

Макарова Н.А.

Адаптивные ответы системы крови при хронической сердечной недостаточности

ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, г. Челябинск

Makarova N.A.

Adaptive responses of the blood system in chronic heart failure

Резюме

Цель. Исследовать особенности проявления признаков гематологического стресс-синдрома у больных ХСН. Материал и методы. Обследовано 256 больных ХСН II-IV функционального класса NYHA. Первая группа – хронические формы ИБС (n=143), вторая – с наличием постинфарктного кардиосклероза (n=113). Проведена оценка показателей периферической крови, белкового и липидного обмена, а также обмена железа. Определены уровни сывороточных маркеров воспаления и эритропоэтина, в ограниченной выборке – концентрация прогепцидина. Результаты. Анемия выявлена в 26,6% случаев ХСН первой группы и в 30,9% случаев – второй группы. В обеих группах по всем показателям не получено статистически значимых различий между анемичными больными и больными без анемии не зависимо от фракции выброса левого желудочка. Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, организм стремится поддерживать эритроцитарный гомеостаз на всех стадиях заболевания путем корректировки уровня стимуляторов и ингибиторов эритропоэза, а также баланса железа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, гематологический стресс-синдром

Summary

Aim. To research features of hematological stress syndrome signs in patients with CHF. **Materials and methods.** 256 patients with CHF II-IV functional rate NYHA were examined. The first group – chronic forms of IHD (n=143), the second – with postinfarction cardiosclerosis (n=113). Peripheral blood parameters, lipid and protein metabolism, as well as iron exchange were measured. Serum inflammatory markers and erythropoietin levels and in limited sample prohepcidin concentration were determined. **Results.** Anemia was identified in 26,6% CHF cases of the first group and in 30,9% cases of the second group. It was not statistically significant differences for all indicators in both groups between patients with anemia and patients without anemia regardless of left ventricle ejection fraction. **Conclusion.** Results of the study reveals that organism strives to maintain red blood cell homeostasis at all stages of disease by adjusting erythropoiesis stimulators' and inhibitors' levels as well as iron balance. **Key words:** chronic heart failure, anemia, hematologic stress syndrome

Введение

Интерес к проблеме анемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлен ее способностью вызывать синдром взаимного отягощения основного заболевания [1, 2, 3, 4, 5]. Анемический синдром встречается в 6 раз чаще при длительности заболевания более 12 лет [6]. В настоящее время известны основные причины анемического синдрома, а также предприняты попытки выделить из них ведущие факторы. Предполагается, что повреждение почек в результате стойкой гипоперфузии, прямого действия на почечную ткань РААС, активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов приводит к нарушению продукции эритропоэтина (ЭПО). Однако корреляции между концентрацией гемоглобина (Hb) и показателями функционального состояния почек не выявлены [7]. Точно также обстоит дело и с хроническим воспалением. Обна-

ружено, что провоспалительные цитокины могут угнетать синтез гормона на уровне транскрипции путем активации факторов GATA-2, NF- κ B [8]. Вместе с тем, полного понимания путей нарушения данной сигнальной трансдукции нет [9]. При этом подтверждена ассоциация высоких уровней сывороточного ФНО- α , растворимых рецепторов ФНО- α 1 типа с анемией [10, 11, 12], что свидетельствует о ингибирующем влиянии воспаления на эритропоэз. Еще одним из механизмов развития анемии при воспалении являются негативные изменения в обмене железа, связанные с нарушением мобилизации запасов железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы и состояния транспортного фонда железа [13, 14, 15, 16, 17, 18]. В группе больных, страдающих ХСН, недостаточность железа в организме выявляется от 16% до 61% случаев [16, 17, 19, 20, 21].

