



УДК 616.155.194-02:616.12-008.46-036.11-074:577.112.853

## ОСОБЕННОСТИ ТРАНСПОРТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**П.Г. КРАВЧУН**<sup>1</sup>  
**О.А. ЕФРЕМОВА**<sup>2</sup>  
**Н.Г. РЫНДИНА**<sup>1</sup>  
**А.Ю. ТИТОВА**<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> Харьковский национальный медицинский университет

<sup>2)</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: nryndina81@gmail.com

В данной статье представлены результаты изучения состояния транспортного фонда железа на основании определения сывороточных концентраций трансферрина у пациентов с анемией различной степени тяжести, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности, а также проанализирован характер связей между провоспалительным цитокиновым звеном, представленным интерлейкином-6, трансферрином и показателями гемограммы. Наличие анемии легкой степени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью характеризовалось адекватной работой транспортного фонда железа, о чем свидетельствуют концентрации трансферрина достоверно не отличающиеся от группы сравнения. Прогрессирование степени тяжести анемии ассоциировалось с достоверным снижением уровня трансферрина вследствие негативного влияния высокой активности провоспалительного звена цитокинов, представленного интерлейкином-6.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, транспорт железа, трансферрин, интерлейкин-6.

По данным национальных реестров, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) наблюдается у 14 млн. жителей стран Европы и у 5 млн. жителей США [5, 7]. Присутствие сопутствующей патологии оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов с ХСН, во многом определяет объем и стоимость медицинской помощи [10]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, анемия является распространенным коморбидным состоянием, ассоциирующимся с неблагоприятным прогнозом у лиц с кардиальной патологией [8, 11]. Распространенность анемии у пациентов с ХСН составляет 14-79%, находится в прямой зависимости от возраста и пола больных, тяжести функционального класса (ФК) ХСН [9, 12].

Причины, приводящие к снижению гемоглобина (Hb) у пациентов с ХСН, многочисленны. Обсуждается роль ишемической дисфункции красного костного мозга, микрокровопотери вследствие гастропатии, обусловленной длительным приемом ацетилсалициловой кислоты, стойких мальабсорбции и мальнутриции, изменений трофологического статуса [4, 11]. К другим причинам формирования анемии на фоне ХСН относят высокую активность маркером иммуновоспаления [2, 9]. Нарастание концентраций цитокинов, преимущественно провоспалительного звена, рассматривается как индуктор анемии на фоне различных патологических состояний, в том числе и ХСН [2, 10]. Существует гипотеза о нескольких возможных механизмах развития анемии в результате негативного действия высоких сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, а именно, фактора некроза опухоли-α: за счет уменьшения продукции эритропоэтина (ЭПО) почками, нарушения восприимчивости ЭПО на уровне костного мозга, индукции апоптоза эритроидных клеток-предшественников, ингибирования высвобождения железа (Fe) из макрофагов, а также затруднения всасывания Fe из желудочно-кишечного тракта [2, 4, 9].

В организме человека Fe представлено в виде трех основных фондов. Функционирующее Fe находится в составе Hb, железосодержащих энзимов, депонированное – в виде ферритина и гемосидерина. Транспортная форма представляет Fe в составе трансферрина (Тф).

При изучении вопроса структуры анемического синдрома у пациентов с ХСН обращает на себя внимание наличие противоречивых, немногочисленных сведений. По мнению некоторых авторов, у лиц с ХСН превалируют признаки анемии хронического заболевания (АХЗ), формирование которой связывают с функциональным дефицитом Fe вследствие его депонирования в клетках ретикулоэндотелиальной системы, как результат индукции высокой активности гепсидина – центрального регулятора метаболизма Fe в организме – провоспалительными цитокинами [6, 10, 11]. Наличие дефицита Fe у пациентов с ХСН подтверждено в ряде исследований [1, 3, 9]. Однако сведения об изменениях транспортного фонда Fe на фоне сердечной декомпенсации остаются неизученным.

**Связь работы с научными программами и темами.** Работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Харьковского национального медицинского университета и представляет собой фрагмент темы НИР «Нейрогуморальные эффекты в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с дисфункцией почек и анемическим синдромом» (№ госрегистрации 0111U001395).



**Цель** исследования – изучить состояние транспортного фонда Fe у пациентов с ХСН в зависимости от наличия и степени тяжести анемии на основании определения сывороточных концентраций Тф, а также проанализировать характер связей между провоспалительным цитокиновым звеном, представленным ИЛ-6, и транспортным фондом Fe.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 127 больных с ХСН II-IV ФК вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), которые находились на лечении в кардиологическом отделении Харьковской городской клинической больницы №27 (средний возраст  $71,42 \pm 8,66$  лет). В основную группу вошли 69 больных с диагностированной анемией. Группу сравнения составляли 58 больных без признаков анемии. Из исследования были исключены пациенты с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, заболеваниями, которые могли бы стать причиной анемии: патологией желудочно-кишечного тракта, онкологическими заболеваниями, кровотечениями, диагностированными накануне или во время госпитализации.

