Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФЕРРОКИНЕТИКИ И ИХ СВЯЗЬ С ВОСПАЛЕНИЕМ У БОЛЬНЫХ ХСН В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Ключевые слова: ХСН, анемия хронических заболеваний, железодефицитная анемия, гепсидин, ферритин, эритропоэтин, интерлейкин-6

Ссылка для цитирования: Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Беленков Ю. Н.

Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте. Кардиология. 2018;58 (S8):58–64

РЕЗЮМЕ

Цель: провести сравнительный анализ анемии хронических заболеваний (АХЗ) и железодефицитной анемии (ЖДА) у больных ХСН пожилого и старческого возраста по показателям феррокинетики и воспаления, а также исследование связей между ними. **Материал и методы.** Обследованы 65 пациентов с ИБС: 35 с ХСН и АХЗ; 10 пациентов с ХСН и ЖДА и 20 пациентов без ХСН, АХЗ и ЖДА, составивших контрольную группу (КГ). **Результаты.** Выявлено, что у больных ХСН с ЖДА имеется истинный дефицит железа, тогда как у 54% больных ХСН с АХЗ – функциональный дефицит железа, а у 46% – отсутствие дефицита железа. У больных ХСН с АХЗ выявлены весьма значимые относительно пациентов ХСН с ЖДА уровни острофазовых белков – ферритина и гепсидина, а также – С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), при этом между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и СРБ, СРБ и гепсидином выявлены значимые положительные связи. У больных ХСН с ЖДА уровни острофазовых белков – ферритина и гепсидина, а также СРБ и ИЛ-6 – низкие, а связи между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и СРБ, СРБ и гепсидином незначимы. Выявлено, что уровни эритропоэтина значимо повышены как у больных ХСН с АХЗ, так и у больных ХСН с ЖДА относительно пациентов контрольной группы, при этом значимых различий между ними не выявлено.

Solomakhina N. I., Nakhodnova E. S., Belenkov Yu. N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya 8, Bldg. 2, Moscow 119991

ANEMIA OF CHRONIC DISEASE AND IRON DEFICIENCY ANEMIA: COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF FERROKINETIC PARAMETERS AND THEIR RELATIONSHIP WITH INFLAMMATION IN LATE MIDDLE-AGED AND ELDERLY PATIENTS WITH CHF

KEYWORDS: CHRONIC HEART FAILURE, ANEMIA OF CHRONIC DISEASE, IRON DEFICIENCY ANEMIA, HEPcidIN, FERRITIN, ERYTHROPOIETIN, INTERLEUKIN-6 (IL-6)

For citation: Solomakhina N. I., Nakhodnova E. S., Belenkov Yu. N. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Comparative characteristics of ferrokinetic parameters and their relationship with inflammation in late middle-aged and elderly patients with CHF. Kardiologia. 2018;58 (S8):58–64

SUMMARY

Aim. To perform a comparative analysis of anemia of chronic disease (ACD) and iron-deficiency anemia (IDA) in late middle-aged and elderly patients with chronic heart failure (CHF) by ferrokinetic parameters, inflammation indexes, and their associations. **Materials and methods.** 65 patients with ischemic heart disease were evaluated, including 35 patients with CHF and ACD, 10 patients with CHF and IDA, and 20 patients without CHF, ACD, and IDA (control group, CG). **Results.** Patients with CHF and IDA had true iron deficiency whereas 54% of patients with CHF and ACD had functional iron deficiency, and 46% of patients had no iron deficiency. Levels of acute phase proteins, ferritin and hepcidin, C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) were highly significantly different in patients with CHF and ACD and patients with CHF and IDA; positive and significant correlations were found for levels of IL-6 and ferritin, IL-6 and CRP, and CRP and hepcidin. In patients with CHF and IDA, levels of acute phase proteins, ferritin and hepcidin, CRP, and IL-6 were low and correlations of IL-6 with ferritin, IL-6 with CRP, and CRP with hepcidin were non-significant. Concentrations of erythropoietin were significantly higher in patients with CHF and ACD and patients with CHF and IDA compared to the control group; however, significant differences between them were absent.