Кроме того, существует концепция П. Рейзенштейна и А. Эрслева, рассматривающая анемию при хронических заболеваниях (АХЗ), как проявление гематологического ответа в рамках стандартных защитных реакций системы крови на неспецифические для нее сильные раздражители, – гематологический стресс-синдром (ГСС). Он включает целый комплекс изменений: гипорегенераторную анемию, нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитоз, повышенный фон колонистимулирующих факторов (цитокинов) и ингибиторов гемопоэза в крови, миелоидную гиперплазию костного мозга, а также гиперплазию лимфоидных клеток в селезенке и лимфатических узлах, миграцию Т-клеток в костный мозг, изменения обмена железа, трансферрина, альбуминов, факторов коагуляции, адгезивных свойств тромбоцитов, повышение СОЭ [22]. С позиции ГСС нормоцитарная анемия при тяжелой или конечной стадии поражения сердца может представлять собой не только результат длительного функционирования краткосрочных компенсаторных механизмов, но и приспособительную реакцию организма в условиях эндогенной гипоксии. Следовательно, к снижению концентрации Hb в крови ведет самопрогрессирование ХСН. Вместе с тем, исследование CHARM продемонстрировало одинаковую частоту развития анемии у больных систолической ХСН и ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [23]. В связи с этим возникает закономерный вопрос, каким образом степень повреждения миокарда и нарушение насосной функции сердца вызывают ответную реакцию со стороны системы крови?

Цель работы – исследовать особенности проявления признаков ГСС у больных ХСН.

Материалы и методы

В исследование включены 256 больных с верифицированной ХСН II – IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA, ишемического генеза. Верификация осуществлялась в соответствии с Национальными рекомендациями ОССН [14]. Критериями исключения служили: ХСН иного генеза, гематологические (лейкозы, миелодиспластический синдром), острые инфекционные заболевания, злокачественные новообразования с метастазированием, гемодиализ, применение эритропоэзстимулирующих препаратов или железа. У 143 больных ХСН (первая группа) сформировалась на фоне хронических форм ИБС, а у 113 (вторая группа) – на фоне постинфарктного кардиосклероза (ПИК). Основные количественные показатели периферической крови оценивали на автоматическом гематологическом анализаторе МЕГ-6400К (Россия). Количество ретикулоцитов подсчитывали в 1000 встретившихся эритроцитов. Определяли абсолютное ретикулоцитарное число по формуле: ретикулоциты, % · количество эритроцитов, мм³ [25]. При анемии производили расчет индекса продукции ретикулоцитов (RPI) по формуле: $RPI = (\text{ретикулоциты, \%} \cdot \text{Hct, л/л}) / (0,45 \cdot \text{время созревания ретикулоцитов})$ [26]. Для оценки характера дисбаланса железа рассчитывали насыщение трансферрина железом (НТЖ) из отношения

СЖ к ОЖСС (в процентах) [27]. Кроме того, одномоментно в сыворотке крови больных измеряли на иммуноферментном анализаторе «Personal LAB» (Италия) методом двухсайтового твердофазного иммуноферментного анализа уровень ЭПО (набор реактивов «Bioterica EPO ELISA», Германия), концентрацию фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (набор реактивов «BioSource hTNF- α ELISA», Германия) и интерлейкина 6 (набор реактивов «BioSource hIL-6 ELISA», Германия), в части случаев – прогепцидина (набор реактивов «Nepcidin Prohormone ELISA», Германия). Уровень С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови определяли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Stat fax 1904 Plus» (США) иммунотурбидиметрическим методом. Измерение уровня сывороточного железа (СЖ) и общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе «ROKI» (Россия) с помощью набора реагентов «ВИТАЛ» (Россия), скомпонованного в соответствии с международными требованиями. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы MS Excel 2010. Проверку соответствия выборок нормальному закону распределения проводили методами Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Оценку равенства дисперсий нормально распределенных генеральных совокупностей проводили с помощью F-критерия Фишера. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). При проведении множественных сравнений использовали непараметрический критерий Данна. Для анализа зависимости количественных признаков использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона «r». Различия и корреляцию считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В первой группе ХСН анемия диагностирована по критериям ВОЗ [26] в 26,6% случаев (38 из 143), а во второй – в 30,9% случаев (35 из 113). Преобладали легкая (36) и умеренная (35) степени тяжести анемического синдрома. У 83,6% больных анемия носила нормоцитарный нормохромный (19 из 38 и 18 из 35) или гипохромный характер (12 из 38 и 12 из 35). Дополнительно к этому установлены макроцитарная гиперхромная анемия (1 из 38) и сочетание АХЗ с железодефицитной анемией (6 из 38 и 5 из 35). В зависимости от состояния насосной функции сердца и наличия анемии обе группы ХСН были разделены на подгруппы: 1-я – больные с нормальными значениями ФВ ЛЖ и эритроцитарных параметров; 2-я – больные с нормальными значениями ФВ ЛЖ и анемией; 3-я – больные со сниженными или пограничными значениями ФВ ЛЖ и нормальными значениями эритроцитарных параметров и 4-я – больные с функциональной недостаточностью систем кровообращения и эритрона. Анализ эритроцитограмм показал, что по всем показателям, включая абсолютное ретикулоцитарное число (АРЧ), больные указанных подгрупп ХСН статистически значимо не различались между собой (таблица 1.1 и таблица

