

Ткаченко Екатерина Игоревна

**ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ И РОЛЬ ЦИТОКИНОВОЙ
АКТИВАЦИИ В ЕЕ ФОРМИРОВАНИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПОЧЕК**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Боровкова Наталья Юрьевна – доктор медицинский наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Шевченко Алексей Олегович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой

Казакова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г. Москва)

Защита состоится «16» февраля 2021 г. в __ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 и на сайте организации <http://www.kazangmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

Актуальность темы исследования

За последние десятилетия непрерывно растет число больных, имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН). В свою очередь, она является одной из ведущих причин заболеваемости, снижения качества жизни, госпитализации, инвалидизации и смертности среди населения в России и в мире (Общество специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), 2018; European Society of Cardiology (ESC), 2016).

Согласно современным представлениям, ХСН имеет ряд междисциплинарных аспектов для специалистов различных областей клинической медицины и не является исключительно кардиологической проблемой. Одной из патологий, усугубляющих течение ХСН, является анемия, распространенность которой по разным данным колеблется в пределах от 7 до 79% (Соломахина Н.И. и соавт., 2018; Ларина В.Н. и соавт., 2019; Anand I. et. al., 2018). Большинство исследователей анемия у больных с ХСН признана независимым фактором риска тяжелого течения и даже увеличения смертности (Pozzo J. et. al., 2017; Wienbergen H. et. al., 2019). При этом замечено, что особый вклад в течение сердечной недостаточности вносит именно патогенетически связанная, возникшая как ее следствие, анемия, которая по своей сути является анемией хронических заболеваний (АХЗ) (Karla P.R. et. al., 2003).

Механизмы развития анемии при ХСН, в целом, изучались. Однако некоторые патогенетические аспекты ее развития до настоящего времени остаются до конца не ясными. Особое внимание уделялось роли почек в развитии анемического синдрома у больных с ХСН (хронический кардиоренальный синдром II типа) (Ronco C. et. al., 2010). Установлено, что и анемия, и хроническая болезнь почек (ХБП) сами по себе увеличивают число госпитализаций, а также риск смерти при ХСН (Núñez J. et. al., 2016; Minamisawa M. et. al., 2018). При этом роль почечных механизмов в патогенезе анемии при ХСН остается до конца неизученной. Продолжаются исследования влияния качественной и количественной продукции эритропоэтина (ЭПО) на формирование анемии у таких пациентов (Nagai T. et. al., 2016; Montero D. et. al., 2019).

В последние годы активно обсуждается роль системного воспаления у пациентов с ХСН. Это основано на «цитокиновой» теории патогенеза ХСН (Хамитова К.А. и соавт., 2017; Dubnica A. et. al., 2018; Perticone M. et. al., 2019). В ряде экспериментальных работ показано, что цитокиновый каскад активирует синтез большого количества провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли – (ФНО α) и С-реактивного

белка, участвующих в формировании АХЗ у больных ХСН (Насонов Е.В., 2018; Захидова К.Х., 2018; Fraenkel P. G. et. al., 2017). При этом, до конца не ясна роль гепсидина – гормона со свойствами отрицательного регулятора обмена железа в организме, блокирующего транспорт железа из макрофагов в кровотока (Gardenghi S. et. al., 2014; Katsarou A. et. al., 2018). В доступной литературе встречаются немногочисленные и противоречивые данные о роли провоспалительных цитокинов и гепсидина в генезе анемии у больных ХСН. Наличие и степень ХБП при этом не учитывались.

В связи с изложенным можно констатировать, что роль цитокиновой активации и гепсидина при анемии у пациентов с ХСН в зависимости от функционального состояния почек до настоящего времени остается мало изученной. Это определило цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности темы

Патогенетические механизмы формирования анемии у пациентов с ХСН продолжают оставаться вопросами для активного изучения. Большое внимание уделяется роли функции почек и нефропротективных мероприятий при сердечно-сосудистых заболеваниях. Отдельно стоит отметить интерес к роли провоспалительных цитокинов в генезе различных заболеваний, в том числе АХЗ у пациентов с ХСН (Насонов Е.В., 2018; Martínez-Ruiz A. et. al., 2012; Fraenkel P. G. et. al., 2017). Вместе с тем, в большинстве исследований обсуждаются пациенты с анемией при ХСН только со сниженной фракцией выброса и не учитывается наличие и стадия ХБП (Соломахина Н.И. и соавт., 2018; Захидова К.Х., 2018).

Анемия, патогенетически связанная с ХСН, сложно поддается терапии, но все же является важным потенциально обратимым фактором риска среди данной группы пациентов. Дальнейший анализ роли цитокиновой активации в развитии анемии при сердечно-сосудистых заболеваниях будет способствовать детализации механизма ее возникновения и пониманию комплексного воздействия провоспалительных цитокинов на организм, в целом, с целью создания новых патогенетически обоснованных и безопасных подходов к лечению.

Все вышеизложенное подчеркивает актуальность данного направления и необходимость дальнейшего изучения особенностей анемии и роли цитокиновой активации в ее формировании у больных с ХСН и ХБП.

Цель исследования:

Исследовать особенности анемии и вклад цитокиновой активации в ее развитие у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и клинические особенности анемии у больных с ХСН, имеющих признаки ХБП.
2. Оценить показатели обмена железа (железо сыворотки и сывороточный ферритин) и эритропоэтина при этой анемии.
3. Исследовать показатели провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) и гепсидина у больных с анемией при ХСН в зависимости от функционального состояния почек.
4. Проанализировать вклад цитокиновой активации по показателям ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и гепсидина в развитие анемии у больных с ХСН и ХБП.

Научная новизна

Впервые проведена оценка показателей провоспалительных цитокинов и гепсидина при анемии у больных с ХСН, имеющих ХБП.

Установлено, что при формировании анемии, патогенетически связанной с ХСН, в условиях наличия ХБП провоспалительные цитокины играют значимую роль. Их активация влияет на повышение уровня гепсидина, нарушающего обмен железа, что способствует развитию анемии.

Найдено, что для анемии, патогенетически связанной с ХСН, при наличии ХБП на фоне повышения гепсидина, характерно отсутствие дефицита железа или его функциональный дефицит при нормальных или повышенных уровнях эндогенного эритропоэтина.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты диссертации демонстрируют значимую частоту распространения анемии, патогенетически связанной с ХСН. При этом по мере снижения функционального состояния почек степень тяжести и частота этой анемии у таких больных нарастает. Для анемии при ХСН и наличии ХБП характерен как дефицит железа, в том числе, функциональный, так и его отсутствие по показателям сывороточного железа и сывороточного ферритина. При этом регистрируются нормальные или умеренно повышенные уровни эндогенного ЭПО. Цитокиновая активация и гепсидин оказывают значимое влияние на снижение гемоглобина у больных с ХСН, особенно при наличии ХБП. Этот механизм реализуется за счет формирования функционального дефицита железа и развития АХЗ у данной категории больных.

