидина в регуляции обмена железа.

Далее внимание исследователей сконцентрировалось именно в этом направлении. Вскоре экспериментальные данные нашли подтверждение у пациентов с наследственным ювенильным гемохроматозом, у которых обнаружили мутации в гене гепсидина, что окончательно подтвердило

предположение о фундаментальном значении гепсидина для обмена железа [248]. Связь между гепсидином и метаболизмом железа также была показана Pigeon и соавт. [192], которые доказали, что избыток железа индуцирует синтез гепсидина гепатоцитами, причем было показано, что мРНК экспрессируется не только под воздействием богатой железом диеты, но также и под влиянием липополисахаридов [189, 192].

Известно, что в транспорте и хранении железа участвуют три вида клеток: дуоденальные энтероциты, через которые железо всасывается из пищи, гепатоциты, в которых находятся запасы железа (депо) и макрофаги (клетки ретикулоэндотелиальной системы), утилизирующие железо из отживших эритроцитов [171].

Гепсидин является негативным регулятором всасывания железа в кишечнике (то есть препятствующим всасыванию) и мобилизации железа из депо, способствуя его накоплению в макрофагах, вследствие чего суммарно биологические эффекты гепсидина направлены на уменьшение количества железа [136].

Гепсидин играет важную роль в метаболизме железа [74, 152], который вызывает деградацию ферропортина, главного экспортера железа из макрофагов, препятствует повторному использованию железа из фагоцитированных эритроцитов и уменьшает абсорбцию железа [36, 136].

В настоящее время выделяют три фактора, влияющих на синтез гепсидина печенью: связанный с накоплением железа, связанный с воспалением и управляемый активностью эритропоэза [189, 238, 245].

1. Запасы железа. Установлено, что синтез гепсидина зависит от объёма запасов железа, что подтверждается данными с участием пациентов с наследственным ювенильным гемохроматозом [192]. При увеличении % НТЖ выработка гепсидина усиливается и железо депонируется в клетках, а при снижении % НТЖ продукция гепсидина уменьшается, что приводит к экспорту железа из депо в кровь через ферропортин [248].

2. Воспаление. Связь гепсидина с воспалительными реакциями была исследована некоторыми авторами в лабораторных экспериментах на животных, в которых показано, что абсцессы вызывают экспрессию гепсидина и приводят к снижению содержания железа в сыворотке крови [117, 243], в других исследованиях на моделях воспаления, в ответ на введение липополисахаридов клеточной стенки бактерий мышам [189], а также – человеку [124] продукция гепсидина усиливалась [135].

Большое значение в регуляции продукции гепсидина при воспалении имеют цитокины, которые секретируются в ответ на провоспалительные стимулы, главным образом ИЛ- 6, который усиливает продукцию гепсидина [171,173,243]. Связь между гепсидином, ИЛ-6 и метаболизмом железа впервые показана C. Pigeon и соавт. [192], которые доказали, что в результате действия ИЛ- 6 повышается продукция в печени гепсидина, который ингибирует абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке [171,173], в связи с чем именно ИЛ-6 отводится особая роль «гепатоцитактивирующего фактора», регулирующего гемопоэз [90]. Кроме того, показано, что цитокины снижают уровень ЭПО и повышают порог чувствительности к нему клеток - предшественников эритропоэза, что формирует состояние относительной резистентности к ЭПО [130,176]. Таким образом, постоянно повышенные уровни цитокинов, в том числе ИЛ-6, приводят к постоянно повышенному уровню гепсидина, что препятствует адекватной мобилизации железа из депо и угнетает его всасывание в кишечнике [177], что приводит к функциональному дефициту железа, а нарушение пополнения запасов железа в этих условиях может привести к истощению депо и развитию уже анемии с абсолютным дефицитом железа [130,176].

3. Активность эритропоэза. Раннее в экспериментах на мышах было продемонстрировано угнетение синтеза гепсидина под влиянием ЭПО, и напротив повышение синтеза гепсидина под влиянием антител,

блокирующих активность ЭПО, однако, по-видимому, сам ЭПО, не является прямым регулятором синтеза гепсидина [167, 186].

Механизм эритропоэтической регуляции продукции гепсидина можно представить следующим образом: активация эритропоэза при анемии сопровождается выделением факторов (в том числе ЭПО), которые подавляют синтез гепсидина, что способствует увеличению экспорта железа в плазму, что обеспечивает быструю мобилизацию железа из депо, повышение всасывания железа в кишечнике и насыщение эритрона (эритрон - совокупность всех зрелых и незрелых клеток эритроидного ряда, как циркулирующих, так и находящихся в костном мозге) необходимым количеством железа, то есть активация эритропоэза, подавляя продукцию гепсидина, повышает доступность железа вследствие усиления абсорбции и освобождения его из печени и клеток ретикулоэндотелиальной системы - макрофагов [248]. Таким образом, гепсидин стимулирует захват железа ретикулоэндотелиальной системой и блокирует выход железа из макрофагов, захвативших стареющие эритроциты, в результате этого не происходит включение железа в эритропоэз [120]. Кроме того, гепсидин оказывает влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта: блокирует абсорбцию железа в кишечнике и таким образом регулирует захват железа, которое с пищей поступает в кровь [89, 170, 199].

Таким образом, гепсидин блокирует как процессы абсорбции, так и реутилизации железа, что приводит к уменьшению количества железа в сыворотке крови [89] (Рис.3).

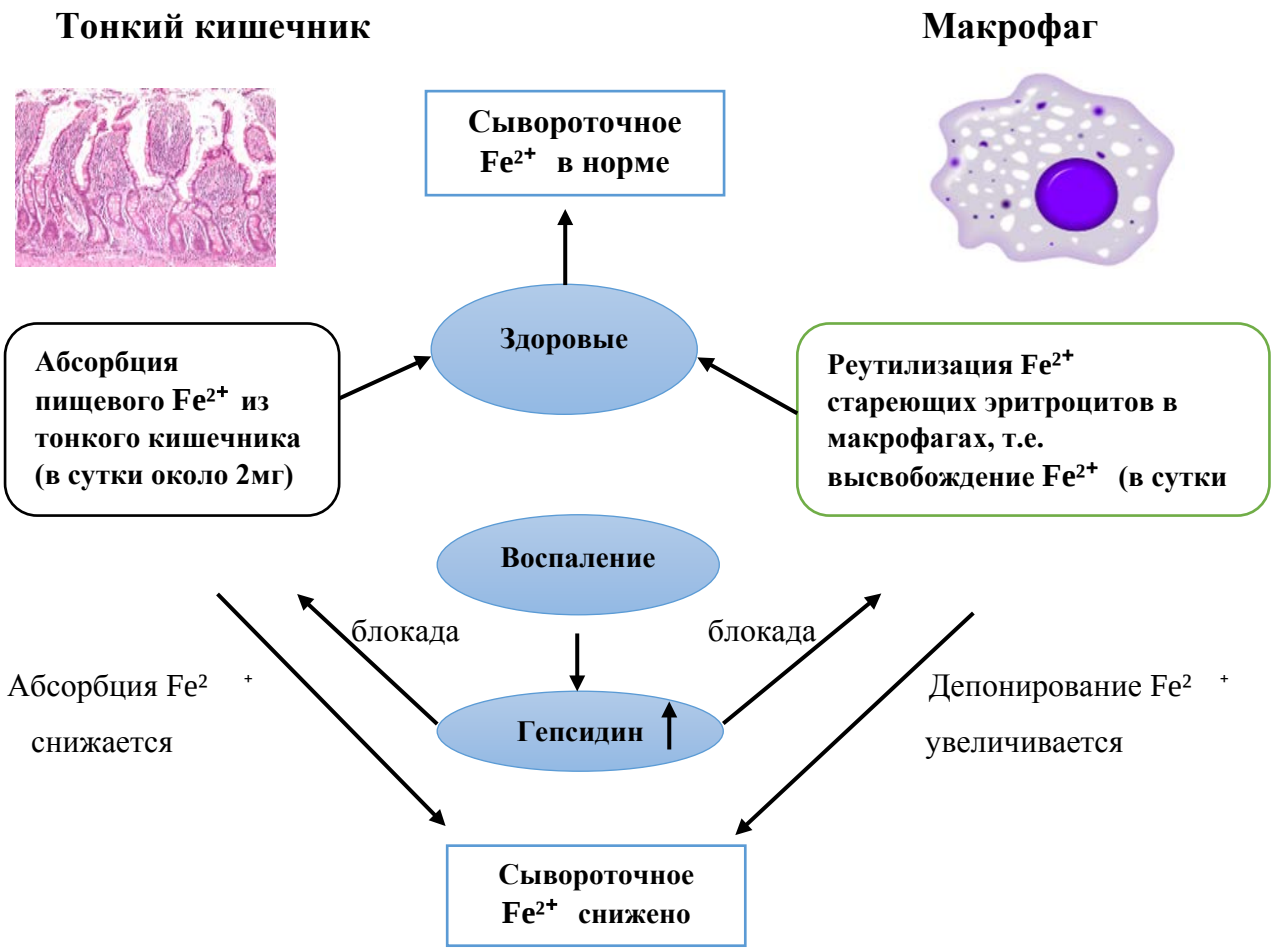

Рисунок 3 - Процессы абсорбции и реутилизации железа в норме и при воспалении (Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Гитель Е. П., Беленков Ю. Н. 2018) [38].

То есть основные биологические эффекты гепсидина: угнетение всасывание железа в кишечнике, замедление мобилизации железа из депо и увеличение депонирования железа в макрофагах заключаются в перераспределении железа в пользу депо и вывод его из крови, то есть эти эффекты суммарно направлены на уменьшение количества «активного» железа в организме [27].

I.4. Роль гепсидина и воспаления в развитии анемии у больных ХСН

Ниже, в таблице 1, приведены наиболее частые состояния, сопровождающиеся изменением уровня гепсидина [23].

Таблица 1

Состояния, сопровождающиеся изменением уровня гепсидина

Недостаток гепсидина	**Избыток гепсидина**
Дефицит железа; ЖДА	Увеличение запасов железа; перегрузка железом
Усиленный и (или) неэффективный эритропоэз	АХЗ; ЖДА, рефрактерная к препаратам железа
Гемохроматоз 1-3-го типа	Воспаление (инфекция)
Перегрузка железом при В-талассемии	Хронические заболевания почек

Одно из ведущих мест по своей распространенности среди состояний, сопровождающихся увеличением уровня гепсидина, занимает АХЗ, при этом избыток гепсидина играет главную роль в их патогенезе [225].

В своей работе W. Sly и R. Fleming [104] показали связь между гепсидином и АХЗ. Авторы предположили, что на гомеостаз железа при воспалении опосредованно влияет гепсидин. E. Nemeth и соавт. [171] в 2003 г. определили гепсидин как острофазовый белок, подобный ферритину.

В настоящее время гепсидин рассматривается не только как ключевой регулятор метаболизма железа, но и как медиатор АХЗ [108].

В экспериментах доказано, что при воспалении из всех цитокинов - ИЛ-6 может быстро стимулировать синтез гепсидина, что приводит к гипоферремии и снижению сатурации ферритина [173].

Наличие современных методов детекции позволяет определить уровень гепсидина в моче и сыворотке крови [80, 109], однако дороговизна, необходимость специального оборудования и сложности определения уровня

гепсидина не позволяют в клинической практике сделать определение гепсидина рутинным методом.

В настоящее время данные по уровню гепсидина у больных АХЗ на фоне ХСН противоречивы: одни исследователи указывают на повышенный [155, 197, 229], а другие – на пониженный уровень гепсидина [95,107,156].

В исследовании Van der Putten с соавт. [229], включавшем 33 пациента в возрасте от 70 до 81 года с ХСН II-IV ФК (NYHA) со сниженной ФВ (43±14%) и анемией (уровень гемоглобина 10,3-12,5 г/дл у мужчин и 10,3-11,9 г/дл у женщин) исследовались уровни гепсидина, ферритина, СРБ и ИЛ-6. Результаты исследования выявили, что уровень гепсидина был значимо выше у пациентов с ХСН и анемией и коррелировал обратно пропорционально с уровнем гемоглобина, однако связей между гепсидином, ИЛ-6 и СРБ выявлено не было.

В исследовании Martínez-Ruiz A.с соавт. [155], включавшем 59 пациентов более молодого возраста (ср.возраст 54 ± 14 лет) с ХСН II-IV ФК (NYHA) со сниженной ФВ (28±10%), но без анемии (уровень гемоглобина >13 г/дл) было выявлено, что при развитии у пациентов анемии, уровень гепсидина увеличивался.

Однако, в исследованиях Divakaran с соавт. [95], включавшем 97 пациентов (ср.возраст 48 ± 14 лет) с ХСН II-III ФК (NYHA) со сниженной ФВ (28±1,5%) и Matsumoto с соавт. [156], включавшем 78 пациентов (ср.возраст 72±14лет) с ХСН I-II ФК (NYHA), ФВ (42±16%) и анемией (уровень гемоглобина <11 г/дл) выявили, что больные ХСН с анемией имели более низкий уровень гепсидина, чем больные ХСН без анемии, также авторы не нашли корреляции между уровнями гепсидина и гемоглобина. Следует отметить, что в два последних исследования включались больные с более легкими ФК ХСН.

В исследовании Напалкова с соавт. [25], включавшем 68 пациентов с ХСН было выявлено, что по мере прогрессирования ХСН уровень гепсидина

увеличивался. Кроме того, в нескольких исследованиях показана связь гепсидина с тяжестью ХСН [17, 25, 155, 229].

По современным представлениям системное воспаление играет существенную роль в патогенезе ХСН [43, 93, 119, 204], а также в развитии анемии [29, 145].

Связь гепсидина с маркерами воспаления, повышенный уровень которых характерен для ХСН, показана в многочисленных исследованиях [17, 76, 173, 232], однако исследования по этой проблеме у больных ХСН пожилого и старческого возраста, для которых характерна высокая коморбидность, в том числе развитие различных воспалительных заболеваний единичны.

Обсуждение роли цитокинов в патогенезе ХСН началось в 1990 году, когда B.Levine et. обнаружили, что уровень ФНО-α в сыворотке крови у больных с тяжелой ХСН статистически значимо выше, чем у здоровых лиц, а лечение, приводящее к компенсации ХСН, сопровождается снижение его уровня [149]. Позже было показано, что у больных ХСН отмечается активация не только цитокинового, но и других звеньев иммунной системы – моноцитарно-макрофагального, белков острой фазы и молекул межклеточной адгезии [61, 180].

Известно, что **с**тепень повышения уровня цитокинов коррелирует с выраженностью ХСН [72, 105, 224] и уровнем главного маркера тяжести ХСН - NT-proBNP [72, 224].

Одним из важнейших цитокинов и медиаторов острой фазы воспаления является ИЛ-6, который синтезируется многими клетками (макрофагами, фибробластами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами и др.), что стимулируется другими цитокинами (ИЛ-1 и ФНО-α) [121,138].

ИЛ-6 является мощнейшим агрессивным фактором, вызывающим дисфункцию эндотелия у больных ХСН [5,72], активацию симпатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, про- и антиоксидантный дисбаланс, прогрессирующее ремоделирования миокарда

[68]. ИЛ-6 оказывает также отрицательное инотропное действие на миокард, изменение архитектоники сердца с необратимой дилатацией камер и гипертрофией кардиомиоцитов, нарушает зависимую от эндотелия дилатацию артериол и индуцирует процессы катаболизма в скелетных мышцах и прогрессирование мышечной дистрофии [5].

Увеличение уровня ИЛ-6 служит маркером неблагоприятного прогноза при ХСН [93, 154, 191, 196] и является независимым предиктором смерти у пациентов с тяжелой ХСН [93, 105, 224]. ИЛ-6 также является показателем остроты патологического процесса при ХСН, уровень которого увеличивается при острой декомпенсации и быстро снижается при ее купировании. Вследствие этого уровень ИЛ-6 достигает диагностической значимости в основном у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями ХСН [105].

Кроме того, известно, что провоспалительные цитокины оказывают негативное влияние на процессы депонирования и транспорта железа и ответственны за развитие АХЗ. Многими авторами описаны отрицательные корреляции между уровнем ИЛ-6 и уровнем гемоглобина [29,145]. Установлено, что ИЛ-6 угнетает экспрессию белка ферропортина на мембране клеток-депо железа (энтероцитов, гепатоцитов, макрофагов). Этот белок отвечает за транспорт железа из клетки, таким образом, при его уменьшении нарушается высвобождение железа из депо [84].

Ранее было показано, что при воспалении, среди всех цитокинов именно ИЛ-6 может быстро стимулировать синтез гепсидина [132, 171, 173, 243], более того, ИЛ-6 является ведущим триггером этого патогенетического каскада, так как именно ИЛ-6 индуцирует синтез мРНК гепсидина в гепатоцитах [171], при этом продукция гепсидина значительно повышается [63], вследствие чего развивается дефицит железа [6], характерный для АХЗ. Так, в одном из немногочисленных исследований, посвященных взаимосвязей гепсидина с ИЛ-6 [17], включавшем 127 пациентов с II-IV ФК ХСН (средний возраст 71,42 ± 8,66 лет) было выявлено значимое увеличение

как уровня гепсидина, так и уровня ИЛ-6 обратно пропорционально тяжести анемии, а также найдены положительные связи между уровнями гепсидина и ИЛ-6 и отрицательные - между уровнями гепсидина и гемоглобина.

К важным маркерам системного воспаления при ХСН относится и СРБ [235], который также является белком острой фазы воспаления [235], синтез которого также происходит в печени и регулируется цитокинами, прежде всего ИЛ-6 [122, 146]. В ходе исследований определено прогрессирующее повышение уровня СРБ по мере утяжеления ХСН [31,66, 198, 212], установлена положительная корреляция между уровнем СРБ и ФК ХСН [184]. СРБ является не только маркером воспаления, но и оказывает прямое воздействие на эндотелий сосудов миокарда, снижая эффекты оксида азота и повышая продукцию сосудосуживающего полипептида - эндотелина-1 [112]. Кроме того, под действием СРБ происходит активация системы комплемента, конечный продукт которого — комплекс, атакующий мембрану кардиомиоцитов и обладающий прокоагулянтной активностью. При этом повышается концентрация внутриклеточного кальция с нарушением функции и/или гибелью кардиомиоцитов [105]. Также Многие авторы показали присутствие высокого уровня СРБ у больных ХСН с АХЗ.

Однако, роль как маркеров воспаления, так и гепсидина в патогенезе анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста, для которых характерна высокая коморбидность, в том числе развитие многочисленных воспалительных заболеваний, недостаточны изучены, также недостаточно изученными остаются вопросы коррекции анемий у больных ХСН, особенно АХЗ. В связи с этим в последнее время проводятся исследования в которых изучаются вещества, непосредственно влияющие на гепсидин. К ним относятся прямые антагонисты гепсидина, антигепсидиновые антитела [203, 244], короткие интерферирующие РНК, анти-сенс-олигонуклеотидные последовательности против гепсидина [53], ингибиторы синтеза гепсидина [65, 221]. Также изучаются ингибиторы ИЛ-6 [209,230], а для коррекции функционального дефицита железа при АХЗ — агонисты и стабилизаторы

ферропортина [148]. Кроме того, исследуются новые подходы к лечению, которые напрямую направлены на патофизиологические звенья АХЗ, в частности на комплекс гепсидин—ферропортин [213]. Такой подход направлен на уменьшение синтеза гепсидина и повышение активности ферропортина, в результате чего увеличиваются абсорбция железа в кишечнике и выход железа из депо, что позволяет сделать доступным включение достаточного количества железа в эритропоэз. Следовательно, при этом исчезает необходимость введения препаратов железа и препаратов, стимулирующих эритропоэз [203].

Таким образом, представленные данные литературы привлекают внимание к проблеме анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста с позиций механизмов их формирования и роли гепсидина в их развитии.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось в «Университетской Клинике госпитальной терапии» на базе Госпиталя для Ветеранов Войн № 1 ДЗ Москвы и Межклинической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России.

II.1. Дизайн исследования

Для анализа встречаемости причин анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста проанализированы данные обследования **150** пациентов (76 жен., 74 муж.) в возрасте от 75 до 90 лет, госпитализированных в отделения кардиологии и терапии Госпиталя для Ветеранов Войн № 1 ДЗ Москвы в период с 2014 по 2016гг. по поводу ХСН на фоне ИБС (Рис.4).

Далее отбирались все пациенты с анемией, чтобы рассчитать частоту встречаемости анемий в зависимости от причины ее развития. **35** пациентов с АХЗ составили группу «ХСН с АХЗ», **10** пациентов с ЖДА составили группу «ХСН с ЖДА». **35** пациентов с ХСН без анемии составили группу «ХСН без анемии». 20 пациентов с ИБС, но без ХСН и анемии в возрасте от 75 до 90 лет составили контрольную группу «КГ».

Для выявления анемии и оценки ее выраженности у всех больных ХСН и пациентов КГ в сыворотке крови исследовались показатели гемограммы (гемоглобин, содержание эритроцитов, MCV, MCH, MCHC и ЦП) и показатели феррокинетики (ферритин, сывороточное железо, трансферрин, ЭПО). % НТЖ рассчитывался по формуле: сывороточное железо (мкмоль/л) х 3,98/трансферрин (г/л).

Для выявления воспаления и оценки его выраженности у всех больных ХСН и пациентов КГ в сыворотке крови исследовались уровни СРБ и ИЛ-6.

Для оценки тяжести ХСН у всех больных ХСН и пациентов КГ в сыворотке крови исследовался уровень NT-proBNP, а для оценки нарушений кардиогемодинамики всем пациентам выполнялось эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ).

Рисунок 4 - ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ
«АНЕМИЯ И ГЕПСИДИН У БОЛЬНЫХ ХСН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА»

Для анализа частоты встречаемости анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста проанализированы данные обследования 150 пациентов (76 жен., 74 муж.) от 75 до 90 лет, госпитализированных по поводу ХСН на фоне ИБС

Далее отбирались все пациенты с анемией и рассчитывалась частота встречаемости анемий в зависимости от причины ее развития. Из них: 35 пациентов с АХЗ, 10 пациентов с ЖДА, 4 пациента с В12-дефицитной анемией. Итого 49 пациентов из 150.

Для выявления анемии и оценки ее выраженности у 35 пациентов с ХСН и АХЗ, 10 пациентов с ХСН и ЖДА, 35 пациентов с ХСН без анемии и пациентов КГ в сыворотке крови исследовались показатели гемограммы (Hb, эритроциты, MCV, MCH, MCHC и ЦП) и показатели феррокинетики (ферритин, сывороточное железо, трансферрин, ЭПО).

Для выявления воспаления и оценки его выраженности у 35 пациентов с ХСН и АХЗ, 10 пациентов с ХСН и ЖДА, 35 пациентов с ХСН без анемии и пациентов КГ в сыворотке крови исследовались уровни СРБ и ИЛ-6.

Для оценки тяжести ХСН у 35 пациентов с ХСН и АХЗ, 10 пациентов с ХСН и ЖДА, 35 пациентов с ХСН без анемии и пациентов КГ в сыворотке крови исследовался уровень NT-proBNP, а для оценки нарушений кардиогемодинамики выполнялось ЭХО-КГ исследование.

Для оценки длительности ХСН, частоты госпитализаций в год по поводу декомпенсации ХСН и приверженности к лечению у 35 пациентов с ХСН и АХЗ и 35 пациентов ХСН без анемии проанализирована медицинская документация (направления из поликлиник, амбулаторные карты, выписки от предыдущих госпитализаций).

Для выявления роли гепсидина в развитии АХЗ и ЖДА у больных ХСН пожилого и старческого возраста в сыворотке крови исследовался уровень гепсидина и анализировались корреляции между гепсидином и показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления.

Для оценки длительности ХСН, частоты госпитализаций в год по поводу декомпенсации ХСН и приверженности к лечению у 35 больных ХСН с АХЗ и 35 больных ХСН без анемии была проанализирована медицинская документация (направления из поликлиник, амбулаторные карты, выписки от предыдущих госпитализаций).

Для выявления роли гепсидина в развитии АХЗ и ЖДА у больных ХСН пожилого и старческого возраста в сыворотке крови исследовался уровень гепсидина и анализировались корреляции между гепсидином и показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления.

Для выявления нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения анализировались: данные объективного осмотра (одышка, ортопноэ, влажные хрипы) и данные рентгенографии органов грудной клетки (застойные явления в легких). Для выявления нарушений гемодинамики в большом круге кровообращения анализировались: данные объективного осмотра (набухшие яремные вены, увеличение печени, пастозность и отеки нижних конечностей), а также данные ультразвукового исследования (увеличение печени, размер нижней полой вены, наличие жидкости в плевральной, брюшной полостях и полости перикарда).

Диагноз ХСН устанавливался при наличии любых двух больших, либо одного большого и двух малых Фремингемских критериев ХСН (1993) [123]. Большие критерии: пароксизмальная ночная одышка, набухание шейных вен, влажные хрипы в легких, увеличение размеров сердца при рентгенографии грудной клетки, отек легких, центральное венозное давление >16 см водного столба, время кровообращения ≥ 25 с, гепатоюгулярный рефлюкс, признаки застоя во внутренних органах (печень, почки, селезенка, кишечник), уменьшение массы тела более чем на 4,5 кг в течение 5 дней при проведении лечения ХСН [194].Малые критерии: отеки нижних конечностей, ночной кашель, одышка при обычной физической нагрузке, гепатомегалия, плевральный выпот, тахикардия > 120 ударов в минуту, снижение жизненной емкости легких на 1/3 от нормы [194].

Все больные ХСН соответствовали Рекомендациям Рабочей группы Европейской Ассоциации кардиологов по диагностике и лечению ХСН (2016) [194].

Тяжесть ХСН оценивалась по классификации ХСН ОССН (2002).

Тяжесть анемии оценивалась по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 2008). Легкая степень анемии (гемоглобин от 11 до 12 г/дл), средняя степень анемии (гемоглобин от 9 до 11 г/дл), тяжелая степень анемии (гемоглобин < 9 г/дл).

Тяжесть хронической болезни почек (ХБП) оценивалась по классификации Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI, 2009).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Chronic Kidney Desease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI, 2009).

Коморбидность рассчитывалась по индексу Charlson (Charlson ME et al, 1987).