Таблица 1.1 – Значения лабораторных показателей у больных ХСН на фоне хронических форм ИБС

Показатели	ХСН, подгруппа			
	1-я n = 84	2-я n = 28	3-я n = 21	4-я n = 10
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,5 (4,3; 5,0)	3,9 (3,7; 4,1)	4,6 (4,4; 5,0)	4,0 (3,8; 4,1)
НЬ, г/л	141,0 (133,0; 156,0)	113,0 (103,0; 116,0)	145,0 (136,0; 161,0)	117,0 (108,0; 119,0)
Hct, %	43,0 (40,0; 47,0)	33,2 (30,0; 36,3)	44,0 (40,0; 47,0)	36,0 (34,3; 37,0)
MCV, фл	92,0 (88,0; 98,0)	87,0 (76,0; 93,0)	91,0 (87,0; 98,0)	92,0 (88,0; 97,0)
MCH, пг	31,2 (30,0; 32,2)	28,2 (25,9; 30,0)	31,5 (29,6; 32,1)	28,8 (27,7; 29,4)
MCHC, %	34,0 (32,1; 35,0)	32,1 (31,0; 35,1)	34,5 (32,8; 35,2)	31,8 (30,4; 34,6)
APЧ, 10 ⁹ /л	13,2 (9,2; 19,3)	13,0 (7,3; 17,5)	13,5 (9,8; 22,0)	9,7 (7,7; 12,3)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	236,0 (210,0; 252,8)	212,5 (198,5; 251,5)	228,0 (212,0; 256,0)	227,0 (208,5; 247,8)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,9 (5,6; 8,2)	6,6 (5,2; 7,9)	7,6 (6,6; 9,0)	5,9 (5,0; 6,6)
СОЭ, мм/час	13,0 (8,0; 18,0)	20,0 (15,0; 28,0)	9,0 (6,0; 12,0)	11,0 (6,0; 22,0)
ЭПО, мЕ/мл	9,4 (6,5; 13,0)	11,6 (4,7; 15,9)	11,0 (6,7; 15,8)	17,8 (14,8; 25,1)
ФНО-α, пг/мл	12,9 (9,9; 14,8)	14,4 (10,4; 18,8)	13,9 (11,6; 17,9)	13,3 (12,6; 15,6)
СЖ, мкмоль/л	12,5 (8,6; 17,1)	10,7 (7,2; 15,0)	16,9 (9,8; 19,0)	11,0 (7,1; 12,6)
ОЖСС, мкмоль/л	63,4 (53,7; 71,9)	57,8 (46,7; 63,9)	59,7 (54,0; 63,0)	61,1 (56,6; 64,4)
НТЖ, %	22,4 (14,2; 28,6)	19,8 (13,9; 26,5)	32,6 (17,1; 35,4)	17,5 (9,3; 21,3)
Альбумин, г/л	39,0 (36,0; 42,0)	41,5 (37,0; 45,5)	40,0 (37,0; 43,0)	37,8 (33,4; 47,5)
С-РБ, мг/л	6,0 (3,0; 12,0)	9,0 (6,0; 18,5)	10,0 (4,0; 18,0)	5,0 (3,0; 10,5)
Фибриноген, г/л	2,8 (2,4; 3,1)	2,5 (2,3; 3,1)	3,5 (2,7; 3,8)	2,7 (2,2; 3,1)
Холестерин, ммоль/л	4,5 (4,0; 5,1)	4,8 (3,6; 5,8)	4,0 (3,8; 4,7)	3,6 (3,3; 4,1)