ФК ХСН устанавливали согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Диагноз анемии устанавливали согласно критериям Медицинского комитета стандартов гематологии (ICST, 1989): снижение концентрации Hb в венозной крови менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л для мужчин. Степень тяжести анемии оценивали по уровню показателя Hb: легкую степень анемии определяли при снижении уровня Hb менее 120 г/л (для женщин) или 130 г/л (у мужчин) до 90 г/л, среднюю – от 89 г/л до 70 г/л и тяжелую – 69 г/л и менее.

ХСН II ФК определена у 36 больных основной группы, III ФК – у 21 больного и IV ФК – у 12 больных. Стабильная стенокардия II ФК выявлена у 34 больных, III ФК – у 14 больных согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (1974 г.). Из анамнеза жизни известно, что 49 больных перенесли острый инфаркт миокарда, осложнившийся формированием хронической аневризмы сердца у 3 пациентов. Гипертоническая болезнь II стадии имела место у 74 пациентов, III стадии – у 61 пациента. По классификации согласно уровня артериального давления артериальная гипертензия (АГ) 1 степени диагностирована у 3 пациентов, 2 степени – у 43 пациентов и 3 степени у 76 пациентов. Анализируя лабораторные показатели, анемия легкой степени определялась у 40 больных, средней степени тяжести у 19 больных и тяжелой – у 10 больных основной группы.

Всем больным выполнены клинический и биохимический анализы крови. Почечную функцию оценивали с помощью СКФ, которую рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault. Концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «ИНТЕРЛЕЙКИН-6–ИФА -БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Концентрацию Тф определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора реагентов «TRANSFERRIN» (DIALAB, Austria).

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6,0 for Windows. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ). Статистическая значимость различных средних определялась по критерию F-Фишера. Наличие взаимосвязей между показателями определены с помощью корреляций Спирмена (r).

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов основной группы, в которую вошли больные с анемией различной степени тяжести на фоне ХСН, по сравнению с группой сравнения, представленной пациентами с ХСН без признаков анемии, найдено достоверное снижение уровня Hb, эритроцитов, цветного показателя (ЦП). При сопоставлении уровней эритроцитов, Hb, ЦП отмечается достоверное снижение исследуемых показателей с нарастанием тяжести анемии. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Показатели эритропоэза, трансферрин и интерлейкин-6 у больных с анемией различной степени тяжести на фоне хронической сердечной недостаточности ( $M \pm m$ )**

Показатель, единицы измерения	Больные с ХСН и анемией (n=69)			Больные с ХСН без признаков анемии (n=58)
	Анемия 1 степени (n=40)	Анемия 2 степени (n=19)	Анемия 3 степени (n=10)	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,71 \pm 0,02 \#^*$	$3,26 \pm 0,05 \#^*$	$2,51 \pm 0,12^*$	$4,61 \pm 0,06$
Гемоглобин, г/л	$101 \pm 0,87 \#^*$	$83,1 \pm 1,01 \#^*$	$57 \pm 2,55^*$	$135,4 \pm 1,42$
ЦП, Ед	$0,82 \pm 0,01 \# \#^*$	$0,72 \pm 0,04 \# \#^*$	$0,69 \pm 0,01^*$	$0,87 \pm 0,03$
Интерлейкин-6, пкг/мл	$14,41 \pm 0,2 \#^*$	$26,48 \pm 1,4 \#^*$	$47,9 \pm 2,7^*$	$7,406 \pm 0,39$
Трансферрин, г/л	$2,491 \pm 0,17 \# \#^*$	$1,62 \pm 0,11^*$	$1,2 \pm 0,7^*$	$2,78 \pm 0,28$
СКФ, (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	$85,68 \pm 3,6$	$83,86 \pm 2,9$	$74,06 \pm 2,1$	$89,7 \pm 3,52$

Примечание: # –  $p < 0,01$  при сопоставлении с анемией 3 степени группы больных с ХСН, ## –  $p < 0,05$  при сопоставлении с анемией 3 степени группы больных с ХСН, \* –  $p < 0,01$  при сопоставлении с группой больных с ХСН без признаков анемии.