II.2. Критерии включения больных в исследование и критерии исключения

Критерии включения. Подписанная форма информированного согласия, одобренная межвузовским комитетом по этике при ассоциации медицинских и фармацевтических вузов.

В группы с ХСН включались больные с разной ФВ: низкой (менее 40%), промежуточной (от 40% до 49%) и сохраненной (50% и более), с разными ФК и стадиями ХСН согласно классификации ХСН ОССН (2002). При этом в группы ХСН с АХЗ и ХСН без анемии включались больные с застойной, декомпенсированной ХСН, а в группу ХСН с ЖДА - больные с компенсированной ХСН, без выраженных застойных явлений, чтобы исключить влияние какого-либо воспаления на формирование анемии. В КГ включались больные с ИБС, но без перенесенного инфаркта миокарда, постоянной формы фибрилляции предсердий, нарушений кардиогемодинамики и клинических проявлений ХСН.

Так как до настоящего времени отсутствуют официальные

рекомендации по целевому уровню гемоглобина у больных ХСН, а большинство исследователей [102, 206] сходятся на значении 12 г/дл, в группы с анемиями включались больные с уровнем гемоглобина 12 г/дл и мене, при этом в группу ХСН с АХЗ - с нормальным или повышенным уровнем ферритина (> 30 мкг/л) и при отсутствии хронической кровопотери, а в группу ХСН с ЖДА - с уровнями сывороточного железа менее 9 мкмоль/л и ферритина менее 30 мкг/л [75, 163] и доказанной хронической кровопотерей (эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и фиброколоноскопии, хронический геморрой). В группу ХСН с ЖДА больные подбирались целенаправленно: без воспалительных заболеваний, без застойной ХСН, с минимальной коморбидностью, чтобы исключить влияние какого – либо воспаления на развитие анемии, в противном случае анемия была бы смешанной, а не чисто железодефицитной. В группу ХСН без анемии и КГ включались больные с уровнем гемоглобина более 12 г/дл, нормальным уровнем ферритина (30-100 мкг/л) и без признаков хронической кровопотери.

Критерии исключения. Мегалобластные, гемолитические, апластические анемии, аутоиммунные и онкологические заболевания, а также первичные заболевания почек.

II.3. Клиническая характеристика обследованных больных ХСН и пациентов КГ

Клиническая характеристика обследованных больных ХСН и пациентов КГ представлена в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ по полу, возрасту, тяжести ХСН (n=100)

Показатели	**1.ХСН с АХЗ (n =35)**	**2.ХСН с ЖДА (n=10)**	**3.ХСН без анемии (n=35)**	**4.КГ (n=20)**	**p(t), p(U) p(ТКФ),p (χ^2)**			
					1-2	**1-3**	**1-4**	**2-4**
Пол и возраст больных								
Средний возраст, лет	84,5 ± 0,57	85,1 ± 1,47	84,2 ± 0,52	86,3 ± 0,64	p^1	p^1	p^1	p^1
Медианы возраста, лет	84 (76-90)	83 (75-89)	85 (79-89)	86 (75-90)	p^1	p^1	p^1	p^1
Пол, муж.	16 (46%)	4 (40%)	16 (46%)	9 (45%)	p^1	p^1	p^1	p^1
Пол, жен.	19 (54%)	6 (60%)	19 (54%)	11 (55%)	p^1	p^1	p^1	p^1
Тяжесть ХСН (по стадиям и ФК), уровню NT-proBNP, ФВ, диастолической дисфункции								
2Аст. - II ФК	0% (n=0)	60% (n=6)	0% (n=0)	0% (n=0)	p^2	-	-	p^2
2А ст. - III ФК	11% (n=4)	20% (n=2)	20% (n=7)	0% (n=0)	p^1	p^1	p^1	p^2
2Б ст. - III ФК	17% (n=6)	20% (n=2)	26% (n=9)	0% (n=0)	p^1	p^1	p^1	p^2
2Б ст. - IV ФК	26% (n=9)	0% (n=0)	23% (n=8)	0% (n=0)	p^1	p^1	p^2	-
3ст- IV ФК	46% (n=16)	0% (n=0)	31% (n=11)	0% (n=0)	p^2	p^1	p^2	-
NT-proBNP, fmol/ml	1228±258	268±53	1028±136	63±20	p^2	p^1	p^2	p^2
ФВ, %	45±1,7	52±2,1	42±1,5	62±1,3	p^1	p^1	p^1	p^1
ФВ (< 40%)	29% (n=10)	20% (n=2)	23% (n=8)	0% (n=0)	p^1	p^1	p^2	p^1
ФВ (40 – 49%)	54% (n=19)	20% (n=2)	66% (n=23)	0% (n=0)	p^1	p^1	p^2	p^1
ФВ (50 и > %)	17% (n=6)	60% (n=6)	11% (n=4)	100%(n=20	p^2	p^1	p^2	p^2
Диастолическая дисфункция I типа	20% (n=7)	90% (n=9)	20% (n=7)	80% (n=16)	p^2	p^1	p^2	p^1
Диастолическая дисфункция II типа	31% (n=11)	0 % (n=0)	29% (n=10)	20% (n=4)	p^1	p^1	p^1	p^1
Диастолическая функция не исследовалась (ФП)	49% (n=17)	10% (n=1)	51% (n=18)	0% (n=0)	p^2	p^1	p^2	p^1

Примечания к табл.1 и 2: ***p^1***- *$p>0,05$;* ***p^2***- *$p<0,05$*

Таблица 3

Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ по сердечной и внесердечной коморбидности (n=100)

Нозологии	**1.ХСН с АХЗ (n =35)**	**2.ХСН с ЖДА (n=10)**	**3.ХСН без анемии (n=35)**	**4.КГ (n=20)**	**p(ТКФ), p (χ^2)**			
					1-2	**1-3**	**1-4**	**2-4**
Сердечная коморбидность								
Гипертоническая болезнь	100% (n=35)	100% (n=10)	100% (n=35)	90% (n=18)	p^1	p^1	p^1	p^1
ИБС: Стенокардия II-IV ФК	92% (n=32)	70% (n=7)	80% (n=28)	100%(n=20)	p^2	p^1	p^1	p^1
Инфаркт миокарда в анамнезе	80% (n=28)	30% (n=3)	77% (n=27)	0% (n=0)	p^2	p^1	p^2	p^1
Постоянная форма ФП	49% (n=17)	10% (n=1)	51% (n=18)	0% (n=0)	p^2	p^1	p^2	p^1
Пароксизмальная форма ФП	26% (n=9)	10% (n=1)	11% (n=4)	5% (n=1)	p^1	p^1	p^2	p^1
СССУ. ЭКС	14% (n=5)	0% (n=0)	11% (n=4)	0% (n=0)	p^1	p^1	p^2	p^1
ТЭЛА в анамнезе	9% (n=3)	0% (n=0)	6% (n=2)	0% (n=0)	p^1	p^1	p^2	p^1
Внесердечная коморбидность								
Пневмонии	87% (n=30)	0% (n=0)	67% (n=23)	0% (n=0)	p^2	p^2	p^2	-
Сахарный диабет 2 типа	46% (n=16)	0% (n=0)	17% (n=6)	20% (n=4)	p^2	p^2	p^1	p^1
Рецидив.инфекции мочевыводящих путей	74% (n=26)	0% (n=0)	69% (n=24)	0% (n=0)	p^2	p^1	p^2	p^1
Трофические язвы на коже нижних конечностей	20% (n=7)	0% (n=0)	23% (n=8)	0% (n=0)	p^1	p^1	p^2	-
Хр. атрофический гастрит	29% (n=10)	100% (n=10)	26% (n=9)	20% (n=4)	p^1	p^1	p^1	p^2
Язвенная болезнь 12п.кишки в анамнезе	6% (n=2)	70% (n=7)	3% (n=1)	0% (n=0)	p^2	p^1	p^1	p^2
Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, геморрой	0% (n=0)	100% (n=10)	0% (n=0)	0% (n=0)	p^2	-	-	p^2
ХБП 2 ст.	3% (n=1)	40 % (n=4)	9% (n=3)	25% (n=5)	p^2	p^2	p^2	p^1
ХБП 3А ст.	20% (n=7)	20% (n=2)	29% (n=10)	50% (n=10)	p^1	p^1	p^2	p^1
ХБП 3Б ст.	43 % (n=15)	40% (n=4)	53% (n=19)	25% (n=5)	p^1	p^1	p^1	p^1
ХБП 4ст.	34% (n=12)	0 % (n=0)	9% (n=3)	0% (n=0)	p^2	p^2	p^2	-
ЦВБ с когнитивными нарушениями	71% (n=25)	20% (n=2)	57% (n=20)	80% (n=16)	p^2	p^1	p^1	p^1

II.4. Методы исследования

Всем больным ХСН и пациентам КГ проводилось лабораторно-инструментальное обследование, включавшее клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, общий анализ мочи, электрокардиограмму (ЭКГ), ЭХОКГ, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. У

больных с анемией исследовался анализ кала на скрытую кровь и проводились ЭГДС и фиброколоноскопия.

Нарушения кардиогемодинамики оценивались по данным эхокардиографии, проводимой по стандартному протоколу [44] с использованием рекомендаций Американского Эхокардиографического общества [144].

Систолическая функции левого желудочка оценивалась по ФВ и рассчитывалась по методу Simpson. Диастолическая функция левого желудочка оценивалась в импульсно-волновом допплеровском режиме по типу трансмитрального диастолического кровотока. Систолическое давление в легочной артерии определялось расчетным методом как сумма градиента давления между правым желудочком и правым предсердием в систолу, измеряемого в постоянно-волновом допплеровском режиме по скорости струи регургитации на трикуспидальном клапане, и давления в правом предсердии.

У всех обследуемых при стандартных условиях при поступлении брались пробы крови. Образцы центрифугировались (+6 ºС, 1500g, 15 мин.) и замораживались при – 80 ºС до выполнения анализа.

В сыворотке крови исследовались: NT-proBNP, ЭПО, ИЛ – 6, гепсидин, СРБ, ферритин. Референсные значения исследуемых показателей определяли в КГ (Табл.4).

Таблица 4

Референсные значения исследуемых показателей и методы их определения

Показатели	**Метод определения**	**Референсные значения**
NT-proBNP	иммуноферментный анализ	24-88 fmol/ml
ЭПО	иммуноферментный анализ	12-20 мМЕ/мл
ИЛ-6	иммуноферментный анализ	0-1,8 пг/мл
Гепсидин	иммуноферментный анализ	3-16 нг/мл
СРБ	иммунотурбидиметрический анализ	<5 мг/л
Ферритин	иммунотурбидиметрический анализ	44-100 мкг/л

II.5. Методы статистической обработки

При статистической обработке данных использовался пакет статистических программ «STATISTICA-8». Вероятность случайного различия средних (p) для двух групп определялась по тесту Стьюдента (t), для большего числа групп при помощи однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением post-hoc тестов Ньюмена-Келлса (NK) и Данкана (D). В таблицах приводились средние значения показателей и величины их ошибок (mean±SE). Вероятность случайного различия сумм рангов наблюдений определялась для двух групп по тесту Манна-Уитни (U), для трех и более - при помощи рангового дисперсионного анализа Краскалла-Уэллиса (H) с последующим использованием теста множественных сравнений. Значимость различия частот встречаемости признаков определялась по точному критерию Фишера (ТКФ) или критерию хи-квадрат (χ^2). Для оценки степени монотонной значимой связи использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена r (S). Для изучения взаимосвязей показателей были построены матрицы коэффициентов ранговых корреляций и построены графы корреляций. Различия считались значимыми при $p<0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

III.1. Частота встречаемости анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста и причины их развития

Среди 150 пациентов, госпитализированных с ХСН, лабораторные признаки анемии выявлены у 49 человек (27 жен. и 22 муж.), что составило 33%. Из 49 человек: большую часть – 72% (35 пациентов, 19 жен. и 16 муж.) составили больные с АХЗ, значительно меньшую часть - 20% (10 пациентов, 6 жен. и 4 муж.) - больные с ЖДА и только у 8% (4 пациента, 2 жен. и 2 муж.) выявлена В12-дефицитная анемия (Рис.5).

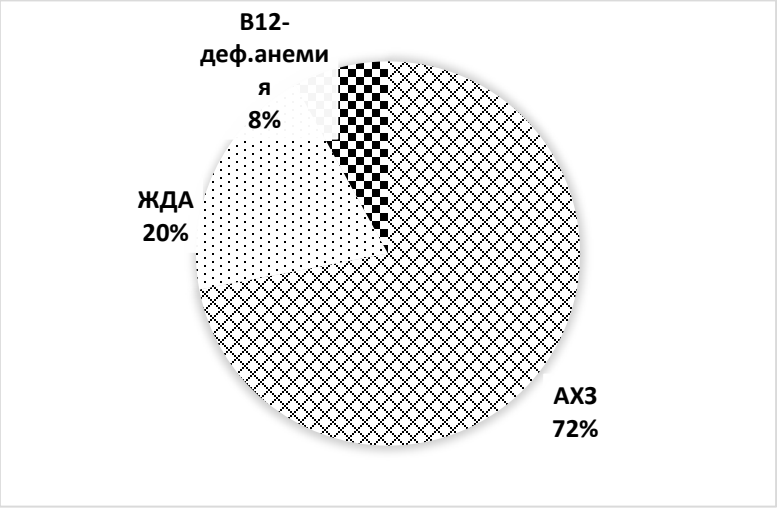

Рисунок 5 - Частота встречаемости анемий среди госпитализированных пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста.

Кроме того, выявлено увеличение частоты встречаемости анемий с увеличением ФК ХСН (при II ФК - 13%, III ФК - 44%, IV ФК – 43%).

При анализе медицинской документации (направления из поликлиник, амбулаторные карты, выписки от предыдущих госпитализаций) выяснилось, что у 37% больных с АХЗ (13 чел. из 35) диагноз анемии не был отражен в медицинской документации, а у 57% больных с АХЗ (20 чел. из 35) был поставлен диагноз ЖДА, при этом ферритин не исследовался, несмотря на повышенные уровни СРБ, и только у 6% больных (2 чел. из 35) был поставлен диагноз АХЗ.

Таким образом, во – первых, у больных ХСН пожилого и старческого возраста чаще всего развиваются две самые распространенные в популяции формы анемии: АХЗ и ЖДА, причем АХЗ значительно чаще. Во-вторых, частота встречаемости анемий увеличивается с ростом ФК ХСН. В-третьих, выявлено, что более, чем у трети больных с АХЗ анемия не диагностируется.

III.2. Различия в выраженности анемического синдрома и дефицита железа у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА

Выраженность анемического синдрома у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА была сопоставимой, так как пациенты сравниваемых групп значимо не различались по показателям гемограммы: уровню сниженного гемоглобина (p=0,582) и количеству эритроцитов (p=0,445), но при этом значимо различались по MCV (p <0,0001), MCH (p=0,027) и ЦП (p <0,0001) (Табл.5). В связи с чем в группе ХСН с АХЗ преобладали пациенты с легкой и средней степенью выраженности анемии - 77%, а в группе ХСН с ЖДА - со средней и тяжелой степенью анемии - 70 %. Кроме того, в группе ХСН с АХЗ преобладали пациенты с нормоцитарной –71% и нормохромной анемией – 60 %, тогда как, в группе ХСН с ЖДА - с микроцитарной - 60% и гипохромной анемией - 80% (Табл.6).

Как и ожидалось, между больными ХСН с АХЗ и ХСН без анемии выявлены высоко значимые различая по показателям гемограммы: уровню гемоглобина (p<0,0001), содержанию эритроцитов (p<0,001), MCV (p = 0,007), MCH (p=0,011) и ЦП (p = 0,004). Также выявлены высоко значимые различия по показателям гемограммы между больными ХСН с АХЗ и пациентами КГ: уровню гемоглобина (p<0,0001), содержанию эритроцитов (p<0,001), MCV (p = 0,014), MCH (p=0,020) и ЦП (p = 0,004) (Табл.5).

Таблица 5

Различия по показателям гемограммы у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ

Показатели	**1. ХСН с АХЗ (n=35)**	**2.ХСН с ЖДА (n=10)**	**3.ХСН без анемии (n=35)**	**4.КГ (n=20)**	**p (t)**			
					1-2	**1-3**	**1-4**	**2-4**
Hb, г/дл	10,11± 0,223	9,90± 0,46	13,18± 0,138	13,54± 0,271	0,582	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**
Эритроциты ,*10^{12}/л	3,67± 0,085	3,77± 0,097	4,30± 0,070	4,40± 0,075	0,445	**<0,001**	**<0,001**	**0,003**
MCV, fl	83,86± 0,969	77,50± 1,92	89,09± 0,861	88,10± 0,929	**<0,0001**	**0,007**	**0,014**	**<0,0001**
MCH, pg	28,76± 0,340	27,21± 1,43	30,57± 0,277	30,66± 0,282	**0,027**	**0,011**	**0,020**	**<0,0001**
MCHC, g/dl	33,17± 0,316	32,38± 0,54	33,84± 0,149	34,74± 0,295	0,096	0,159	**0,003**	**<0,0001**
ЦП	0,85± 0,014	0,76± 0,03	0,92± 0,010	0,91± 0,009	**<0,0001**	**0,004**	**0,004**	**<0,0001**

Таблица 6

Различия по тяжести анемии, MCV и ЦП у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА

Показатели	**ХСН с АХЗ (n=35)**	**ХСН с ЖДА (n=10)**	**p (ТКФ)**
Тяжесть анемии (ВОЗ, 2008)			
Легкая степень анемии, Hb от 11 до 12 г/дл	35% (n=12)	30% (n=3)	1,000
Средняя степень анемии, Hb от 9 до 11г/дл	42% (n=15)	40% (n=4)	1,000
Тяжелая степень анемии, Hb <9 г/дл	23% (n=8)	30% (n=3)	0,687
MCV, fl			
MCV < 80 fl	29% (n=10)	**60% (n=6)**	0,131
MCV от 80 до 100 fl	**71% (n=25)**	40% (n=4)	0,131
Цветовой показатель			
ЦП < 0,85	40% (n=14)	**80% (n=8)**	**0,035**
ЦП от 0,85 до 1,05	**60%(n=21)**	20% (n=2)	**0,035**

Между больными ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА также выявлены значимые различия по показателям феррокинетики: уровню сывороточного железа (p=0,045), трансферрина (p <0,0001), % НТЖ (p=0,016) и уровню ферритина (p <0,0001). При этом у 54% больных с АХЗ выявлен нормальный (30-100 мкг/л) уровень ферритина, что указывает на функциональный дефицит железа, а у 46% больных с АХЗ - повышенный уровень ферритина (100-505 мкг/л), что указывает на отсутствие дефицита железа. Тогда как у всех больных ХСН с ЖДА выявлен абсолютный дефицит железа: крайне низкие уровни сывороточного железа, ферритина и % НТЖ (Табл.7).

Между больными ХСН с АХЗ и ХСН без анемии выявлены высоко значимые различия по показателям феррокинетики: уровню сниженного сывороточного железа (p <0,0001), % НТЖ (p <0,001). Также выявлены высоко значимые различия по показателям феррокинетики между больными ХСН с АХЗ и пациентами КГ: уровню сывороточного железа (p<0,0001), % НТЖ (p<0,001) и ферритину (p = 0,041) (Табл.7).

Таблица 7

Различия по показателям феррокинетики у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ

Показатели	**1.ХСН с АХЗ (n=35)**	**2.ХСН с ЖДА (n=10)**	**3.ХСНбез анемии (n=35)**	**4.КГ (n=20)**	**p (t), p (NK)**			
					1-2	**1-3**	**1-4**	**2-4**
Сыв.Fe, мкмоль/л	7,30± 0,270	4,86± 0,77	14,44± 0,902	15,46± 0,772	**0,045**	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**
Трансферрин, г/л	2,44± 0,084	2,96± 0,23	2,33± 0,054	2,32± 0,073	**<0,0001**	0,432	0,700	**<0,0001**
% НТЖ	12,37± 0,674	7,22± 1,504	24,382± 1,457	26,54± 1,511	**0,016**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Ферритин, мкг/л	131,97± 17,993	18,90± 3,59	102,00± 6,868	85,60± 6,431	**<0,0001**	0,181	**0,041**	**0,004**

Таким образом, выраженность анемии у больных ХСН с АХЗ неглубокая - у 77% легкой и средней степени и преимущественно нормоцитарная и нормохромная, и напротив, у 70 % больных ХСН с ЖДА анемия средней и тяжелой степени и преимущественно микроцитарная и гипохромная, при этом у 54% больных ХСН с АХЗ выявлен функциональный дефицит железа, а у 46% - его отсутствие, тогда как у всех больных ХСН с ЖДА выявлен абсолютный дефицит железа.

III.3. Различия в выраженности воспалительного синдрома у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии

Между больными ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА выявлены значимые различия по уровням СРБ (p=0,049) и ИЛ-6 (p=0,011), при этом между больными ХСН с ЖДА и пациентами КГ значимых различий по уровню СРБ и ИЛ-6 не выявлено (p=0,769 и p=0,265 соответственно). Кроме того, выявлены значимые различия по уровню ИЛ-6 между больными ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА (p=0,011), тогда как между больными ХСН с ЖДА и пациентами КГ значимых различий не выявлено (p=0,265) (Табл.8).

Выявлены значимые различия между больными ХСН с АХЗ и ХСН без анемии по уровню СРБ (p=0,020), при этом уровень СРБ был также значимо выше у больных ХСН с АХЗ, чем у пациентов КГ (p=0,025). Также выявлены высоко значимые различия между больными ХСН с АХЗ и пациентами КГ по уровню ИЛ-6 (p=0,001), а также - между больными ХСН без анемии и пациентами КГ (p<0,001), в то время как между больными ХСН с АХЗ и ХСН без анемии значимых различий не выявлено (p=0,456) (Табл.8).

Таблица 8

Различия по показателям воспаления у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ

Показатели	**1.ХСН с АХЗ (n=35)**	**2.ХСН с ЖДА (n=10)**	**3.ХСН без анемии (n=35)**	**4.КГ (n=20)**	**p(D), p(NK)**			
					1-2	**1-3**	**1-4**	**2-4**
СРБ, мг/л	20,6± 5,3	5,58 ± 1,25	7,8± 0,95	2,9± 0,3	**0,049**	**0,020**	**0,025**	0,769
ИЛ-6,пг/мл	5,51± 0,783	2,23± 0,99	7,40± 2,060	0,82± 0,130	**0,011**	0,456	**0,001**	0,265

При проведении корреляционного анализа по Спирмену у больных ХСН с АХЗ выявлены значимые положительные связи средней силы: между ИЛ-6 и ферритином (r(S)=0,404, p(r)=0,016), ИЛ-6 и СРБ (r(S)= 0,427, p(r) =0,010). И напротив, у больных ХСН без анемии выявлены незначимые связи между ИЛ-6 и ферритином (r(S)= -0,288, p(r)=0,093), но выявлена значимая положительная связь средней силы между ИЛ-6 и СРБ (r(S)= 0,395, p(r) =0,019). У больных ХСН с ЖДА все указанные связи незначимые: между ИЛ-6 и ферритином (r(S)= 0,193, p(r)= 0,593), ИЛ-6 и СРБ (r(S)= 0,623, p(r) =0,071). Также у пациентов КГ выявлены незначимые связи: между ИЛ-6 и ферритином (r(S)= 0,106, p(r)= 0,657), ИЛ-6 и СРБ (r(S)=0,387, p(r)= 0,092) (Рис.6,7).

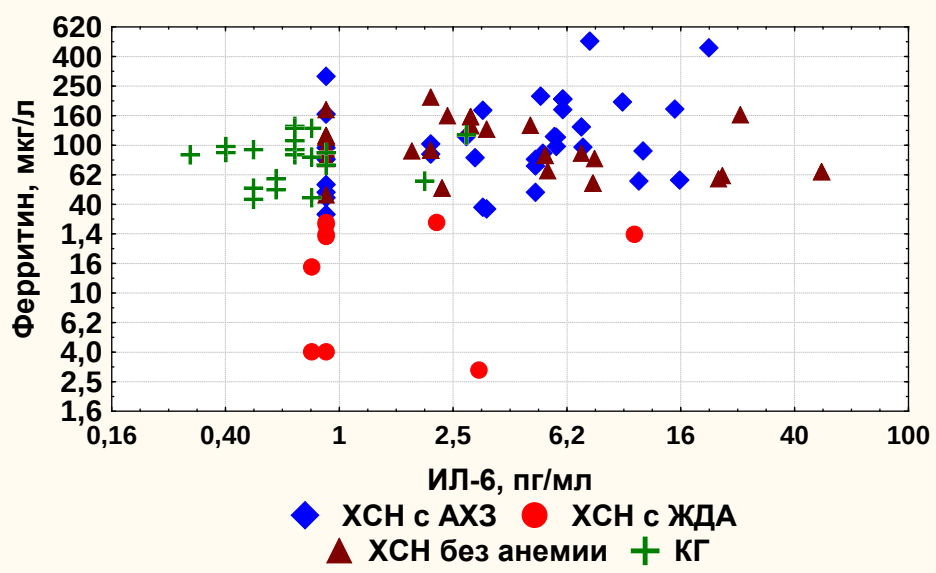

Рисунок 6 - Корреляции между средними уровнями ИЛ-6 и ферритина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ.