Полученные данные определяют необходимость и целесообразность всестороннего комплексного обследования пациентов с анемией при ХСН особенно с признаками ХБП, включающего в себя не только оценку в динамике результатов

анализаторного анализа крови (концентрацию гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов, MCV, MCH), но и показатели обмена железа (сывороточное железо и сывороточный ферритин). Это позволит выявить больных с дефицитом железа или его отсутствием, соответственно дифференцированно подходить к лечению и использованию препаратов железа (ПЖ).

Методология и методы диссертационного исследования

Методология настоящей работы основана на анализе данных отечественной и зарубежной литературы, оценке разработанности и актуальности темы на момент начала исследования. В соответствии с этим были сформулированы цель и задачи, разработан дизайн и методика диссертационного исследования, произведено обследование больных, систематизация и обработка результатов, на основе чего сформулированы выводы научной работы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В половине случаев анемия при ХСН патогенетически связана с сердечной недостаточностью. В подавляющем большинстве случаев (80%) она развивается при наличии ХБП.

2. Анемия при ХСН характеризуется как наличием, так и отсутствием дефицита железа, независимо от функционального состояния почек. Дефицит железа у таких больных в половине случаев является функциональным. Показатели ЭПО при этом нормальные или умеренно повышенные.

3. При наличии ХБП у больных с анемией при ХСН отмечаются высокие показатели провоспалительных цитокинов и гепсидина.

4. В генез анемии у больных ХСН и ХБП значимый вклад вносит активация цитокинов и повышение гепсидина. Повышение уровня цитокинов влияет на увеличение образования гепсидина, который приводит к формированию функционального дефицита железа и развитию АХЗ у этих больных.

Степень достоверности работы

Диссертационное исследование проведено на репрезентативном объеме материала. С целью получения статистически значимых результатов были использованы современные лабораторные и инструментальные методы исследований, а также медицинской статистической обработки полученных данных.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации были представлены на 6-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2017); II и IV Всероссийских научно-практических

конференциях РКО «Нижегородская зима» кардиологических форумах «Практическая кардиология: достижения и перспективы» (Нижний Новгород, 2018, 2020); XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018); IV и V Съездах терапевтов ПФО (Нижний Новгород, 2017, 2019); IV научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической терапии» (Нижний Новгород, 2019); Всероссийском Кардиологическом форуме «Практическая кардиология: достижения и перспективы» (Нижний Новгород, 2020).

Апробация работы проведена 24 апреля 2020 г. (протокол №6) на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России).

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертационного исследования используются при проведении практических занятий у студентов пятых и шестых курсов лечебного факультета на кафедре госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты диссертационной работы внедрены в лечебную и диагностическую работу кардиологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» города Н. Новгорода.

Личный вклад автора

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора на всех этапах научного исследования. Личное участие автора заключалось в анализе современной литературы по теме диссертации, разработке идеи, постановке цели и задач, разработке дизайна исследования, выборе его методов, отборе больных, клиническом обследовании пациентов с последующей интерпретацией данных и их статистической обработкой, написании текста диссертации. Диссертантом самостоятельно подготовлены и доложены результаты исследования в печатных материалах и устных докладах.

Публикации по теме диссертации

По теме проведенных исследований опубликовано 16 научных работ. Из них 3 статьи – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 149 страницах машинописного текста. Она содержит введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, описание и анализ результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, библиографический список и список сокращений. Работа включает в себя 28 таблиц, иллюстрирована 20 рисунками. Список литературы включает 235 источников, из них 60 отечественных и 175 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных

Настоящее исследование проводилось в течение 12 месяцев (2016-2017) на клинической базе кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (кардиологическое отделение ГБУЗ НО НОКБ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Нижнего Новгорода). Научная работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15 от 21.11.2016 г.).

С целью определения частоты анемии и ее причин проспективно проанализировано 873 больных с ХСН. Из них 191 (22%) человек (чел.) имели анемию. У 95 (49,7%) из этих 191 чел. причина снижения гемоглобина была установлена (постгеморрагические, дефицитные, анемии, связанные с воспалительными и онкологическими заболеваниями). Поэтому они были исключены из исследования. Другие 96 (50,3%) из 191 чел. с ХСН и анемией имели снижение уровня гемоглобина, не связанное с каким-то известным этиологическим фактором. Это состояние было расценено, как анемия при ХСН и настоящая группа рассматривалась как основная в исследовании. Среди них преобладали женщины (61,5%). Средний возраст пациентов составил $65,89 \pm 10,76$ лет.

В группу контроля были включены пациенты с ХСН без анемии (35 чел.), сопоставимые по гендерному составу ($p=0,45$), возрасту ($p=0,68$) и показателю фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($p=0,08$) (таблица 1).

Этиологией ХСН в основной и контрольной группах были: гипертоническая болезнь в сочетании с ишемической болезнью сердца у 71 (74%) и 19 (54,3%) чел., гипертоническая болезнь у 13 (13,5%) и 9 (25,7%) чел., ишемическая болезнь сердца у 10 (10,5%) и 6 (17,1%) чел., дилатационная кардиомиопатия – у 2 (2%) и 1 (2,9%) чел. из 96 и 35 чел. соответственно.

Все пациенты получали базисную патогенетическую и симптоматическую терапию ХСН согласно актуальным, на момент лечения, рекомендациям за исключением непереносимости или противопоказаний к применению препаратов.