1.2). При этом в первой группе ХСН индексы продукции ретикулоцитов при анемии составили: во 2-й подгруппе – 1,0 (0,6; 1,7), в 4-й подгруппе – 1,1 (1,0; 1,6). Напротив, в группе ХСН на фоне ПИК обнаружены статистически значимые различия между больным 4-й и 2-й подгрупп: 2,9 (2,5; 4,6) и 1,1 (0,6; 1,9), соответственно. Уровень сы-вороточного ЭПО у 79,5% от всех больных с анемией (32 из 38 и 26 из 35) действительно находился в диапазоне физиологической нормы: 5,0 – 30,0 мЕ/мл [5]. Между тем во 2-й подгруппе ХСН на фоне хронического течения

ИБС отмечены низкие уровни ЭПО в крови (при концен-трации НЬ 108 – 118 г/л), составившие 1,4 мЕ/мл и 2,0 мЕ/мл. Единичные случаи имели место и в обеих подгруппах второй группы ХСН: 1,8 мЕ/мл и 1,7 мЕ/мл при концен-трациях НЬ в крови 115,0 – 118,0 г/л и ФВ ЛДЖ 37,3 % (4-я подгруппа). Следует подчеркнуть, что по уровню сы-вороточного ЭПО анемичные больные не различались ста-тистически значимо с больными без анемии (таблицы 1.1 и 1.2). Такой уровень продукции ЭПО мог объясняться воспалительным фоном. Значения сывороточных ФНО-α

Таблица 1.2 – Значения лабораторных показателей у больных ХСН на фоне ПИК

Показатели	ХСН, подгруппа			
	1-я n = 36	2-я n = 15	3-я n = 42	4-я n = 20
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,9 (4,4; 5,1)	4,0 (3,7; 4,2)	4,7 (4,4; 5,0)	4,0 (3,9; 4,6)
Гб, г/л	146,0 (142,0; 155,0)	114,0 (101,0; 119,0)	143,0 (134,0; 152,0)	114,0 (109,0; 116,0)
Гем. %	42,5 (41,0; 46,0)	33,0 (30,0; 36,5)	43,0 (40,0; 45,0)	34,5 (32,5; 36,3)
МСV, фл	91,0 (88,0; 95,0)	3,0 (81,0; 92,0)	93,0 (87,0; 97,0)	85,0 (79,0; 90,0)
МСН, пг	31,4 (28,9; 33,0)	29,5 (27,4; 30,2)	31,0 (30,0; 31,8)	28,2 (25,4; 28,8)
МСНС, %	34,4 (33,1; 35,1)	33,2 (32,2; 34,9)	33,9 (32,2; 35,1)	32,2 (31,8; 33,7)
APЧ, 10 ⁹ /л	14,9 (8,8; 24,1)	9,6 (5,7; 16,4)	12,9 (9,1; 18,9)	9,6 (7,8; 13,1)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	247,0 (221,0; 268,0)	210,0 (185,0; 223,0)	229,0 (211,5; 245,8)	215,0 (201,5; 241,5)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,4 (6,2; 8,9)	6,6 (5,4; 8,5)	7,7 (6,6; 9,3)	6,7 (5,8; 9,1)
СОЭ, мм/час	11,0 (8,0; 17,0)	20,0 (14,0; 32,0)	11,0 (7,0; 20,0)	16,0 (8,0; 20,0)
ЭПО, мЕ/мл	9,1 (5,8; 12,8)	14,6 (9,1; 28,9)	14,2 (6,1; 30,1)	26,7 (12,1; 64,3)
ФНО-α, пг/мл	12,0 (9,2; 14,3)	12,1 (10,4; 13,1)	12,7 (10,1; 15,0)	13,8 (12,0; 23,2)
СЖ, мкмоль/л	11,9 (7,7; 16,8)	12,0 (5,9; 15,3)	12,4 (9,6; 15,7)	5,9 (4,0; 9,1)
ОЖСС, мкмоль/л	64,5 (51,2; 74,3)	63,9 (47,7; 75,0)	63,0 (53,9; 69,2)	68,7 (52,0; 80,0)
НТЖ, %	19,7 (12,6; 28,0)	18,8 (8,3; 30,5)	21,7 (14,4; 26,9)	9,1 (4,8; 20,8)
Альбумин, г/л	38,0 (35,8; 42,3)	38,0 (36,0; 40,0)	40,5 (35,0; 45,0)	38,5 (35,0; 43,5)
С-РБ, мг/л	9,0 (3,0; 13,0)	3,0 (3,0; 12,0)	12,0 (6,0; 19,0)	12,0 (4,0; 18,0)
Фибриноген, г/л	2,7 (2,3; 3,5)	3,2 (2,7; 3,8)	3,0 (2,4; 3,5)	2,8 (2,5; 3,7)
Холестерин, ммоль/л	4,8 (4,2; 5,4)	3,8 (3,2; 4,7)	3,8 (3,1; 4,7)	3,8 (3,1; 4,5)