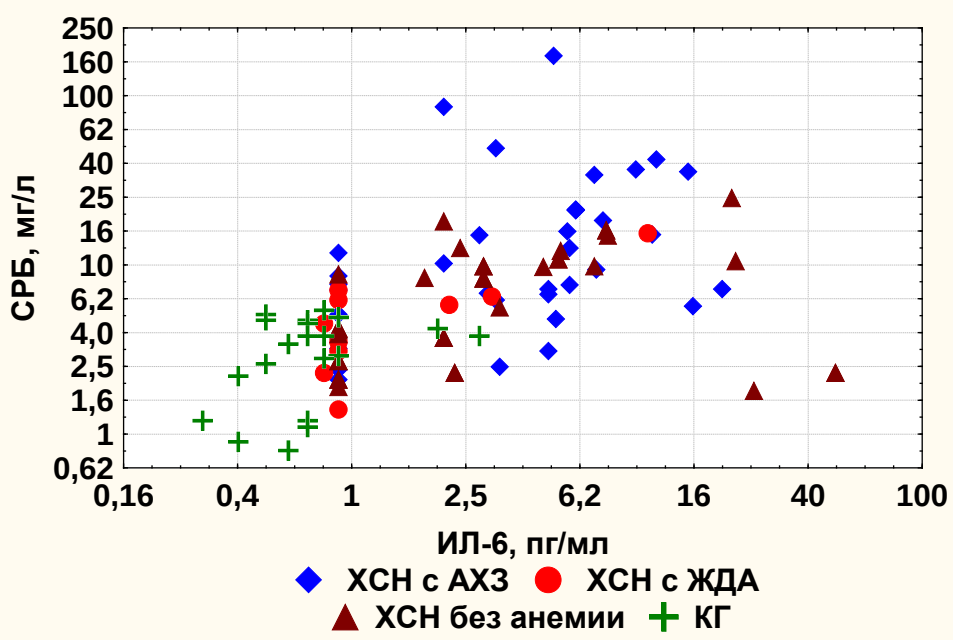

Рисунок 7 - Корреляции между средними уровнями ИЛ-6 и СРБ у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ.

Таким образом, для больных ХСН с АХЗ, в отличие от больных ХСН с ЖДА характерно наличие лабораторных признаков воспалительного синдрома. Кроме того, важным является выявление у больных ХСН с АХЗ значимых положительных связей между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и СРБ, что указывают на роль воспаления в патогенезе АХЗ. У больных

ХСН с ЖДА аналогичные связи незначимы, что указывает на отсутствие роли воспаления в патогенезе ЖДА.

III.4. Различия по уровню ЭПО у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и связи между ЭПО и цитокином - ИЛ-6

Как у больных ХСН с АХЗ, так и у больных ХСН с ЖДА, выявлены высокие уровни ЭПО без значимых различий между ними (p =0,913), при этом уровни ЭПО были значимо выше в обеих группах, чем у пациентов КГ (p <0,001) и пациентов ХСН без анемии (p=0,002) (Табл.9).

Таблица 9

Средний уровень ЭПО у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и в КГ

Показатели	**1.ХСН с АХЗ (n=35)**	**2.ХСН с ЖДА (n=10)**	**3.ХСН без анемии (n=35)**	**4.КГ (n=20)**	**p(H)**		
					1-2	**1-3, 2-3**	**1-4, 2-4**
ЭПО, мМЕ/мл	44,92± 5,367	44,13± 6,23	19,28± 2,326	17,30± 3,302	0,913	**0,002 0,002**	**<0,001 <0,001**

При проведении корреляционного анализа по Спирмену у больных ХСН с АХЗ выявлены значимые положительные связи средней силы между ИЛ-6 и ЭПО (r(S)=0,424, p(r) =0,011). И напротив, у больных ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ между ИЛ-6 и ЭПО выявлены незначимые связи (r(S)=0,006, p(r) =986, r(S)=0,241, p(r) =0,163, r(S)=0,056, p(r) =0,816(рис.8).

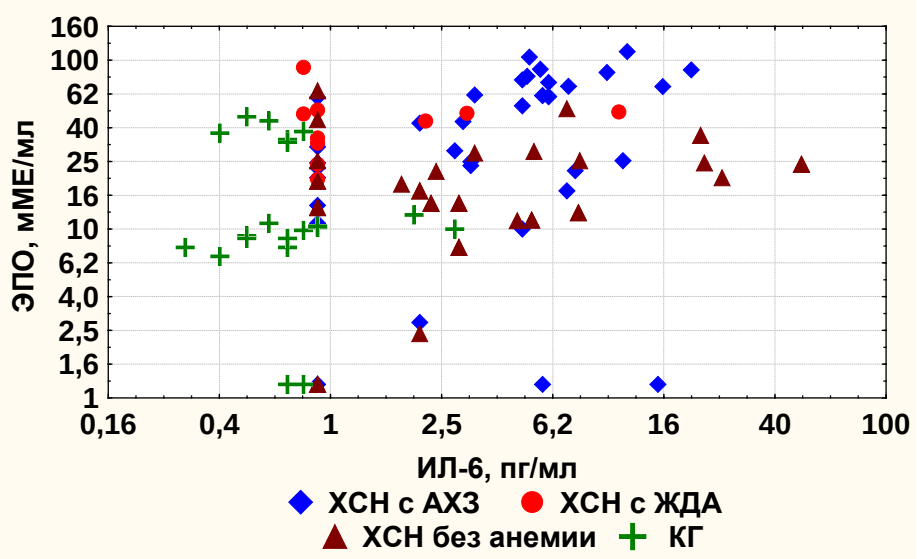

Рисунок 8 - Корреляции между средними уровнями ИЛ-6 и ЭПО у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ.

Таким образом, как у больных ХСН с АХЗ, так и у больных ХСН с ЖДА выявлены высокие уровни ЭПО. И если для ЖДА это характерно, так как хроническая кровопотеря увеличивает синтез ЭПО [74], то для АХЗ многие авторы указывают на снижение уровня ЭПО [6,11,13,125,188]. Однако другие авторы [54,77,165,227], указывают на высокие уровни ЭПО у больных АХЗ. Более того, показано, что высокий уровень ЭПО у больных ХСН и анемией ассоциируется с последующими неблагоприятными событиями [165] и является независимым маркером плохого прогноза [227]. Кроме того, обращает внимание наличие положительной связи между ИЛ-6 и ЭПО у больных ХСН с АХЗ, что может указывать на снижение активности ЭПО под влиянием ИЛ-6, в связи с чем коррекции анемии не происходит.

III.5. Различия по тяжести ХСН и коморбидности у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии

III.5.1. *Различия по тяжести ХСН, сердечной и внесердечной коморбидности у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА*

Больные ХСН с АХЗ значимо не различались от больных ХСН с ЖДА по полу, возрасту, но значимо различались по проявлениям и течению ИБС, тяжести ХСН, сердечной и внесердечной коморбидности, так как больные с ЖДА подбирались целенаправленно без воспалительных заболеваний, без застойной ХСН, с минимальной коморбидностью, чтобы исключить влияние какого – либо воспаления на формирование анемии, но - с доказанной хронической кровопотерей (Табл.10,11).

Таблица 10

Различия по полу, возрасту, тяжести ХСН (по классификации ХСН ОССН (2002), уровню NT-proBNP, ФВ и диастолической дисфункции у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА

Показатели	**ХСН с АХЗ (n=35)**	**ХСН с ЖДА (n=10)**	**Тест**	**p**
Возраст и пол				
Средний возраст, лет	84,5±0,57	85,1 ±1,47	t	0,098
Медианы возраста, лет	84 (76-90)	83 (75-89)	U	0,214
Пол, муж.	46% (n=16)	40% (n=4)	ТКФ	1,000
Пол, жен.	54% (n=19)	60% (n=6)	ТКФ	1,000
Тяжесть ХСН, NT-proBNP, ФВ и диастолическая дисфункция				
ХСН 2Аст-II ФК	0 % (n=0)	60% (n=6)	МП χ^2	**<0,001**
ХСН 2А ст-III ФК	11% (n=4)	20% (n=2)	МП χ^2	0,601
ХСН 2Б ст-III ФК	17% (n=6)	20% (n=2)	МП χ^2	1,000
ХСН 2Б ст-IV ФК	26% (n=9)	0% (n=0)	МП χ^2	0,173
ХСН 3ст-IV ФК	46% (n=16)	0% (n=0)	МП χ^2	**0,008**
NT-proBNP, fmol/ml	1228±258	268±53	Н	**0,006**
ФВ, %	45±1,7	52±2,1	Н	0,285
ФВ (< 40%)	29% (n=10)	20% (n=2)	Н	0,705
ФВ (40 – 49%)	54% (n=19)	20% (n=2)	Н	0,078
ФВ (50 и > %)	17% (n=6)	60% (n=6)	Н	**0,013**
Диастолическая дисфункция I типа	20% (n=7)	90% (n=9)	Н	**0,001**
Диастолическая дисфункция II типа	31% (n=11)	0 % (n=0)	Н	0,089
Диастолическая функция не исследовалась (ФП)	49% (n=17)	10% (n=1)	Н	**0,034**

Таблица 11

Различия по сердечной и внесердечной коморбидности у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА

Нозологии	**ХСН с АХЗ (n=35)**	**ХСН с ЖДА (n=10)**	**Тест**	**p**
Сердечная коморбидность				
Гипертоническая болезнь	100% (n=35)	100% (n=35)	ТКФ	1,000
ИБС: Стенокардия II-IV ФК	92% (n=32)	70% (n=7)	ТКФ	**0,037**
Перенесенный инфаркт миокарда	80% (n=28)	30% (n=3)	ТКФ	**0,005**
Постоянная форма ФП	49% (n=17)	10% (n=1)	ТКФ	**0,034**
Пароксизмальная форма ФП	26% (n=9)	10% (n=1)	ТКФ	0,415
СССУ. ЭКС	14% (n=5)	0% (n=0)	ТКФ	0,571
Тромбоэмболия легочной артерии	9% (n=3)	0% (n=0)	ТКФ	0,173
Внесердечная коморбидность				
Пневмонии	87% (n=30)	0% (n=0)	ТКФ	**0,000**
Сахарный диабет 2 типа	46% (n=16)	0% (n=0)	ТКФ	**0,008**
Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей	74% (n=26)	0% (n=0)	ТКФ	**0,003**
Воспалительные заболевания на коже нижних конечностей (трофические язвы)	20% (n=7)	0 % (n=0)	ТКФ	0,320
Хронический атрофический гастрит	29%(n=10)	100% (n=10)	ТКФ	0,568
Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, геморрой	0% (n=0)	100% (n=10)	ТКФ	**<0,001**
ХБП 2 ст.	3% (n=1)	40 % (n=4)	МП χ^2	**0,006**
ХБП 3А ст.	20% (n=7)	20% (n=2)	МП χ^2	1,00
ХБП 3Б ст.	43% (n=15)	40% (n=4)	МП χ^2	1,00
ХБП 4ст.	34% (n=12)	0 % (n=0)	МП χ^2	**0,042**
СКФ, мл/мин	38,1±2,2	46,9±2,4	ТКФ	0,079
Индекс коморбидности (Charlson M.E.)				
8-9 баллов	60% (n=21)	90% (n=9)	U	**0,046**
10-11 баллов	40% (n=14)	10% (n=1)	U	**0,044**

***Примечание**: ФП - фибрилляции предсердий, СССУ- синдром слабости синусового узла, ЭКС-электрокардиостимулятор.*

III.5.2. *Различия по тяжести ХСН, сердечной и внесердечной коморбидности у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии*

Обследованные больные ХСН с АХЗ и ХСН без анемии были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести ХСН (стадиям и ФК по

классификации ХСН ОССН (2002), уровням NT-proBNP, ФВ и диастолической дисфункции (Табл.12).

Таблица 12

Различия по полу, возрасту, тяжести ХСН (по классификации ХСН ОССН (2002), уровню NT-proBNP, ФВ и диастолической дисфункции у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии

Показатели	**ХСН с АХЗ (n=35)**	**ХСН без анемии (n=35)**	**Тест**	**p**
Возраст и пол				
Средний возраст, лет	84,5±0,57	84,2±0,52	t	0,713
Медианы возраста, лет	84 (76-90)	85 (79-89)	U	0,626
Пол, муж.	46% (n=16)	46% (n=16)	ТКФ	1,000
Пол, жен	54% (n=19)	54% (n=19)	ТКФ	1,000
Тяжесть ХСН, NT-proBNP, ФВ и диастолическая дисфункция				
2А ст-III ФК	11% (n=4)	20% (n=7)	МП χ^2	0,513
2Б ст-III ФК	17% (n=6)	26% (n=9)	МП χ^2	0,561
2Б ст-IV ФК	26% (n=9)	23% (n=8)	МП χ^2	1,000
3ст-IV ФК	46% (n=16)	31% (n=11)	МП χ^2	0,326
NT-proBNP, fmol/ml	1228±258	1028±136	Н	0,689
ФВ, %	45±1,7	42±1,5	Н	0,952
ФВ (< 40%)	29% (n=10)	23% (n=8)	Н	0,785
ФВ (40 – 49%)	54% (n=19)	66% (n=23)	Н	0,465
ФВ (50 и > %)	17% (n=6)	11% (n=4)	Н	0,734
Диастолическая дисфункция I типа	20% (n=7)	20% (n=7)	Н	1,000
Диастолическая дисфункция II типа	31% (n=11)	29% (n=10)	Н	1,000
Диастолическая функция не исследовалась (ФП)	49% (n=17)	51% (n=18)	Н	1,000

У обследованных больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии выявлена крайне высокая как сердечная, так и внесердечная коморбидность, при этом она была более значимо выражена у больных ХСН с АХЗ. Индекс Charlson M.E. в группе больных ХСН с АХЗ составил 8-9 баллов у 60% больных против 86% в группе больных ХСН без анемии (p= 0,030), 10-11 баллов у 40% больных ХСН с АХЗ, против 14% больных ХСН без анемии (p=0,030).

Кроме того, обращает внимание высоко значимое различие по частоте сахарного диабета 2 типа: в группе ХСН с АХЗ его частота составила 46%, а

в группе ХСН без анемии - 17% (p=0,019). Также значимые различия выявлены по частоте ХБП 2ст.: в группе ХСН с АХЗ ее частота составила 2%, а в группе ХСН без анемии – 9 % (p= 0,027) и по частоте ХБП 4ст: в группе ХСН с АХЗ ее частота составила 34%, а в группе ХСН без анемии – всего 9 % (p= 0,018), а по частоте ХБП 3А ст. и ХБП 3Бст. выявленные различия незначимые (p= 0,578 и p= 0,473 соответственно), при этом по СКФ между больными ХСН с АХЗ и ХСН без анемии значимых различий не выявлено (38,1±2,2 мл/мин против 41,9±1,8 мл/мин, p=0,183). Также у больных ХСН с АХЗ значимо чаще, чем у больных ХСН без анемии выявлены пневмонии (87% против 67%, p <0,05). Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей встречались в сравниваемых группах часто, но без значимых различий (74% против 69%, p=0,792), не выявлено значимых различий и по частоте воспалительных заболеваний на коже нижних конечностей (трофические язвы) (20% против 23%, p=1,000).

У большинства больных сравниваемых групп выявлена цереброваскулярная болезнь с когнитивными нарушениями разной степени выраженности, в том числе с сосудистой деменцией без значимых различий по частоте, при этом большая часть больных ХСН с АХЗ плохо социально адаптирована, так как большинство из них (57%) проживает или одиноко, или в интернате. Обращает внимание, что способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию также значимо хуже у больных ХСН с АХЗ: ни один из них не передвигался самостоятельно, тогда как в группе ХСН без анемии самостоятельно передвигались 29% больных (p=0,001). Кроме того, транспортировались сидя из-за тяжести ХСН (выраженная одышка, ортопноэ, отеки, анасарка) большинство (71%) больных ХСН с АХЗ, тогда как в группе больных ХСН без анемии - 45% больных (p <0,05) (Табл.13).

Таблица 13

Различия по сердечной и внесердечной коморбидности, способности к самостоятельному передвижению и самообслуживанию и социально – бытовым условиям жизни у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии

Нозологии	**ХСН с АХЗ (n=35)**	**ХСН без анемии(n=35)**	**Тест**	**p**
Сердечная коморбидность				
Гипертоническая болезнь	100% (n=35)	100% (n=35)	ТКФ	1,000
ИБС: Стенокардия II-IV ФК	92% (n=32)	80% (n=28)	ТКФ	0,652
Перенесенный инфаркт миокарда	80% (n=28)	77% (n=27)	ТКФ	1,000
Постоянная форма ФП	49% (n=17)	51% (n=18)	ТКФ	1,000
Пароксизмальная форма ФП	26% (n=9)	11% (n=4)	ТКФ	0,218
СССУ. ЭКС	14% (n=5)	11% (n=4)	ТКФ	1,000
Тромбоэмболия легочной артерии	9% (n=3)	6% (n=2)	ТКФ	1,000
Внесердечная коморбидность				
Пневмонии	87% (n=30)	67% (n=23)	ТКФ	**<0,05**
Сахарный диабет 2 типа	46% (n=16)	17% (n=6)	ТКФ	**0,019**
Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей	74% (n=26)	69% (n=24)	ТКФ	0,792
Воспалительные заболевания на коже нижних конечностей (трофические язвы)	20% (n=7)	23% (n=8)	ТКФ	1,000
Хронический атрофический гастрит	29% (n=10)	26% (n=9)	ТКФ	1,000
Язвенная болезнь 12п.к-ки в анамнезе без признаков кровотечения	6% (n=2)	3% (n=1)	ТКФ	1,000
ХБП 2 ст.	2% (n=1)	9% (n=3)	МП χ^2	**0,027**
ХБП 3А ст.	20% (n=7)	29% (n=10)	МП χ^2	0,578
ХБП 3Б ст.	44% (n=15)	53% (n=19)	МП χ^2	0,473
ХБП 4ст.	34% (n=12)	9% (n=3)	МП χ^2	**0,018**
СКФ, мл/мин	38,1±2,2	41,9±1,8	ТКФ	0,183
ЦВБ с когнитивными нарушениями	71% (n=25)	57% (n=20)	ТКФ	0,318
ЦВБ. Сосудистая деменция	17% (n=6)	17% (n=6)	ТКФ	1,000
Индекс коморбидности (Charlson M.E.)				
8-9 баллов	60% (n=21)	86% (n=30)	U	**0,030**
10-11 баллов	40%(n=14)	14% (n=5)	U	**0,030**
Способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию				
Передвижение самостоятельно	0% (n=0)	29% (n=10)	ТКФ	**0,001**
Передвижение с палкой из-за патологии опорно-двигательного аппарата	29% (n=10)	26% (n=9)	ТКФ	1,000
Транспорт сидя из-за тяжести ХСН	71% (n=25)	45% (n=16)	ТКФ	**<0,05**
Социально – бытовые условия жизни пациентов				
Проживают в семье	43% (n=15)	57% (n=20)	ТКФ	**0,339**
Проживают одиноко или в интернате	57% (n=20)	43% (n=15)	ТКФ	**0,339**

***Примечание**: ФП - фибрилляции предсердий, ЦВБ- цереброваскулярная болезнь, СССУ-синдром слабости синусового узла, ЭКС-электрокардиостимулятор.*

III.5.3. *Различия по длительности ХСН, частоте госпитализаций, приверженности к лечению у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии*

При анализе длительности ХСН выявлено, что в группе ХСН с АХЗ значимо преобладают - до 69 % пациенты с длительностью ХСН от 5 до 10 лет, тогда как в группе ХСН без анемии таких пациентов более, чем в 2 раза меньше – 29 % (p=0,002). В то же время в группе ХСН без анемии значимо преобладают – до 71 % пациенты с длительностью ХСН менее 5 лет, а в группе ХСН с АХЗ таких пациентов всего 31% (p=0,002). Также высоко значимые различия выявлены по числу госпитализаций в год по - поводу декомпенсаций ХСН: в группе ХСН с АХЗ преобладают пациенты с числом госпитализаций 4–5 раз год – 66%, а в группе ХСН без анемии таких пациентов 20 % (p=0,0002). И напротив, в группе ХСН без анемии значимо преобладают пациенты с числом госпитализаций 2- 3 раза в год – 80 %, тогда как в группе ХСН с АХЗ таких пациентов всего 34 % (p=0,0002) (Табл.14).

Таблица 14

Различия по длительности ХСН и частоте госпитализаций в год по-поводу декомпенсаций у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии

Длительность ХСН	**ХСН с АХЗ (n=35)**	**ХСН без анемии (n=35)**	**p(ТКФ)**
Менее 5 лет	31% (n=11)	71% (n=25)	**0,002**
От 5 до 10 лет	69% (n=24)	29% (n=10)	**0,002**
Число госпитализаций в год			
2-3 госпитализации	34% (n=12)	80% (n=28)	**0,0002**
4-5 госпитализаций	66% (n=23)	20% (n=7)	**0,0002**

При анализе приверженности к лечению выявлено, что больные ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН без анемии в амбулаторных условиях значимо реже принимали: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (23% против 60%, p=0,003) и петлевые диуретики (34% против

63%, p=0,031). По частоте приема блокаторов альдостероновых рецепторов (спиронолактона) (6% против 14%, p=0,428), бета-адреноблокаторов (17% против 37%, p=0,106), а также по частоте самостоятельной отмены препаратов (54% против 37%, p=0,230) значимых различий не выявлено (Табл.15).

Таблица 15

Различия по приверженности к лечению больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии

Препараты	**ХСН с АХЗ (n=35)**	**ХСН без анемии(n=35)**	**p (ТКФ)**
Блокаторы альдостероновых рецепторов (спиронолактон)	6% (n=2)	14% (n=5)	0,428
Бета-адреноблокаторы	17% (n=6)	37% (n=13)	0,106
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	23% (n=8)	60% (n=21)	**0,003**
Петлевые диуретики	34% (n=12)	63% (n=22)	**0,031**
Самостоятельная отмена препаратов (нескольких или всех)	54% (n=19)	37% (n=13)	0,230

Таким образом, больные ХСН с АХЗ значимо различались от больных ХСН с ЖДА по проявлениям и течению ИБС, тяжести ХСН, а также – по сердечной и внесердечной коморбидности, что ожидаемо, так как больные с ЖДА подбирались целенаправленно без воспалительных заболеваний, без застойной ХСН, с минимальной коморбидностью, чтобы исключить влияние какого – либо воспаления на формирование анемии, в противном случае анемия была бы смешанной, а не чисто железодефицитной.

Также больные ХСН с АХЗ значимо отличались от больных ХСН без анемии по коморбидности, кроме того, у них значимо хуже способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию, большая часть из них плохо социально адаптирована, так как многие проживает или одиноко, или в интернате. Все вышесказанное обуславливает крайне низкую приверженность к лечению как ХСН, так и

многочисленных сопутствующих заболеваний, в связи с чем ХСН характеризуется с более частыми госпитализациями по поводу декомпенсаций. Следует предполагать, что определяющим для развития АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста является не тяжесть ХСН на момент госпитализации, а большие длительность ХСН и частота госпитализаций по поводу декомпенсаций на догоспитальном этапе, что обуславливает, очевидно, выраженную и длительную цитокиновую агрессию.

III.6. Роль гепсидина в развитии АХЗ и ЖДА и связи гепсидина с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления

III.6.1. *Уровень гепсидина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии*

Выявлено, что уровень гепсидина у больных ХСН с АХЗ высоко значимо превышал, почти в 2 раза уровень гепсидина у больных ХСН без анемии (p=0,008). Также выявлены значимые различия по уровню гепсидина между больными ХСН с АХЗ и пациентами КГ более, чем в 2,5 раза (p=0,003). Кроме того, уровень гепсидина был значимо выше, почти в 4 раза у больных ХСН с АХЗ, чем у больных ХСН с ЖДА (p=0,001). При этом уровень гепсидина у больных ХСН с ЖДА был ниже, чем у пациентов КГ без значимых различий между ними (p = 0,516) (Табл.16).

Таблица 16

Средний уровень гепсидина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и в КГ

Показатель	**1.ХСН с АХЗ (n=35)**	**2.ХСН с ЖДА (n=10)**	**3.ХСН без анемии (n=35)**	**4.КГ (n=20)**	**p(H)**				
					1-2	**1-3**	**1-4**	**2-4**	**3-4**
Гепсидин,нг/мл	23,81± 3,625	6,31± 1,15	12,01± 1,191	9,17± 0,966	**0,001**	**0,008**	**0,003**	0,516	0,518

III.6.2. *Корреляции между уровнями гепсидина и гемоглобина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии*

При проведении корреляционного анализа по Спирмену у больных ХСН с АХЗ выявлены значимые отрицательные связи средней силы между уровнями гепсидина и гемоглобина (r (S)= - 0,461, p(r)=0,043), в то же время у больных ХСН без анемии (r (S)=0,106, p(r)= 0,543), ХСН с ЖДА (r (S)=0,144, p(r)= 0,104), а также в КГ (r (S)= 0,129, p(r)= 0,588) аналогичные связи незначимые (Рис.9).

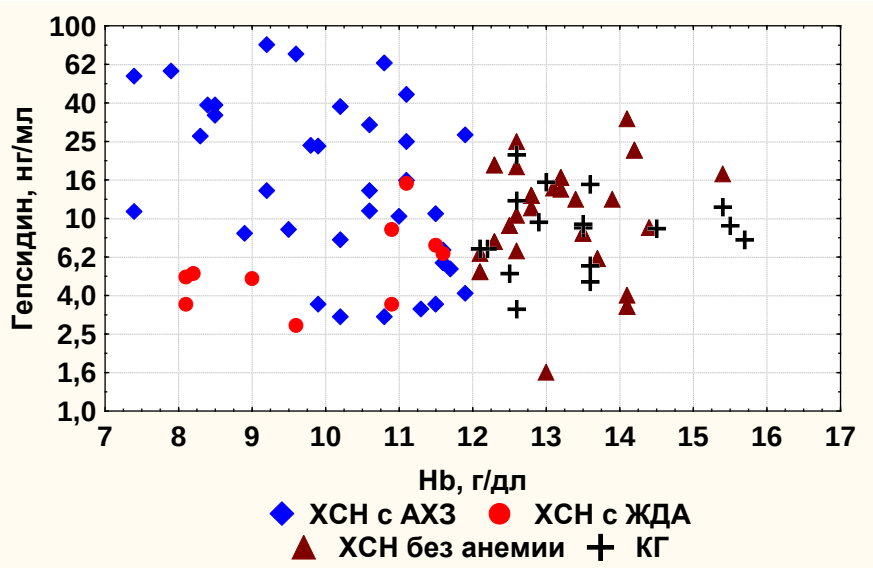

Рисунок 9 - Корреляции между средними уровнями гепсидина и гемоглобина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ.

III.6.3. *Корреляции между уровнем гепсидина и показателями феррокинетики у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии*

При проведении корреляционного анализа по Спирмену у больных ХСН с АХЗ выявлены высоко значимая отрицательная связь средней силы между уровнями гепсидина и трансферрина (r (S)= - 0,474, p(r)=0,004). У больных ХСН без анемии также выявлена значимая отрицательная связь средней силы между средними уровнями гепсидина и трансферрина (r (S)= -0,343, p(r)=0,044). Тогда как, у больных ХСН с ЖДА и в КГ аналогичные связи незначимые (r (S)= -0,523, p(r)=0,121 и r (S)= 0,215, p(r)=0,364 соответственно) (Рис.10).