Клинико-демографическая характеристика пациентов основной группы и группы контроля представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от наличия анемии (n=131; M $\pm$ σ или Me [Q25; Q75])

Показатель \ Кол-во больных (n)	Больные с анемией при ХСН (n = 96)	Больные с ХСН без анемии (n = 35)	Критерий	p
Гендерный состав, м/ж, n (%)	37/59 (38,5/61,5)	16/19 (46/54)	χ^2	0,45
Возраст, лет	65,89 $\pm$ 10,76	64,9 $\pm$ 12,57	t	0,68
ИМТ, кг/м ²	30,8 [26;33]	30,4 [24;34]	U	0,97
Длительность ХСН, лет	12,0 [8,0;16,0]	7,0 [5,0;13,0]	U	0,02
ФК ХСН по NYHA				
II, n (%)	35 (36,5)	19 (54,3)	χ^2	0,04
III, n (%)	52 (54,2)	14 (40)	χ^2	0,15
IV, n (%)	9 (9,3)	2 (5,7)	-	-
Стадия ХСН				
I, n (%)	11 (11,5)	12 (34,3)	χ^2	0,02
IIA, n (%)	60 (62,5)	17 (48,6)	χ^2	0,15
IIb, n (%)	22 (22,9)	6 (17,1)	χ^2	0,47
III, n (%)	3 (3,1)	0	-	-
ШОКС	8,0 [5,0; 9,0]	6,0 [4,0; 8,0]	U	0,04
ФВ ЛЖ, %	55 [45; 57]	57 [52; 59]	U	0,08
СН-сФВ ($\geq$ 50%), n (%)	68 (70,8)	26 (74,3)	χ^2	0,69
СН-пФВ (40-49%), n (%)	11 (11,5)	4 (11,4)	χ^2	0,99
СН-нФВ (<40%), n (%)	17 (17,7)	5 (14,3)	χ^2	0,64
Гемоглобин (г/л)	109,91 $\pm$ 10,46	140 $\pm$ 13,23	t	0,001
Гематокрит (г/л)	0,36 $\pm$ 0,036	0,42 $\pm$ 0,031	t	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	1527 [720,5; 5436]	605 [318; 3580]	U	0,03

Пациенты с анемией при ХСН оказались более тяжелыми, чем пациенты без анемии за счет меньшего числа пациентов с ХСН I стадии (p=0,02) и II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (p=0,04). Они имели более длительный сердечно-сосудистый анамнез (p=0,02), большее количество баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) (p=0,04), более высокую концентрацию N-концевого пропептида натриуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP) (p=0,03).

Дизайн исследования схематично изображен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Отбор больных для исследования происходил в соответствии с критериями включения: наличие симптомов ХСН в покое и/или при нагрузке, имеющиеся признаки систолической и/или диастолической дисфункции сердца по результатам ЭХОКГ, получение информированного согласия пациентов на участие в исследовании, возраст от 18 лет. Критериями исключения являлись: возраст до 18 лет, беременность, отказ от участия в исследовании, наличие установленных причин анемии (постгеморрагической, дефицитных, ассоциированных с онкологическими или воспалительными заболеваниями), первичной патологии почек, тяжелой почечной недостаточности, сахарного диабета, психических заболеваний, тяжелой степени ожирения или кахексии и применение ПЖ на амбулаторном этапе в течение предыдущих 6 мес до рандомизации.

Методы исследования

Всем больным проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. ХСН оценивали с использованием классификации В.Х. Василенко - Н.Д. Стражеско с дополнениями, ФК определяли по ШОКС согласно рекомендациям ОССН (2018). С целью верификации ХСН и оценки ее тяжести определяли также концентрацию NT-proBNP (более 125 пг/мл – для пациентов до 75 лет и более 450 пг/мл для пациентов старческого возраста).

Всем больным оценивали показатель гемоглобина по общему анализу крови с помощью анализаторного метода. Анемией считали, если гемоглобин был ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин (ВОЗ, 2011). Степень тяжести анемии

определяли также по критериям ВОЗ (2011): легкая степень – гемоглобин ниже 120 г/л для женщин и 130 г/л у мужчин, средняя – 109-80 г/л, тяжелая – менее 80 г/л. Учитывали значение эритроцитарных индексов: среднее содержание гемоглобина в эритроците – MCH (27-34 пг), средний объем эритроцита – MCV (80-95 фл).

Определяли наличие и стадию ХБП, согласно рекомендациям KDIGO (2012) по расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EP), 2011). Также оценивали концентрацию цистатина С сыворотки крови (0,53 до 1,02 мг/л), результаты качественных и количественных анализов мочи, анамнестические сведения. Согласно цели и задачам исследования выделяли группы больных с анемией при ХСН имеющих и не имеющих признаки ХБП.

Также пациентам исследовали концентрацию ЭПО сыворотки (3,22-31,9 мМЕ/мл) и показатели феррокинетики – сывороточное железо (СЖ) (11,6-31,3 мкмоль/л – для мужчин, 8,9-30,4 мкмоль/л - для женщин) и сывороточный ферритин (СФ) (30-400 мкг/л - для мужчин, 13-150 мкг/л - для женщин). Дефицит железа (ДЖ) определяли при СФ<100 мкг/л, при СФ в интервале 100-300 мкг/л и СЖ ниже референсных значений ДЖ считали функциональным.

Для изучения роли цитокиновой активации оценивали концентрацию провоспалительных цитокинов и гепсидина на микропланшетном фотометре для иммуноферментного анализа STATFAX 2100 (компания AwarenessTechnology, США) с использованием коммерческих тест-систем для иммуноферментного определения концентрации ИЛ-1 β (0-11 пг/мл), ИЛ-6 (0-10 пг/мл), ФНО α (0-6 пг/мл) («Вектор БЕСТ», Россия) и концентрации гепсидина (Cloud-Clone Corporation, США).

Всем больным проводилось инструментальное обследование: электрокардиография в 12 отведениях и эхокардиография (ЭХОКГ) на аппарате PHILIPS iE33 (Нидерланды). Оценивались структурно-функциональные характеристики миокарда: ФВ ЛЖ, размеры левого желудочка (ЛЖ) - конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Исследуемых пациентов с ХСН разделяли в зависимости от состояния ФВ ЛЖ сердца: с сохранной ФВ ($\geq 50\%$) (СН-сФВ), с промежуточными значениями ФВ (40-49%) (СН-пФВ), с низкой ФВ ($< 40\%$) (СН-нФВ).

Для оценки размеров почек, состояния паренхимы проводили ультразвуковое исследование почек на сканере «PHILIPS – EPIQ 5» (Нидерланды). С целью

исключения эрозивно-язвенных процессов желудка и двенадцатиперстной кишки проводили фиброгастродуоденоскопию на гастроинтестинальном видеоскопе «OlympusGIF-Q 165» (Япония).

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием пакета программ (StatSoft; Statistica 12.0). Распределение величин оценивалось при помощи критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение представляли в виде $M \pm \sigma$, где M - среднее арифметическое значение, σ - среднее квадратичное отклонение. Количественные признаки, имеющие ненормальное распределение представляли в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – первый (25%) и третий (75%) квартили, соответственно.

При нормальном распределении вероятность случайного различия средних уровней значимости - p для двух групп анализировали с помощью t -критерия Стьюдента (t), в противном случае для двух независимых групп применяли критерий Манна–Уитни (U). При сравнении более двух независимых групп использовался ранговый дисперсионный анализ Краскелла–Уоллиса (H) с последующим использованием теста множественных сравнений.