и С-РБ, зарегистрированные в группах, представлены в таблицах 1.1 и 1.2. Однако у 11 из 73 больных ХСН с анемией наблюдались повышенные и чрезмерно высокие уровни ЭПО в крови – от 86,1 мЕ/мл до 532,2 мЕ/мл (в 2,9 – 58,0 раз превышающие верхнюю границу физиологической нормы). У большинства из них выявлена сердечная дисфункция (6 из 11), при этом в 5 случаях на фоне ПИК.

Гипорегенераторное состояние костного мозга способна усугубить гипоферремию. Однако в обеих группах ХСН по значениям показателей обмена железа подгруп-

пы с анемией практически не отличались от других подгрупп (таблицы 1.1 и 1.2). При ХСН на фоне хронических форм ИБС гипоферремия имела место и у больных 1-й (29), 3-й (6) подгрупп, и с анемией 2-й (13), 4-й (3) подгрупп. Выявлены также низкие коэффициенты НТЖ (1-я подгруппа – 34, 2-я подгруппа – 14, 3-я подгруппа – 6, 4-я подгруппа – 6). Во второй группе ХСН гипоферремия чаще регистрировалась в подгруппах с анемией (2-я подгруппа – 6, 4-я – 15), против подгрупп с сохраненными эритроцитарными параметрами (1-я подгруппа – 14, 3-

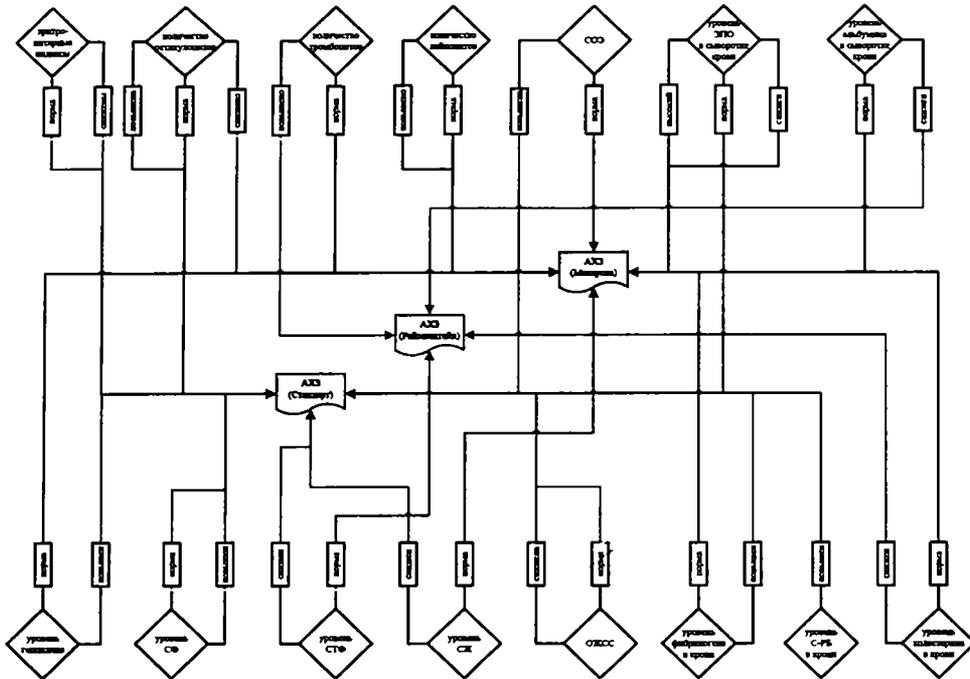


Рисунок 1 – Лабораторные признаки АХЗ

ЭПО – эритропоэтин, СЖ – сывороточное железо, СТФ – сывороточный трансферрин, ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки, СФ – сывороточный ферритин, С-РБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АХЗ – анемия хронических заболеваний

подгруппа – 18). Больные имели низкие значения коэффициента НТЖ менее 20% (1-я подгруппа – 18, 2-я подгруппа – 8, 3-я подгруппа – 19, 4-я подгруппа – 15). В меньшей степени подверглись изменениям значения ОЖСС. Дополнительно исследовали у ограниченной выборки из 43 человек, куда вошли 22 больных с анемией, уровень ИЛ-6 и концентрацию прогепсидина в крови. По мере повышения уровня ИЛ-6 с 2,0 пг/мл до 64,8 пг/мл в обеих группах ХСН концентрация прогепсидина в крови больных оставалась в физиологическом диапазоне (60,4 – 97,7 нг/мл). И только в трех случаях (все без анемии) они составили 151,3 – 408,4 нг/мл. По другим показателям, отражающим изменения белкового и липидного спектров крови, не получено также статистически значимых различий между категорией больных с анемией и без анемии (таблицы 1.1 и 1.2). Однако гипоальбуминемия (менее 35 г/л) обнаружена у 20,3% больных ХСН первой группы. Наибольшее число таких случаев зарегистрировано в 1-й подгруппе (15). Анемия сопровождалась гипоальбуминемией лишь в ряде случаев (10 из 38). Уровни фибриногена в подавляющем большинстве случаев оставались нормальными (гипофибриногенемия – у 9, без анемии). Также была выявлена гипохолестеринемия (менее 3,0 ммоль/л) у 6,3% больных. Эти случаи имели место во всех подгруппах (из 9 – 6 с анемией). Во второй группе наблюдалась аналогичная картина – гиперфибриногенемия у 14,2% больных (у 6 с анемией) и гипоальбуминемия у 18,6% (у 6 с анемией). Однако здесь

нарушения белкового обмена проявились в большей степени у больных 3-й подгруппы (10) по сравнению с другими подгруппами. Кроме того, гипохолестеринемия зарегистрирована у 13,3% больных ХСН (единичные случаи во всех подгруппах). В 11,2 – 15,9% случаев (первая и вторая группы, соответственно) выявлен умеренный лейкоцитоз, связанный с сопутствующей хронической патологией, а в 21,7% – 43,4% случаев повышение СОЭ (половину составили больные с анемией).

Больные с диагностированной нами анемией находились на IIА (30 из 73), IIБ (42) и III (1) стадиях заболевания. Полученные результаты не исключают того, что энергетические затраты их в условиях вынужденно ограниченной физической нагрузки (дополнительный отягощающий фактор – сопутствующая патология) могли быть снижены. Все без исключения больные 4-й подгруппы первой группы ХСН имели признаки застоя по обоим кругам кровообращения, IVФК по NYHA. Вместе с тем, при тяжелой ХСН происходит атрофия мышечных поперечно-полосатых волокон, изменяется соотношение устойчивых к утомлению и быстро утомляемых мышечных волокон, а также соотношение абсолютной и относительной жировой массы в стороны преобладания последних, значительно снижается эффективность окислительного фосфорилирования в митохондриях, быстро истощаются и медленно восстанавливаются внутриклеточные запасы макроэргических соединений [28]. В меньшей степени это могло относиться к больным 2-х

подгрупп обеих групп ХСН. Поскольку у них диагностирована не только тяжелая (в первой группе – 10 из 28, во второй – 7 из 15), но и клинически выраженная стадия заболевания. Однако и здесь наблюдалось снижение толерантности к физической нагрузке (III ФК по NYHA – у 26 и у 10, соответственно). В условиях покоя оксигенация тканей внутренних органов и мышц сохраняется нормальной до величины гематокрита (Hct) 25,0% [29]. Величины Hct у обследованных лиц ХСН с анемией не достигали указанного критического значения, поскольку находились в диапазоне от 27,0% до 40,0%. Исключением являлись случаи тяжелой анемии из 2-й подгруппы ХСН на фоне ПИК (2 – Hct 16,0% и 17,0%). Полагаем, что уровень ЭПО поддерживался физиологическим в крови больных из-за меньшей потребности тканей в кислороде.

Сравнительный анализ результатов 2-х и 4-х подгрупп показал, что усугубление гипоксии (сочетание сниженных значений ФВ ЛЖ с анемией) вызывало статистически незначимое увеличение содержания сывороточного ЭПО: у больных ХСН на фоне хронических форм ИБС, медиана составила 17,8 мЕ/мл; на фоне ПИК – 26,7 мЕ/мл (таблицы 1.1 и 1.2). По-видимому, с повышением продукции гормона могло быть связано статистически значимое увеличение индекса продукции ретикулоцитов у больных 4-й подгруппы ХСН на фоне ПИК. Вместе с тем, не наблюдалось ожидаемого ретикулоцитоза (таблица 1.2). Одним из возможных объяснений этому служит повышенная скорость разрушения вновь образованных ретикулоцитов от гемолитического воздействия ФНО- α и метаболитов тканей. В свою очередь, сочетание чрезмерно высокого уровня сывороточного ЭПО (более 400 мЕ/мл) с отсутствием ретикулоцитоза наводит на мысль о резистентности эри-

троидного роста костного мозга к стимуляции [30, 31, 32]. Последняя могла быть вызвана ингибирующим действием β - и γ -интерферонов на образования КОЕ-Э клетками костного мозга, а также повреждением ЭПО-Р в костном мозге [9, 32, 33]. Следует отметить, что корреляционный анализ показал у больных с анемией наличие устойчивой зависимости между уровнем сывороточного ЭПО и концентрацией Hb (первая группа $r=0,39$, вторая группа $r=0,25$). Это может указывать на целенаправленное приведение организмом в соответствие активности костного мозга и сниженной скорости тканевого метаболизма, что исключало ретикулоцитоз. Выявленные патогенетические варианты изменений со стороны системы крови у больных ХСН позволяют дополнить лабораторные признаки АХЗ (рисунок 1).

Заключение

По-видимому, в подавляющем числе случаев уменьшение концентрации Hb в крови больных на фоне снижения эффективности гемодинамических механизмов происходит постепенно даже при развитии тяжелой ХСН. Результаты исследования свидетельствуют о том, что организм стремится поддерживать эритроцитарный гомеостаз на всех стадиях заболевания путем корректировки уровня стимуляторов и ингибиторов эритропоэза, а также баланса железа. ■

Макарова Н.А. к.м.н., доцент кафедры Пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, г. Челябинск; 454136, г. Челябинск, ул. Молодогвардейцев, д. 70А, кв. 55, makarova.nadezhdachel@mail.ru, сот. тел. 8-9222319641

Литература:

1. Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T.S., Florea V.G., Glazer R.D., Hester A. 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; 112: 1121–7.
2. Doi T., Nakata T., Hashimoto A. et al. Cardiac mortality-risk assessment improved by evaluation of hemoglobin level in combination with kidney function in the patients with systolic heart failure: a cohort study. *J Clin Exp Cardiol* 2013; 4 (6): 248. Available at: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9880.1000248>
3. van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Anaemia and renal dysfunction in chronic heart failure. *J Heart* 2009; 95 (21): 1808–12.
4. Kosiborod M., Curtis J.P., Wang Y. et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med* 2005; 165 (19): 2237–44.
5. Tang Y.D., Katz S.D. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlation and treatment options. *Circulation* 2006; 113: 2454–61.
6. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН. *Сердеч. недостат.* 2003; 4 (5): 224–28.
7. Киришина Н.С., Пименов Л.Т. Этапность развития дисфункции почек и анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиологический журн.* 2009; 77 (4): 21–5.
8. Anand, I.S. Anemia and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (7): 501–511.
9. Павлов А.Д., Морицакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо (молекулярные и клинические аспекты). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
10. Dunlay S.M., Weston S.A., Redfield M.M., Killian J.M., Roger V.L. Tumor necrosis factor-alpha and mortality in heart failure: a community study. *Circulation* 2008; 118: 625–31.
11. Martinez-Ruiz A., Tornel-Orsorio P.L., Sanchez-Mas J. et al. Soluble TNF α receptor type I and hepcidin as determinants of development of anemia in the long-term follow-up of heart failure patients. *Clin Biochem* 2012; 45 (16–17): 1455–58.
12. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease.

- N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
13. Andrews N.C. Anemia of inflammation the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004; 113 (9): 1251-53.
 14. Ferrucci L., Semba R.D., Guralnik J.M. et al. Proinflammatory state, hepcidin and anemia in older persons. *Blood* 2010; 115 (18): 3810-16.
 15. Matsumoto M., Tsujino T., Lee-Kavabata M. et al. Iron regulatory hormone hepcidin decrease in chronic heart failure patients with anemia. *Circulation* 2010; 74 (2): 301-6.
 16. McDonagh T., Macdougall I.C. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 248-62.
 17. Weber C.S., Beck-da-Silva L., Goldraich L.A., Biolo A., Clausell N. Anemia in heart failure: association of hepcidin levels to iron deficiency in stable outpatients. *Acta Haematol* 2013; 129 (1): 55-61.
 18. Palazzuoli A., Antonelli G., Nuti R. Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* 2011; 16 (6): 603-7.
 19. Gonzalez-Costello J., Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (11): 1159-62.
 20. Jankowska E.A., Kaszura M., Sokolski M. et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014; 35: 2468-76.
 21. Yeo T.J., Yeo P.S.D., Wong R.C.-C. et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1125-32.
 22. Reizenstein, P. Hematologic stress syndrome. The biological response to diseases. New York: Praeger; 1983.
 23. O'Meara E., Clayton T., McEntegart M.B., McMurray J.J., Lang C.C., Roger S.D. et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006; 113: 986-94.
 24. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и соавт. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердеч. недостат.* 2013; 14 (7): 379-472.
 25. Кулибаба Т.Г., Сюбаева Н.И., Зайцева Т.С. Исследование крови. В: Клиническая гематология. С.-П.: Фолиант; 2008. 86-99.
 26. Рукавицын О.А., Павлов А.Д., редакторы. Анемии. С.-П.: Д.-П.; 2011.
 27. Щербинина С.П., Романова Е.А., Левина А.А., Мамукова Ю.И., Цибульская М.М. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике. *Гематология и трансфузиология* 2005; 50 (5): 23-8.
 28. Бойцов С.А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности. *Сердеч. недостат.* 2005; 6 (2): 78-83.
 29. Иванов К.П. Основы энергетики организма: Теоретические и практические аспекты. Том 2. Биологическое окисление и его обеспечение кислородом. С.-П.: Наука; 1993.
 30. Belonje A.M.S., Voors A.A., van der Meer P., van Gilst W.H., Jaarsma T., van Veldhuisen D.J. Endogenous erythropoietin and outcome in heart failure. *Circulation* 2010; 121: 245-51.
 31. Guo L., Wang A.-H., Sun Y., Lv L., Xu C.E. Serum erythropoietin level predicts the prognosis of chronic heart failure with or without anemia. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1327-31.
 32. van der Putten K., Braam B., Jie K.E., Gaillard C.A. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4 (1): 47-57.
 33. George J. Erythropoietin and outcome prediction in patients with heart failure: the plot thickens... *Eur Heart J* 2008; 29 (12): 1481-82.