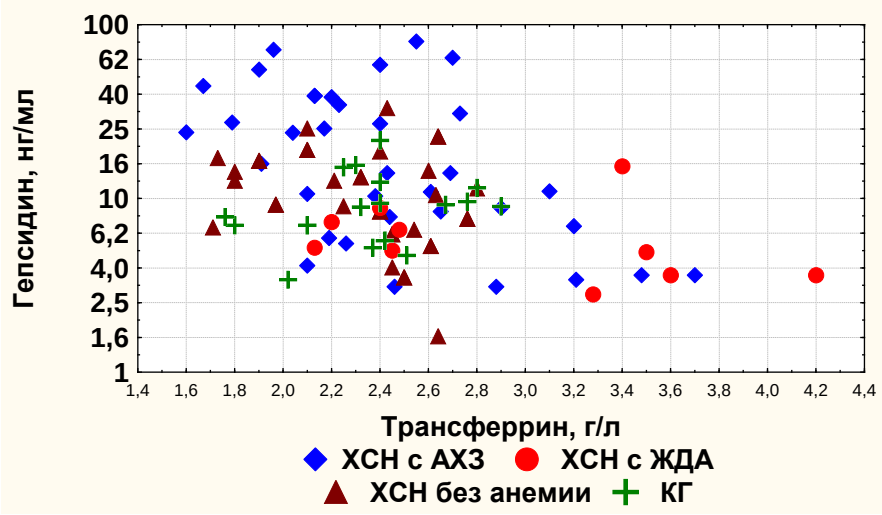

Рисунок 10 - Корреляции между средними уровнями гепсидина и трансферрина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ.

Кроме того, у больных ХСН с АХЗ выявлена значимая отрицательная связь средней силы между уровнями гепсидина и % НТЖ (r (S)= - 0,367, p(r)=0,030), в то же время у больных ХСН без анемии (r (S)= 0,033, p(r)=0,849), ХСН с ЖДА (r (S)= 0,195, p(r)=0,589) и в КГ (r (S)= 0,264, p(r)=0,261) аналогичные связи незначимые (Рис.11).

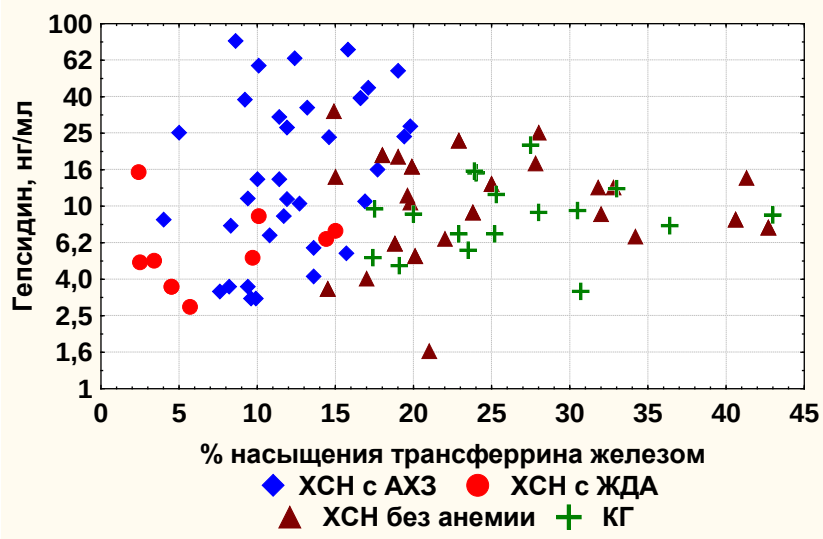

Рисунок 11 - Корреляции между средними уровнями гепсидина и % НТЖ у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ.

Также у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии выявлены значимые положительные связи средней силы между уровнями гепсидина и ферритина (r(S)= 0,596, p(r) <0,0001 и r(S)= 0,525, p(r)=0,001 соответственно), а у

больных ХСН с ЖДА и пациентов КГ аналогичные связи незначимые (r(S)= 0,146, p(r) =0,103 и r(S)= 0,344, p(r) =0,137 соответственно) (Рис.12).

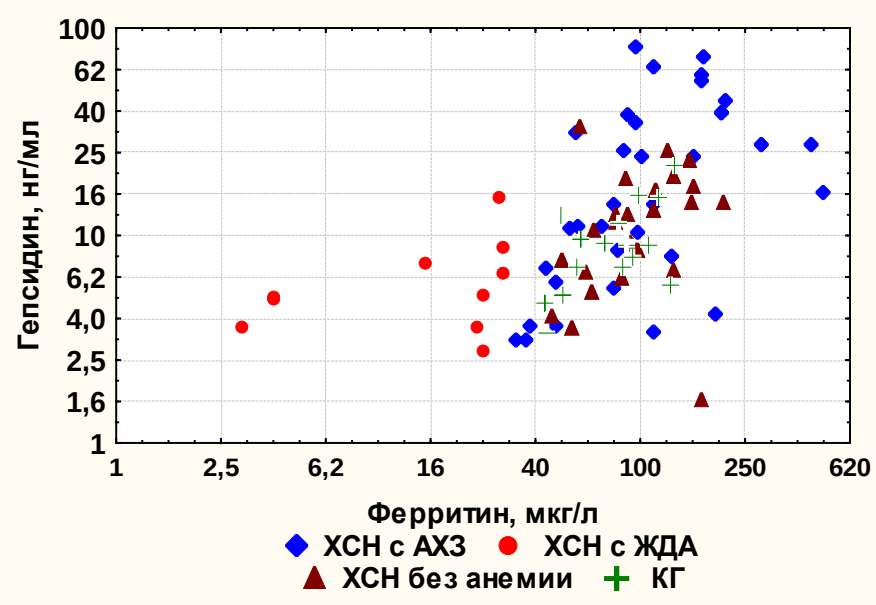

Рисунок 12 - Корреляции между средними уровнями гепсидина и ферритина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ.

III.6.4. *Корреляции между уровнем гепсидина и показателями воспаления у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии*

У больных ХСН с АХЗ выявлены значимые положительные связи средней силы между уровнем гепсидина и СРБ (r(S)= 0,561, p(r) <0,0001). В то же время у больных ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ аналогичные связи незначимые: r(S)= -0,198, p(r) =0,143; r(S)= 0,101, p(r)=0,566; r(S)= 0,008, p(r) =0,972 соответственно (Рис.13).

Связи между уровнями гепсидина и ИЛ-6 во всех сравниваемых группах незначимые (p>0,05), но – у больных ХСН с АХЗ все-таки прослеживается слабая связь (r(S)= 0,283 (Рис.14).

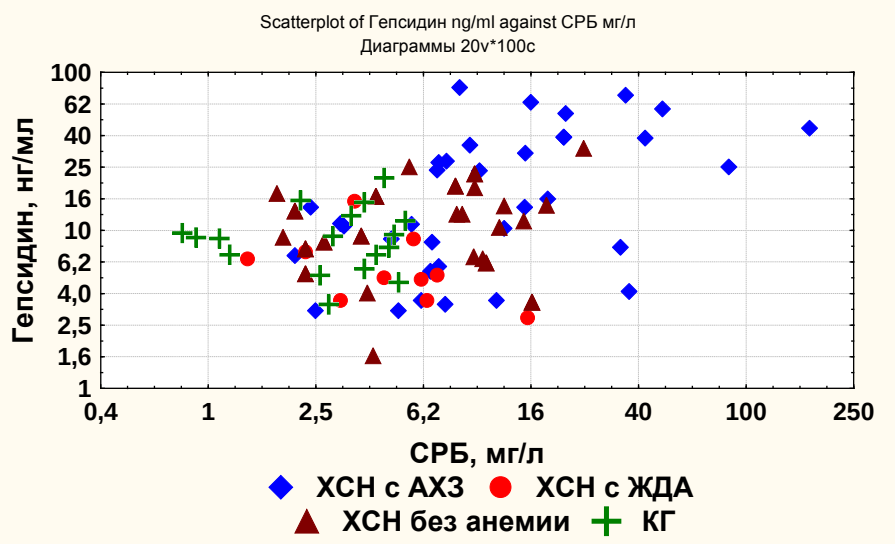

Рисунок 13 - Корреляции между средними уровнями гепсидина и СРБ у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ.

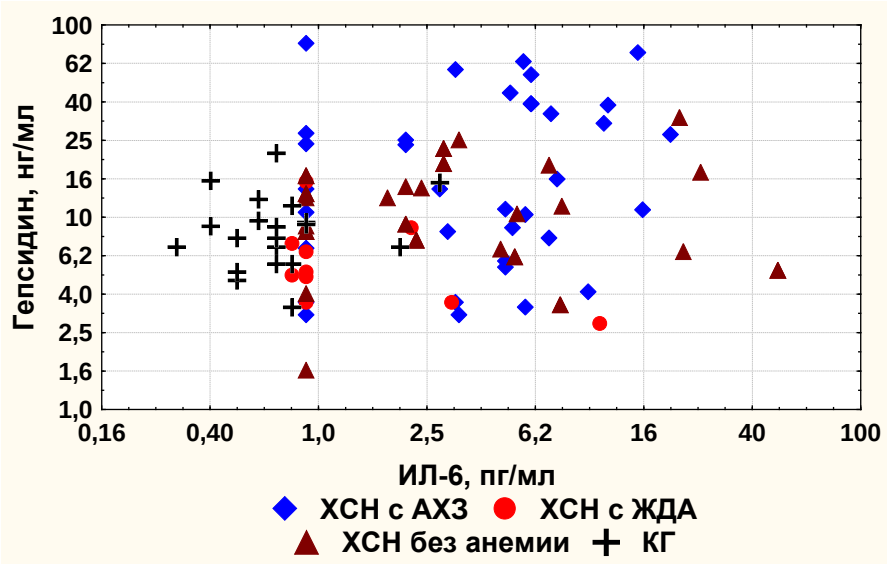

Рисунок 14 - Корреляции между средними уровнями гепсидина и ИЛ-6 у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ.

Таким образом, у больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентами КГ выявлены: во–первых, высоко значимые уровни гепсидина, во-вторых, значимые отрицательные связи между уровнем гепсидина и выраженностью анемии, в-третьих, значимые положительные связи между уровнем гепсидина и показателями воспаления (СРБ и ферритином, а также прослеживается слабая связь с ИЛ-6), что указывает на увеличение синтеза гепсидина под

влиянием воспаления и его роль в развитии анемии у больных ХСН с АХЗ. У больных ХСН с ЖДА аналогичных корреляций не выявлено, что указывает на отсутствие роли гепсидина в развитии анемии у больных ХСН с ЖДА.

III.6.5. *Графы корреляций у больных ХСН с АХЗ, ХСН без анемии и пациентов КГ*

В предыдущий разделах проанализированы средние значения показателей гемограммы, феррокинетики и воспаления у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ, а также связи этих показателей (каждого в отдельности) с содержанием гепсидина. Для изучения взаимосвязи показателей гемограммы, феррокинетики и воспаления с гепсидином и дальнейшего изучения роли гепсидина в развитии АХЗ коэффициенты ранговых корреляций Спирмена были объединены в матрицы отдельно для трех групп исследуемых (ХСН с АХЗ, ХСН без анемии, КГ), что представлено в таблицах 17-19.

Затем для каждой группы больных построены графы корреляций (Рис. 15-17) (т.н. «корреляционные плеяды»). Приведенные ниже схемы позволяют выделить группы синхронно изменяющихся показателей и охарактеризовать существование и взаимодействие связей между ними, а также найти показатель, связанный с наибольшим числом других (который может быть, как инициирующим их изменение, так и результирующим от изменения любого из них).

Таблица 17

Матрицы коэффициентов ранговой корреляции между гепсидином и показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления у пациентов КГ

	Hb	HCT	MCV	MCH	MCHC	ЦП	Fe^{2+}	Ферр	ТрФ	СРБ	NT-pro BNP	ЭПО	Гепс	ИЛ-6
HGB	1,000	**0,844**			**0,409**	**0,484**	**0,507**	**0,327**		**0,432**				
HCT	**0,844**	1,000				**0,437**	**0,688**						**0,320**	
MCV			1,000	**0,585**	**-0,386**	**0,671**			**-0,338**	**0,313**		**0,344**		
MCH			**0,585**	1,000	**0,324**	**0,458**								
MCHC	**0,409**		**-0,386**	**0,324**	1,000							**-0,745**	**-0,301**	
ЦП	**0,484**	**0,437**	**0,671**	**0,458**		1,000	**0,333**			**0,529**				**0,316**
Fe^{2+}	**0,507**	**0,688**				**0,333**	1,000						**0,480**	
Ферр	**0,327**							1,000			**-0,467**	**-0,468**	**0,344**	
ТрФ			**-0,338**						1,000		**0,404**			
СРБ	**0,432**		**0,313**			**0,529**				1,000				**0,387**
NT-pro BNP								**-0,467**	**0,404**		1,000	**0,440**		
ЭПО			**0,344**		**-0,745**			**-0,468**			**0,440**	1,000		
Гепс		**0,320**			**-0,301**		**0,480**	**0,344**					1,000	
ИЛ-6						**0,316**				**0,387**				1,000

Примечание 1 (для таблиц 15-17).

НСТ-гематокрит, Fe^{2+}- сывороточное железо, Ферр - ферритин, ТрФ - трансферрин, гепс-гепсидин.

Примечание 2 (для таблиц 15-17).

Чтобы не перегружать таблицы, коэффициенты корреляции менее ±0,2 не указаны (пробел). Для ХСН с АХЗ и ХСН без анемии (N=35) связи меньшие ±0,282 имеют вероятность оказаться случайными (p>0,10), а связи большие ±0,333 значимы на уровне p<0,05. Для КГ (при N=20) корреляции, меньшие ±0,378 также имеют вероятность оказаться случайными (p>0,10), а связи большие ±0,444 значимы на уровне p<0,05.

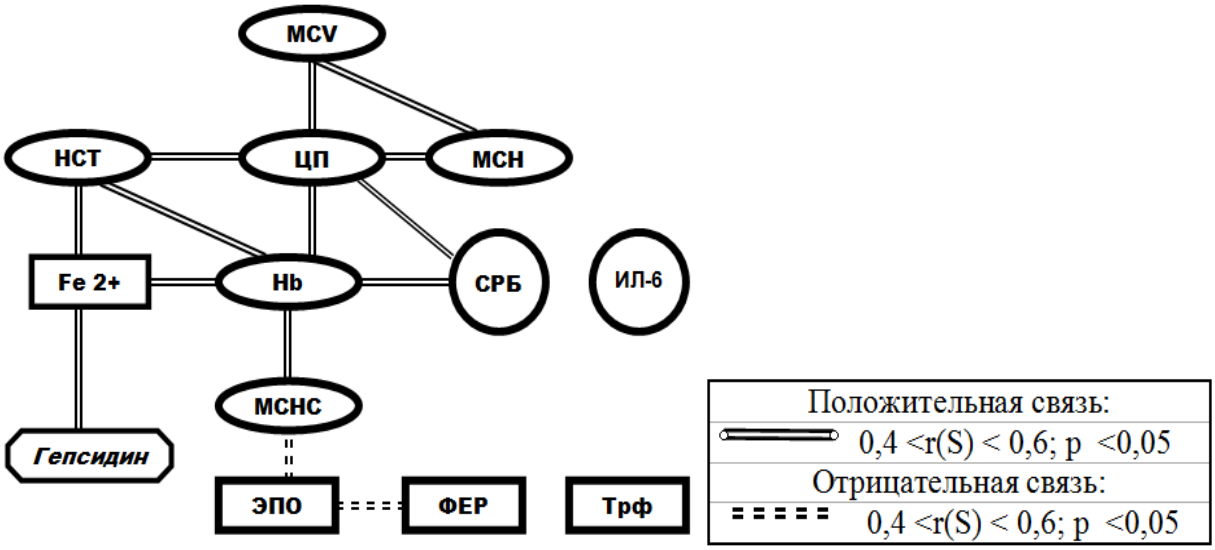

Рисунок 15 - Корреляции между гепсидином и показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления и NT-proBNP у пациентов КГ.

На рис.15 показано взаимодействие связей у пациентов КГ: видны две основных группы показателей, тесно связанных между собой в одной группе и слабо – между группами. Первая группа –НСТ – Hb – Fe^{2+}, все переменные в ней связаны положительными связями. Вторая группа, все переменные в ней также связаны положительными связями - триада MCV-МСН- ЦП. При этом в первой триаде ведущая роль основного регулятора, по-видимому, принадлежит гемоглобину, положительно связанному с 5 показателями (т.е. рост гемоглобина вызывает монотонный рост всех 5 показателей), а во второй триаде, возможно, - ЦП, также положительно связанному с 5 показателями.

ЭПО связан отрицательной связью с МСНС, а через него – и с остальными показателями предыдущих групп. При снижении этих показателей - т.е. развитии анемии ЭПО должен увеличиваться. Аналогичное влияние ЭПО оказывает на изменение содержания ферритина – рост ЭПО в КГ уменьшает ферритин (и наоборот), и через него – трансферрин.

Обращает внимание, что:

1. В КГ отсутствуют корреляции между гепсидином и остальными показателями (кроме корреляции средней силы с сывороточным железом).

2. Также почти не коррелирует с остальными показателями ИЛ-6 (есть незначимые слабые положительные связи с ЦП и СРБ).

3. Отсутствует связь между содержанием ферритина и трансферрина,

В группе ХСН без АХЗ из расположения значимых коэффициентов корреляции видно, что вместо тесной связи двух групп, как в КГ, имеются 2 пары показателей, не зависящие от остальных HCT-Hb и Fe^{2+}- СРБ, сохраняется группа MCV-MCH-ЦП и формируется группа гепсидин–ферритин-трансферрин, оказывающая некоторое регулирующее действие на предыдущую. То есть, можно предположить, что при ХСН возрастает регулирующая роль триады гепсидин-ферритин-трансферрин. При этом связи между гемоглобином и сывороточным железом нарушаются, и ослабевает взаимодействие между первыми двумя группами показателей. Такой распад единой регулирующей системы заставляет регулировать каждую из новых групп показателей в отдельности (новое регулирование в сумме дает исчезновение высоких корреляций, оставляя только наиболее общие из них).

Вследствие этого у больных ХСН без анемии совершенно иная картина корреляционных связей (Табл.18, Рис.16):

1.Триада показателей первой группы распадается – остается только тесная связь HCT-Hb, но уже их содержание никоим образом не сказывается на значениях сывороточного железа, которое становится отрицательно коррелировано с СРБ.

2.Теряются многочисленные положительные связи двух первых групп и, хотя в связи в группе MCV-MCH-ЦП между показателями сохраняются, появляются дополнительные (вероятно, регулирующие) связи со стороны ферритина (положительные) и трансферрина (отрицательные), которые, вероятно, играют регулирующую роль.

3.Появляется отрицательная связь между ферритином и трансферрином, не обнаруженная в КГ (что, возможно, указывает на возрастание регулирующей роли трансферрина).

4. Появляется значимая положительная связь между гепсидином и ферритином.

5. ИЛ-6 по-прежнему не показывает каких-либо связей с остальными показателями.

Таблица 18

Матрицы коэффициентов ранговой корреляции между гепсидином и показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления у пациентов ХСН без анемии

	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	ЦП	Fe^{2+}	Ферр	*ТрФ*	СРБ	NT-pro BNP	ЭПО	Гепс	ИЛ-6
HGB	1,000	**0,837**								**0,212**		**-0,215**		
HCT	**0,837**	1,000												
MCV			1,000	**0,724**		**0,708**		**0,243**	***-0,200***	**0,208**	**0,333**			
MCH			**0,724**	1,000		**0,739**		**0,447**	***-0,493***		**0,290**		**0,234**	
MCHC					1,000	**0,329**		**0,270**			**-0,408**	**-0,218**		
ЦП			**0,708**	**0,739**	**0,329**	1,000		**0,439**						
Fe^{2+}							1,000			**-0,406**	**0,202**			**-0,304**
Ферр			**0,243**	**0,447**	**0,270**	**0,439**		1,000	***-0,414***			**-0,203**	**0,525**	**-0,288**
Транс			**-0,200**	**-0,493**				**-0,414**	*1,000*				**-0,343**	**0,280**
СРБ	**0,212**		**0,208**				**-0,406**			1,000				**0,395**
NT-pro BNP			**0,333**	**0,290**	**-0,408**		**0,202**				1,000	**0,498**		
ЭПО	**-0,215**				**-0,218**			**-0,203**			**0,498**	1,000		**-0,241**
Гепс				**0,234**				**0,525**	***-0,343***				1,000	
ИЛ-6							**-0,304**	**-0,288**	***0,280***	**0,395**		**0,241**		1,000

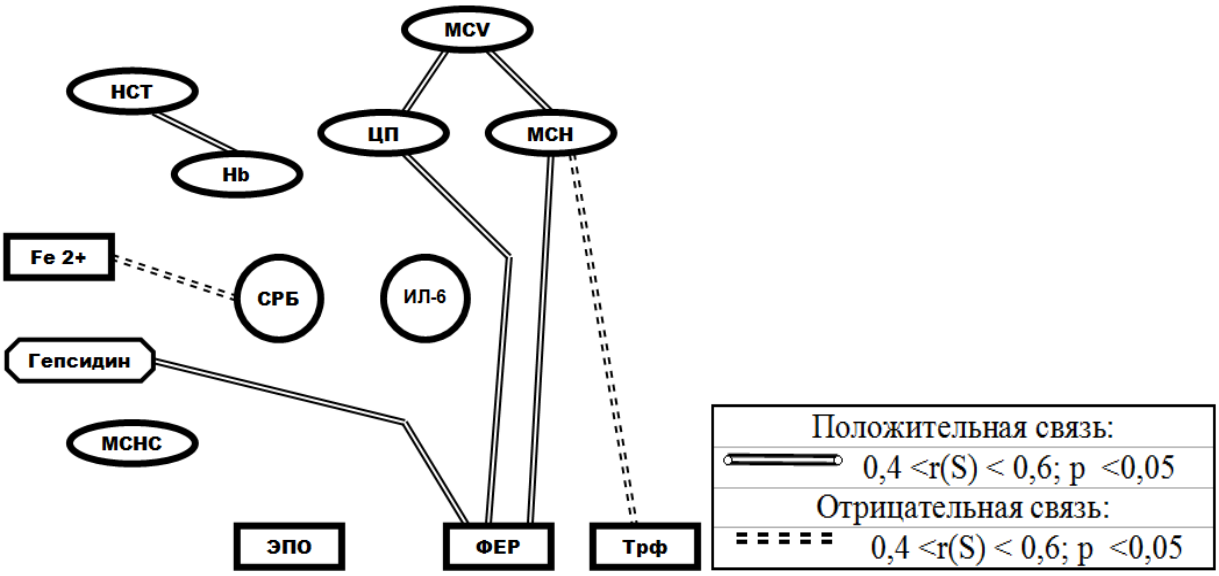

Рисунок 16 - Корреляции между гепсидином и показателями гемограммы, феррокинетики, воспаления и NT-proBNP у пациентов ХСН без анемии.

В группе ХСН с АХЗ из расположения значимых коэффициентов корреляции видно, что существуют две группы показателей, члены которых слабо связаны между группами и более тесно – внутри групп. В первую группу входят Hb, НСТ, MCV, МСН, МСНС и ЦП; во вторую – ферритин, трансферрин, СРБ, гепсидин и ИЛ-6. Помимо этого, существуют показатели, слабо связанные или вообще независимые от этих групп и друг от друга – сывороточное железо и ЭПО (Табл.19, Рис.17).

В группе ХСН с АХЗ снова совершенно меняется картина связей:

1. На первое место выходит влияние гепсидина. У него остается сильная положительная связь с ферритином, но теперь четко выделяется триада гепсидин-ферритин-трансферрин, причем, трансферрин оказывается концевым звеном – у него имеются отрицательные корреляции как с ферритином, так и с гепсидином (ранее такой прямой связи не было).

2.Помимо этого, появляются отрицательные корреляционные связи гепсидина с гемоглобином и МСНС (этого тоже раньше не было).

3.Распадается крепко связанная триада ЦП-MCH-MCV, теперь она теряет ранее выраженную связь с ферритином и трансферрином и даже исчезает связь между MCV и MCH.

4. При этом неожиданно появляется связь с ИЛ-6 как у ферритина и СРБ, так и у ЭПО, (также появляется связь ИЛ-6 с гепсидином, она слабая (r(S)= 0,283 и не показана на схеме), но в предыдущих группах ИЛ-6 вообще был совершенно изолированным показателем.