Взаимосвязь оценивали посредством корреляционного анализа. Использовали соответственно распределению линейный коэффициент корреляции Пирсона (r) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Различия в независимых группах по качественным бинарным признакам проводилась с использованием таблиц сопряженности с помощью критерия χ^2 , вычисленного по методу Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные основной группы имели легкую (56 чел. – 58,3%) или среднюю (40 чел. – 41,7%) степень тяжести анемии (гемоглобин (Hb)= $109,91 \pm 10,46$ г/л). Статистически значимых различий гемоглобина у женщин и мужчин не выявлено: $108,35 \pm 9,76$ г/л и $112,38 \pm 11,12$ г/л соответственно ($p=0,06$). Гематокрит (Ht), в среднем, составил $0,36 \pm 0,036$, у женщин – $0,35 \pm 0,038$, у мужчин – $0,37 \pm 0,032$. Анемия имела нормоцитарный ($MCV=87,71 \pm 6,07$ фл), нормохромный ($MCH=27,84 \pm 2,9$ пг) характер.

Гемоглобин у пациентов с анемией достоверно снижался при прогрессировании стадии ($p=0,001$) и ФК ХСН ($p=0,0002$) (таблица 2, 3). Обнаружена также значимая отрицательная взаимосвязь количества баллов по

ШОКС и концентрации NT-proBNP с гемоглобином ($\rho=-0,47$ и $\rho=-0,76$ соответственно, $p<0,01$).

Таблица 2 - Уровень гемоглобина в зависимости от стадии ХСН у пациентов с анемией при ХСН (n=96)

Стадия ХСН \ Показатель	I	IIА	IIБ	III	p (H)
Нб (г/л)	116 [110; 123] [#]	114,5 [107; 118] [*]	105 [96,5; 111] ^{*#}	93 [89;109]	0,001

* - $p<0,001$ – сравнение IIА и IIБ ст.; # - $p<0,001$ – сравнение I и IIБ ст.

Таблица 3 - Уровень гемоглобина в зависимости от ФК у пациентов с анемией при ХСН (n=96)

ФК ХСН \ Показатель	II	III	IV	p (H)
Нб (г/л)	115 [111; 120] ^{*&}	111 [102; 106] ^{*#}	93 [89; 107] ^{#&}	0,0002

* - $p<0,001$ – сравнение II и III ФК; # - $p<0,001$ – сравнение III и IV ФК; &- $p<0,001$ – сравнение II и IV ФК

Выявлено, что среди пациентов с анемией при ХСН чаще встречалась ХБП (77 чел. (80%)), чем среди пациентов с ХСН без анемии (22 чел. (63%)) ($\chi^2= 4,18$, $p=0,04$). Об этом свидетельствовали показатели функционального состояния почек (таблица 4). Они были достоверно хуже у пациентов основной группы (креатинин ($p=0,03$), цистатин С ($p=0,02$) и СКФ ($p=0,0008$)).

Таблица 4 – Характеристика функционального состояния почек в зависимости от наличия анемии (n=131; $M\pm\sigma$ или Me [Q25; Q75])

Кол-во больных (n) \ Показатель	Больные с анемией при ХСН (n = 96)	Больные с ХСН без анемии (n = 35)	Критерий	p
ХБП, n (%)	77 (80)	22 (63)	χ^2	0,04
СКФ _{СКД-ЕРП} , мл/мин/1,73 м ²	64,12 $\pm$ 16,1	76,9 $\pm$ 19,28	t	0,0008
Креатинин, мкмоль/л	89,2 [77,2; 106]	83,4 [73,6; 91,1]	U	0,03
Цистатин С, нг/мл	1,53 [1,12; 2,13]	1,2 [1,04; 1,5]	U	0,02

Распределение пациентов с ХБП основной и контрольной группы по стадиям ХБП представлено на рисунке 2. Среди всех пациентов преобладала 2 стадия. При этом у пациентов с ХСН без анемии ХБП оказалась менее тяжелой за счет большего количества пациентов с 1 стадией и меньшего с 3а стадией ХБП.

Найдена зависимость функционального состояния почек и показателя NT-proBNP (по креатинину ($\rho=0,57$, $p<0,01$), цистатину С ($\rho=0,59$, $p<0,05$), СКФ ($\rho=-0,53$, $p<0,05$)), гемоглобина и NT-proBNP ($\rho=-0,66$, $p<0,01$).

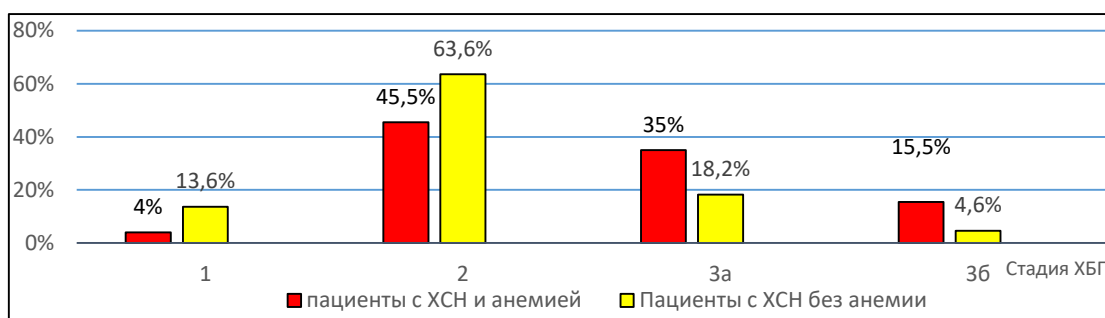


Рисунок 2 - Частота встречаемости стадий ХБП у пациентов с анемией при ХСН (n=77; в %) и без анемии (n = 22; в %)

Уровень гемоглобина зависел от наличия ХБП ($p=0,01$) и ее стадии ($p=0,0007$) (таблица 5). Найдено, что уровень гемоглобина снижался при ухудшении функционального состояния почек (по креатинину: $\rho=-0,37$, $p<0,05$, СКФ: $\rho=0,58$, $p<0,05$ и цистатину С: $\rho=-0,50$, $p<0,05$). В группе контроля подобных взаимосвязей обнаружено не было.

Таблица 5 - Показатели гемоглобина (г/л) у пациентов с анемией при ХСН в зависимости от состояния почечной функции (n=77; Ме [Q25; Q75])

Кол-во пациентов (n)	ХБП С1 (n=3)	ХБП С2 (n=35)	ХБП С3а (n=27)	ХБП С3б (n=12)	p (H))
Показатель					
Гемоглобин, г/мл	113 [105; 125]	113 [107; 119]	111 [101; 115]*	95 [90,5; 103,5]*	0,0007

* $p<0,001$ – сравнение ХБП С3а и ХБП С3б

Анализ сравнения пациентов с ХСН и анемией в зависимости от наличия ХБП выявил следующие особенности (таблица 6).