Анемия у пациентов с ХСН встречается в 4–53% случаев [1], что зависит от тяжести основного заболевания и применяемых критериев анемии [2]. Особенно часто (до 80%) она развивается у больных с IV ФК

ХСН [3]. В крупном систематическом обзоре нескольких исследований, включавшем 153180 пациентов с ХСН, отмечена 48% летальность в течение полугода у больных с анемией по сравнению с 29,5% без анемии [4]. В иссле-

довании RENAISSANCE [5] было выявлено, что увеличение уровня гемоглобина на 1 г/дл у больных ХСН уменьшает риск смерти на 15,8%. Особенно неблагоприятное влияние анемии на течение ХСН и увеличение рисков сердечно-сосудистых событий было показано в исследовании TIME [6] 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%, риска развития острого ИМ, ОКС и необходимости чрескожных коронарных вмешательств на 23% [6].

При ХСН чаще всего развиваются 2 самые распространенные формы анемии: железодефицитная (ЖДА), встречающаяся до 21% случаев [7], и анемия хронических заболеваний (АХЗ), частота которой составляет до 58% случаев [8].

В отличие от ЖДА, при которой диагноз, как правило, не представляет затруднений, АХЗ часто не диагностируется [9], в первую очередь в связи с тем, что на ранних стадиях она протекает как нормоцитарная и нормохромная [10], а умеренное снижение значений гемоглобина объясняется алиментарным фактором, при этом такие ее проявления, как одышка, слабость и тахикардия укладываются врачами целиком в рамки ХСН. Известно, что клинический анализ крови не может объективно свидетельствовать о дефиците железа у больных с анемией [10]. Между тем установлено, что у больных с АХЗ и ЖДА разный по выраженности дефицит железа: при ЖДА – истинный, а при АХЗ – функциональный или «перераспределительный» и для его выявления недостаточно показателей гемограммы, а необходимо исследовать показатели феррокинетики, прежде всего, ферритин [11, 12], который в отличие от ЖДА при АХЗ остается нормальным или чаще – повышенным, поскольку является, как и С-реактивный белок (СРБ), белком острой фазы воспаления, синтезирующимся в печени в ответ на воспалительные стимулы [13]. Также важно исследовать другие показатели феррокинетики: гепсидин, который также обладая свойствами, характерными для белков острой фазы, повышается при воспалительных процессах и который в патогенезе АХЗ выступает в роли непосредственного медиатора, оказывающего значительное влияние на гомеостаз железа [14]; эритропоэтин (ЭПО), который при ЖДА, по данным литературы, повышается, что стимулируется хронической кровопотерей [15]. В то же время данные по уровню ЭПО у больных с АХЗ на фоне ХСН противоречивы, так как одни исследователи указывают на повышенный его уровень [16, 17], а другие – на пониженный, связывая это с действием провоспалительных цитокинов, негативно влияющих на выработку ЭПО [18, 19]. Все эти вопросы недостаточно изучены у пациентов с ХСН пожилого и старческого воз-

раста, у которых выявление причины анемии из-за высокой коморбидности представляется особенно трудным, а стратегия ведения этих больных принципиально отличается. Все вышесказанное обуславливает актуальность данной работы.

Цель исследования – сравнить АХЗ и ЖДА по показателям феррокинетики и исследовать их связь с воспалением у больных ХСН пожилого и старческого возраста.

Материал и методы

Нами обследованы 65 пациентов пожилого и старческого возраста Госпиталя для ветеранов войн №1 ДЗМ с ИБС. Из них 35 пациентов (19 женщин, 16 мужчин) в возрасте от 76 до 97 лет с ХСН и АХЗ; 10 пациентов (6 женщин, 4 мужчин) в возрасте от 76 до 92 лет с ХСН и ЖДА; 20 пациентов (11 женщин, 9 мужчин) в возрасте от 77 лет до 91 года без ХСН, АХЗ и ЖДА составили контрольную группу (КГ) (табл. 1).

Так как до настоящего времени отсутствуют официальные рекомендации по целевому уровню гемоглобина при ХСН, а большинство исследователей сходятся на значении 12 г/дл, а также в связи с отсутствием физиологических потерь железа у женщин в пожилом и старческом возрасте, в группу ХСН с АХЗ включались больные с уровнем гемоглобина менее 12 г/дл, с нормальным или повышенным уровнем ферритина (>30 мкг/л), а в группу ХСН с ЖДА – больные с уровнем гемоглобина менее 12 г/дл, низким уровнем ферритина (<30 мкг/л) и доказанной хронической кровопотерей (геморрой, эрозивный гастродуоденит, язвенная болезнь желудка). В контрольную группу (КГ) включались больные с уровнем гемоглобина 12 г/дл и более, нормальным уровнем ферритина (30–100 мкг/л) и без признаков хронической кровопотери. Тяжесть ХСН оценивалась по классификации ХСН ОССН, 2002. Тяжесть анемии оценивалась по классификации ВОЗ, 2008. Тяжесть хронической болезни почек (ХБП) оценивалась по классификации Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI, 2009). Ферритин, трансферрин, СРБ исследовались в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом. Гепсидин, ЭПО и интерлейкин-6 (ИЛ-6) исследовались количественно в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Процент насыщения трансферрина железом вычисляли по формуле: сывороточное железо (мкмоль/л) $\times$ 3,98/трансферрин (г/л).

Критерии исключения: мегалобластные, гемолитические, апластические анемии, аутоиммунные, онкологические заболевания.

При статистической обработке данных использовался пакет статистических программ «STATISTICA – 8». Вероятность случайного различия средних p для 2 групп

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА по полу, возрасту, тяжести ХСН и коморбидности

Характеристика пациентов	ХСН с АХЗ (n=35)	ХСН с ЖДА (n=10)	Тест	p
Средний возраст, лет	87,5±0,57	85 ±1,47	t	0,098
Медиана возраста, лет	88 (76-97)	86 (76-92)	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
ХСН 2А ст. – II ФК	0% (n=0)	60% (n=6)	χ^2	<0,001
ХСН 2А ст. – III ФК	11% (n=4)	20% (n=2)	χ^2	0,601
ХСН 2Б ст. – III ФК	17% (n=6)	20% (n=2)	χ^2	1,000
ХСН 2Б ст. – IV ФК	26% (n=9)	0% (n=0)	χ^2	0,173
ХСН 3 ст. – IV ФК	46% (n=16)	0% (n=0)	χ^2	0,008
Гипертоническая болезнь	100% (n=35)	100% (n=35)	ТКФ	1,000
Перенесенный ИМ	80% (n=28)	30% (n=3)	ТКФ	0,005
Постоянная форма фибрилляции предсердий	49% (n=17)	10% (n=1)	ТКФ	0,034
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	26% (n=9)	10% (n=1)	ТКФ	0,415
СД 2 типа	46% (n=16)	0% (n=0)	ТКФ	0,008
Тромбоэмболия легочной артерии	9% (n=3)	0% (n=0)	ТКФ	0,173
Пневмония	77% (n=27)	0% (n=0)	ТКФ	0,000
Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей	74% (n=26)	0% (n=0)	ТКФ	0,003
Трофические язвы на коже	20% (n=7)	0% (n=0)	ТКФ	0,320
ХБП 2 ст.	2% (n=1)	40% (n=4)	χ^2	0,006
ХБП 3А ст.	20% (n=7)	20% (n=2)	χ^2	1,00
ХБП 3Б ст.	44% (n=15)	40% (n=4)	χ^2	1,00
ХБП 4 ст.	34% (n=12)	0% (n=0)	χ^2	0,042

определялась по тесту Стьюдента (t), для большего числа групп при помощи однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением post-hoc тестов Ньюмена-Келлса и Данкана.

Вероятность случайного различия сумм рангов наблюдений определялась для двух групп по тесту Манна-Уитни (U), для 3 и более – при помощи рангового дисперсионного анализа Краскала-Уэллса (H) с последующим использованием теста множественных сравнений. Значимость различия частот встречаемости признаков определялась по точному критерию Фишера (ТКФ) или критерию χ^2 . Для оценки степени монотонной значимой связи использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена (S). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Выявлено, что больные ХСН с АХЗ значимо не отличались от больных ХСН с ЖДА по возрасту, полу, но значимо отличались по проявлениям и течению ИБС, тяжести ХСН и ХБП, 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. 1).

Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА по показателям гемограммы

Выявлено, что больные ХСН с АХЗ значимо не различались от больных ХСН с ЖДА по показателям гемограммы: уровню сниженного гемоглобина (Hb) – $10,11 \pm 0,223$ и $9,90 \pm 0,46$ г/дл соответственно ($p = 0,582$) и количеству эритроцитов – $3,67 \pm 0,085$ и $3,77 \pm 0,097 \cdot 10^{12}/л$ соответственно ($p = 0,445$), но при этом значимо различались по цветовому показателю (ЦП) – $0,85 \pm 0,014$ и $0,76 \pm 0,03$ соответственно ($p < 0,0001$), среднему объему эритроцитов (MCV) – $83,86 \pm 0,969$ и $77,50 \pm 1,92$ фл соответственно ($p < 0,0001$) и среднему содержанию гемоглобина в одном эритроците (MCH) – $28,76 \pm 0,340$ и $27,21 \pm 1,43$ пг соответственно ($p = 0,027$) (табл. 2). В связи с этим 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%.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и пациентов контрольной группы по показателям гемограммы, феррокинетики и воспаления

Показатель	1. ХСН с АХЗ (n=35)	2. ХСН с ЖДА (n=10)	3. КГ (n=20)	p (t)		
				1–2	1–3	2–3
Показатели гемограммы						
Нб, г/дл	10,11±0,223	9,90±0,46	13,54±0,271	0,582	<0,0001	<0,0001
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,67±0,085	3,77±0,097	4,40±0,075	0,445	<0,001	0,003
MCV, фл	83,86±0,969	77,50±1,92	88,10±0,929	<0,0001	0,014	<0,0001
МСН, пг	28,76±0,340	27,21±1,43	30,66±0,282	0,027	0,020	<0,0001
ЦП	0,85±0,014	0,76±0,03	0,91±0,009	<0,0001	0,004	<0,0001
Показатели феррокинетики						
Сыв. Fe, мкмоль/л	7,30±0,270	4,86±0,77	15,46±0,772	0,045	<0,0001	<0,0001
Ферритин, мкг/л	131,97±17,993	18,90±3,59	85,60±6,431	<0,0001	0,098	0,004
Трансферрин, г/л	2,44±0,084	2,96±0,23	2,32±0,073	<0,0001	0,700	<0,0001
% НТФ	12,37±0,674	7,22±1,504	26,54±1,511	0,016	<0,001	<0,001
Гепсидин, пг/мл	23,81±3,625	6,31±1,15	9,17±0,966	0,001	0,003	0,516
ЭПО, мМЕ/мл	44,92±5,367	44,13±6,23	17,30±3,302	0,913	<0,001	<0,001
Показатели воспаления						
СРБ, мг/л	20,6±5,3	5,58 ±1,25	2,9±0,3	0,049	0,044	0,769
ИЛ-6, пг/мл	5,51±0,783	2,23±0,99	0,82±0,130	0,011	0,001	0,265%

НТФ – процент насыщения трансферрина железом

Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА по показателям феррокинетики

Между больными ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА выявлены значимые различия по показателям феррокинетики: уровень ферритина – 131,97±17,993 против 18,90±3,59

мкг/л ($p<0,0001$), при этом у 54% больных выявлен нормальный (30–100 мкг/л) уровень ферритина, что указывает на функциональный дефицит железа [20, 21], а у 46% больных – повышенный уровень ферритина (100–505 мкг/л), что указывает на отсутствие дефицита желе-

Рисунок 1. Корреляции между ИЛ-6 и ферритином (А); ИЛ-6 и ЭПО (Б); ИЛ-6 и СРБ (В); СРБ и гепсидином (Г) у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и пациентов КГ

Таблица 3. Сравнительная характеристика АХЗ и ЖДА у больных ХСН пожилого и старческого возраста

Показатели	ХСН с АХЗ	ХСН с ЖДА
Показатели гемограммы		
Нб	↓	↓
Эритроциты	↓	↓
Показатели феррокинетики		
Сывороточное железо	↓	↓↓
Ферритин	↑	↓↓
Гепсидин	↑↑	N
Трансферрин	↓	↑
% НТФ	↓	↓↓
ЭПО	↑	↑
Показатели воспаления		
СРБ	↑↑	N
ИЛ-6	↑	N
Корреляции		
ИЛ-6 - Ферритин	значимая, положительная	незначимая
ИЛ-6 - ЭПО	значимая, положительная	незначимая
ИЛ-6 - СРБ	значимая, положительная	незначимая
СРБ - Гепсидин	значимая, положительная	незначимая

% НТФ – процент насыщения трансферрина железом.

за [20, 21], а также сывороточного железа – $7,30 \pm 0,270$ против $4,86 \pm 0,77$ мкмоль/л ($p=0,045$), гепсидина – $23,81 \pm 3,625$ против $6,31 \pm 1,15$ пг/мл ($p=0,001$), трансферрина – $2,44 \pm 0,084$ против $2,96 \pm 0,23$ г/л ($p<0,0001$) и процент насыщения трансферрина железом – $12,37 \pm 0,674$ против $7,22 \pm 1,504\%$ ($p=0,016$). Как у больных ХСН с АХЗ, так и у больных ХСН с ЖДА выявлены повышенные уровни ЭПО без значимых различий между ними: $44,92 \pm 5,367$ против $44,13 \pm 6,23$ мМЕ/мл ($p=0,913$). Однако уровень ЭПО был значимо выше у больных ХСН с АХЗ, чем у пациентов КГ – $44,92 \pm 5,367$ против $17,30 \pm 3,302$ мМЕ/мл ($p<0,001$), а также у больных ХСН с ЖДА, чем у пациентов КГ – $44,13 \pm 6,23$ против $17,30 \pm 3,302$ мМЕ/мл ($p<0,001$) (табл. 2).

Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА по показателям воспаления

Между больными ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА выявлены значимые различия по уровню СРБ – $20,6 \pm 5,3$ против $5,58 \pm 1,25$ мг/л ($p=0,049$). Также уровень СРБ был значимо выше у больных ХСН с АХЗ, чем у пациентов КГ – $20,6 \pm 5,3$ против $2,9 \pm 0,3$ мг/л ($p=0,044$). Между

больными ХСН с ЖДА и пациентами КГ значимых различий по уровню СРБ выявлено не было – $5,58 \pm 1,25$ против $2,9 \pm 0,3$ мг/л ($p=0,769$). Кроме того, выявлены значимые различия по уровню ИЛ-6 между больными ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА – $5,51 \pm 0,783$ против $2,23 \pm 0,99$ пг/мл ($p=0,011$), а также – между больными ХСН с АХЗ и пациентами КГ – $5,51 \pm 0,783$ против $0,82 \pm 0,13$ пг/мл ($p=0,001$), тогда как между больными ХСН с ЖДА и пациентами КГ значимых различий не выявлено – $2,23 \pm 0,99$ против $0,82 \pm 0,13$ пг/мл ($p=0,265$) (табл. 2).

Корреляция показателей феррокинетики с показателями воспаления у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и пациентов КГ

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 ЭПО ($r(S)=0,424$, $p(r)=0,011$), ИЛ-6 и СРБ ($r(S)=0,427$, $p(r)=0,010$), СРБ и гепсидином ($r(S)=0,561$, $p(r)<0,0001$). И напротив, у больных ХСН с ЖДА выявлены незначимые связи: между ИЛ-6 и ферритином ($r(S)=0,193$, $p(r)=0,593$), ИЛ-6 и ЭПО ($r(S)=-0,006$, $p(r)=0,986$), ИЛ-6 и СРБ ($r(S)=0,623$, $p(r)=0,071$), СРБ и гепсидином ($r(S)=-0,498$, $p(r)=0,143$). У пациентов КГ также выявлены незначимые связи: между ИЛ-6 и ферритином ($r(S)=0,106$, $p(r)=0,657$), ИЛ-6 и ЭПО ($r(S)=0,056$, $p(r)=0,816$), ИЛ-6 и СРБ ($r(S)=0,387$, $p(r)=0,092$), СРБ и гепсидином ($r(S)=0,008$, $p(r)=0,972$). (рис. 1: А, Б, В, Г).

Таким образом, между больными ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА пожилого и старческого возраста выявлены существенные лабораторные различия, заключающиеся, во-первых, в разной выраженности дефицита железа (истинный при ЖДА и функциональный или «перераспределительный» дефицит при АХЗ или отсутствие его), при этом в сопоставимо повышенных уровнях ЭПО, однако с разными механизмами его повышения; во-вторых, выявлении у больных ХСН с АХЗ высоких уровней показателей феррокинетики (ферритина, гепсидина и ЭПО), а также высоких уровней показателей воспаления: СРБ и ИЛ-6 и значимых положительных связей между ними, и, напротив, выявлении у больных ХСН с ЖДА низких уровней показателей феррокинетики (ферритина и гепсидина), а также низких уровней показателей воспаления: СРБ и ИЛ-6 и отсутствии связей между ними (табл. 3).

Обсуждение

Известно, что показатели гемограммы позволяют сделать вывод о наличии анемии, но определить ее фор-

му и выраженность дефицита железа не представляется возможным [11]. В то же время исследование основных показателей феррокинетики дает более исчерпывающую информацию: позволяет судить о наличии и выраженности дефицита железа, установить связь анемии с воспалением. Согласно полученным данным у больных ХСН с ЖДА выявлен истинный дефицит железа: крайне низкие уровни сывороточного железа, ферритина и процента насыщения трансферрина железом. Тогда как у больных ХСН с АХЗ выявлены умеренно сниженные уровни сывороточного железа и процента насыщения трансферрина железом, при этом у 54% больных выявлен нормальный уровень ферритина, что указывает на функциональный или «перераспределительный» дефицит железа [20, 21], а у 46% больных – повышенный уровень ферритина, что свидетельствует об отсутствии дефицита железа [20, 21].

Обращает на себя внимание значимо повышенный уровень ЭПО как у больных с АХЗ, так и у больных с ЖДА относительно пациентов КГ. Известно, что при ЖДА хроническая кровопотеря увеличивает синтез ЭПО [15], а при АХЗ многими авторами при описании механизмов ее развития указывается на снижение выработки ЭПО под влиянием провоспалительных цитокинов [18, 19]. Однако ряд авторов считает, что у пациентов с ХСН вследствие снижения почечного кровотока, обусловленного вазоконстрикторным влиянием нейрогормонов на почечные сосуды и развитием гипоксии, синтез ЭПО увеличивается [22, 23]. Кроме того, при ХСН низкий почечный кровоток стимулирует производство ренина, а он в свою очередь – ангиотензина II (АП), а высокий уровень АП приводит к повышению реабсорбции натрия, что сопровождается повышением потребления АТФ и кислорода, что в итоге увеличивает выработку ЭПО [24]. Поэтому у многих пациентов с ХСН и АХЗ определяются не сниженные, а напротив, нормальные либо повышенные уровни ЭПО [16, 17].

Согласно полученным нами данным, у больных ХСН с АХЗ, в отличие от больных ХСН с ЖДА и пациентов КГ, выявлены высокие уровни показателей воспаления: СРБ, а также других показателей, являющихся, как и СРБ, белками острой фазы воспаления – редко используемого для оценки воспалительного синдрома – ферритина и практически

не использующегося пока – гепсидина, синтезирующихся в печени под действием провоспалительных цитокинов [13, 14]. Как известно, гепсидин блокирует выход железа из макрофагов и абсорбцию железа в кишечнике, что в конечном итоге приводит к функциональному дефициту железа при достаточном его количестве в организме, что характерно для АХЗ [25]. Обратная ситуация возникает при ЖДА, при которой наблюдается уменьшение экспрессии гепсидина, что ведет к увеличению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника [14]. Также у больных ХСН с АХЗ выявлен высоко значимый уровень цитокина – ИЛ – 6, что ранее при АХЗ было показано другими авторами [15].

В связи с вышесказанным важным является выявление значимых положительных связей у больных ХСН с АХЗ между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и ЭПО, ИЛ-6 и СРБ, СРБ и гепсидином, то есть показателями воспаления и показателями феррокинетики, что указывает на воспаление как причину формирования АХЗ. В противоположность этому, у больных ХСН с ЖДА аналогичные связи между показателями феррокинетики и показателями воспаления незначимы.

Таким образом, между больными ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА пожилого и старческого возраста выявлены существенные различия лабораторных показателей, во-первых, заключающиеся в разной выраженности дефицита железа (истинный при ЖДА и функциональный или «перераспределительный» дефицит при АХЗ или отсутствие его) и при этом сопоставимо повышенные уровни ЭПО, однако с разными механизмами его повышения. Во-вторых, у больных ХСН с АХЗ выявлены высокие уровни показателей феррокинетики (ферритина, гепсидина и ЭПО), а также высокие уровни показателей воспаления: СРБ и ИЛ-6 и значимые положительные связи между ними, и, напротив, у больных ХСН с ЖДА выявлены низкие уровни показателей феррокинетики (ферритина и гепсидина), а также низкие уровни показателей воспаления (СРБ и ИЛ-6) и отсутствие связей между ними.

Все вышесказанное необходимо учитывать при дифференциальной диагностике этих двух самых частых анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста, поскольку стратегия ведения этих больных и подходы к лечению принципиально отличаются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В., Терещенко С.Н. Коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью (по Данным Регистра ХСН). Кардиологический Вестник. 2016; XI (4):24–31. [Lazareva N. V., Oshchepkova E. V., Tereschenko S. N. Comorbidity(heart failure according the register). Kardiologicheskij Vestnik. 2016;XI(4):24-31.]
2. Tang Y-D. Anemia in Chronic Heart Failure: Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options. Circulation. 2006;113 (20):2454–61. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583666
3. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey: Co-morbidities in

- heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16 (1):103–11. DOI:10.1002/ehjhf.30
4. Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hill-egge HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52 (10):818–27. DOI:10.1016/j.jacc.2008.04.061
5. Anand I. Anemia and Its Relationship to Clinical Outcome in Heart Failure. *Circulation*. 2004;110 (2):149–54. DOI:10.1161/01.CIR.0000134279.79571.73
6. Muzzarelli S, Pfisterer M. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *American Heart Journal*. 2006;152 (5):991–6. DOI:10.1016/j.ahj.2006.06.014
7. Anand IS. Anemia and Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52 (7):S01–11. DOI:10.1016/j.jacc.2008.04.044
8. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107 (2):223–5.
9. Рудакова Л. Е., Беляева Ю. Б., Фаткабратова А. М., Козина Л. Е. Анемия при хронической сердечной недостаточности (по данным кардиологического отделения). Теоретические и прикладные аспекты современной науки. 2014; (6–2):128–30. [Rudakova L. E., Belyaeva Yu. B., Fatkabratova A. M., Kozina L. E. Anemia in chronic heart failure (according to the cardiology Department). Theoretical and applied aspects of modern science. 2014;6-2:128-30.]
10. 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;88 (4):61–7. [Zubrikhina G. N., Blindar V. N., Matveeva I. I. Differential diagnosis of anemia in true and functional iron deficiency in patients with chronic diseases (malignant tumors). *Therapeutic archive*. 2016;88(4):61-7.] DOI:10.17116/terarkh201688461-67
11. 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;59 (5):21–5. [Zubrikhina G. N., Blindar V. N., Matveeva I. I. The possibilities of modern automated clinical blood analysis in differentiated diagnostic of true and redistributing (functional) iron deficiency under anemic syndrome in oncologic patients. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;59(5:21-5.)]
12. Стуков Н. И. Дефицит железа и анемия у больных ХСН. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13 (5):651–60. [Stuklov N. I. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651-60.] DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660
13. Koorts AM, Viljoen M. Ferritin and ferritin isoforms I: Structure – function relationships, synthesis, degradation and secretion. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2007;113 (1):30–54. DOI:10.1080/13813450701318583
14. Arezes J, Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2015;37:92–8. DOI:10.1111/ijlh.12358
15. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2015;372 (19):1832–43. DOI:10.1056/NEJMr1401038
16. Nagai T, Nishimura K, Honma T, Higashiyama A, Sugano Y, Nakai M et al. Prognostic significance of endogenous erythropoietin in long-term outcome of patients with acute decompensated heart failure: Endogenous erythropoietin in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (7):803–13. DOI:10.1002/ehjhf.537
17. van der Meer P, Lok DJ, Januzzi JL, de la Porte PWB-A, Lipsic E, van Wijngaarden J et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *European Heart Journal*. 2008;29 (12):1510–5. DOI:10.1093/eurheartj/ehn205
18. Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н., Матвеева И. И. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогестин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин). *Медицинский алфавит*. 2015;2 (8):16–9. [Blindar V. N., Zubrikhina G. N., Matveeva I. I. Anemic syndrome and main metabolites ferrokinetic (ferritin, soluble transferrin receptor, progestin, hepcidin-25 and endogenous erythropoietin). *Medical alphabet*. 2015;2(8):16-9.]
19. Azerbaijan State Advance Training Institute for Doctors, Baku, Azerbaijan, Zakhidova KK. Correlation Between Concentration of Pathological Cytokines and Erythropoietin in Patients with Chronic Heart Failure with Anemic Syndrome. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69 (1–2):32–7. DOI:10.15690/vramn.v69i1-2.939
20. Nairz M, Theurl I, Wolf D, Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2016;166 (13–14):411–23. DOI:10.1007/s10354-016-0505-7
21. Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Iron Therapy in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency: Review of Iron Preparations for Practitioners. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2017;17 (3):183–201. DOI:10.1007/s40256-016-0211-2
22. Anand IS. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. *Heart Failure Reviews*. 2008;13 (4):379–86. DOI:10.1007/s10741-008-9088-8
23. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia in heart failure: pathophysiology, pathogenesis, treatment, and incognitae. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60 (8):848–60. PMID:17688854
24. Diskin CJ. Erythropoietin, haemoglobin, heart failure, and mortality. *European Heart Journal*. 2008;29 (21):2695–2695. DOI:10.1093/eurheartj/ehn399
25. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*. 2017;92 (10):1068–78. DOI:10.1002/ajh.24820

Материал поступил в редакцию 24/02/2018