При исследовании динамики СКФ наблюдается тенденция к снижению данного показателя с нарастанием тяжести анемии, однако достоверных изменений найдено не было, как при сопоставлении подгрупп с различной степенью тяжести анемии, так и с группой сравнения ( $p \geq 0,05$ ). У больных основной группы отмечено достоверное увеличение концентрации ИЛ-6 пропорционально тяжести анемии с максимумом у пациентов с диагностированной анемией тяжелой степени. Уровень исследуемого показателя был выше у пациентов с анемией на фоне ХСН, чем у пациентов без признаков анемии. При изучении динамики Тф сыворотки крови среди пациентов с ХСН выявлено снижение данного показателя у пациентов со среднетяжелой и тяжелой анемией по сравнению с больными, у которых диагностирована анемия легкой степени тяжести (отличия достоверны,  $p < 0,01$ ). При сопоставлении концентраций Тф у пациентов с легкой степенью тяжести анемии на фоне ХСН и больными без признаков анемии достоверных отличий выявлено не было. Представляет интерес анализ характера связей между показателями эритропоэза, иммуномедиатором ИЛ-6 и Тф в изучаемой группе. Найдены прямые корреляционные связи между показателем Тф и Hb ( $r=0,35$ ), эритроцитами ( $r=0,40$ ), ЦП ( $r=0,22$ ), обратная связь с ИЛ-6 ( $r=-0,70$ ). Тф является отрицательным белком острой фазы воспаления, то есть заболевания, сопровождающиеся высокой активностью маркеров воспаления, обладают определенным влиянием на данный показатель. Наличие иммуновоспаления, описанное в многочисленных исследованиях, у пациентов с ХСН не вызывает сомнений [2, 9, 11]. Из полученных корреляционных связей вытекает, что избыточная активность провоспалительного цитокинового звена обладает отрицательным влиянием на транспортную форму железа, представленную Тф, что проявляется в снижении исследуемого показателя. Результатом нарушений транспортного фонда Fe является уменьшение уровня Hb в исследуемой когорте больных.

Таким образом, проведенное исследование показывает на присутствие поломки в работе транспортного фонда Fe, представленного Тф у пациентов с ХСН, что может рассматриваться как этиологический фактор прогрессирования анемического синдрома.

#### **Выводы.**

1. Наличие анемии легкой степени у пациентов с ХСН ассоциируется с сохраненной транспортной функцией Fe, представленной Тф, о чем свидетельствуют уровни исследуемого показателя достоверно не отличающиеся от группы сравнения.

2. Прогрессирование анемии у больных с ХСН характеризуется нарушением транспортного фонда Fe, представленного Тф, вследствие высокой активности провоспалительного ИЛ-6.

Перспективами дальнейших исследований является изучение депонированного фонда Fe у пациентов с ХСН и анемическим синдромом.

#### **Литература**

1. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А.А. Левина, Т.В. Казюкова, Н. В. Цветаева [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 67-74.
2. Кравчун П.Г. Распространенность анемии у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью / П.Г. Кравчун, П.И. Рыначак, Л.А. Лапшина // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 117 – 121.
3. Особенности обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д.А. Напалков, А.С. Панферов, Е.Н. Головенко [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 6. – С. 65-68.
4. Функциональное состояние сердечнососудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией / Е.Н. Амосова, Л.Л. Сидорова, В. Н. Царалунга [и др.] // Сердце и сосуды. – 2011. – № 3. – С. 71–80.
5. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study / S. Haehling, D.J. Veldhuisen, M. Roughton [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2011. – № 13, P. 656–663.
6. A new mouse liver specific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – № 276. – P. 7811–7819.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2012. – №14. – P. 803–869.
8. Groenveld H.F. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis / H.F. Groenveld, J.L. Januzzi, K. Damman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – № 52. – P. 818-827.
9. Iron Repletion in Heart Failure Patients / D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler [et al.] // Hypertension. – 2011. – № 57. – P.381-382.
10. Lipsic E. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // European Journal of Heart Failure. – 2010. – №12. – P.104-105.



11. Van Veldhuisen D.J. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches / D.J. van Veldhuisen, S.D. Anker, P. Ponikowski [et al.] // *Cardiology*. – 2011. – Vol. 8. – № 9. – P. 485-493.

12. Vrtovec B. Significance of anemia in patients with advanced heart failure receiving long-term mechanical circulatory support / B. Vrtovec // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – № 11. – P. 1000-1004.

## **FEATURES OF IRON TRANSPORT IN PATIENTS WITH ANEMIA VARYING GRADES OF SEVERITY, DEVELOPED ON A BACKGROUND OF CHRONIC HEART FAILURE**

**P.G. KRAVCHUN<sup>1</sup>**

**O.A. EFREMOVA<sup>2</sup>**

**N.G. RYNDINA<sup>1</sup>**

**G.YU. TYTOVA<sup>1</sup>**

*1) Kharkiv National Medical University*

*2) Belgorod State National Research University*

*e-mail: nryndina81@gmail.com*

This article presents the results of a study of the iron transport fund based on the determination of serum transferrin concentrations in patients with anemia varying grades of severity, developed on the background of chronic heart failure, and analyzes the character of relations between the proinflammatory cytokine link, shown by interleukin-6, transferrin and hemogram indicators. The presence of 1<sup>st</sup> grade anemia in patients with chronic heart failure characterized by an adequate work of the iron transport fund, indicated by transferrin concentrations, which was not significantly different from the control group. The progression of anemia severity was associated with a significant decrease in transferrin level due to negative influence of high activity of proinflammatory cytokines, presented by interleukin-6.

Keywords: chronic heart failure, anemia, iron transport fund, transferrin, interleukin-6.