В целом, пациенты без ХБП имели менее тяжелую ХСН за счет более высокой доли I стадии ХСН и II ФК ХСН, чем в группе пациентов с анемией при ХСН и ХБП ($p=0,02$ для стадии ХСН и $p=0,03$ для ФК). Также у пациентов с ХБП, в среднем, количество баллов по ШОКС было на 3 больше ($p=0,01$), концентрация NT-proBNP достоверно выше, чем у пациентов без ХБП ($p=0,01$). Среди лиц с сохраненной функцией почек преобладали пациенты с СН-сФВ ($p=0,04$) и отсутствовали с СН-нФВ, то есть они имели, в целом, лучшие показатели ФВ.

Обращали на себя внимание, более низкие показатели гемоглобина и гематокрита у больных с ХБП, в отличие от пациентов без ХБП ($Hb=108,27\pm 10,58$ и $116,52\pm 6,9$ г/л, $p=0,01$; $Ht=0,37\pm 0,02$ и $0,35\pm 0,04$, $p=0,04$).

Таблица 6 - Клинико-демографическая характеристика пациентов с анемией при ХСН в зависимости от наличия ХБП (n=96; M±σ или Me [Q25; Q75])

Показатель \ Кол-во больных (n)	Больные ХСН с анемией и ХБП (n=77)	Больные ХСН с анемией без ХБП (n=19)	Критерий	p
Гендерный состав, м/ж, n (%)	31/46 (40/60)	6/13 (31/69)	χ^2	0,48
Возраст, лет	66,42±11,13	63,73±9,08	t	0,33
ИМТ, кг/м ²	30,6 [26;33,7]	30,8[27,8;31]	U	0,73
Длительность ХСН, лет	12 [8,0;16,0]	10 [6,0;15,0]	U	0,45
ФК ХСН по NYHA				
II, n (%)	20 (26)	11 (57,9)	χ^2	0,03
III, n (%)	48 (62)	8 (42,1)	χ^2	0,23
IV, n (%)	9 (12)	0	-	-
Стадия ХСН				
I, n (%)	6 (7,8)	5 (26,3)	χ^2	0,02
IIA, n (%)	45 (58,4)	13 (68,4)	χ^2	0,55
IIB, n (%)	23 (29,9)	1 (5,3)	χ^2	0,04
III, n (%)	3 (3,9)	0	-	-
ШОКС	8,0 [6,0; 9,0]	5,0 [4,0; 8,0]	U	0,01
ФВ ЛЖ, %	54,5 [40,5; 57]	55 [52; 58]	U	0,25
СН-сФВ (≥50%), n (%)	51 (66,2)	17 (89,5)	χ^2	0,04
СН-пФВ (40-49%), n (%)	9 (11,7)	2 (10,5)	χ^2	0,88
СН-нФВ (<40%), n (%)	17 (22,1)	0	-	-
Гемоглобин (г/л)	108,27±10,58	116,52±6,9	t	0,01
Гематокрит (г/л)	0,35±0,04	0,37±0,02	t	0,04
NT-proBNP, пг/мл	3448 [1318;11031]	662 [416;970]	U	0,01
СКФ _{СКД-ЕРІ} , мл/мин/1,73 м ²	60,5±15,07	78,79±11,24	t	0,000006
Креатинин, мкмоль/л	95,9 [83,9;112,7]	74 [67,9;86,7]	U	0,00001
Цистатин С нг/мл	1,8 [1,3;2,16]	1,0 [0,94;1,01]	U	0,000001

У пациентов с анемией при ХСН уровень СЖ был в умеренно снижен или нормальный (10,0 [8,0;15,0] мкмоль/л). Он уменьшался по мере нарастания тяжести ХСН (p=0,005) и был ниже у лиц с ХБП (p=0,021). СФ у пациентов с анемией при ХСН оказался нормальный или даже умеренно повышенный (163,5 [102,5; 282,1] нг/мл). При этом он был достоверно выше, чем у пациентов без анемии (p=0,00003) (таблица 7).

Таблица 7 - Показатели обмена железа у пациентов с ХСН в зависимости от наличия анемии (n=131; Me [Q25; Q75])

Показатель \ Кол-во больных (n)	Пациенты с анемией при ХСН (n=96)	Пациенты с ХСН без анемии (n=35)	p
СЖ, мкмоль/л	10,0 [8,0;15,0]	14,0 [12,0;15,0]	0,07
СФ, мкг/л	163,5 [102,5; 282,1]	101,1 [30,9; 127,8]	0,00003

Оказалось, что 42% больных с ХСН имели ДЖ. В 18% случаев он был функциональным. При этом наличие ХБП не влияло на его развитие ($\chi^2=0,02$, $p=0,96$). В целом, среди 77 человек с признаками ХБП – 32 (42%) имели анемию в сочетании с ДЖ, в том числе, функциональным (20%), остальные анемию без ДЖ.

Было получено, что СФ у больных основной группы нарастает по мере прогрессирования ХСН по ШОКС ($\rho=0,21$, $p<0,05$), утяжеления анемии ($\rho=-0,27$, $p<0,01$) и снижении почечной функции (по креатинину - $\rho=0,28$, $p<0,01$, цистатину С - $\rho=0,34$, $p<0,05$, СКФ - $\rho=-0,28$, $p<0,01$). Однако дальнейший анализ показал, что эта зависимость реализуется только за счет ХБП со СКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² (по ШОКС ($\rho=0,47$, $p<0,01$), по гемоглобину ($\rho=-0,51$, $p<0,01$), по креатинину - $\rho=0,6$, $p<0,01$, цистатину С - $\rho=0,46$, $p<0,05$, СКФ - $\rho=-0,75$, $p<0,01$). СФ увеличивался по мере нарастания стадии ХБП ($p=0,0001$) (таблица 8).

Таблица 8 - Показатели СФ (нг/мл) у пациентов с ХСН и анемией в зависимости от состояния почечной функции (n=77)

Показатель \ Кол-во больных (n)	ХБП С1 (n=3)	ХБП С2 (n=35)	ХБП С3а (n=27)	ХБП С3б (n=12)	p
СФ, мкг/л	104,0 [67,2; 320]	162 [88,0; 258]	142 [105,2; 208,2]*	367 [315,5; 385]*	0,0001

$p<0,001$ – сравнение С3а и С3б стадии ХБП

Таким образом, увеличение степени тяжести ХСН в сочетании с нарастанием почечной дисфункции негативно влияло на феррокинетические процессы у больных с анемией при ХСН и ассоциировалось с развитием функционального ДЖ, что, в свою очередь, способствовало формированию АХЗ и сочетанию АХЗ с ДЖ, главным образом, среди пациентов со СКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м².