Таблица 19

Матрицы коэффициентов ранговой корреляции между гепсидином и показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления у пациентов ХСН с АХЗ

	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	ЦП	Fe^{2+}	Ферр	ТрФ	СРБ	NT-pro BNP	ЭПО	Гепс	ИЛ-6
HGB	1,000	**0,682**			**0,540**	**0,274**		**-0,232**					**-0,461**	**-0,259**
HCT	**0,682**	1,000			**0,440**								**-0,362**	
MCV			1,000	**0,360**		**0,473**					**-0,285**			
MCH			**0,360**	1,000		**0,584**								
MCHC	**0,540**	**0,440**			1,000	**0,363**		**-0,362**	**0,236**	**-0,293**			**-0,437**	**-0,321**
ЦП	**0,274**		**0,473**	**0,584**	**0,363**	1,000						**-0,248**		
Fe^{2+}							1,000		**-0,263**					
Ферр	**-0,232**				**-0,362**			1,000	**-0,644**	**0,635**			**0,596**	**0,404**
ТрФ					**0,236**		**-0,263**	**-0,644**	1,000	**-0,494**			**-0,474**	
СРБ					**-0,293**			**0,635**	**-0,494**	1,000			**0,561**	**0,427**
NT-pro BNP			**-0,285**								1,000			
ЭПО						**-0,248**						1,000		**0,424**
Гепс	**-0,461**	**-0,362**			**-0,437**			**0,596**	**-0,474**	**0,561**			1,000	**0,283**
ИЛ-6	**-0,259**				**-0,321**			**0,404**		**0,427**		**0,424**	**0,283**	1,000

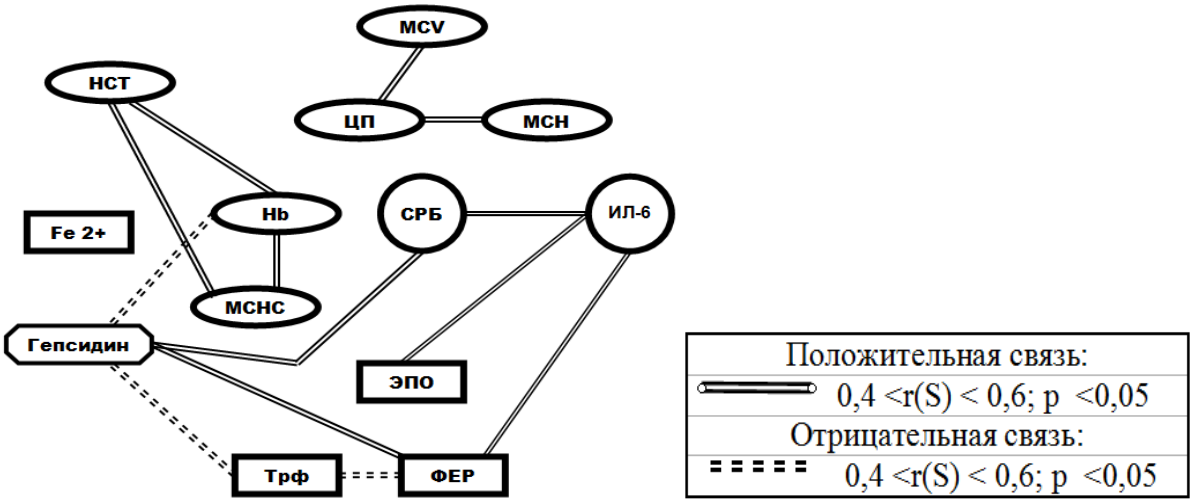

Рис.17.Корреляции между гепсидином и показателями гемограммы, феррокинетики, воспаления и NT-proBNP у пациентов ХСН с АХЗ.

Таким образом, в КГ какое – либо влияние гепсидина на показатели гемограммы, феррокинетики и воспаления отсутствует. В КГ, то есть у больных без ХСН и анемии, существует достаточно стройная единая регулирующая система, характеризующаяся 6-7 основными показателями двух первых групп, а ведущая роль основного регулятора, очевидно, принадлежит гемоглобину.

У больных ХСН без анемии роль гепсидина обозначается в виде формирующейся триады гепсидин-ферритин-трансферрин.

У больных ХСН с АХЗ роль гепсидина становится главенствующей, и очевидно регулирующей, поскольку, вначале – т.е. у больных с ХСН при сравнении с КГ образуются дополнительные корреляционные связи между показателями второй группы, а затем, то есть у больных ХСН при развитии АХЗ происходит появление двух почти независимых центров регулирования с участием гепсидина. Во–первых это триада гепсидин-ферритин-трансферрин, где гепсидин имеет положительную корреляцию с ферритином и отрицательную - с трансферрином. Во – вторых, образуется триада гепсидин – Hb -МСНС, где проявляются отрицательные корреляционные связи. В-третьих, формируется "воспалительная" триада ИЛ-6–СРБ–ферритин, где ферритин имеет положительную корреляцию с гепсидином,

что указывает на участие гепсидина не только в развитии анемии, но и в воспалении и подтверждает его функцию белка острой фазы воспаления

Таким образом, образование у больных ХСН с АХЗ в отличие от больных ХСН без анемии и пациентов КГ связей гепсидина с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления указывает на главенствующую и одновременно регулирующую роль гепсидина в развитии АХЗ у больных ХСН.

Ш.7. Клинические примеры

Клинический пример № 1

Больной К., 84 лет находился в ГВВ №1 с 10.03.16 г. по 21.04.16г.

Жалобы при поступлении: на одышку и приступы загрудинных давящих болей при минимальной физической нагрузке и в покое, удушье в горизонтальном положении, приступы учащенного сердцебиения, тяжесть в правом подреберье, отеки нижних конечностей, общую слабость, сухость во рту.

Анамнез: длительное время (сколько лет не помнит) страдает гипертонической болезнью с максимальными подъемами АД до 190/100 мм рт ст., несколько лет - постоянной формой фибрилляции предсердий. Перенес инфаркты миокарда в 2008 и 2010 годах. В настоящее время часто беспокоят приступы стенокардии при незначительной физической нагрузке и в покое. С 2010 года проявления ХСН в виде одышки при незначительной физической нагрузке, повышений утомляемости, а в последнее время - отеков нижних конечностей. Сахарный диабет выявлен в 2013 году. Периодически лечился амбулаторно, однако указать названия препаратов не может в виду выраженных когнитивных нарушений, а в представленной медицинской документации данная информация не отражена. В течении последних пяти лет болезни неоднократно госпитализировался по поводу декомпенсаций ХСН - до 3 раз в год с кратковременным эффектом, так как после выписки из стационара препараты

принимает нерегулярно или не принимает вообще, а регулярность приема препаратов никто не контролирует, так как живет один. Последняя госпитализация была 2 месяца назад по поводу очередной декомпенсации ХСН. В течение 2-х недель отмечает ухудшение состояния в виде выше описанных жалоб, в связи с чем госпитализирован повторно.

При поступлении: состояние тяжелое, положение ортопноэ. Кожные покровы бледные, акроцианоз, одышка в покое. ЧДД - 23-24 в мин. Отмечается набухание вен шеи. В легких дыхание жесткое, над нижне-боковыми отделами с обеих сторон ослабленное, а справа - незначительное количество влажных мелкопузырчатых хрипов. АД - 110/70 мм рт ст. Тоны сердца глухие, аритмичны с ЧСС- 120–130 уд. в минуту с дефицитом по пульсу 26 уд. в минуту. Живот увеличен в объёме из–за наличия свободной жидкости, печень выступает из–под реберные дуги на 6 см. Отмечаются выраженные отеки нижних конечностей (стоп, голеней, бедер) и передней брюшной стенки. Пульсация на периферических артериях нижних конечностей снижена. Варикозное расширение вен нижних конечностей.

При обследовании: в анализах крови: **гемоглобин-10,8 г/дл**, гематокрит-32,2%, эритроциты- 3,67 млн., MCV – 88 fl., MCH – 29 pg., лейкоциты - 7,3 (палочкояд. -1%., сегментояд. - 65%, моноц.- 12%, лимфоц.- 19 %), СОЭ – 37 мм/час, ЦП-0,88; **NT-proBNP – 1110 fmol/ml**, **сывороточное железо – 8,4 мкмоль/л**, **ферритин - 174 мкг/л**, трансферрин – 2,7 г/л, **% НТЖ – 12,4%, ЭПО – 73,8 мМЕ/мл**, **гепсидин – 64,4 нг/мл**, **СРБ – 15,8 мг/л, ИЛ-6 - 5,7 пг/мл**, мочевина - 9,7 ммоль/л, креатинин 138 мкмоль/л, СКФ – 45 мл/мин, глюкоза крови: 6,7-6,6-10,2ммоль/л. Гликолизированный гемоглобин - 8%. Липидный спектр: холестерин 4,5 ммоль/л, ЛПВП- 1,3%, ЛПНП- 2,6%, ЛПОНП - 0,4%, КА 2,3. Коагулограмма: Тромбиновое время- 16,1 сек, протромбиновый индекс- 90%, международное нормализованное соотношение (МНО) - 2,11, фибриноген- 2182 мг/л, активированное

частичное тромбопластиновое время – 28,7, фибринолитическая активность >4 час.

В анализе мочи–белок- 0,12 г/л, лейкоциты- 40-50 в п/зр, эритроциты - 0-1 в п/зр., бактерии- много. Анализ кала на скрытую кровь – отриц.

ЭКГ: Фибрилляция предсердий с тахисистолией желудочков - 100-127 в минуту. Горизонтальная электрическая ось сердца. Рубцовые изменения миокарда передне-перегородочной области левого желудочка и боковой стенки левого желудочка- регресс зубца R с V_1-V_3, qR в V_5-V_6.

Рентгенография органов грудной клетки: эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. Корни легких не структурные, расширены. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента– венозный застой. Справа уплотнена междолевая плевра. Инфильтрация в базальных отделах правого легкого. Диафрагма уплощена, синусы не дифференцируются из–за жидкости. Сердце – увеличен левый желудочек. Аорта уплотнена. Заключение: правосторонняя нижнедолевая пневмония. Застойные явления по малому кругу кровообращения. 2-х сторонний гидроторакс.

УЗИ брюшной полости: Гепатомегалия (левая доля 9 см, правая доля 18 см). ЖКБ (конкремент в шейке желчного пузыря). Мелкие конкременты в почках. В брюшной полости наличие свободной жидкости.

УЗИ плевральных полостей: наличие свободной жидкости слева до VII ребра, справа до V ребра по задним подмышечным линиям.

В предыдущую госпитализацию (2 месяца назад) была выполнена фиброколоноскопия и ЭГДС – выявлен хронический атрофический гастрит, источников кровопотери выявлено не было, в настоящую госпитализацию выполнить не удалось из-за тяжести состояния.

ЭХО-КГ: Уплотнены стенки аорты, створки аортального клапана. Недостаточность аортального клапана (регургитация Iст.). Выраженная дилатация левого предсердия (4,9х8,7см), умеренная дилатация левого желудочка (КДР = 6,0см; КСР = 5,0см). Недостаточность митрального

клапана (относительная, регургитация II ст). Эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (Тмжп = 1,0см; Тзс=1,1см). Дискинез верхушечных: переднего, перегородочного, заднего, бокового сегментов; средних: переднего, передне- перегородочного сегментов левого желудочка. Гипокинез базальных: переднего, перегородочного, бокового сегментов левого желудочка. Диастолическая функция миокарда левого желудочка не исследовалась (фибрилляция предсердий). Глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка значительно снижена (ФВ - 28%). Выраженная дилатация правого предсердия (4,4х8,2 см) и правого желудочка (3,7 см). Недостаточность трикуспидального клапана (относительная, регургитация III-IV ст.). Расширение ствола легочной артерии (3,0 см). Недостаточность легочного клапана (регургитация I-IIст.). Легочная гипертензия (СДЛА= 47 мм рт ст). Нижняя полая вена расширена (3,2 см), на вдохе не коллабирует. Жидкость в полости перикарда за задней и боковой стенками левого желудочка – 1,2 см в диастолу. Жидкость в плевральных полостях.

Диагноз:

Основной: ИБС: стенокардия III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (2008, 2010). Правосторонняя нижнедолевая пневмония.

Фоновое: Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск ССО 4. Сахарный диабет II типа, субкомпенсация.

Осложнение основного заболевания: Постоянная форма фибрилляции предсердий. CHA2DS2-VASc - 7 баллов. HAS-BLED – 4 балла. ХСН со сниженной ФВ (28%), 3 стадии (Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х.) (сердечная астма, 2-х сторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит, анасарка) IV ФК (NYHA).

Сопутствующие заболевания: Хронический обструктивный бронхит, вне обострения. Диффузный пневмосклероз. Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга с когнитивными нарушениями. Дорсопатия: распространенный остеохондроз позвоночника. Хронический

калькулезный холецистит, вне обострения. Варикозная болезнь нижних конечностей с хронической венозной недостаточностью. Незрелая катаракта ОД. Артифакия OS. Мочекаменная болезнь: микролиты почек. Рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей. Кисты почек. Хронический пиелонефрит, вне обострения. Хроническая болезнь почек 3Б ст. Анемия хронических заболеваний.

В отделении назначались: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл 5 мг – 1 табл. х 2 раза в день), бета-блокаторы (бисопролол 5 мг – 1 табл. утром), нитраты (моночинкве 40 мг – 1 табл. х 2 раза в день), блокаторы альдостероновых рецепторов (верошпирон 25 мг- 2 табл. утром), петлевые диуретики (лазикс по 40-120 мг/сутки-доза корректировалась в зависимости от диуреза и клинической картины с переводом на таблетированные формы фуросемида – 40 мг/сут), статины (симвастатин 10 мг - 1табл. на ночь), гипогликемические препараты (глибомет 400мг+2,5 мг - 2 табл. перед завтраком и ужином, сиофор 850 мг - 1 ½ табл. после завтрака и 1 табл. после ужина), антибиотики (в/м цефтриаксон 1000 мг х 2 раза в день), ингибитор фермента H^+/K^+-аденозинтрифосфат-фазы (омепразол 20 мг - 1 капсула вечером), антикоагулянты (варфарин 2,5 мг - 1 ½ табл. на ночь) под контролем МНО. Состояние больного на фоне проводимой терапии улучшилось: приступы стенокардии не беспокоили, уменьшились застойные явления в легких, в покое одышки не отмечает, удушье в горизонтальном положении не возникает, размеры печени уменьшились, уменьшились отеки нижних конечностей и передней брюшной стенки, разрешилась правосторонняя нижнедолевая пневмония. С рекомендациями постоянно принимать подобранную и принимаемую в отделении терапию выписан под наблюдение кардиолога, эндокринолога по месту жительства.

Комментарий. У данного пациента ведущим синдромом является тяжелая ХСН 3ст. (Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х.) (сердечная астма, 2-х сторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит, анасарка) IV ФК (NYHA) с

крайне низкой ФВ (28%), обусловленная ПИКС, длительной фибрилляцией предсердий на фоне гипертонической болезни и СД 2 типа с частыми декомпенсациями и госпитализациями ввиду полного отсутствия контроля (выраженные когнитивные нарушения, живет один) над приемом препаратов, вследствие чего, нерегулярно принимает или полностью отменяет препараты. Также по данным рентгенографии органов грудной клетке выявлена правосторонняя нижнедолевая пневмония на фоне застойных явлений в малом круге кровообращения. По данным лабораторного исследования выявлена анемия средней степени тяжести (гемоглобин-10,8 г/дл, гематокрит-32,2%, эритроциты- 3,67 млн.), нормоцитарная и нормохромная (MCV – 88 fl., MCH – 29 pg, ЦП-0,88). Выявлены высокие уровни воспалительных тестов (СРБ – 15,8 мг/л, ИЛ-6 - 5,7 пг/мл), что указывают на воспаление как причину повышения уровня гепсидина – (64,4 нг/мл), который будучи регулятором обмена железа снижает всасывание железа и его транспорт (сывороточное железо – 8,4 мкмоль/л, трансферрин – 2,7 г/л, % НТФ– 12,4%) и одновременно увеличивает его депонирование (ферритин - 174 мкг/л). Выявленные нарушения феррокинетики в сочетании с воспалительным синдромом у больных ХСН со сниженным гемоглобином указывают на развитие АХЗ (нормоцитарной, нормохромной, легкой степени тяжести).

Клинический пример № 2

Больной Е, 87 лет находился в ГВВ №1 с 27.12.15 г. по 25.01.16г.

Жалобы при поступлении: на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, ощущения сердцебиения, отеки нижних конечностей, общую слабость, периодическое головокружение, шаткость походки.

Анамнез: в течение длительного время беспокоят приступы загрудинных давящих болей при физической нагрузке, а в последние 5-6 лет при минимальной физической нагрузке и в покое. Кроме того, с 55 лет отмечает повышение АД с максимальными подъемами АД до 180/100 мм рт ст. С 2012 года фибрилляция предсердий. В том же году перенес инфаркт

миокарда. С 2013 года отмечает одышку при физической нагрузке (подъем на 2 этаж), появление отеков нижних конечностей. В 2015 году выявлен СД 2 типа. Неоднократно проходил обследование и лечение в ГВВ №1, последняя госпитализация 4 месяца назад, однако после выписки рекомендованные препараты принимал нерегулярно (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы альдостероновых рецепторов, петлевые диуретики, статины, гипогликемические препараты, ингибиторы фермента H^+/K^+-аденозинтрифосфат-фазы, антикоагулянты). В течение 10-12 дней отмечает ухудшение состояния в виде выше описанных жалоб, в связи с чем госпитализирован.

При поступлении: состояние тяжелое, положение ортопноэ. Кожные покровы бледные, одышка в покое. ЧДД-22 в мин. В легких дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах обоих легких, хрипы не выслушиваются. АД-115/65 мм рт ст. Тоны сердца глухие, аритмичны, с ЧСС- 138–143 уд. в минуту с дефицитом по пульсу 18 ударов в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень выступает из–под реберные дуги на 6 см. Выраженные отеки стоп и голеней. Пульсация на периферических артериях нижних конечностей снижена.

При обследовании: в анализах крови: **гемоглобин-13,5 г/дл**, гематокрит-40,2%, эритроциты- 4,29 млн., MCV – 88 fl., MCH – 30 pg., лейкоциты - 6,2 (палочкояд. -1%., сегментояд. - 64%, моноц.- 10%, лимфоц.- 21 %), СОЭ – 3 мм/час, ЦП-0,94; **NT-proBNP – 780 fmol/ml, сывороточное железо – 24,5 мкмоль/л**, **ферритин - 99 мкг/л**, трансферрин – 2,4 г/л, **% насыщения трансферрина железом – 40,6%**, **ЭПО – 13,4 мМЕ/мл**, **гепсидин – 8,4 нг/мл, СРБ – 2,7 мг/л, ИЛ-6 - 0,9 пг/мл**, мочевина - 9,5 ммоль/л, креатинин- 116 мкмоль/л, СКФ – 69 мл/мин, глюкоза крови: 5,9-6,6-7,2ммоль/л. Липидный спектр: холестерин 3,3 ммоль/л, ЛПВП- 1,1%, ЛПНП- 1,7%, ЛПОНП- 0,3%, КА- 2,3. Коагулограмма: Тромбиновое время- 12,7 сек, протромбиновый индекс- 83%, МНО- 1,20,фибриноген- 2875 мг/л,

активированное частичное тромбопластиновое время – 31,7, фибринолитическая активность >4 час.

В анализе мочи–белок- 0,1 г/л, лейкоциты- 1-2 в п/зр, эритроциты - 0-1 в п/зр. Анализ кала на скрытую кровь – отриц.

ЭКГ: Фибрилляция предсердий нормо-тахисистолическая форма. Электрическая ось сердца отклонена вправо. Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса. Диффузные изменения на фоне низкоамплитудной ЭКГ. Нельзя исключить рубцовые изменения передней, верхушечной, боковой стенках левого желудочка.

Рентгенография грудной клетки: эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. Легочные поля без явных инфильтративных теней. Легочный рисунок несколько обогащен за счет сосудистого компонента. Корни легких не расширены. В правом латеральном синусе незначительное количество осумкованной жидкости. Остальные синусы свободные. Диафрагма расположена обычно. Тень сердца расширена. Аорта удлинена. Заключение: венозный застой по малому кругу кровообращения. Незначительный гидроторакс справа.

УЗИ брюшной полости: гепатомегалия (левая доля – 8см правая – 16 см), диффузные изменения печени. Киста левой почки. Мелкие конкременты в почках.

ЭХО-КГ: Уплотнены стенки аорты, створки аортального клапана и митрального клапанов. Мелкие кальцинаты в фиброзном кольце митрального клапана. Недостаточность аортального клапана (регургитация II ст.). Недостаточность митрального клапана (регургитация II-IIIст.). Дилатация левого предсердия (4,9х6,8 см). Левый желудочек нормальных размеров (КДР = 4,7см, КСР = 3,1см). Симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (Тмжп = 1,2см, Тзс = 1,2см). Гипокинез верхушечных: переднего, перегородочного, бокового сегментов; средних: передне-перегородочного, переднего, передне-бокового сегментов левого желудочка. Диастолическая функция миокарда левого желудочка не исследовалась (фибрилляция

предсердий). Глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка снижена (ФВ - 41%). Дилатация правого предсердия (3,6х6,0 см) и правого желудочка (3,0 см). Недостаточность трикуспидального клапана (регургитация III ст.). Легочная гипертензия (СДЛА= 41 мм рт ст). Нижняя полая вена расширена (2,5 см), на вдохе коллабирует более 50%. Жидкости в полости перикарда не выявлено.

Диагноз:

Основной: ИБС: стенокардия Ш ФК. Постинфарктный кардиосклероз (2012).

Фоновое: Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск ССО 4. Сахарный диабет II типа, средней тяжести, компенсация.

Осложнение основного заболевания: Постоянная форма фибрилляции предсердий. CHA2DS2-VASc- 7 баллов. HAS-BLED – 4 балла. ХСН с промежуточной ФВ (41%), 2Б стадии (Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х.) Ш ФК (NYHA) .

Сопутствующая патология: Диффузный пневмосклероз. Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга с вертебробазилярной недостаточностью. Дорсопатия: распространенный остеохондроз позвоночника. Незрелая катаракта ОД. Мочекаменная болезнь: микролиты почек. Киста левой почки. Хроническая болезнь почек 3А ст.

В отделении принимал: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл 2,5 мг – 1 табл. утром), бета-блокаторы (бисопролол 5 мг – 1 табл. утром), блокаторы альдостероновых рецепторов (верошпирон 25 мг- по 2 табл. утром), петлевые диуретики (лазикс по 40-80 мг/сутки-доза корректировалась в зависимости от диуреза и клинической картины), гипогликемические препараты (сиофор 850 мг по 1 ½ табл. после завтрака и 1 таблетка после ужина), ингибитор фермента H^+/K^+-аденозинтрифосфат-фазы (омепразол 20 мг- 1 капсула вечером), антиоксидантный препарат (мексидол 2мл/сут - в/м), антикоагулянты (варфарин 2,5 мг - 1 ½ табл.). На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика состояния

больного в виде уменьшения застойных явлений в легких, уменьшения размеров печени, отеков нижних конечностей, одышка в покое и проявления сердечной астмы регрессировали, а также уменьшилось головокружение. С рекомендациями постоянно принимать подобранную терапию, а диуретическую терапию заменить на таблетированную форму (фуросемид 20мг – 1 табл. утром под контролем диуреза) выписан под наблюдение терапевта, кардиолога и эндокринолога.

Комментарий. У данного пациента ведущим синдромом является ХСН 2Б (Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х.) Ш ФК (NYHA) с промежуточной ФВ (41%), обусловленная ПИКС, длительной фибрилляцией предсердий на фоне гипертонической болезни и СД 2 типа. Настоящая госпитализация вторая в году, очевидно, вследствие нерегулярного приема препаратов. В отличие от первого больного, этот больной имеет менее тяжелую ХСН - 2Б (Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х.) Ш ФК (NYHA) без развития анасарки, также у больного менее выражены застойные явления в малом круге кровообращения и по данным рентгенографии не выявлена пневмония. По данным лабораторного исследования анемия не выявлена (гемоглобин-13,5 г/дл, гематокрит-40,2%, эритроциты- 4,29 млн., сывороточное железо – 24,5 мкмоль/л), также не выявлен воспалительный синдром (нормальные уровни воспалительных тестов- СРБ – 2,7 мг/л, ИЛ-6 - 0,9 пг/мл) и не выявлены нарушения феррокинетики (ферритин - 99 мкг/л, гепсидин- 8,4 нг/мл),то есть несмотря на наличие ХСН - 2Б (Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х.) Ш ФК (NYHA) у больного отсутствует воспалительный синдром, а также уровень гепсидина остается в норме, вследствие чего отсутствует его влияния на формирование анемии.

Клинический пример № 3

Больная Г, 89 лет находилась в ГВВ №1 с 16.03.16 г. по 05.04.16г.

Жалобы при поступлении: на боли в области сердца сжимающего характера при минимальной физической нагрузке, иногда с иррадиацией в левую руку, одышку, возникающую при привычной физической нагрузке,

повышение цифр АД до 160/100 мм рт ст, редкие перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение, периодические незначительные боли в эпигастральной области, нарастание общей слабости и головокружения.

Анамнез: 30 лет назад был поставлен диагноз гипертонической болезни. Постоянно принимает гипотензивную терапию, однако отмечает повышенные цифры АД до 160/100 мм рт ст. Около 20 лет страдает ИБС с приступами стенокардии при незначительной физической нагрузке. Инфаркт миокарда, СД отрицает. На протяжении 2-3 лет периодически возникает неритмичное учащенное сердцебиение, неоднократно вызывала по этому поводу скорую помощь. С 2014 года беспокоит одышка, возникающая при небольшой физической нагрузке, тогда же был установлен диагноз ХСН. За время болезни было около 2-3 госпитализаций. Кроме того, около 5 лет страдает хроническим гастритом с периодическими обострениями. ЭГДС выполнялась год назад, медицинская документация не представлена. Язвенную болезнь желудка и 12п. кишки отрицает. Неоднократно лечилась в ГВВ №1. Последняя госпитализация была 10 месяцев назад по поводу нарастания одышки и высоких цифр АД. Рекомендованную терапию принимает регулярно (фозиноприл 5 мг – 1 табл. утром, метопролол 50 мг – 1 табл. утром и вечером, варфарин 2,5 мг по 1 ½ табл. МНО не контролировала, верошпирон 25 мг- 1 табл. утром, омепразол 20 мг- 1 капсула вечером). Живет с родственниками. В течение месяца отмечает ухудшение состояния в виде нарастания одышки, общей слабости, головокружения, в связи с чем госпитализирована в данный стационар.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, сухие. В легких дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах обоих легких, хрипы не выслушиваются. ЧДД-19 в мин. АД-145/85 мм рт ст. Тоны сердца глухие, ритм правильный с ЧСС- 90 ударов в минуту. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастральной области. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не выступает из–под

реберной дуги. Пульсация на периферических артериях нижних конечностей сохранена.

При обследовании: в анализах крови*:* **гемоглобин-9,0 г/дл**, гематокрит-28,3%, эритроциты- 3,81 млн., MCV – 72 fl., MCH – 23 pg., ЦП-0,69, лейкоциты - 6,5 (палочкояд. -1%., сегментояд. - 53%, моноц.- 6%, лимфоц.- 39 %), СОЭ – 6 мм/час, анизоцитоз, пойкилоцитоз; **NT-proBNP – 190 fmol/ml**, **сывороточное железо – 8,3 мкмоль/л**, **ферритин - 15 мкг/л**, трансферрин – 2,2 г/л, **% насыщения трансферрина железом – 16,0%**, **ЭПО – 48,0 мМЕ/мл**, **гепсидин – 7,3 нг/мл, СРБ – 2,3 мг/л, ИЛ-6 - 0,8 пг/мл**, мочевина - 6,7 ммоль/л, креатинин 113 мкмоль/л, СКФ – 41 мл/мин. Липидный спектр: холестерин 5,9 ммоль/л, ЛПВП 1,6%, ЛПНП 2,8%, ЛПОНП 0,7%, КА 2,6. Коагулограмма: Тромбиновое время-12,4 сек, протромбиновый индекс-80%, МНО-3,0, фибриноген 3052 мг/л, активированное частичное тромбопластиновое время –25,6. В анализе мочи– белок- 0,05 г/л, лейкоциты- ед. в п/зр, эритроциты - 0-1 в п/зр. Анализ кала на скрытую кровь-положит.

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС - 82 в минуту. Электрическая ось сердца отклонена влево. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Рентгенография грудной клетки: легочные поля прозрачные, без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок деформирован за счет пневмосклероза и усилен с интерстициальным компонентом. Корни структурные, не расширены. Латеральные синусы свободные.

УЗИ брюшной полости: Мочекаменная болезнь. Кисты почек.

ЭХО-КГ: Уплотнены стенки аорты, створки аортального клапана и митрального клапанов. Дилатация левого предсердия (4,9х6,0см) и левого желудочка (КДР = 5,3см, КСР = 3,8см). Симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (Тмжп = 1,3см, Тзс = 1,4см). Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка I типа. Глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка несколько снижена (ФВ=53%). Правое предсердие не лоцируется из-за плохой визуализация. Размеры правого

желудочка в норме (2,2 см). НПВ не расширена (1,6 см), на вдохе коллабирует более 50%. СДЛА= 26 мм рт ст. Жидкости в полости перикарда не выявлено.

ЭГДС: гастрит с атрофией слизистой и наличием эрозий с множественными геморрагиями. Признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

От проведения фиброколоноскопии отказалась.

Диагноз:

Основной: ИБС: стенокардия III ФК.

Фоновое: Гипертоническая болезнь 2 стадии, 2степени, риск ССО 4.

Осложнение основного заболевания: Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. CHA2DS2-VASc- 5 баллов. HAS-BLED – 5 баллов. ХСН с сохраненной ФВ (53%), 2А стадии (Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х.) III ФК (NYHA).

Сопутствующая патология: Эрозивный гастрит с наличием множественными геморрагиями, обострение. Железодефицитная анемия. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга с вертебробазилярной недостаточностью. Дорсопатия: распространенный остеохондроз позвоночника. Варикозная болезнь нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность, компенсация. Хроническая болезнь почек 3А ст.

В отделении принимала: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (фозиноприл 5 мг – 1 таблетка утром), бета-блокаторы (метопролол 25 мг – 1 табл. х 2 раза утром и вечером), нитраты (моночинкве 40 мг – 1 табл. х 2 раза в день), блокаторы альдостероновых рецепторов (верошпирон 25 мг- 1 табл. утром), статины (симвастатин 5 мг – по 1табл.вечером), ингибитор фермента H^+/K^+-аденозинтрифосфат-фазы (омепразол 20 мг- 1 раз в сутки внутривенно капельно), гастропротекторы (де-нол 120 мг – 1табл х 4 раза в день) препараты железа (в/м феррум ЛЕК 100 мг/сутки), сорбифер дурулес 300 мг по 1 табл. х 2 раза в день). От назначения антикоагулянтов,

учитывая высокий риск кровотечений (HAS-BLED – 5 баллов) и данные ЭГДС, решено временно воздержаться. На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось: ангинозные боли не рецидивировали, ХСН клинически компенсирована, слабость и головокружение уменьшились, боли в эпигастральной области не беспокоят, кроме того, в контрольных анализах крови отмечено повышение гемоглобина до 105 г/дл. От повторной ЭГДС больная отказалась. С рекомендациями постоянно принимать подобранную терапию и продолжить прием препаратов железа под контролем общего анализа крови выписана под наблюдение кардиолога, терапевта и гастроэнтеролога.

Комментарий. У данной пациентки ХСН 2А (Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х.) III ФК (NYHA) без нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения, а одышка обусловлена, очевидно, в большей степени анемией и в меньшей степени ХСН. По данным лабораторного исследования выявлена анемия средней степени тяжести (гемоглобин-9,0 г/дл, гематокрит-28,3%, эритроциты- 3,81 млн.), микроцитарная и гипохромная (MCV – 72 fl., MCH – 23 pg., ЦП-0,69). Низкий уровень ферритина (15 мкг/л) в сочетании с низкими уровнями сывороточного железа (8,3 мкмоль/л) и % НТЖ (16%) указывают на абсолютный дефицит железа. Нормальные уровни воспалительных тестов (СРБ – 2,3 мг/л, ИЛ-6 - 0,8 пг/мл) указывают на отсутствие воспаления, а низкий уровень гепсидина (7,3 нг/мл) указывает на отсутствие роли гепсидина в формировании анемии. Причиной анемии является хроническая кровопотеря на фоне эрозивного поражения слизистой желудка.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ

IV.1. Частота АХЗ и ЖДА у больных ХСН пожилого и старческого возраста

В настоящем исследовании частота встречаемости анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста составила 33%, что сопоставимо с другими отечественными исследованиями, в которых частота анемического синдрома у больных ХСН составила 21-23% [19,32]. Также выявлено увеличение частоты встречаемости анемий с ростом ФК ХСН (при II ФК - 13%, III ФК - 44%, IV ФК – 43%), что подтверждает данные других авторов [28,32,210].

Исследование подтвердило, что у больных ХСН чаще всего развиваются две самые распространенные в популяции формы анемий: АХЗ и ЖДА, частота которых составила 72% и 20% соответственно, а в 8% причиной анемии была В12-дефицитная анемия. Однако, согласно данным литературы, частота АХЗ при ХСН варьирует от 18% [169] до 58 % [101,183], а ЖДА от 27% [91] до 73 % [156]. Более высокий процент АХЗ в настоящем исследовании объясняется, очевидно, исключительно пожилым и старческом возрастом обследованных больных (от 75 до 90 лет), для которого характерна высокая коморбидность [57], в то время как в популяции АХЗ является второй по распространенности после ЖДА [220].

Обращает внимание, что у более трети больных ХСН с АХЗ - у 37% диагноз анемии не был отражен в медицинской документации, то есть анемия не была диагностирована, а у более, чем у половины больных с АХЗ - у 57% был поставлен диагноз ЖДА, и только у 6% больных АХЗ была диагностирована.

Очевидно, в связи с невыраженностью анемии, а также в связи с тем, что она развивается на фоне тяжелой, как правило декомпенсированной ХСН с застойными изменениями как в малом, так и в большом кругах кровообращения, основные ее проявления, такие как одышка, тахикардия, слабость и сниженная толерантность к физической нагрузке, укладываются

врачами целиком в рамки ХСН, а умеренное снижение цифр гемоглобина объясняется алиментарным фактором.

В аналогичном отечественном исследовании, в которое, однако, включались и более молодые пациенты с ХСН (от 40 до 88 лет), также только у 8% больных с АХЗ анемический синдром нашел отражение при формулировке диагноза [32], что свидетельствует о крайне недостаточном внимании практикующих врачей к этой проблеме.

IV.2. Выраженность анемического и воспалительного синдромов у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА

Согласно полученным данным**,** больные ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА значимо различались по проявлениям и течению ИБС, тяжести ХСН, а также – по сердечной и внесердечной коморбидности, что ожидаемо, так как больные с ЖДА подбирались целенаправленно без воспалительных заболеваний, без застойной ХСН, с минимальной коморбидностью, чтобы исключить влияние какого – либо воспаления на формирование анемии, в противном случае анемия была бы смешанной, а не чисто железодефицитной, но с доказанным источником хронической кровопотери.

Выраженность анемического синдрома у больных с АХЗ при сравнении с больными с ЖДА неглубокая: у 77% преимущественно легкой и средней степени, а также преимущественно нормоцитарная (71%) и нормохромная (60%), и напротив, у 70% больных ХСН с ЖДА анемия преимущественно средней и тяжелой степени, а также - преимущественно микроцитарная (60%) и гипохромная (80%), что согласуется с данными литературы [19,94,183].

Известно, что показатели гемограммы позволяют сделать вывод о наличии анемии, но определить ее форму и выраженность дефицита железа не представляется возможным [14,75]. В то же время исследование основных показателей феррокинетики дает более исчерпывающую информацию: позволяет судить о наличии и выраженности дефицита железа, что важно для последующей коррекции дефицита железа, или его отсутствии.

Согласно полученным данным, у всех больных ХСН с ЖДА выявлен абсолютный дефицит железа, характерный для ЖДА [75,163]: низкие уровни сывороточного железа и % НТЖ, крайне низкий уровень ферритина <30 мкг/л. В отличие от ЖДА, для АХЗ характерен нормальный или высокий уровень ферритина >30 мкг/л [15,78,97,151], что подтверждают полученные данные: при этом у 54% больных при умеренно сниженных уровнях сывороточного железа и % НТЖ, выявлен нормальный уровень ферритина (30-100 мкг/л), что указывает на функциональный дефицит железа, при котором, несмотря на наличие достаточных запасов железа, эритропоэз неадекватно обеспечивается железом [14], поэтому этим больным необходима коррекция препаратами железа [7,12]. А у 46% больных с АХЗ при умеренно сниженных уровнях сывороточного железа и % НТЖ выявлен повышенный уровень ферритина (100-505 мкг/л), что указывает на отсутствие дефицита железа [97,98,166], при котором коррекции анемии препаратами железа не требуется.

Выявление и коррекция дефицита железа при АХЗ крайне важны, так как больные ХСН с АХЗ и дефицитом железа имеют худший прогноз и выживаемость, чем пациенты ХСН с АХЗ без дефицита железа [247].

Согласно полученным данным для больных ХСН с АХЗ, в отличие от больных ХСН с ЖДА характерно наличие лабораторных признаков воспалительного синдрома: повышенных уровней острофазовых белков ферритина и СРБ и цитокина ИЛ-6. Кроме того, важным является выявление у больных ХСН с АХЗ значимых положительных связей между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и СРБ. У больных ХСН с ЖДА аналогичные связи незначимы.

Таким образом, между больными ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА пожилого и старческого возраста выявлены существенные различия. Во-первых, характерна разная выраженность анемического синдрома. Во – вторых, характерна разная выраженность дефицита железа: абсолютный или истинный при ЖДА и функциональный или перераспределительный дефицит

при АХЗ или отсутствие его. В – третьих, для больных ХСН с АХЗ характерны высокие уровни показателей воспаления: ферритина, СРБ и ИЛ-6 и значимые положительные связи между ними, а для больных ХСН с ЖДА характерны низкие уровни показателей воспаления: ферритина, СРБ и ИЛ-6 и отсутствии связей между ними, что указывает на несомненную роль воспаления в патогенезе анемии у больных ХСН с АХЗ и отсутствие этой роли у больных ХСН с ЖДА.

IV.3. Тяжесть ХСН у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии

Согласно полученным данным, больные ХСН с АХЗ и ХСН без АХЗ, были сопоставимы по тяжести ХСН (стадиям и ФК, ФВ и уровню NT-proBNP), при этом в целом в группе больных ХСН с АХЗ преобладали тяжелые, декомпенсированные пациенты IV ФК.

Как у больных ХСН с АХЗ, так и у больных ХСН без анемии выявлена крайне высокая как сердечная, так и внесердечная коморбидность, свойственная этой категории больных [57], при этом у почти половины больных ХСН с АХЗ выявлен сахарный диабет 2 типа, что более чем в 2,5 раза больше, чем у больных ХСН без АХЗ, также значимо чаще, почти в 4 раза, у больных ХСН с АХЗ выявлена ХБП 4 стадии, однако значимых различий по СКФ между больными ХСН с АХЗ и больными ХСН без АХЗ не выявлено, что может указывать на отсутствие "вклада " как СД 2 типа, так и ХБП, то есть диабетической нефропатии в развитие АХЗ у больных ХСН. На отсутствие корреляции между уровнем гемоглобина и показателями функционального состояния почек у больных ХСН указывают и другие авторы [16]. Кроме того, если бы это влияние было (то есть диабетической нефропатии на развитие АХЗ), то уровень ЭПО у больных ХСН с АХЗ должен был быть сниженным, поскольку диабетическая нефропатия, как известно, сопровождается повреждением эпителиальных клеток проксимальных канальцев вследствие гипергликемии и протеинурии, что приводит к перитубулярному фиброзу и снижению синтеза ЭПО [24,30,51].

Однако уровень ЭПО у больных ХСН с АХЗ, не снижен, а напротив повышен, причем значимо при сравнении с больными ХСН без анемии.

Кроме того, выявлено, что способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию была значимо хуже у больных ХСН с АХЗ, чем у больных ХСН без АХЗ из-за тяжести ХСН (выраженная одышка, ортопноэ, отеки, анасарка), патологии опорно - двигательного аппарата, а также когнитивных нарушений разной степени выраженности вплоть до деменции на фоне ЦВБ. Большая часть больных ХСН с АХЗ также плохо социально адаптирована, так как многие из них проживают или одиноко, или в интернате.

Таким образом, больные ХСН с АХЗ в пожилом и старческом возрасте - это больные со снижением физической и функциональной активности различных органов и систем, нуждающиеся в посторонней помощи и уходе, большая часть из них имеют трудности с психологической и социальной адаптацией, а многие не способны к самостоятельному передвижению и самообслуживанию, то есть это "хрупкие" больные [96,106].

Все вышесказанное обуславливает крайне низкую приверженность к лечению как ХСН, так и многочисленных сопутствующих заболеваний, что является очень важным, поскольку отмена препаратов или их нерегулярный прием приводят к частым декомпенсациям ХСН, в связи с чем ХСН у больных с АХЗ характеризуется более частыми госпитализациями по поводу декомпенсаций. Следует предполагать, что определяющим для развития АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста является не тяжесть ХСН на момент госпитализации, а большие длительность ХСН и частота госпитализаций по поводу декомпенсаций на догоспитальном этапе, что обуславливает, очевидно, выраженную и длительную цитокиновую агрессию.

Также выявлено, что у больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН без АХЗ, значимо высокие уровни СРБ, что отражает большую выраженность воспалительного синдрома, очевидно, обусловленного

преобладанием среди больных ХСН с АХЗ пациентов с тяжелой, декомпенсированной ХСН IV ФК, для которой характерно системное воспаление, значимо большей частотой пневмоний, которые на фоне застойных изменений в малом круге кровообращения часто на амбулаторном этапе не диагностируются вовремя, протекают с неяркой клинической картиной и не лечатся, и рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и воспалительных заболеваний на коже нижних конечностей (трофические язвы). Однако по уровню ИЛ-6 - значимо повышенному в обеих сравниваемых группах при сравнении с пациентами КГ- значимых различий не выявлено, поскольку для больных ХСН не зависимо от наличия анемии характерны повышенные уровни цитокинов, в том числе ИЛ-6 [103,197].

IV.4. Уровень ЭПО у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии

Обращает внимание выявление значимо повышенного уровня ЭПО как у больных с ЖДА, так и у больных с АХЗ. Известно, что при ЖДА хроническая кровопотеря увеличивает синтез ЭПО [74], даже описывается его увеличение в 4 – 5 раз [6], а при АХЗ многими авторами при описании механизмов ее развития указывается на снижение выработки ЭПО под влиянием провоспалительных цитокинов [6,11,13,125,188]. Однако, синтез ЭПО при ХСН может увеличиваться [118,227] и у многих пациентов с ХСН и АХЗ определяются не сниженные, а напротив, нормальные, либо повышенные уровни ЭПО [54,77,165, 227].

Самые распространенные и известные из АХЗ - анемия при ХБП и ХСН [48]. Механизм развития анемии при ХБП достаточно хорошо изучен: общеизвестно, что по мере прогрессирования ХБП и анемии развивается абсолютный дефицит ЭПО [64], что является обоснованием для лечения этих пациентов препаратами ЭПО.

Однако развитие АХЗ у пациентов с ХСН может быть, как с пониженным уровнем ЭПО [6,11,13,125,188], так и повышенным [54,77,165, 227]. Известно, что воспаление, в том числе и при ХСН, отрицательно влияет

как на образование, так и на биологическую активность эритропоэтина [131,237] вследствие негативного действия цитокинов на образование ЭПО и его активность [125,188]. Многими авторами показано наличие отрицательной корреляционной связи между уровнями гемоглобина и ЭПО [118,165,227,116], а у пациентов с ХСН IV ФК уровень ЭПО в сыворотке крови может возрастать в 6 раз [110]**.** Более того, в исследовании Toshiyuki Nagai и соавт. [165] показано, что высокий уровень ЭПО достоверно ассоциируется с последующим неблагоприятным событием у пациентов с декомпенсацией ХСН и является независимым маркером более плохого прогноза у больных декомпенсированной ХСН и анемией, чем у больных ХСН без анемии [110,227,228,233]. Выявленные в настоящем исследовании повышенные уровни ЭПО у больных ХСН с АХЗ, превышающие уровни ЭПО у больных ХСН без анемии, более, чем в 2 раза, а также - у пациентов КГ более, чем в 2,5 раза подтверждают эти данные.

Nagai T с соавт. высказывает мнение [165], что гипотония, тканевая гипоксия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и изменения метаболизма в результате тяжелой ХСН, суммарно оказывают большее влияние на увеличение синтеза ЭПО, чем сниженная перфузия почек вследствие сниженного сердечного выброса и негативное влияние цитокинов на снижение синтеза ЭПО. Этой точки зрения придерживается и автор.

Однако, несмотря на повышенные уровни ЭПО, компенсации анемии не происходит, что возможно, связано с низкой активностью ЭПО или снижением чувствительности к ЭПО [55], а также развитием рефрактерности к ЭПО под влиянием провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1) [13], на что могут указывать выявленные значимые положительные связи между ИЛ-6 и ЭПО, так как известно, что воспаление, в том числе и при ХСН, отрицательно влияет на биологическую активность ЭПО [237].

Известно также, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6) при ХСН приводит к уменьшению экспрессии эритропоэтиновых рецепторов на эритроидных клетках-предшественниках и уменьшению "доступного" железа [131,237], снижает активность ЭПО путем влияния на ЭПО-продуцирующие клетки, белок ферропортин в энтероцитах и макрофагах, в результате чего железо не поступает в костный мозг [55,131, 197,237]. и препятствуют действию ЭПО, уменьшая чувствительность костного мозга [113], однако это не исследовалось в настоящей работе.

IV 5. Роль гепсидина в развитии АХЗ и ЖДА

До настоящего времени, все механизмы анемизации у пациентов с ХСН до конца не известны, но если для ЖДА главной причиной является хроническая кровопотеря, то для развития АХЗ существует множество причин: ишемическое повреждение костного мозга, снижение синтеза ЭПО в почках, нарушение захвата ЭПО костным мозгом, снижение высвобождения железа из ретикуло-эндотелиальной системы, токсическое действие цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6), микрокровотечения вследствие длительного приема препаратов аспирина, подавление синтеза ЭПО длительным приемом ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [81, 126]. Наиболее известные и обсуждаемые механизмы, которые могут выступать в роли триггеров развития АХЗ, связаны со снижением уровня ЭПО, увеличением влияния цитокинов на синтез гепсидина, и негативным влиянием гепсидина на обмен железа [10,54].

Последний механизм АХЗ, реализуемый гепсидином, на сегодняшний день наиболее актуален, а гепсидин рассматривается как ключевой регулятор метаболизма железа, а также как медиатор АХЗ [10, 87], поскольку повышенный уровень гепсидина блокирует всасывание железа из кишечника и одновременно стимулирует захват железа ретикулоэндотелиальной системой, в результате этого не происходит включение железа в эритропоэз [120]. Согласно полученным данным, уровень гепсидина у больных ХСН с

АХЗ почти в 4 раза превышает уровень гепсидина у больных ХСН с ЖДА и почти в 2,5 раза - у пациентов КГ, при этом у половины больных ХСН с АХЗ, выявлены сниженные уровни сывороточного железа и %НТЖ и нормальные уровни ферритина, что указывает на функциональный дефицит железа, или повышенные уровни ферритина, что указывает на отсутствие дефицита железа [129], что согласуется с данными, полученными ранее в экспериментальных работах на мышах, у которых при избыточной экспрессии гепсидина развивался функциональный дефицит железа [175].

И напротив, было показано, что уменьшение экспрессии гепсидина ведет к увеличению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника [166], что является проявлением компенсаторных реакций организма, направленных на восполнение дефицита железа. На это же указывают и полученные данные: больные ХСН с ЖДА имеют низкие уровни гепсидина и абсолютный дефицит железа (низкий уровень сывороточного железа и % НТЖ, крайне низкий уровень ферритина).

Известно, что застойные явления при ХСН вследствие нарушений гемодинамики по малому и/или большому кругам кровообращения сопровождаются системным воспалением, повышенными уровнями СРБ, цитокинов и медиаторов воспаления [31, 71, 219]. Полученные результаты и работы других авторов [103,247] дают основание считать, что гепсидин, обладая свойствами, характерными для белков острой фазы [173] и повышаясь при воспалительных процессах, также повышается и при декомпенсации ХСН, при этом согласно полученным данным, определяющим для развития АХЗ у больных ХСН является не тяжесть ХСН на момент госпитализации, а большие длительность ХСН и частота госпитализаций по поводу декомпенсаций на догоспитальном этапе, что обуславливает, очевидно, выраженную и длительную цитокиновую агрессию, которая обуславливает, в свою очередь, повышенный (избыточный) синтез гепсидина.

Все выше сказанное позволяет считать, что в патогенезе АХЗ гепсидин выступает в роли непосредственного медиатора, оказывающего значительное влияние на гомеостаз железа, в результате уменьшается количество железа, включающегося в эритропоэз, что в последующем приводит к развитию анемии.

Поэтому логичным является выявление у больных ХСН с АХЗ, во-первых, значимых отрицательных связей между средним уровнем гепсидина и выраженностью анемии: гепсидином и гемоглобином, гепсидином и трансферрином, гепсидином и % НТЖ и во-вторых, выявление значимых положительных связей между уровнем гепсидина и показателями воспаления: гепсидином и СРБ, гепсидином и ферритином, а также выявление слабой связи гепсидина с ИЛ-6. Ранее также было показано, что при воспалении, среди всех цитокинов именно ИЛ-6 может быстро стимулировать синтез гепсидина [173], более того, ИЛ-6 является ведущим триггером этого патогенетического каскада [171]. В то же время как у больных ХСН с ЖДА, так и в КГ, выше описанных корреляций не выявлено, что указывает на роль гепсидина в воспалении и развитии анемии у больных ХСН с АХЗ и отсутствие этой роли у больных ХСН с ЖДА.

Таким образом, выявленные положительные корреляции между повышенными уровнями гепсидина и повышенными уровнями воспалительных тестов, а также отрицательная корреляция с уровнем гемоглобина указывают на роль гепсидина в воспалении и развитии анемии у больных ХСН с АХЗ. И напротив, низкие уровни гепсидина и воспалительных тестов и отсутствие связей между ними и уровнем гемоглобина указывают на отсутствие роли гепсидина в формировании анемии у больных ХСН с ЖДА.

Выявленные значимые положительные корреляции у больных ХСН с АХЗ между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и ЭПО, ИЛ-6 и СРБ подтверждают роль воспаления в патогенезе АХЗ. У больных ХСН с ЖДА, а также ХСН без анемии и в КГ корреляции между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и ЭПО –

незначимые, что указывает на отсутствие роли воспаления в патогенезе ЖДА.

Для изучения оценки «вклада» названных механизмов развития АХЗ - влияние гепсидина, ЭПО и цитокинов (а именно, ИЛ-6) в формирование АХЗ были изучены связи гепсидина с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления у больных ХСН с АХЗ, ХСН без анемии и пациентов КГ, что представлено на графах корреляций (Рис.15-17).

В результате выявлено, что в КГ, то есть у пациентов без ХСН и без анемии, какое–либо влияние гепсидина на показатели гемограммы, феррокинетики и воспаления отсутствует, а ведущая роль основного регулятора, очевидно, принадлежит гемоглобину, поскольку отсутствуют корреляции между гепсидином и остальными показателями (кроме корреляции средней силы с сывороточным железом), в то же время гемоглобин имеет положительные связан с 5-ю показателями гемограммы.

У больных ХСН без анемии появляется отрицательная связь между ферритином и трансферрином - показателями феррокинетики, не обнаруженная в КГ, что, указывает на возрастание регулирующей роли трансферрина, при этом появляется значимая положительная связь между гепсидином и ферритином. То есть роль гепсидина обозначается в виде формирующейся триады гепсидин-ферритин-трансферрин, которой и принадлежит, очевидно, регулирующая роль.

При развитии АХЗ у больных ХСН роль гепсидина становится главенствующей, и очевидно регулирующей, поскольку при развитии АХЗ происходит образование трех почти независимых центров регулирования с участием гепсидина.

Во–первых это триада гепсидин-ферритин-трансферрин, где гепсидин имеет положительную корреляцию с ферритином и отрицательную - с трансферрином. Во – вторых, образуется триада гепсидин – Hb -МСНС, где проявляются отрицательные корреляционные связи, что подтверждают данные ранее проведенных исследований [25,190]. В-третьих, формируется

"воспалительная" триада ИЛ-6–СРБ–ферритин, где ферритин имеет положительную корреляцию с гепсидином, что указывает на участие гепсидина не только в развитии анемии, но и в воспалении и подтверждает его функцию белка острой фазы воспаления [173].

При развитии АХЗ у больных ХСН появляется положительная связь ИЛ-6 с ЭПО, эта связь слабая, но в предыдущих двух группах ИЛ-6 был совершенно изолированным показателем.

ЭПО, несмотря на его повышенные уровни, очевидно, не имеет никакой роли в увеличении уровня гепсидина и развитии АХЗ, что подтверждают и другие авторы [23], а его связь с ИЛ-6 может заключаться в негативном влиянии ИЛ-6 на развитие рефрактерности к ЭПО, или снижении его активности, на что указывают и другие авторы [13,55].

То есть, у больных ХСН с АХЗ имеет место как влияние гепсидина на показатели гемограммы и феррокинетики, так и влияние воспаления на уровни гепсидина. При этом влияние гепсидина на развитие анемии несомненно, и он имеет, регулирующую, главенствующую роль. ЭПО, несмотря на его повышенные уровни, очевидно, не имеет никакой роли в развитии АХЗ, а его связь с ИЛ-6 может заключаться во влиянии ИЛ-6 на развитие рефрактерности к ЭПО или снижении его активности.

Развитие анемического синдрома у больных ХСН с АХЗ, по всей вероятности, является результатом агрессии провоспалительных цитокинов, очевидно, обуславливающих увеличенный синтез гепсидина с одной стороны и рефрактерность к повышенному уровню ЭПО, с другой стороны.

Таким образом, образование у больных ХСН с АХЗ в отличие от больных ХСН без анемии и пациентов КГ связей гепсидина с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления указывает на главенствующую и одновременно регулирующую роль гепсидина в развитии АХЗ у больных ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностями настоящего исследования является, во-первых, включение в исследование пациентов исключительно пожилого и старческого возраста от 75 до 90 лет, в то время как в большинство исследований по ХСН включались, как правило, пациенты среднего возраста, между тем в популяции более половины больных ХСН старше 75 лет. Во-вторых, обследованные больные представляют собой сложный контингент с крайне высокой как сердечной, так и внесердечной коморбидностью и обилием сопутствующих заболеваний, и одним из них является анемия, которая, не только усиливает симптомы ХСН, ухудшает качество жизни пациента, снижает толерантность к физической нагрузке, увеличивает частоту госпитализаций, но и является независимым фактором риска смерти.

Также частыми сопутствующими патологиями при ХСН являются различные воспалительные заболевания, для декомпенсации ХСН также характерно наличие системного воспаления. Поэтому представлялось актуальным исследование роли гепсидина - белка острой фазы воспаления, который считается главным регулятором обмена железа, в развитии анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста.

Настоящее исследование подтвердило, что, у больных ХСН пожилого и старческого возраста чаще всего развиваются две самые распространенные в популяции формы анемии: АХЗ и ЖДА, причем значимо чаще – АХЗ, в то время как в популяции АХЗ является второй по распространенности после ЖДА, более высокий процент больных с АХЗ объясняется, очевидно, пожилым и старческом возрастом обследованных пациентов, для которого характерна высокая коморбидность, в том числе наличие различных воспалительных заболеваний.

В исследовании выявлены существенные различия между больными ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА. Во-первых, показана разная выраженность анемического синдрома: у больных с АХЗ анемия неглубокая,

преимущественно легкой и средней степени, а также преимущественно нормоцитарная и нормохромная, а у больных ХСН с ЖДА анемия преимущественно средней и тяжелой степени, и преимущественно микроцитарная и гипохромная.

Во–вторых, показана разная выраженность дефицита железа при АХЗ и ЖДА: у всех больных ЖДА выявлен, абсолютный дефицит железа, в то же время у половины больных с АХЗ развивается функциональный дефицит железа, а у половины больных с АХЗ дефицит железа отсутствует, что должно определять разную тактику при коррекции анемического синдрома.

В – третьих, показано, что для больных с АХЗ характерно наличие воспалительного синдрома: высоко значимые уровни острофазовых белков - ферритина, СРБ, а также – цитокина ИЛ -6 и наличие значимых положительных связей между ними. И напротив, для больных с ЖДА характерно отсутствие воспалительного синдрома: низкие уровни острофазовых белков – ферритина, СРБ, а также цитокина ИЛ -6 и отсутствие связей между ними.

В – четвертых, выявлено, что, для больных ХСН с АХЗ характерны высоко значимые уровни гепсидина, а также положительные корреляции между гепсидином и показателями воспаления (ферритином, СРБ, ИЛ -6), что указывает на воспаление как причину повышения уровня гепсидина, а отрицательная корреляция между гепсидином и гемоглобином указывает на роль гепсидина в развитии АХЗ. И напротив, для больных ХСН с ЖДА характерны низкие уровни гепсидина и отсутствие корреляций между гепсидином и показателями воспаления (ферритином, СРБ, ИЛ -6), а также - между гепсидином и гемоглобином, что указывает на отсутствие роли гепсидина в развитии ЖДА.

Выявленные значимые положительные корреляции у больных ХСН с АХЗ между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и ЭПО, ИЛ-6 и СРБ подтверждают роль воспаления в патогенезе АХЗ. У больных ХСН с ЖДА корреляции

между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и ЭПО – незначимые, что указывает на отсутствие роли воспаления в патогенезе ЖДА.

Обращает внимание выявление высоких уровней ЭПО как у больных ХСН с АХЗ, так и у больных ХСН с ЖДА, И если при ЖДА синтез ЭПО стимулируется хронической кровопотерей, то при АХЗ ЭПО, очевидно, не играет роли в развитии АХЗ, на что указывает отсутствие связи между уровнями ЭПО и гепсидином.

Высокие уровни ЭПО у больных ХСН с АХЗ могут указывать на отсутствие "вклада" диабетической нефропатии в развитие анемии, несмотря на то, что у них значимо чаще, чем у больных ХСН без анемии, выявлены СД 2 типа и ХБП 4 стадии, поскольку диабетическая нефропатия, сопровождаясь повреждением эпителиальных клеток проксимальных канальцев вследствие гипергликемии и протеинурии, приводит к перитубулярному фиброзу и снижению синтеза ЭПО. Отсутствие "вклада" диабетической нефропатии в развитие анемии подтверждает и отсутствие значимых различий по СКФ между больными ХСН с АХЗ и больными ХСН без АХЗ. На отсутствие корреляции между уровнем гемоглобина и показателями функционального состояния почек у больных ХСН обращают внимание и другие авторы [19].

Очевидно, более значимым "вкладом" в развитие АХЗ является системное воспаление, свойственное тяжелой ХСН, так как среди больных ХСН с АХЗ преобладают тяжелые, декомпенсированные пациенты с IV ФК, а сама ХСН у больных с АХЗ характеризуется большей длительностью, более частыми госпитализациями по поводу декомпенсаций и более низкой приверженностью к лечению, чем у больных ХСН без анемии.

Таким образом, развитие анемического синдрома у больных ХСН с АХЗ, по всей вероятности, является результатом как увеличенного синтеза гепсидина, так и агрессии провоспалительных цитокинов, увеличивающих синтез гепсидина с одной стороны и снижающих активность ЭПО. с другой. Показано, что у больных ХСН с АХЗ имеет место как влияние гепсидина на показатели гемограммы и феррокинетики, так и влияние воспаления на

уровни гепсидина. При этом влияние гепсидина на развитие анемии несомненно, и он имеет, регулирующую, главенствующую роль. ЭПО, несмотря на его повышенные уровни, очевидно, не имеет роли в развитии АХЗ, а его связь с ИЛ-6 может заключаться во влиянии ИЛ-6 на развитие рефрактерности к ЭПО или снижении его активности.

Полученные в настоящей работе данные позволяют считать, что в дифференциальной диагностике АХЗ и ЖДА у больных ХСН, помимо общепринятого показателя феррокинетики – ферритина, в первую очередь необходимо ориентироваться на уровень гепсидина, а также учитывать показатели воспаления (уровни острофазовых белков- ферритина, СРБ и цитокина-ИЛ-6). Кроме того, уровень ферритина необходимо анализировать при диагностике абсолютного и функционального дефицита железа, так как показано, что функциональный дефицит железа развивается только у половины больных с АХЗ, а у половины больных с АХЗ дефицит железа отсутствует. Высокие уровни ЭПО как у больных с АХЗ, так и у больных с ЖДА свидетельствуют о неинформативности определения ЭПО в дифференциальной диагностике АХЗ и ЖДА

Следует подчеркнуть, что в связи с невыраженностью анемии, а также в связи с тем, что она развивается на фоне тяжелой, как правило декомпенсированной ХСН, основные ее проявления, такие как одышка, тахикардия, слабость и сниженная толерантность к физической нагрузке, часто укладываются врачами целиком в рамки ХСН, а умеренное снижение цифр гемоглобина объясняется алиментарным фактором. Очевидно, поэтому у более трети больных ХСН с АХЗ диагноз анемии не был отражен в медицинской документации, то есть анемия не была диагностирована, а у более, чем у половины больных с АХЗ был поставлен диагноз ЖДА, что свидетельствует о незнании практикующими врачами этой проблемы и делает актуальными разработанные практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1.У больных ХСН пожилого и старческого возраста чаще встречается АХЗ (72%), реже - ЖДА (20%). У 77% больных с АХЗ выявлена анемия легкой и средней степени, при этом у 54% выявлен функциональный дефицит железа (ферритин>30 <100 мкг/л), а у 46% - его отсутствие (ферритин >100 мкг/л); У 70% больных с ЖДА выявлена анемия средней и тяжелой степени, при этом у всех больных выявлен абсолютный дефицит железа (ферритин <30 мкг/л).

2. У больных ХСН с АХЗ при сравнении с пациентами КГ выявлены высоко значимые уровни острофазовых белков - ферритина, СРБ, а также цитокина - ИЛ -6, при этом между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и СРБ выявлены значимые положительные связи средней силы (r(S)=0,404, p(r)=0,016) и r(S)= 0,427, p(r) =0,010). У больных ХСН с ЖДА уровни ферритина, СРБ, а также цитокина ИЛ -6 низкие без значимых различий от пациентов КГ, а связи между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и СРБ незначимые (p>0,05).

3. Как у больных ХСН с АХЗ, так и у больных ХСН с ЖДА выявлены высоко значимые уровни ЭПО при сравнении с больными ХСН без анемии и пациентами КГ, при этом у больных ХСН с АХЗ между ЭПО и цитокином ИЛ-6 выявлены положительные связи средней силы (r(S)=0,424, p(r) =0,011), а у больных ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ связи между ЭПО и ИЛ-6 незначимые (p>0,05).

4. ХСН у больных с АХЗ при сравнении с больными ХСН без анемии характеризуется большей длительностью (от 5 до 10 лет) (p=0,002), более частыми госпитализациями по поводу декомпенсаций (4-5 раз в год) (p=0,0002) и более низкой приверженностью к лечению на догоспитальном этапе при отсутствии значимых различий по тяжести ХСН, уровню NT-proBNP (1228±258 и 1028±136 fmol/ml, p=0,689) и ФВ (45±1,7 и 42±1,5, p=0,952) на момент госпитализации.

5. У больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентами КГ выявлены: высоко значимые уровни гепсидина (23,81±3,625 нг/мл); значимая отрицательная связь между гепсидином и

гемоглобином (r (S)= - 0,461, p(r)=0,043), что указывает на роль гепсидина в развитии АХЗ; значимые положительные связи гепсидина с СРБ (r(S)= 0,561, p(r) <0,0001) и ферритином (r(S)= 0,596, p(r) <0,0001), что указывает на воспаление как причину повышения уровня гепсидина. У больных ХСН с ЖДА выявлены: низкий уровень гепсидина (6,31±1,15 нг/мл); отсутствие связей гепсидина с СРБ (r(S)= -0,198, p(r) =0,143) и ферритином (r(S)= 0,146, p(r) =0,103), а также - гепсидином и гемоглобином (r (S)=0,144, p(r)= 0,104), что указывает на отсутствие роли гепсидина в развитии ЖДА.

Практические рекомендации

1. При лечении анемии у больных ХСН с АХЗ пожилого и старческого возраста следует анализировать уровень ферритина, так как только у половины больных выявляется функциональный дефицит железа, требующий коррекции препаратами железа, а у половины - его отсутствие. При лечении анемии у больных ХСН с ЖДА коррекция препаратами железа требуется всем больным в связи с абсолютным дефицитом железа.

2. Высокий уровень ЭПО, выявленный у больных ХСН с АХЗ, указывает на нецелесообразность назначения больным ХСН с АХЗ препаратов ЭПО.

3. При развитии анемии у больных ХСН пожилого и старческого возраста с целью дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА целесообразно определять не только уровень ферритина, но и гепсидина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная Недостаточность. – 2003. – Т. 4. – №. 5. – С. 224-228.
2. Бабанская Е. Б., Меньшикова Л. В., Дац Л. С. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе Иркутске // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – №. 5-1. - С. 25–28.
3. Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А., Галявич А. С. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года //Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – №. 7. – С. 379-472.
4. Беленков Ю. Н., Мареев, В. Ю., Агеев, Ф. Т и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12. – №. 2. – С. 63-68.
5. Белюк С. Н., Снежицкий В. А. Роль иммунной активации и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к лечению // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – №. 4.- С.32.
6. Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н., Матвеева И. И. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин) // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 2. – №. 8. – С. 16-19.

7. Богданова О. М. Клинико-гематологическая характеристика гипохромных анемий у лиц пожилого и старческого возраста //ОМ Богданова: автореферат диссертации к.м.н.– 2003. – с.19.
8. Ватутин Н. Т., Калинкина Н. В., Смирнова А. С. Анемия хронического заболевания // Вестник Харьковского национального университета имени ВН Каразина. Серия «Медицина». – 2009. – №.18.- С.40-48.
9. Ершов В. И., Гадаев И. Ю. Анемии. Часть 1. – 2008. – с. 32–34.
10. Ершов В. И., Гадаев И.. Ю., Соломахина Н. И. и др. Роль белка гепсидина в развитии анемии хронических заболеваний у больных с хронической сердечной недостаточностью // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – №. 10. – С. 869-874.
11. Захидова К. Х. К. Взаимосвязь между концентрацией патологических цитокинов и эритропоэтина у больных хронической сердечной недостаточностью с анемическим синдромом // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69. – №. 1-2. - С. 32-37.
12. Захидова К. Х., Кулиев Ф. А. Анемия при хронической сердечной недостаточности: нерешенные проблемы лечения // Мир медицины и биологии. – 2013. – Т. 9. – №. 3-1. - С.107-112.
13. Захидова К. Х., Кулиев Ф. А. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина-бета в лечении анемии при хронической сердечной недостаточности //Российский кардиологический журнал. – 2015. – №. 3. – С.74-80.
14. Зубрихина Г. Н., Блиндарь В. Н., Матвеева И. И. Возможности современного автоматизированного клинического анализа крови в дифференциальной диагностике истинного и перераспределительного (функционального) дефицита железа при анемическом синдроме у онкологических больных // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59. – №. 5.- С.- 21-25.
15. Зубрихина Г. Н., Блиндарь В. Н., Матвеева И. И. Дифференциальная диагностика анемического синдрома при истинном железодефицитном состоянии и функциональном дефиците железа у больных с

хроническими заболеваниями (злокачественными новообразованиями) // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – №. 4. – С. 61-67.

16. Киршина Н. С., Пименов Л. Т. Этапность развития дисфункции почек и анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью //Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 3. – С. 21-25.
17. Кравчун П. Г., Рындина Н. Г., Титова А. Ю. Регуляция обмена железа у анемичных пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. – 2013. – №. 1. – С. 110-113.
18. Лазарева Н. В., Ощепкова Е. В., Терещенко С. Н. Коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра ХСН) // Вестник. – 2016. - С. 24-31.
19. Ларина В. Н., Барт Б. Я., Балабанова Э. Л. Анемический синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 3. – С. 34-40.
20. Левина А. А., Казюкова, Т. В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87. – №. 1.- С. 67-74.
21. Луговская, С.А. Гематология пожилого возраста/С.А. Луговская, Г.И. Козинец // М. – Тверь, Триада». - 2010. – С. 194.
22. Матюха Л. Ф. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы // Семейная медицина. – 2012. - № 18. - С. 54-55.
23. Маянский Н. А., Семикина Е. Л. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1. – №. 1. – С. 18-23.
24. Милованов Ю. С., Милованова С. Ю. Анемия при диабетической нефропатии //Лечащий врач. – 2008. – №. 3. – С. 20-26.
25. Напалков Д. А., Панферов, А. С., Головенко Е. Н. и др. Особенности обмена железа у пациентов с хронической сердечной

недостаточностью // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 2. – №. 6. – С. 65-68.

26. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. – 2011. - С. 299.
27. Панахова Д. З. Анемия хронических заболеваний // Вестник гематологии. – 2017. – Т. 13. – №. 1.- С. 33-39.
28. Преображенский Д. В., Воробьев, П. А., Некрасова, Н. И. и др. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: распространенность и клиническое значение // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11. – №. 10. – С. 40-43.
29. Пчелин И. Ю., Худякова Н. В., Шишкин А. Н. Взаимосвязь интерлейкина-6 и компонентов кардиоренального анемического синдрома при диабетической нефропатии // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2016. – №. 2.- С. 4-12.
30. Пчелин И. Ю., Шишкин, А. Н., Василькова, О. Н и др. Влияние анемии на качество жизни пациентов с ранними стадиями диабетической нефропатии // Российский гуманитарный журнал. – 2016. – Т. 5. – №. 2. С.191-198.
31. Ребров А. П., Сажина Е. Ю., Тома М. И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью //Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 2. – С. 26-31.
32. Рудакова Л. Е., Беляева Ю. Б., Фаткабрарова А. М. и др. Анемия при хронической сердечной недостаточности (по данным кардиологического отделения) //Теоретические и прикладные аспекты современной науки. – 2015. – С. 128-130.
33. Рукавицын О. А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях //Клиническая онкогематология.

Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2012. – Т. 5. – №. 4.- С.296-304.

34. Сергеева Е. М., Малишевский М. В., Васина А. Аи др. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени // Медицинская наука и образование Урала. – 2015.- Т.16. - №.4. - С. 32–4.
35. Смирнова Е. А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 2. – С. 78-83.
36. Снеговой А. В. Необходимость применения препаратов железа при анемии у онкологических больных // Тюменский медицинский журнал. – 2012. – №. 4.-С. 79-83.
37. Соломахина Н. И. Сердечная и внесердечная коморбидность у больных систолической и диастолической ХСН пожилого и старческого возраста // Журнал сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10. – №. 6. – С. 298-303.
38. 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.-Т.58.- №.S2. С.4–11.
39. Стуклов Н. И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – №. 5.- С. 651-656.
40. Стуклов Н. И., Семенова Е. Н. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии //Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – №. 12.- С.61-67.
41. Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. Анемии. Клиника, диагностика и лечение. Учебное пособие для врачей. М.: МИА.- 2013.
42. Терещенко С.Н., Атрощенко Е.С., Усач Т.М. и др. Терещенко С. Н. и др. Анемия как осложнение хронической сердечной недостаточности:

распространенность, прогноз и лечение // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80. – №. 9. – С. 90-94.

43. Токмачев Р. Е., Будневский А. В., Кравченко А. Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности //Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – №. 9. – С. 106-110.
44. Фейгенбаум Х. Эхокардиография / Пер с англ. под ред. Митькова В.В. - Москва: Видар. 1999. – С.512.
45. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать //Российский кардиологический журнал. – 2016. – №. 8 (136). - С. 7–13.
46. Фомин, И. В., Агеев, Ф. Т., Мареев В. Ю. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Сердечная недостаточность. – 2017. – №. 18. – С. 1.
47. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации–данные ЭПОХА–ХСН // Журнал сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7. – №. 3. – С. 112-115.
48. Хантакова Е. А. Анемический синдром у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической нефропатии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 119. – №. 4.-С. 51-54.
49. Ховасова Н. О., Ларюшкина Е. Д. Железодефицитная анемия и латентный дефицит железа в практике терапевта: диагностика и лечение // Амбулаторный прием. – 2015. – Т. 1. – №. 1. – С. 6-9.
50. Чернов В. М. Анемия-скрытая эпидемия //М.: МегаПро. – 2004. С. 76.
51. Шестакова М. В., Шамхалова, М. Ш., Ярек-Мартынова, И. Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. – 2011. – №.1.- С.81-88.
52. Шиффман Ф. Д. Патофизиология крови/пер. с англ. под ред //Жибурта ЕБ, Токарева ЮН–М.: Бином, СПб.: Невский диалект. – 2000.

53. Akinc A., Chan-Daniels A., Sehgal A. et al. Targeting the hepcidin pathway with RNAi therapeutics for the treatment of anemia // American Society of Hematology. – 2011.- T. 118.- №18.- c.688.
54. Anand I. S. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology //Heart failure reviews. – 2008. – T. 13. – №. 4. – C. 379.
55. Anand I. S. Kuskowski M. A., Rector T. S.et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT // Circulation. – 2005. – T. 112. – №. 8. – C. 1121-1127.
56. Anand I. S., Chugh S. S. Mechanisms and management of renal dysfunction in heart failure // Current opinion in cardiology. – 1997. – T. 12. – №. 3. – C. 251-258.
57. Anand I. S., Inder S. Anemia and chronic heart failure: implications and treatment options // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – T. 52. – №. 7. – C. 501-511.
58. Anand I. S., Rector T. S. Pathogenesis of anemia in heart failure. – 2014. C. 699-770.
59. Anand I., McMurray J. J., Whitmore J.et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure // Circulation. – 2004. – T. 110. – №. 2. – C. 149-154.
60. Anker S. D., Kirwan, B. A., van Veldhuisen, D. J.et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron -deficient heart failure patients: an individual patient data meta -analysis journal of heart failure. – 2018. – T. 20. – №. 1. – C. 125-133.
61. Anker S. D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview // Heart. – 2004. – T. 90. – №. 4. – C. 464-470.
62. Arezes J., Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches //International journal of laboratory hematology. – 2015. – T. 37. – №. S1. – C. 92-98.

63. Armitage A. E., Eddowes, L. A., Gileadi, U., et al. Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli // Blood. – 2011. – Т. 118. – №. 15. – С. 4129-4139.
64. Artunc F., Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2007. – Т. 22. – №. 10. – С. 2900-2908.
65. Babitt J.L., Huang F.W., Xia Y. et al. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance // The Journal of clinical investigation. – 2007. – Т. 117. – №. 7. – С. 1933-1939.
66. Berry C., Clark A. L. Catabolism in chronic heart failure // European heart journal. – 2000. – Т. 21. – №. 7. – С. 521-532.
67. Besarab A., Hörl W. H., Silverberg D. Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome // The Oncologist. – 2009. – Т. 14. – №1. – С. 22-33.
68. Blum A., Miller H. Role of cytokines in heart failure // American heart journal. – 1998. – Т. 135. – №. 2. – С. 181-186.
69. Böhm M., Robertson, M., Ford, I. et al. Influence of cardiovascular and noncardiovascular co-morbidities on outcomes and treatment effect of heart rate reduction with ivabradine in stable heart failure (from the SHIFT Trial) //American Journal of Cardiology. – 2015. – Т. 116. – №. 12. – С. 1890-1897.
70. Boman K., Olofsson, M., Bergman, Aet al. Anaemia, but not iron deficiency, is associated with clinical symptoms and quality of life in patients with severe heart failure and palliative home care: A substudy of the PREFER trial // European journal of internal medicine. – 2017. – Т. 46. – С. 35-40.
71. Boulogne M. , Sadoune, M., Launay, J. M. et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction // International journal of cardiology. – 2017. – Т. 226. – С. 53-59.

72. Briasoulis A., Androulakis, E., Christophides, T. et al. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure // Heart failure reviews. – 2016. – T. 21. – №. 2. – C. 169-176.

73. Burns D. L., Mascioli E. A., Bistrian B. R. Parenteral iron dextran therapy: a review // Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.). – 1995. – T. 11. – №. 2. – C. 163-168.

74. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance //ASH Education Program Book. – 2013. – T. 2013. – №. 1. – C. 1-8.

75. Camaschella C. Iron-deficiency anemia // New England journal of medicine. – 2015. – T. 372. – №. 19. – C. 1832-1843.

76. Cappellini M. D. , Comin [illegible] Cohen, A. [illegible] Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis and management //American journal of hematology. – 2017. C. 1068–1078.

77. Caramelo C., Just S., Gil P. Anemia in heart failure: pathophysiology, pathogenesis, treatment, and incognitae // Revista Española de Cardiología (English Edition). – 2007. – T. 60. – №. 8. – C. 848-860.

78. Carson J. L., Adamson J. W. Iron deficiency and heart disease: ironclad evidence? //ASH Education Program Book. – 2010. – T. 2010. – №. 1. – C. 348-350.

79. Cartwright G. E. The anemia of chronic disorders // Seminars in hematology. – 1966. – T. 3. – №. 4. – C. 351.

80. Castagna A., Campostrini N., Zaninotto F et al. Hepcidin assay in serum by SELDI-TOF-MS and other approaches // Journal of proteomics. – 2010. – T. 73. – №. 3. – C. 527-536.

81. Chatterjee B., Nydegger U. E., Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE [illegible] -inhibit[illegible] journal of heart failure. – 2000. – T. 2. – №. 4. – C. 393-398.

82. Cleland J. G. F., Zhang, J., Pellicori, P.et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure //JAMA cardiology. – 2016. – Т. 1. – №. 5. – С. 539-547.
83. Cohen-Solal A., Leclercq, C., Deray, G. et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure // Heart. – 2014. – Т. 100. – №. 18. – С. 1414-1420.
84. Cromie N., Lee C., Struthers A. D. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? // Heart. – 2002. – Т. 87. – №. 4. – С. 377-378.
85. D'Alessandro R, Masarone D, Buono A, et al. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist // Future Cardiology.- 2013- Т. №.4.- С. 519-534.
86. da Silva Viana P. Á., Aragão, V. T., Vasconcelos, E. C. et al. Anemia as a Predictor of Mortality in Patients with Decompensated Heart Failure // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2018. – Т. 6. – С. 481-487.
87. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia // Blood research. – 2013. – Т. 48. – №.1. – С.10-15.
88. de Bruin AM, Demirel O, Hooibrink B. et al. Interferon-γ impairs proliferation of hematopoietic stem cells in mice // Blood. – 2013. – Т. 121. – №. 18. – С. 3578-3585.
89. De Domenico I., Ward D.M., Langelier C. et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation // Molecular biology of the cell. – 2007. – Т. 18. – №. 7. – С. 2569-2578.
90. Demirag M. D., Haznedaroglu, S., Sancak, B. et al. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis // Internal medicine. – 2009. – Т. 48. – №. 6. – С. 421-426.
91. Denz H., Orth, B., Huber, P. et al. Immune activation and anemia of chronic disorders [letter; comment] // Blood. – 1993. – Т. 81. – №. 5. – С. 1404-1404.

92. Deswal A., Petersen, N. J., Feldman, A. M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) // Circulation. – 2001. – Т. 103. – №. 16. – С. 2055-2059.
93. Dick S. A., Epelman S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? // Circulation research. – 2016. – Т. 119. – №. 1. – С. 159-176.
94. Dignass A. U., Gasche, C., Bettenworth, D. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases // Journal of Crohn's and Colitis. – 2015. – Т. 9. – №. 3. – С. 211-222.
95. Divakaran V, Mehta S, Yao D. et al. Hepcidin in anemia of chronic heart failure //American journal of hematology. – 2011. – Т. 86. – №. 1. – С. 107-109.
96. Dodds R. M., Sayer A. A. Sarcopenia, frailty and mortality: the evidence is growing // Age Ageing. - 2016. Т.45. -№5. С.- 570–571.
97. Drozd M., Jankowska E.A., Banasiak W. et al. Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners //American Journal of Cardiovascular Drugs. – 2017. – Т. 17. – №. 3. – С. 183-201.
98. Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure // International journal of cardiology. – 2016. – Т. 205. – С. 6-12.
99. Enjuanes C., Klip, I. T., Bruguera, J.et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study // International journal of cardiology. – 2014. – Т. 174. – №. 2. – С. 268-275.

100. Evans P, Cindrova-Davies T, Muttukrishna S et al. Evans P. Hepcidin and iron species distribution inside the first-trimester human gestational sac // Molecular human reproduction. – 2010. – Т. 17. – №. 4. – С. 227-232.

101. Ezekowitz J. A., McAlister F. A., Armstrong P. W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure // Circulation. – 2003. – Т. 107. – №. 2. – С. 223-225.

102. Felker G. M., Shaw, L. K., Stough, W. G.et al. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function //American heart journal. – 2006. – Т. 151. – №. 2. – С. 457-462.

103. Finberg K. E. Regulation of systemic iron homeostasis // Current opinion in hematology. – 2013. – Т. 20. – №. 3. – С. 208-214.

104. Fleming R. E., Sly W. S. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2001. – Т. 98. – №. 15. – С. 8160-8162.

105. Fontes J. A., Rose N. R., Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure // Cytokine. – 2015. – Т. 74. – №. 1. – С. 62-68.

106. Fried L. P., Tangen C. M., Walston J. Et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2001. – Т. 56. – №. 3. – С. 146-157.

107. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // Blood. – 2003. – Т. 102. – №. 3. – С. 783-788.

108. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. – 2012. – Т. 1823. – №. 9. – С. 1434-1443.

109. Ganz T., Olbina G., Girelli D. et al. Immunoassay for human serum hepcidin // Blood. – 2008. – Т. 112. – №. 10. – С. 4292-4297.

110. George J. Patal, S., Wexler, D. et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers //Archives of internal medicine. – 2005. – T. 165. – №. 11. – C. 1304-1309.

111. Ghali J. K., Anand, I. S., Abraham, W. T. et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia // Circulation. – 2008. – T. 117. – №. 4. – C. 526-535.

112. Glezeva N., Voon, V., Watson, C. et al. Exaggerated inflammation and monocytosis associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis // Journal of cardiac failure. – 2015. – T. 21. – №. 2. – C. 167-177.

113. Goicoechea M, Martin J, De Sequera P. et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients // Kidney international. – 1998. – T. 54. – №. 4. – C. 1337-1343.

114. Gray L. K., Smyth, K. A., Palmer, R. M. et al. Heterogeneity in older people: examining physiologic failure, age, and comorbidity // Journal of the American Geriatrics Society. – 2002. – T. 50. – №. 12. – C. 1955-1961.

115. Groenveld HF, JanuzziJL, Damman K et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – T. 52. – №. 10. – C. 818-827.

116. Grote Beverborg N., van der Wal, H. H., Klip, I. T et al. High serum erythropoietin levels are related to heart failure development in subjects from the general population with albuminuria: data from PREVEND // European journal of heart failure. – 2016. – T. 18. – №. 7. – C. 814-821.

117. Guillem F., Lawson S., Kannengiesser C., et al. Two nonsense mutations in the TMPRSS6 gene in a patient with microcytic anemia and iron deficiency // Blood. – 2008. – T. 112. – №. 5. – C. 2089-2091.

118. Guo L., Wang, A. H., Sun, Y. L. et al. Serum erythropoietin level predicts the prognosis of chronic heart failure with or without anemia //

Experimental and therapeutic medicine. – 2013. – Т. 6. – №. 5. – С. 1327-1331.

119. Hage C., Michaëlsson, E., Linde, C. et al. Inflammatory Biomarkers Predict Heart Failure Severity and Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection FractionCLINICAL PERSPECTIVE: A Holistic Proteomic Approach // Circulation: Cardiovascular Genetics. – 2017. – Т. 10. – №. 1. – С. 1-12.

120. Handelman G. J., Levin N. W. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms // Heart failure reviews. – 2008. – Т. 13. – №. 4. – С. 393-404.

121. Heinrich P. C., Behrmann I., Serge H. A. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation // Biochemical journal. – 2003. – Т. 374. – №. 1. – С. 1-20.

122. Heymans S., Hirsch, E., Anker, S. D.et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // European journal of heart failure. – 2009. – Т. 11. – №. 2. – С. 119-129.

123. Ho K. K. L., Anderson, K. M., Kannel, W. B. et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects // Circulation. – 1993. – Т. 88. – №. 1. – С. 107-115.

124. Hunter, H. N., Fulton, D. B., Ganz T et al. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis // Journal of Biological Chemistry. – 2002. – Т. 277. – №. 40. – С. 37597-37603.

125. Inuzuka R., Abe J. Red blood cell distribution width as a link between ineffective erythropoiesis and chronic inflammation in heart failure // Circulation Journal. – 2015. – Т. 79. – №. 5. – С. 974-975.

126. Iversen P .O., Woldbaek P .R., Tonnessen T . et al. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure

//American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2002. – Т. 282. – №. 1. – С. 166-172.

127. Iyengar S., Abraham W. T. Anemia in chronic heart failure: can EPO reduce deaths? // Cleveland Clinic journal of medicine. – 2005. – Т. 72. – №. 11. – С. 1027-1032.

128. Jankowska E. A., Drozd M., Ponikowski P. Iron deficiency treatment in patients with heart failure // Heart Failure. – Springer, Cham, 2017. – С. 561-576.

129. Jankowska E. A., Von Haehling, S., Anker, S. D. et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives // European heart journal. – 2012. – Т. 34. – №. 11. – С. 816-829.

130. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production // Journal of Interferon & Cytokine Research. – 1998. – Т. 18. – №. 8. – С. 555-559.

131. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production //The Journal of physiology. – 2011. – Т. 589. – №. 6. – С. 1251-1258.

132. Jiang F., Sun Z.-Z., Tang Y.-T. et al. Hepcidin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients // Diabetes research and clinical practice. – 2011. – Т. 93. – №. 1. – С. 43-48.

133. Kaldara-Papatheodorou E. E., Terrovitis J. V., Nanas J. N. Anemia in heart failure // Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. – 2010. – Т. 120. – №. 9. – С. 354-360.

134. Kang C. K., Pope, M., Lang, C. C.et al. Iron deficiency in heart failure: Efficacy and safety of intravenous iron therapy // Cardiovascular therapeutics. – 2017. – Т. 35. – №. 6. С. 1923-1938.

135. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E et al. Time course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS // Blood. 2005.- Т. 106. - № 5.-С.1864–1866.

136. Kemna E. H., Tjalsma, H., Willems, H. L. et al. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis // Haematologica. – 2008. – Т. 93. – №. 1. – С. 90-97.

137. Kemna E., Pickkers, P., Nemeth, E. et al. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS // Blood. – 2005. – Т. 106. – №. 5. – С. 1864-1866.

138. Kishimoto T., Tanaka T. Interleukin 6 // Encyclopedia of Inflammatory Diseases. – 2015. – С. 1-8.

139. Klip IT, Comin -Colet J, heart failure: An international pooled analysis // Am Heart J.- 2013.- №.165. – С. 575–582.

140. Kokkinos P., Myers, J., Faselis, C. et al. Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study // Circulation. – 2010. – Т. 122. – №. 8. – С. 790-797.

141. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction // The American Journal of Medicine. 2001.- Т. 111.-№4. С. 274-279.

142. Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S et al. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney // Journal of Endocrinology. – 2005. – Т. 184. – №. 2. – С. 361-370.

143. Lakhal-Littleton S, Wolna M, Carr CA et al. Cardiac ferroportin regulates cellular iron homeostasis and is important for cardiac function // Proceedings of the National Academy of Sciences.- 2015. – Т.112. – С. 3164– 3169.

144. Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B.at al. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Echocardiography. – 2006. – Т. 7. – С. 79-108.

145. Lankhorst C. E., Wish J. B. Anemia in renal disease: Diagnosis and management // Blood Rev.- 2010. - №. 24.- С. 39–47.

146. Lecour S., James R.W. When are pro inflammatory cytokines SAFE in heart failure? // Eur. Heart J. - 2011. - T 32.- №6.- C. 680–685.

147. Leong W. I., Lönnerdal B. Hepcidin, the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption // The Journal of nutrition. – 2004. – Т. 134. – №. 1. – С. 1-4.

148. Leung D. D. M., Luan P., Manetta J. V. et al. Anti-ferroportin 1 monoclonal antibodies and uses thereof : пат. 8183346 США. – 2012.

149. Levine B., Kalman J., Mayer I. et al. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // New England Journal of Medicine. – 1990. – Т. 323. – №. 4. – С. 236-241.

150. Lewis G. D., Semigran, M. J., Givertz, M. M. et al. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure // Circulation: Heart Failure. – 2016. – Т. 9. – №. 5: 1-8.

151. Lewis SM, Bain B, Bates I. Практическая и лабораторная гематология. Пер. с англ. Румянцев А.Г., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

152. Loreal O., Cavey T., Bardou-Jacquet E. et al. Iron, hepcidin, and the metal connection // Frontiers in pharmacology. – 2014. – Т. 5. – С. 128.

153. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice // Journal of cardiac failure. – 2005. – Т. 11. – №. 2. – С. 91-98.

154. Mann D. L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited // Circulation research. – 2015. – Т. 116. – №. 7. – С. 1254-1268.

155. Martínez-Ruiz A., Tornel-Osorio P.L., Sánchez-Más J. et al. Soluble TNFα receptor type I and hepcidin as determinants of development of anemia in the long-term follow-up of heart failure patients // Clinical biochemistry. – 2012. – Т. 45. – №. 16-17. – С. 1455-1458.

156. Matsumoto M., Tsujino T., Lee-Kawabata M.et al. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia // Circulation journal. – 2010. – T. 74. – №. 2. – C. 301-306.

157. McCarthy R. C., Kosman D. J. Glial cell ceruloplasmin and hepcidin differentially regulate iron efflux from brain microvascular endothelial cells // PLoS One. – 2014. – T. 9. – №. 2. – C. e89003.

158. McDonagh T., Macdougall I. C. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? // European journal of heart failure. – 2015. – T. 17. – №. 3. – C. 248-262.

159. Means J. R. T. Recent developments in the anemia of chronic disease // Current hematology reports. – 2003. – T. 2. – №. 2. – C. 116-121.

160. Merle U., Fein E., Gehrke S. G.et al. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation // Endocrinology. – 2007. – T. 148. – №. 6. – C. 2663-2668.

161. Mizuno M., Kajimoto, K., Sato, N.et al. Clinical profile, management, and mortality in very-elderly patients hospitalized with acute decompensated heart failure: An analysis from the ATTEND registry // European journal of internal medicine. – 2016. – T. 27. – C. 80-85.

162. Mozaffarian D., Nye R., Levy W. C. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE) // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – T. 41. – №. 11. – C. 1933-1939.

163. Munoz M., García-Erce J. A., Remacha Á. F. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload // Journal of clinical pathology. – 2011. – T. 64. – №. 4. – C. 287-296.

164. Muzzarelli S., Pfisterer M. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina //American heart journal. – 2006. – T. 152. – №. 5. – C. 991-996.

165. Nagai T., Nishimura, K., Honma, T.et al. Prognostic significance of endogenous erythropoietin in long -term outco

decompensated heart failure // European journal of heart failure. – 2016. – T. 18. – №. 7. – C. 803-813.

166. Nairz M., Theurl, I., Wolf, D. et al. Iron deficiency or anemia of inflammation? // Wiener Medizinische Wochenschrift. – 2016. – T. 166. – №. 13-14. – C. 411-423.

167. Naito Y, Hosokawa, M., Sawada, H. et al. Hepcidin is increased in the hypertrophied heart of Dahl salt-sensitive rats // International journal of cardiology. – 2014. – T. 172. – №. 1. – C. 45-47.

168. Nakano H., Nagai, T., Sundaram, V. et al. Impact of iron deficiency on long-term clinical outcomes of hospitalized patients with heart failure // International journal of cardiology. – 2018. – T. 261. – C. 114-118.

169. Nanas J, Matsouka C, Karageorgopoulos D. et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – T. 48. – №. 12. – C. 2485-2489.

170. Nemeth E, Tuttle M, PoweisonJ et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // Science. – 2004. – T. 306. – №. 5704. – C. 2090-2093.

171. Nemeth E, Valore EV, Territo M. et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein // Blood. – 2003. – T. 101. – №. 7. – C. 2461-2463.

172. Nemeth E., Preza, G. C., Jung, C. L.et al. The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study // Blood. – 2006. – T. 107. – №. 1. – C. 328-333.

173. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // The Journal of clinical investigation. – 2004. – T. 113. – №. 9. – C. 1271-1276.

174. Nicolas G., Bennoun M., Devaux L. et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2

(USF2) knockout mice // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2001. – Т. 98. – №. 15. – С. 8780-8785.

175. Nicolas G., Bennoun, M., Porteu, A.et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – Т. 99. – №. 7. – С. 4596-4601.

176. Nicolas G., Chauvet, C., Viatte, L.et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation // The Journal of clinical investigation. – 2002. – Т. 110. – №. 7. – С. 1037-1044.

177. Nicolas G., Viatte, L., Bennoun, M. et al. Hepcidin, a new iron regulatory peptide // Blood Cells, Molecules, and Diseases. – 2002. – Т. 29. – №. 3. – С. 327-335.

178. Nieminen M. S., Brutsaert, D., Dickstein, K.et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population // European heart journal. – 2006. – Т. 27. – №. 22. – С. 2725-2736.

179. Nissenson A. R., Goodnough L. T., Dubois R. W. Anemia: not just an innocent bystander? //Archives of internal medicine. – 2003. – Т. 163. – №. 12. – С. 1400-1404.

180. Niu J., Kolattukudy P. E. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications // Clinical science. – 2009. – Т. 117. – №. 3. – С. 95-109.

181. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T. et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency: FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Т. 51. – №. 2. – С. 103-112.

182. O'meara E., Rouleau, J. L., White, M. et al. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left

ventricular remodeling processes // Circulation: Heart Failure. – 2014. – C. 114.

183. Opasich C., Cazzola, M., Scelsi, L.et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure // European heart journal. – 2005. – T. 26. – №. 21. – C. 2232-2237.

184. Oren H., Erbay A.R., Balci, M. et al. Role of novel biomarkers of inflammation in patients with stable coronary heart disease //Angiology. – 2007. – T. 58. – №. 2. – C. 148-155.

185. Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J.A. et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests // European journal of heart failure. – 2011. – T. 13. – №. 5. – C. 518-527.

186. Pak M., Lopez M.A., Gabayan V. et al. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity // Blood. – 2006. – T. 108. – №. 12. – C. 3730-3735.

187. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F et al. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio -renal anaemia syndrome // International journal of clinical practice. – 2008. – T. 62. – №. 2. – C. 281-286.

188. Palazzuoli A., Ruocco, G., Pellegrini, M.et al. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2014. – T. 10. – C. 641.

189. Park C. H., Valore, E. V., Waring, A. J et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver // Journal of biological chemistry. – 2001. – T. 276. – №. 11. – C. 7806-7810.

190. Pechlaner R., Kiechl, S., Mayr, M. et al. Correlates of serum hepcidin levels and its association with cardiovascular disease in an elderly general

population // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). – 2016. – T. 54. – №. 1. – C. 151-161.

191. Perez A., Grodin, J., Hernandez, A.et al. Interleukin-6 is associated with, but does not independently predict, mortality in acute heart failure: an ascend-hf substudy // journal of the american college of cardiology. – 2015. – T. 65. – №. 10 supplement. – c. 1006.

192. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B. et al. et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload // Journal of biological chemistry. – 2001. – T. 276. – №. 11. – C. 7811-7819.

193. Ponikowski P. Voors A.A, Anker S.D.et al. 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 // European heart journal. – 2016. – T. 37. – №. 27. – C. 2129-2200.

194. Ponikowski P., Voors, A. A., Anker, S. D. et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 1. – C. 7-81.

195. Przybyszewska J., Żekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract // Przeglad gastroenterologiczny. – 2014. – T. 9. – №. 4. – C. 208.

196. Pudil R., Tichy M., Andrys C. et al. Plasma interleukin-6 level is associated with NT-proBNP level and predicts short-and long-term mortality in patients with acute heart failure //Acta Medica (Hradec Kralove). – 2010. – T. 53. – №. 4. – C. 225-228.

197. Putten K., Jie, K. E., Broek, D. et al. Hepcidin -25 is a r response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic

kidney disease/chronic heart failure patients // European journal of heart failure. – 2010. – Т. 12. – №. 9. – С. 943-950.

198. Rajendiran KS, Ananthanarayanan RH, Satheesh S et al. Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure // British journal of biomedical science. – 2014. – Т. 71. – №. 1. – С. 29-32.

199. Ramey G., Deschemin J.C., Durel B. et al. Hepcidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes // haematologica. – 2009. –Т.95. - №3.- С.501—514.

200. Reichert C. O., da Cunha, J., Levy, D.et al. Hepcidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism //Acta haematologica. – 2017. – Т. 137. – №. 4. – С. 220-236.

201. Salisbury A. C., Kosiborod M. Outcomes associated with anemia in patients with heart failure // Heart failure clinics. – 2010. – Т. 6. – №. 3. – С. 359-372.

202. Sarnak M. J., Tighiouart, H., Manjunath, G. et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Т. 40. – №. 1. – С. 27-33.

203. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L. et al. Anti-hepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia // Blood. – 2010. – Т.115. - № 17. – С. 3616—3624.

204. Shirazi L. F., Bissett, J., Romeo, F. et al. Role of inflammation in heart failure // Current atherosclerosis reports. – 2017. – Т. 19. – №. 6. – С. 27.

205. Silverberg DS, Wexler D, Blum M. et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations //

Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Т. 35. – №. 7. – С. 1737-1744.

206. Silverberg DS, Wexler D. Iaina A. et al. Anemia, chronic renal disease and chronic heart failure: the cardiorenal anemia syndrome // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2008. – Т. 10. – №. 4. – С. 189-196.

207. Silverberg D. S., Wexler D., Blum M. et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia–the cardio-renal anemia syndrome // Blood purification. – 2004. – Т. 22. – №. 3. – С. 277-284.

208. Son Y. J., Kim B. H. Prevalence of anemia and its influence on hospital readmissions and emergency department visits in outpatients with heart failure // European Journal of Cardiovascular Nursing. – 2017. – Т. 16. – №. 8. – С. 687-695.

209. Song S.N., Tomosugi N., Kawabata H. et al. Downregulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman's disease (MCD) // Blood. – 2010. – Т.- 116. №.18. - С. 3627—3634.

210. Steinborn W., Doehner W., Anker S. D. Anemia in chronic heart failure--frequency and prognostic impact // Clinical nephrology. – 2003. – Т. 60. – С. 103-107.

211. Steinborn W., Ponikowski P ., Anker S. Anemia and congestive heart failure // Circulation.- 2003.-Т.108.- №.6.-С.412.

212. Strandberg T. E., Tilvis R. S. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2000. – Т. 20. – №. 4. – С. 1057-1060.

213. Sun C.C., Vaja V., Babitt J.L. et al. Targeting the hepcidin–ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation //American journal of hematology. – 2012. – Т. 87. – №. 4. – С. 392-400.

214. Swinkels D. W., Girelli, D., Laarakkers, C. et al. Advances in quantitative hepcidin measurements by time-of-flight mass spectrometry // PLoS One. – 2008. – Т. 3. – №. 7. – С. 2706.

215. Tang WHW, Tong W, Jain A, et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure //Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Т. 51. – №. 5. – С. 569-576.

216. Tang Y. D., Katz S. D. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options // Circulation. – 2006. – Т. 113. – №. 20. – С. 2454-2461.

217. Tang Y. D., Katz S. D. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes // Heart failure reviews. – 2008. – Т. 13. – №. 4. – С. 387-392.

218. Tanner H, G Moschovitis, GM Kuster, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure // International journal of cardiology. – 2002. – Т. 86. – №. 1. – С. 115-121.

219. Ter Maaten J. M., Damman, K., Verhaar, M. C. et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation // European journal of heart failure. – 2016. – Т. 18. – №. 6. – С. 588-598.

220. Theurl I, Mattle V, Seifert M. et al. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease // Blood. – 2006. – Т. 107. – №. 10. – С. 4142-4148.

221. Theurl I., Schroll A., Sonnweber T. et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats // Blood. – 2011. Т.118. - №18.- С. 4977—4984.

222. Thomas C., Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis // Laboratory hematology: official publication of the International Society for Laboratory Hematology. – 2005. – Т. 11. – №. 1. – С. 14-23.

223. Tim Goodnough L. Comin e&Colet, J., L -Noval, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure //American journal of hematology. – 2017. – T. 92. – №. 1. – C. 88-93.

224. Ueland T. Gullestad, L., Nymo, S. H. et al. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure // Clinica Chimica Acta. – 2015. – T. 443. – C. 71-77.

225. Van Breda G. F. Bongartz, L. G., Zhuang, W. et al. Cardiac hepcidin expression associates with injury independent of iron //American journal of nephrology. – 2016. – T. 44. – №. 5. – C. 368-378.

226. Van D.V, Urso R, Laroche C. et al. Co -morbidit heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey // European journal of heart failure. – 2014. – T. 16. – №. 1. – C. 103-111.

227. Van Der Meer P., Lok, D. J., Januzzi, J. L. et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients // European heart journal. – 2008. – T. 29. – №. 12. – C. 1510-1515.

228. Van der Meer P., Voors, A. A., Lipsic, E. et al. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – T. 44. – №. 1. – C. 63-67.

229. van der Putten K., Jie, K. E., van den Broek, D et al. Hepcidin -25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/chronic heart failure patients // European journal of heart failure. – 2010. – T. 12. – №. 9. – C. 943-950.

230. van Rhee F., Fayad L., Voorhees P. et al. Siltuximab, a novel anti–interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease // Journal of clinical oncology. – 2010. – T. 28. – №. 23. – C. 3701-3708.

231. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study // Circulation. – 2003. – T. 107. – №. 11. – C. 1486-1491.

232. Vela D. Balance of cardiac and systemic hepcidin and its role in heart physiology and pathology // Laboratory Investigation. – 2018. – Т. 98. – №. 3. – С. 315.

233. Volpe M., Tritto, C., Testa, U.et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles //American Journal of Cardiology. – 1994. – Т. 74. – №. 5. – С. 468-473.

234. Von Haehling S., Gremmler, U., Krumm, M. et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry // Clinical Research in Cardiology. – 2017. – Т. 106. – №. 6. – С. 436-443.

235. Wedel H, McMurray J, Lindberg M et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive pep peptide // European journal of heart failure. – 2009. – Т. 11. – №. 3. – С. 281-291.

236. Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of chronic disease //New England Journal of Medicine. – 2005. – Т. 352. – №. 10. – С. 1011-1023.

237. Weiss G., Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases // Nature Reviews Rheumatology. – 2013. – Т. 9. – №. 4. – С. 205.

238. Weizer-Stern O., Adamsky K., Amariglio N. et al. Downregulation of hepcidin and haemojuvelin expression in the hepatocyte cell-line HepG induced by thalassaemic sera // British journal of haematology. – 2006. – Т. 135. – №. 1. – С. 129-138.

239. Wel M. C., Jansen, R. W., Bakx, J. C. et al. Non-cardiovascular morbidity in elderly patients with heart failure outnumbers cardiovascular co-morbidity // European Journal of – 2007. – Т. 9. – №. 6-7. – С. 709-715.

240. Wolff J. L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly //Archives of internal medicine. – 2002. – Т. 162. – №. 20. – С. 2269-2276.

241. World Health Organization et al. C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. – 2014.

242. World Health Organization et al. Iron deficiency anemia. assessment, prevention, and control //A guide for programme managers. – 2001. – С. 47-62.

243. Wrighting D. M., Andrews N. C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3 // Blood. – 2006. – Т. 108. – №. 9. – С. 3204-3209.

244. Xiao J.J., Krzyzanski W., Wang Y.M. et al. Pharmacokinetics of anti-hepcidin monoclonal antibody Ab 12B9m and hepcidin in cynomolgus monkeys // The AAPS journal. – 2010. – Т. 12. – №. 4. – С. 646-657.

245. Yamauchi T., Sakata, Y., Takada, T. et al. Prognostic Impact of Anemia in Patients With Chronic Heart Failure–With Special Reference to Clinical Background: Report From the CHART-2 Study– // Circulation Journal. – 2015. – Т. 79. – №. 9. – С. 1984-1993.

246. Yancy C. W., Jessup, M., Bozkurt, B. et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // Journal of Cardiac Failure. – 2016. – Т. 22. – №. 9. – С. 659-669.

247. Yankowska E.A., Rozentryt, P., Witkowska, A. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure // Eur Heart J.- 2010.- Т. 31.- №15. - С.1872-1876.

248. Zaritsky J., Young, B., Wang, H. J.et al. Hepcidin—a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2009. – Т. 4. – №. 6. – С. 1051-1056.

249. Zhao N., Zhang A. S., Enns C. A. Iron regulation by hepcidin // The Journal of clinical investigation. – 2013. – Т. 123. – №. 6. – С. 2337-2343.

250. Zuccala G, Marzetti E, Cesari M, et al. Correlates of cognitive impairment among patients with heart failure: results of a multicenter survey // The American journal of medicine. – 2005. – Т. 118. – №. 5. – С. 496-502.