Пациенты с анемией при ХСН имели нормальные (71,4%) или умеренно повышенные (28,6%) показатели ЭПО (23,0 [14,35; 32,7] мМЕ/мл) достоверно большие, чем среди больных без анемии (11,1 [9,37; 13,07]) ($p=0,001$). Повышенные значения ЭПО в основной группе ассоциировались с большей концентрацией ФНО α ($p=0,01$) и гепсидина ($p=0,036$), что косвенно свидетельствовало об относительной ЭПО-недостаточности, резистентности к ЭПО-рецепторам и/или

выработке дефектного ЭПО на фоне цитокинового воспаления. Уровень ЭПО не зависел от состояния почечной функции ($p=0,7$).

Показатели цитокинового профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) и гепсидин у пациентов с анемией при ХСН были достоверно выше, чем без анемии ($p=0,0009$; $p=0,00001$; $p=0,00001$ и $p=0,03$ соответственно) (таблица 9).

Таблица 9 - Концентрация провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН в зависимости от наличия анемии ($n=74$)

Показатель \ Кол-во больных (n)	Пациенты с ХСН и анемией ($n=54$)	Пациенты с ХСН без анемии ($n=20$)	p (U)
ИЛ-1 β , пг/мл	7,25 [1,9; 11,2]	2,0 [1,4; 3,65]	0,0009
ИЛ-6, пг/мл	7,35 [6,0; 11,2]	1,6 [0,4; 4,7]	0,00001
ФНО α , пг/мл	6,2 [4,8; 24,0]	2,2 [1,3; 4,5]	0,00001
Гепсидин, нг/мл	6,54 [2,7; 10,1]	3,24 [1,35; 6,08]	0,03

При этом ФНО α и гепсидин достоверно нарастали по мере утяжеления ХСН по ФК ($p=0,0001$; $p=0,002$) (таблица 10).

Таблица 10 - Концентрация ФНО α (пг/мл), гепсидина (нг/мл) и ИЛ-6 у (пг/мл) у пациентов с анемией при ХСН в зависимости от ФК

Показатель \ ФК ХСН	II	III	IV	p (H)
ФНО- α , пг/мл	4,8 [4,05; 5,85]*&	6,7 [5,4; 11,5]*#	19,05 [15,7; 24,4]#&	0,0001
Гепсидин, нг/мл	2,9 [1,85; 5,94]*&	6,07 [3,2; 10,1]*#	11,75 [10,1; 13,1]#&	0,002
ИЛ-6, пг/мл	7,05 [5,8; 8,1]	7,2 [6,1; 14,45]	10,9 [10,1; 18,9]	0,07

* $p<0,05$ – сравнение ХСН II и III ФК; # $p<0,05$ – сравнение ХСН III и IV ФК; & $p<0,05$ – сравнение ХСН II и IV ФК;

Среди пациентов с анемией при ХСН обнаружена умеренная корреляция по показателям ИЛ-6 и гепсидина ($\rho=0,37$, $p<0,01$ и $\rho=0,46$ $p<0,01$ соответственно) и значительная - ФНО α ($\rho=0,53$ $p<0,01$) с тяжестью ХСН по ШОКС.

В основной группе наблюдалась также прямая взаимосвязь концентрации ФНО- α , гепсидина и ИЛ-1 β с уровнем NT-proBNP ($\rho=0,62$, $p<0,01$; $\rho=0,57$, $p<0,01$ и $\rho=0,41$ $p<0,05$ соответственно). Это еще раз свидетельствовало о зависимости тяжести ХСН и цитокиновой активации.

Получено, что концентрация уровней ИЛ-6 и ФНО α достоверно нарастала по мере снижения ФВ ЛЖ (критерий Краскелла-Уоллиса – $p=0,0021$ и $p=0,016$; корреляция Спирмена: $\rho=-0,4$, $p<0,05$; $\rho=-0,5$, $p<0,05$).

Интерес представляла положительная корреляция ИЛ-6 с показателями размеров ЛЖ у больных с анемией – КДР, КСР, ММЛЖ ($\rho=0,42$; $\rho=0,32$ и $\rho=0,36$, $p<0,05$ соответственно,) и ФНО- α с ММЛЖ, ИММЛЖ и ТЗСЛЖ ($\rho=0,4$, $\rho=0,38$ и

$\rho=0,28$ соответственно, $p<0,05$). Получена также невыраженная, но статистически значимая взаимосвязь концентрации гепсидина и КДР ($\rho=0,28$, $p<0,05$). Все это свидетельствовало о взаимосвязи уровня воспалительных цитокинов сыворотки крови и ремоделирования миокарда при анемии.

При сравнении показателей цитокинового профиля у пациентов с анемией при ХСН в зависимости от функционального характера ДЖ, определено, что функциональный ДЖ у них ассоциировался с достоверно большими концентрациями цитокинов (ИЛ-6 – $\rho=0,04$; ФНО α – $\rho=0,02$) и гепсидина ($\rho=0,004$). Уровень СФ у таких больных повышался пропорционально концентрации ФНО- α и гепсидина ($\rho=0,33$, $\rho=0,28$, $p<0,05$ соответственно).

Все это, в свою очередь, отражалось на уровне гемоглобина у больных с ХСН и анемией. Была выявлена умеренная отрицательная корреляция между концентрацией гемоглобина с ИЛ-6 ($\rho=-0,44$, $p<0,01$) и значительная между ФНО- α и гепсидином с гемоглобином ($\rho=-0,53$, $\rho=-0,64$, $p<0,01$). При увеличении уровня ИЛ-1 β концентрация гемоглобина также хоть и не выражено, но достоверно уменьшалась ($\rho=-0,29$, $p<0,01$).

Таким образом, получалось, что в формировании функционального ДЖ и анемии при нарастании тяжести ХСН играет роль гепсидин, который, имея свойства белка острой фазы воспаления, повышался на фоне увеличения цитокиновой агрессии. Все это может свидетельствовать о непосредственной его роли в секвестрации железа и развитии функционального ДЖ и АХЗ у пациентов с ХСН.

Было получено, что уровень провоспалительных цитокинов и гепсидина сыворотки крови у пациентов основной группы увеличивался пропорционально снижению почечной функции: обнаружены прямые корреляции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и гепсидина с цистатином С сыворотки крови ($\rho=0,4$, $\rho=0,41$; $\rho=0,31$ и $\rho=0,35$ при $p<0,05$ соответственно) и отрицательная со СКФ ($\rho=-0,29$, $\rho=-0,34$ при $p<0,05$ и $\rho=-0,49$ и $\rho=-0,54$ соответственно, $p<0,01$), а также умеренная взаимосвязь уровня ИЛ-6, ФНО α и гепсидина с концентрацией креатинина сыворотки ($\rho=0,56$, $\rho=0,47$ и $\rho=0,55$ соответственно, $p<0,01$). Исходя из вышесказанного, можно предположить наличие определенной роли функционального состояния почек в цитокиновой активации и возникающей на ее фоне АХЗ.

У пациентов с анемией при ХСН и признаками ХБП были определены достоверно более высокие показатели интерлейкинов (ИЛ-1 β – $\rho=0,03$; ИЛ-6 – $\rho=0,006$) и гепсидина ($\rho=0,04$) (таблица 11).

Таблица 11 - Концентрация воспалительных цитокинов у пациентов с анемией при ХСН в зависимости от наличия признаков ХБП (n=54; Me [Q25; Q75])

Показатель \ Кол-во больных (n)	ХБП (n=43)	Без ХБП (n=11)	p(U)
ИЛ-1 β , пг/мл	7,4 [2,1; 12,5]	5,2 [0,2; 8,1]	0,03
ИЛ-6, пг/мл	7,9 [6,5; 14,2]	5,9 [5,2; 7,1]	0,006
ФНО α , пг/мл	6,5 [4,8; 15,7]	5,6 [4,7; 6,9]	0,2
Гепсидин, нг/мл	6,1 [2,5; 11,4]	3,2 [2,7; 6,2]	0,04

В группе пациентов с признаками ХБП наблюдались схожие с общей группой пациентов с ХСН и анемией корреляции. Среди них наблюдались взаимосвязи концентрации цитокинов и тяжести ХСН по ШОКС, NT-proBNP и структурно-функциональными характеристиками миокарда. ИЛ-6, ФНО α и гепсидин нарастали по мере снижения функции почек. Обращала на себя внимание более тесная взаимосвязь их с уровнем гемоглобина, то есть степень тяжести анемии увеличивалась по мере нарастания концентрации интерлейкинов, ФНО α и гепсидина (таблица 12).

Таблица 12 - Корреляция уровня цитокинов и гепсидина с клинко-лабораторными показателями у пациентов с анемией при ХСН и ХБП (корреляция Спирмена, ρ) (n=43)

Показатель	Нб, г/л	СФ, мкмоль/л	ШОКС	ФВ ЛЖ, %	NT-proBNP,	КДР	Креатинин	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
ИЛ-1 β	-0,21	0,32*	0,09	-0,2	0,05	-0,02	0,05	-0,1
ИЛ-6	-0,76*	0,04	0,42[#]	-0,46[#]	0,11	0,36*	0,46[#]	-0,21
ФНО α	-0,67[#]	0,37	0,46[#]	-0,17	0,6*	0,1	0,46[#]	-0,46[#]
Гепсидин	-0,6[#]	0,38*	0,5[#]	-0,23	0,5*	0,29	0,57[#]	-0,51[#]

*p<0,05, #p<0,01

Таким образом, в настоящей работе было установлено, что на фоне нарастания тяжести ХСН и развития ХБП цитокиновая активация и синтез гепсидина, нарушают всасывание и реутилизацию железа из депо, приводя к функциональному ДЖ или анемии без ДЖ. Провоспалительные цитокины показали взаимосвязь с формированием анемии у пациентов с ХСН, и, вероятно, сами непосредственно утяжеляли течение ХСН. Нарастание ХСН и развитие ХБП, в свою очередь, приводили к еще более выраженной цитокиновой агрессии.

Таким образом, формировался «порочный круг» взаимоотношений состояний у больных ХСН с анемией. В этой связи представляется важным то, что применение базисной патогенетической терапии ХСН может способствовать

снижению цитокиновой активации, уменьшая патологический каскад реакций, приводящих к анемии. Использование препаратов железа у таких больных оправдано лишь при наличии признаков ДЖ.

ВЫВОДЫ

1. Анемия, патогенетически связанная с ХСН, выявляется в 50,3% случаев всех анемических состояний у таких пациентов. Она носит легкую или умеренную степень тяжести и ассоциируется с наличием ХБП ($\chi^2=4,18$; $p=0,04$).

2. Анемия при ХСН, вне зависимости от наличия ХБП, в 42% случаев сопровождается дефицитом железа. У половины пациентов он является функциональным. Вместе с тем, имеет место нормальный (71,4%) или умеренно повышенный (28,6%) уровень эндогенного ЭПО.

3. При анемии у больных с ХСН имеет место значительное повышение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β ($p=0,0009$), ИЛ-6 ($p=0,00001$), ФНО α ($p=0,00001$)) и гепсидина ($p=0,03$). Они нарастают по мере утяжеления ХСН (ИЛ-1 β и NT-proBNP: $p=0,41$, $p<0,05$; ИЛ-6, ФНО α , гепсидин и количество баллов по ШОКС: $p=0,37$, $p=0,53$, $p=0,46$, $p<0,01$) и ухудшения функционального состояния почек (ИЛ-1 β и цистатин С: $p=0,4$, $p<0,01$; ИЛ-6, гепсидин и креатинин: $p=0,56$, $p=0,55$, $p<0,01$; ФНО α , гепсидин и СКФ: $p=-0,49$, $p=-0,54$, $p<0,01$).

4. В формирование анемии при ХСН значимый вклад вносит цитокиновая активация, в большей степени, при наличии ХБП (ИЛ-6 и Hb: $p=-0,76$, $p<0,05$; ФНО α , гепсидин и Hb: $p=-0,67$ и $p=-0,6$, $p<0,01$). Она способствует повышению уровня гепсидина, нарушению обмена железа и развитию АХЗ. Высокие уровни провоспалительных цитокинов и гепсидина ($p=0,004$) ассоциированы с формированием функционального дефицита железа по показателям ИЛ-6 ($p=0,04$), ФНО- α ($p=0,02$)). Эта взаимосвязь нарастает по мере прогрессирования ХСН и ХБП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных с анемией при ХСН необходимо учитывать функциональное состояние почек.

Больным с анемией при ХСН и признаками ХБП с целью уточнения причины снижения гемоглобина рекомендуется комплексно оценивать общий анализ крови в сочетании с показателями обмена железа: железом сыворотки и сывороточным ферритином. Это будет способствовать дифференциальному подходу к лечению и позволит избежать назначения препаратов железа при отсутствии его дефицита.

Основой лечения больных с анемией при ХСН и ХБП является патогенетическая терапия сердечной недостаточности. Она позволит снизить цитокиновую активацию, которая влияет на развитие анемии у этих больных. При

этом адекватное лечение сердечной недостаточности будет оказывать положительное влияние на функциональное состояние почек.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Для более глубокого понимания патогенеза и разработки новых подходов к лечению анемии у больных с ХСН при ХБП необходимо дальнейшее изучение у них провоспалительных цитокинов и гепсидина. На настоящий момент отсутствуют унифицированные подходы к интерпретации этих показателей (немногочисленные исследования, использование различных тест-систем).

Перспективами в изучении роли цитокиновой активации у больных с анемией при ХБП является продолжение исследования показателей цитокинового профиля и гепсидина в динамике на фоне базисной терапии ХСН, терапии ПЖ, в том числе, с использованием препаратов липосомального железа и интермиттирующей схемы назначения ПЖ, антицитокиновой терапии.

Учитывая значимую роль гепсидина в патогенезе анемии при ХСН, в дальнейшем, результаты клинических исследований, посвященные изучению антагонистов гепсидина и ингибиторов его экспрессии, возможно, позволят использовать эти вещества с целью таргетного лечения анемии у пациентов с анемией при ХСН.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ

1. **Ткаченко, Е. И.** Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции / Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова // Доктор. Ру. – 2019. – № 2. – С. 31–36.
2. **Ткаченко, Е. И.** Анемия при хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью: патогенетические аспекты / Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова, Н. Н. Боровков // Клиническая медицина. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 657–666.
3. Цитокин-индуцированное воспаление при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью / **Е. И. Ткаченко**, Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова, Н. Н. Боровков // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 122–129.

Публикации в других изданиях

1. Показатели воспалительных цитокинов у больных с кардиоренальным синдромом при хронической сердечной недостаточности / **Е. И. Ткаченко**, Н. Ю. Боровкова, М. Ю. Серопян [и др.] // IV Съезд терапевтов Приволжского

федерального округа : сборник тезисов (Нижний Новгород, 20-21 апреля 2017 г.). – Н. Новгород, 2017. – С. 71–72.

2. Показатели интерлейкина-6 при анемическом синдроме у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек / **Е. И. Ткаченко**, Н. Ю. Боровкова, М. Ю. Серопян [и др.] // I Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийская конференция молодых терапевтов : сборник тезисов (Москва, 16-17 мая 2017 г.). – М., 2017. – С. 70–71.

3. Роль воспалительных цитокинов в генезе анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек / **Е. И. Ткаченко**, Н. Ю. Боровкова, Н. А. Голицына, Т. Е. Бакка // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса (Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017 г.). – СПб., 2017. – С. 818.

4. **Ткаченко, Е. И.** Анализ причин развития анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью / Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова // XIV Национальный конгресс терапевтов : сборник тезисов (Москва, 20-22 ноября 2019 г.). – М., 2019. – С. 92.

5. **Ткаченко, Е. И.** Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек / Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова // Журнал МедиАль : электронный журнал. – 2017. – № 1. – С. 152–153. – URL: <https://www.medial-journal.ru/jour/article/view/72/73> (дата обращения: 14.09.2020).

6. **Ткаченко, Е. И.** Взаимосвязь анемии и функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова, Т. Е. Бакка // II Всероссийская научно-практическая конференция Российского кардиологического общества «Нижегородская зима», Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы» : сборник тезисов (Нижний Новгород, 9-10 февраля 2018 г.). – Н. Новгород, 2018. – С. 66–67.

7. **Ткаченко, Е. И.** Взаимосвязь анемического синдрома с тяжестью хронической сердечной недостаточности / Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова // XIV Национальный конгресс терапевтов : сборник тезисов (Москва, 20-22 ноября 2019 г.). – М., 2019. – С. 91–92.

8. **Ткаченко, Е. И.** Воспалительные цитокины при анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек / Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова, Т. Е. Бакка // II Всероссийская научно-практическая конференция Российского кардиологического общества «Нижегородская зима», Кардиологический форум «Практическая кардиология:

достижения и перспективы» : сборник тезисов (Нижний Новгород, 9-10 февраля 2018 г.). – Н. Новгород, 2018. – С. 13–14.

9. **Ткаченко, Е. И.** Встречаемость анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова, Т. Е. Бакка // II Всероссийская научно-практическая конференция Российского кардиологического общества «Нижегородская зима», Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы» : сборник тезисов (Нижний Новгород, 9-10 февраля 2018 г.). – Н. Новгород, 2018. – С. 12.

10. **Ткаченко, Е. И.** Особенности анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от состояния функции почек / Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова, Н. А. Звездочетова // XII Национальный конгресс терапевтов : сборник тезисов (Москва, 22-24 ноября 2017 г.). – М., 2017. – С. 130.

11. **Ткаченко, Е. И.** Связь нарушения функционального состояния почек с анемией у больных хронической сердечной недостаточностью / Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова, Н. А. Голицына // IV Съезд терапевтов Приволжского федерального округа : сборник тезисов (Нижний Новгород, 20-21 апреля 2017 г.). – Н. Новгород, 2017. – С. 71.

12. Фактор некроза опухоли-альфа в генезе анемии у больных с сердечной недостаточностью при хронической болезни почек / **Е. И. Ткаченко**, Н. Ю. Боровкова, М. Ю. Серопян [и др.] // I Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийская конференция молодых терапевтов : сборник тезисов (Москва, 16-17 мая 2017 г.). – М., 2017. – С. 70.

13. Фактор некроза опухоли-альфа и ИЛ-6 в патогенезе анемического синдрома при хронической сердечной недостаточности с поражением почек / **Е. И. Ткаченко**, Н. Ю. Боровкова, М. Ю. Серопян [и др.] // XII Национальный конгресс терапевтов : сборник тезисов (Москва, 22-24 ноября 2017 г.). – М., 2017. – С. 130–131.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХЗ – анемия хронических заболеваний

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДЖ – дефицит железа

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДР – конечный диастолический размер
КСР – конечный систолический размер
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ОССН – Общество специалистов по сердечной недостаточности
ПЖ – препараты железа
СЖ – сывороточное железо
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН-нФВ - сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СН-пФВ - сердечная недостаточность с промежуточными значениями фракции выброса
СН-сФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
СФ – сывороточный ферритин
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФНО α – фактор некроза опухоли- α
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭПО – эритропоэтин
ЭХОКГ – эхокардиография
CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ESK – European Society of Cardiology
МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСV – средний объем эритроцита
NT-proBNP - N-концевой пропептид натриуретического гормона (В-типа)
НУНА - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация