

Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Гитель Е. П., Беленков Ю. Н.  
ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» МЗ РФ, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## ГЕПСИДИН И ЕГО СВЯЗЬ С ВОСПАЛЕНИЕМ У БОЛЬНЫХ С АНЕМИЕЙ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ХСН В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия хронических заболеваний, гепсидин, пожилой и старческий возраст

**Ссылка для цитирования:** Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Гитель Е. П., Беленков Ю. Н. Гепсидин и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте. Кардиология 2018;58(S2):4–11

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Данные литературы об уровне гепсидина – главного регулятора системного гомеостаза железа у больных ХСН противоречивы. Недостаточно изучены связи гепсидина с маркерами воспаления, повышенный уровень которых характерен для ХСН, практически неизученной остается эта проблема у больных ХСН пожилого и старческого возраста. **Цель.** Изучить роль гепсидина в развитии анемии хронических заболеваний (АХЗ) и его связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте. **Материалы и методы.** Обследованы 90 пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС. Из них: 35 пациентов с ХСН и АХЗ; 35 пациентов с ХСН без АХЗ. 20 пациентов с ИБС без ХСН и АХЗ составили контрольную группу (КГ). Гепсидин исследовался количественно в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа по принципу конкурентного связывания. **Результаты.** Среди больных ХСН с АХЗ преобладают пациенты с тяжелой застойной ХСН IV ФК, а сама ХСН характеризуется большей длительностью, более частыми госпитализациями и более низкой приверженностью к лечению. У больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН без АХЗ выявлены значимо более высокие средние уровни гепсидина, С-реактивного белка (СРБ), СОЭ и незначимо-высокие уровни ферритина. Высокий уровень гепсидина, высокие уровни показателей воспалительных тестов, а также значимые положительные корреляции между ними и значимая отрицательная корреляция между уровнем гепсидина и гемоглобина указывают на воспаление, как причину повышения содержания гепсидина, который обуславливает развитие анемии у больных ХСН с АХЗ пожилого и старческого возраста.

Solomakhina N. I., Nakhodnova E. S., Gitel E. P., Belenkov Yu. N.  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya 8, Bldg. 2, Moscow 119991

## HEPCIDIN AND ITS RELATIONSHIP WITH INFLAMMATION IN OLD AND OLDER PATIENTS WITH ANEMIA OF CHRONIC DISEASE ASSOCIATED WITH CHF

**KEYWORDS:** CHRONIC HEART FAILURE, ANEMIA OF CHRONIC DISEASE, HEPcidIN, OLD AND OLDER AGE

**For citation:** Solomakhina N. I., Nakhodnova E. S., Gitel E. P., Belenkov Yu. N., Hepsidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. Kardiologiia. 2018;58(S2):4–11

### SUMMARY

**Background.** Reported levels of hepcidin, the major regulator of systemic iron homeostasis in CHF patients, are controversial. Relationship of hepcidin with inflammation markers, which are typically increased in CHF, is understudied; this issue is practically unstudied in old and older CHF patients. **Aim.** To study the role of hepcidin in development of anemia of chronic disease (ACD) and the association of hepcidin with inflammation in old and older CHF patients. **Materials and methods.** Ninety old and older patients with IHD were evaluated. 35 of these patients had CHF and ACD and 35 patients had CHF without ACD. The control group (CG) consisted of 20 IHD patients without CHF and ACD. Serum concentration of hepcidin was measured using ELISA by the competitive binding principle. **Results.** Patients with severe, congestive FC IV CHF prevailed among CHF patients with ACD, and their CHF was characterized with longer duration, more frequent hospitalizations, and lower compliance with the treatment. Significantly higher mean levels of hepcidin, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate, and insignificantly higher levels of ferritin were observed in CHF patients with than without ACD. The high hepcidin, indexes of inflammation tests, and a significant positive correlation of hepcidin with hemoglobin levels suggested inflammation as a cause for the increased hepcidin, which induced anemia in old and older CHF patients with ACD.

Среди множества коморбидных состояний и осложненный ХСН анемия наименее изучена, в частности анемия хронических заболеваний (АХЗ), которая встречается у 18–58% [1, 2] больных ХСН. Согласно современным представлениям, главная роль в регуляции железа отводится гепсидину – острофазовому белку [3], синтезирующе-

муся в печени [4], открытие которого Park C. H. с соавт. [5] в 2001 году позволило во многом прояснить связь между иммунным механизмом нарушения гомеостаза железа и развитием АХЗ, так как было показано, что увеличение в печени синтеза гепсидина под влиянием провоспалительных цитокинов при хронических заболеваниях приводит к снижению

абсорбции железа в кишечнике и блокированию высвобождения железа из макрофагов [6–8] вследствие блокады гепсидином функции ферропортина. При этом развивается функциональный или «перераспределительный» дефицит железа [9, 10], характерной особенностью которого является сочетание пониженного содержания железа в сыворотке крови и повышенного его уровня в ретикулоэндотелиальной системе (рис. 1).

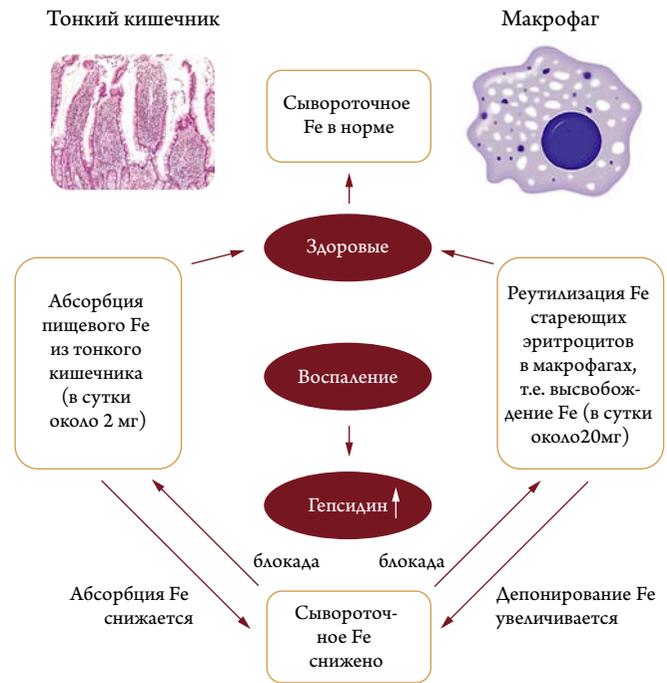
Между тем данные по уровню гепсидина у больных АХЗ на фоне ХСН противоречивы: одни исследователи указывают на повышенный уровень гепсидина [11], а другие – на пониженный [12]. Причем связь гепсидина с маркерами воспаления, повышенный уровень которых характерен для ХСН, показана в немногочисленных исследованиях [11, 13, 14], а исследования по этой проблеме у больных ХСН пожилого и старческого возраста, для которых характерна высокая коморбидность, в том числе развитие АХЗ, единичны, что и обусловило актуальность настоящего исследования.

*Цель исследования:* изучение роли гепсидина в развитии АХЗ и его связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте.

## Материалы и методы

Нами обследованы 90 пациентов пожилого и старческого возраста Госпиталя для ветеранов войн № 1 ДЗМ с ИБС. Из них 35 пациентов (19 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 76 до 97 лет с ХСН и АХЗ; 35 пациентов (19 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 79 до 94 лет с ХСН без АХЗ и 20 пациентов (11 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 77 до 91 года без ХСН и АХЗ составили контрольную группу (КГ). Также проанализирована медицинская документация (направления из поликлиник, амбулаторные карты, выписки из историй болезни от предыдущих госпитализаций). Так как до настоящего времени отсутствуют официальные рекомендации по целевому уровню гемоглобина (Hb) при ХСН, а большинство исследователей сходятся на значениях 12 г/дл, а также в связи с отсутствием физиологических потерь железа у женщин в пожилом и старческом возрасте, в группу ХСН с АХЗ включались больные (как мужчины, так и женщины) с уровнем Hb менее 12 г/дл без клинических и лабораторных признаков кровопотери, а в группы ХСН без АХЗ и КГ – больные (как мужчины, так и женщины) с уровнем Hb 12 г/дл и более.

Тяжесть ХСН оценивалась по классификации ХСН ОССН (2002 г.). Тяжесть анемии оценивалась по классификации ВОЗ (2008 г.). Тяжесть хронической болезни почек (ХБП) оценивалась по классификации Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI, 2009). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI, 2009 г.). Гепсидин исследовался количественно в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа по принципу конкурентного связывания.



**Рисунок 1.** Процессы абсорбции и реутилизации железа в норме и при воспалении

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

При статистической обработке данных использовался пакет статистических программ «STATISTICA-8». Значимость различий средних значений определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ), при этом в сопоставляемых группах в таблицах приводились средние значения показателей и стандартных отклонений ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ). Вероятность случайного различия частот встречаемости признаков в сопоставляемых группах определялась по критерию Манна–Уитни  $U$ ; значимость различия частот встречаемости признаков – по точному критерию Фишера (ТКФ). Для оценки степени монотонной значимой связи использован ранговый коэффициент корреляции Спирмана ( $r(S)$ ). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ и ХСН без АХЗ

*по тяжести и длительности ХСН, частоте госпитализаций, самостоятельному передвижению и самообслуживанию, приверженности к лечению*

Пациенты обеих групп с ХСН были сопоставимы по полу и возрасту, стадиям и ФК согласно классификации ХСН ОССН (2002) (табл. 1). Способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию была значимо хуже у больных ХСН с АХЗ, чем у больных ХСН без АХЗ: большинство (89%) больных ХСН с АХЗ

**Таблица 1.** Различия по полу, возрасту, тяжести ХСН, самостоятельному передвижению и самообслуживанию у больных ХСН с АХЗ и ХСН без АХЗ

Характеристика больных по возрасту и полу	ХСН с АХЗ (n=35)	ХСН без АХЗ (n=35)	Тест	p
Средний возраст, лет	87,5±2,9	87,2±3,1	t	0,713
Медианы возраста, лет	88 (76-97)	87 (79-94)	U	0,626
Мужчины	46% (n=16)	46% (n=16)	ТКФ	1,000
Женщины	54% (n=19)	54% (n=19)	ТКФ	1,000
Тяжесть ХСН (по классификации ХСН ОССН, 2002)				
2А ст. – III ФК	11% (n=4)	20% (n=7)	ТКФ	0,513
2Б ст. – III ФК	17% (n=6)	26% (n=9)	ТКФ	0,561
2Б ст. – IV ФК	26% (n=9)	23% (n=8)	ТКФ	1,000
3 ст. – IV ФК	46% (n=16)	31% (n=11)	ТКФ	0,326
Способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию				
Передвижение самостоятельно	0% (n=0)	20% (n=7)	ТКФ	0,011
Передвижение с помощью палки из-за патологии опорно-двигательного аппарата	11% (n=4)	26% (n=9)	ТКФ	0,218
Передвижение сидя из-за тяжести ХСН	89% (n=31)	54% (n=19)	ТКФ	0,003

**Таблица 2.** Различия по длительности ХСН и частоте госпитализаций в год по поводу декомпенсаций у больных ХСН с АХЗ и ХСН без АХЗ

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

**Таблица 3.** Различия по приверженности к лечению больных ХСН с АХЗ и ХСН без АХЗ

Препараты	ХСН с АХЗ (n=35)	ХСН без АХЗ (n=35)	p (ТКФ)
Блокаторы минералкортикоидных (альдостероновых) рецепторов	6% (n=2)	14% (n=5)	0,428
β-АБ	17% (n=6)	37% (n=13)	0,106
иАПФ	23% (n=8)	60% (n=21)	0,003
Петлевые диуретики	34% (n=12)	63% (n=22)	0,031
Самостоятельная отмена препаратов (нескольких или всех)	54% (n=19)	37% (n=13)	0,230

транспортировались сидя из-за тяжести ХСН (выраженная одышка, ортопноэ, отеки, анасарка), тогда как в группе больных ХСН без АХЗ – чуть больше половины (54%) больных (p = 0,003) (табл. 1).

При анализе длительности ХСН выявлено, что в группе ХСН с АХЗ значительно преобладают (до 69%) пациенты с длительностью ХСН от 5 до 10 лет, тогда как в группе ХСН без АХЗ таких пациентов более чем в 2 раза меньше – 29% (p=0,002). В то же время в группе ХСН без АХЗ значительно преобладают (до 71%) пациенты с длительностью ХСН менее 5 лет, а в группе ХСН с АХЗ таких пациентов всего 31% (p=0,002) (табл. 2). Также существенно значимые различия выявлены по числу госпитализаций в год по поводу декомпенсаций ХСН: в группе ХСН с АХЗ преобладают паци-

енты с числом госпитализаций 4–5 раз год – 66%, а в группе ХСН без АХЗ таких пациентов всего 20% (p=0,0002). В группе ХСН без АХЗ, напротив значительно преобладают пациенты с числом госпитализаций 2–3 раза в год – 80%, тогда как в группе ХСН с АХЗ таких пациентов всего 34% (p=0,0002) (табл. 2).

При анализе приверженности к лечению выявлено, что больные ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН без АХЗ в амбулаторных условиях значительно реже принимали: иАПФ (23% против 60%, p=0,003) и петлевые диуретики (34% против 63%, p=0,031). По частоте приема блокаторов минералкортикоидных (альдостероновых) рецепторов (спиронолактона) (6% против 14%, p=0,428), β-АБ (17% против 37%, p=0,106), а также по частоте самостоятельной отмены

препаратов (54% против 37%,  $p=0,230$ ) значимых различий не выявлено (табл. 3).

### **Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ и ХСН без АХЗ по сердечной и внесердечной коморбидности**

У обследованных нами пациентов с ХСН выявлена крайне высокая как сердечная, так и внесердечная коморбидность, при этом она была более значимой в группе больных ХСН с АХЗ. Индекс коморбидности Charlson M.E. в группе больных ХСН с АХЗ составил 8–9 баллов у 60% больных против 86% у больных ХСН без АХЗ ( $p=0,030$ ); 10–11 баллов у 40% больных ХСН с АХЗ против 14% у больных ХСН без АХЗ ( $p=0,030$ ) (табл. 4).

Обращает на себя внимание значимое, более чем в 2,5 раза, различие по частоте СД 2 типа: в группе ХСН с АХЗ его частота составила 46%, а в группе ХСН без АХЗ – 17% ( $p=0,019$ ) и значимое, почти в 4 раза, различие по частоте ХБП 4 стадии: в группе ХСН с АХЗ ее частота составила 34%, а в группе ХСН без АХЗ – 9% ( $p=0,018$ ); в то же время по частоте ХБП 3А и ХБП 3Б стадий значимых различий не выявлено (20% против 29%,  $p=0,578$  и 44% против 53%,  $p=0,473$  соответственно). При этом по СКФ между больными ХСН с АХЗ и ХСН без АХЗ значимых различий не выявлено (38,1±2,2 мл/мин против 41,9±1,8 мл/мин,  $p=0,182$ ). Также у больных ХСН с АХЗ значимо чаще, чем у больных ХСН без АХЗ, выявлены пневмонии (87% против 67%,  $p<0,05$ ). Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей встречались в сравниваемых группах часто, но без значимых различий (74% против 69%,  $p=0,792$ ). Также не выявлено значимых различий по частоте воспалительных заболеваний на коже нижних конечностей (23% против 20%,  $p=1,000$ ) (табл. 4).

### **Сравнительная характеристика по показателям, отражающим содержание железа, и воспалительным тестам у больных ХСН с АХЗ, ХСН без АХЗ и в КГ**

Как и ожидалось, выявлены значимые различия между больными ХСН с АХЗ и ХСН без АХЗ, а также больными ХСН с АХЗ и пациентами КГ по содержанию эритроцитов, уровню гемоглобина, среднему объему эритроцитов (МСV), среднему содержанию гемоглобина в одном эритроците (МСН), цветовому показателю (ЦП), содержанию сывороточного железа (табл. 5).

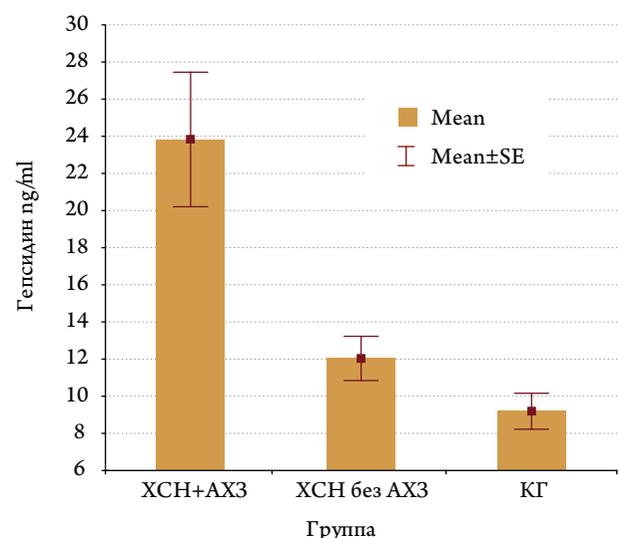
Также выявлены весьма значимые различия по уровням воспалительных тестов между больными ХСН с АХЗ и ХСН без АХЗ: С-реактивного белка (СРБ) (20,6±31,03 мг/л против 7,8±6,53 мг/л,  $p=0,020$ ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (24,9±15,72 против 14,6±12,27 мм/час,  $p=0,002$ ). Вместе с тем по уровню ферритина значимых различий не установлено (131,97±106,45 против 102,00±40,63 мкг/л,  $p=0,181$ ). Выявлено также, что средний уровень геп-

сидина у больных ХСН с АХЗ значимо превышает, почти в 2 раза, средний уровень гепсидина у больных ХСН без АХЗ (23,81±21,44 нг/мл против 12,01±7,04 нг/мл,  $p=0,008$ ). Также отмечены значимые различия по среднему уровню гепсидина между больными ХСН с АХЗ и пациентами КГ более чем в 2,5 раза (23,81±21,44 нг/мл против 9,17±4,32 нг/мл,  $p=0,003$ ) (рис. 2. табл. 5).

### **Корреляции между уровнем гепсидина и выраженностью анемии, уровнем гепсидина и воспалительными тестами**

При проведении корреляционного анализа по Спирману у больных ХСН с АХЗ выявлены значимые средней силы отрицательные связи между средними уровнями гепсидина и Hb ( $r(S) = -0,461$ ,  $p(r) = 0,0043$ ), а также – между средними уровнями гепсидина и трансферрина ( $r(S) = -0,474$ ,  $p(r) = 0,004$ ). У больных ХСН без АХЗ выявлена только значимая отрицательная связь средней силы между средними уровнями гепсидина и трансферрина ( $r(S) = -0,343$ ,  $p(r) = 0,044$ ), в то же время между средними уровнями гепсидина и Hb ( $r(S) = 0,106$ ,  $p(r) = 0,543$ ) связь незначимая. В КГ между средними уровнями гепсидина и Hb, между средними уровнями гепсидина и трансферрина также выявлены незначимые связи [ $r(S) = 0,129$ ,  $p(r) = 0,588$  и ( $r(S) = 0,215$ ,  $p(r) = 0,364$  соответственно] (рис. 3, 4).

Также у больных ХСН с АХЗ выявлены значимые положительные связи средней силы между средним уровнем гепсидина и воспалительными тестами: СРБ [ $r(S) = 0,561$ ,  $p(r) < 0,0001$ ], СОЭ ( $r(S) = 0,351$ ,  $p(r) = 0,038$ ) и ферритином ( $r(S) = 0,596$ ,  $p(r) < 0,0001$ ). У больных ХСН без АХЗ между средним уровнем гепсидина и воспалительными тестами выявлена значимая положительная связь средней силы только с ферритином ( $r(S) = 0,525$ ,  $p(r) = 0,001$ ); в то же время между средним уровнем гепсидина и СРБ, а также средним уровнем гепсидина и СОЭ связи незначи-



**Рисунок 2.** Средний уровень гепсидина у больных ХСН с АХЗ, ХСН без АХЗ и пациентов КГ

Таблица 4. Различия по сердечной и внесердечной коморбидности у больных ХСН с АХЗ и ХСН без АХЗ

Характеристика пациентов	ХСН с АХЗ, (n=35)	ХСН без АХЗ, (n=35)	Тест	p
<b>Сердечная коморбидность</b>				
Гипертоническая болезнь	100% (n=35)	100% (n=35)	ТКФ	1,000
Перенесенный ИМ	80% (n=28)	77% (n=27)	ТКФ	1,000
Постоянная форма ФП	49% (n=17)	51% (n=18)	ТКФ	1,000
Пароксизмальная форма ФП	26% (n=9)	11% (n=4)	ТКФ	0,218
Блокада ЛНППГ и/или ПНППГ	38% (n=12)	29% (n=10)	ТКФ	0,798
СССУ. ЭКС	14% (n=5)	11% (n=4)	ТКФ	1,000
Дегенеративный аортальный порок	17% (n=6)	14% (n=5)	ТКФ	1,000
Тромбоэмболия легочной артерии	9% (n=3)	6% (n=2)	ТКФ	1,000
<b>Внесердечная коморбидность</b>				
Пневмонии	87% (n=32)	67% (n=24)	ТКФ	<0,05
СД 2 типа	46% (n=16)	17% (n=6)	ТКФ	0,019
Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей	74% (n=26)	69% (n=24)	ТКФ	0,792
Воспалительные заболевания на коже и/конечностей (трофические язвы)	23% (n=8)	20% (n=7)	ТКФ	1,000
ХБП 2 ст.	2% (n=1)	9% (n=3)	ТКФ	0,027
ХБП 3А ст.	20% (n=7)	29% (n=10)	ТКФ	0,578
ХБП 3Б ст.	44% (n=15)	53% (n=19)	ТКФ	0,473
ХБП 4ст.	34% (n=12)	9% (n=3)	ТКФ	0,018
ЦВБ с когнитивными нарушениями	71% (n=25)	57% (n=20)	ТКФ	0,318
ЦВБ. Сосудистая деменция	17% (n=6)	17% (n=6)	ТКФ	1,000
<b>Индекс коморбидности (Charlson M. E.)</b>				
8–9 баллов	60% (n=21)	86% (n=30)	U	0,030
10–11 баллов	40% (n=14)	14% (n=5)	U	0,030

ФП – фибрилляции предсердий, ЛНППГ-левая ножка пучка Гиса, ПНППГ- правая ножка пучка Гиса, СССУ- синдром слабости синусового узла, ЭКС-электрокардиостимулятор, МКБ – мочекаменная болезнь, ХБП – хроническая болезнь почек, ЦВБ- цереброваскулярная болезнь.

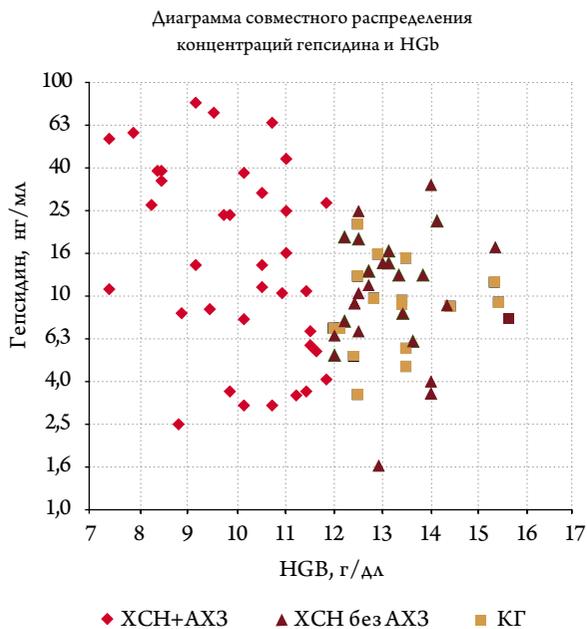
Таблица 5. Различия по показателям, отражающим содержание железа, и воспалительным тестам у больных ХСН с АХЗ, ХСН без АХЗ и пациентов КГ

Показатели	1. ХСН с АХЗ, (n=35)	2. ХСН без АХЗ, (n=35)	3. КГ, (n=20)	p (t)		
				1–2	1–3	2–3
Нь, г/дл	10,11± 1,32	13,18± 0,81	13,54± 1,21	<0,0001	<0,0001	0,336
Эритроциты, млн	3,67±0,738	4,30±0,445	4,40±1,66	<0,001	<0,001	0,499
МСV, fl	83,86± 5,74	89,09± 5,10	88,10± 4,15	0,007	0,014	0,562
МСН, pg	28,76± 2,01	30,57± 1,64	30,66± 1,26	0,011	0,020	0,886
ЦП	0,85± 0,08	0,92± 0,06	0,91± 0,04	0,004	0,004	0,707
Сыв. Fe, мкмоль/л	7,30± 1,60	14,44± 5,34	15,46± 3,45	<0,0001	<0,0001	0,396
Трансферрин, г/л	2,44± 0,50	2,33±0,32	2,32± 0,33	0,432	0,700	0,986
СРБ, мг/л	20,6±31,03	7,8±6,53	2,9±1,67	0,020	0,025	0,891
СОЭ, мм/час	24,9±15,72	14,6±12,27	14,7±6,38	0,002	<0,050	0,195
Гепсидин, нг/мл	23,81±21,44	12,01±7,04	9,17±4,32	0,008	0,003	0,518
Ферритин, мкг/л	131,97±106,45	102,00±40,63	74,8±28,76	0,181	0,041	0,463

мые [r (S) = 0,101, p (r) =0,566 и (r (S) = 0,159, p (r) =0,361 соответственно]. В КГ между средним уровнем гепсидина и воспалительными тестами также выявлены незначимые связи: с СРБ- r (S) = 0,008, p (r) =0,972, СОЭ (r (S) = 0,154, p (r) =0,516) и ферритином (r (S) = 0,344, p (r) =0,137) (рис. 5–7).

## Обсуждение

Согласно классификации ХСН ОССН 2002 г. больные сравниваемых групп с ХСН были сопоставимы по стадиям и ФК (табл. 1), однако способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию была значимо хуже у больных ХСН с АХЗ, чем у больных ХСН без АХЗ (табл. 4). Вы-



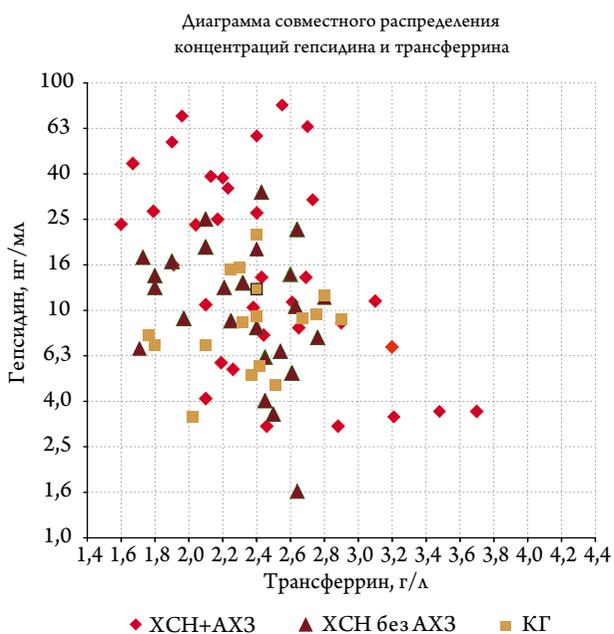
**Рисунок 3.** Корреляции между средними уровнями гепсидина и Hb у больных ХСН с АХЗ, ХСН без АХЗ и пациентов КГ

шесказанное является очень важным, на наш взгляд, поскольку обуславливает крайне низкую приверженность к лечению основного заболевания, то есть ХСН, так как отмена препаратов или их нерегулярный прием приводят к развитию и/или усугублению застойных изменений как в малом, так и в большом кругах кровообращения, и как следствие – к частым госпитализациям по поводу декомпенсации ХСН. Согласно полученным нами данным, больным ХСН в пожилом

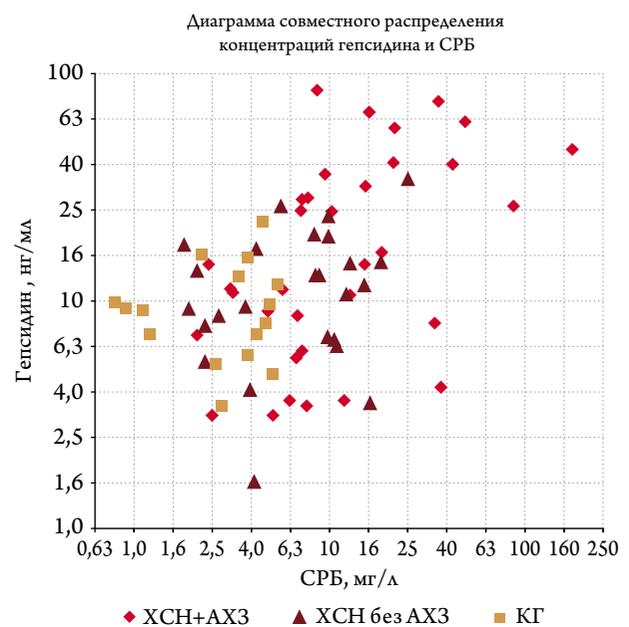
и старческом возрасте свойственна крайне высокая как сердечная, так и внесердечная коморбидность, при этом почти у половины больных ХСН с АХЗ выявлен СД 2 типа, что более чем в 2,5 раза больше, чем у больных ХСН без АХЗ; также значимо чаще у больных ХСН с АХЗ выявлены ХБП 4 стадии и пневмонии, которые на фоне застойных изменений в малом круге кровообращения часто на амбулаторном этапе не диагностируются вовремя, протекают с неярко клинической картиной и не лечатся.

Обращают на себя внимание высокие уровни воспалительных тестов: СРБ – «главного маркера» системного воспаления и СОЭ у больных ХСН с АХЗ и значимое отличие их при сравнении с больными ХСН без АХЗ, на уровень которых, очевидно, влияют все вышеперечисленные факторы. При этом по частоте инфекций мочевыводящих путей и воспалительных заболеваний на коже нижних конечностей между больными ХСН с АХЗ и больными ХСН без АХЗ значимых различий не выявлено. Вместе с тем по частоте пневмоний, длительности ХСН, частоте госпитализаций и, следовательно, частоте декомпенсаций ХСН выявлены значимые различия. Поэтому, очевидно, именно тяжелая застойная ХСН, длительно текущая, с частыми госпитализациями по поводу декомпенсаций и является наряду с пневмониями причиной высокого уровня воспалительных тестов.

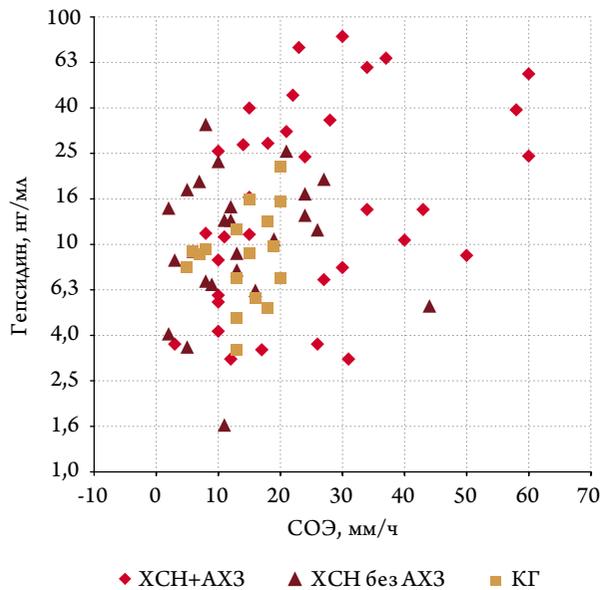
Известно, что уровни маркеров хронического воспаления в сыворотке крови (в частности, СРБ) при ХСН повышены [15, 16] и что повышенный уровень СРБ может быть маркером декомпенсации ХСН [17]. Согласно полученным нами данным у больных ХСН с АХЗ, помимо СРБ, выявлены также высокие уровни других маркеров, являющихся, также



**Рисунок 4.** Корреляции между средними уровнями гепсидина и трансферрина у больных ХСН с АХЗ, ХСН без АХЗ и пациентов КГ



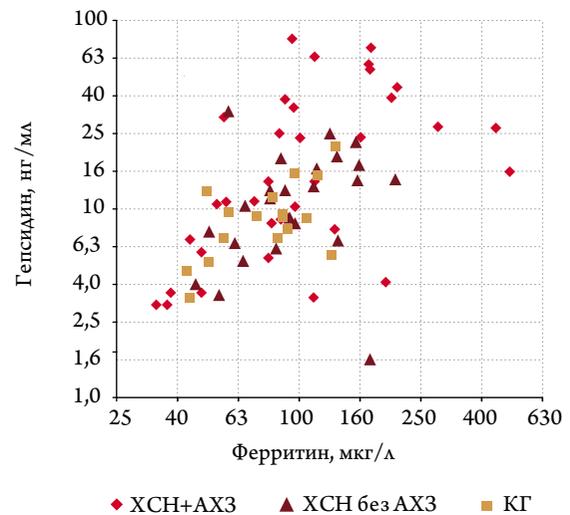
**Рисунок 5.** Корреляции между средними уровнями гепсидина и СРБ у больных ХСН с АХЗ, ХСН без АХЗ и пациентов КГ



**Рисунок 6.** Корреляции между средними уровнями гепсидина и СОЭ у больных ХСН с АХЗ, ХСН без АХЗ и пациентов КГ

как и СРБ, белками острой фазы воспаления: редко используемого для оценки воспалительного синдрома – ферритина и практически не использующегося пока – гепсидина. В связи с чем полученные нами результаты дают основание предполагать, что причинами повышенного уровня гепсидина являются как воспалительные заболевания, так и декомпенсация ХСН, при которых, как известно, отмечается увеличение уровня провоспалительных цитокинов, которые стимулируют продукцию гепсидина [6, 11]. А выявленные значимые отрицательные корреляции гепсидина с уровнем Hb и трансферрина, а также – положительная с ферритином, позволяют нам предполагать, что в патогенезе АХЗ гепсидин выступает в роли непосредственного медиатора, оказывающего значительное влияние как на транспорт железа, так и на его содержание в ретикулоэндотелиальной системе, поскольку постоянно повышенный уровень гепсидина в результате воспалительной стимуляции препятствует адекватной мобилизации железа из депо и угнетает его всасывание в кишечнике [6–8], из-за чего уменьшается количество железа, включающегося в эритропоэз, что приводит к развитию анемии. Несомненно, свой вклад в развитие анемии вносит и ХБП, обусловленная в первую очередь СД 2 типа, поскольку нефропатия вследствие гипергликемии и протеинурии приводит к перитубулярному фиброзу и снижению выработки эритропоэти-

Диаграмма совместного распределения концентраций гепсидина и ферритина



**Рисунок 7.** Корреляции между средними уровнями гепсидина и ферритина у больных ХСН с АХЗ, ХСН без АХЗ и пациентов КГ

на [18, 19]. Однако в данной работе это не анализировалось и требует уточнений в последующих исследованиях.

### Заключение

Среди больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН без АХЗ преобладают пациенты с тяжелой застойной ХСН IV ФК, а сама ХСН характеризуется большей длительностью, более частыми госпитализациями по поводу декомпенсаций и более низкой приверженностью к лечению. Как для больных ХСН с АХЗ, так и для больных ХСН без АХЗ характерна крайне высокая как сердечная, так и внесердечная коморбидность (индекс коморбидности Charlson M.E. от 8 до 11 баллов), при этом у больных ХСН с АХЗ выявлена значимо большая частота СД 2 типа, ХБП 4 стадии и пневмоний. У больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН без АХЗ выявлены значимо более высокие средние уровни гепсидина, СРБ и СОЭ. Высокий уровень гепсидина, высокие уровни показателей воспалительных тестов, а также значимые положительные корреляции между ними и значимая отрицательная корреляция между уровнем гепсидина и Hb указывают на воспаление, как причину повышения содержания гепсидина, который обуславливает развитие анемии у больных ХСН с АХЗ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48 (12):2485–9. DOI:10.1016/j.jacc. 2006.08.034
2. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107 (2):223–5.

3. Kemna EHJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008;93 (1):90–7. DOI:10.3324/haematol.11705
4. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276 (11):7811–9. DOI:10.1074/jbc.M008923200
5. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276 (11):7806–10. DOI:10.1074/jbc.M008922200
6. Finberg KE. Regulation of systemic iron homeostasis. *Current Opinion in Hematology*. 2013;20 (3):208–14. DOI:10.1097/MOH.0b013e32835f5a47
7. Nairz M, Theurl I, Wolf D, Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2016;166 (13–14):411–23. DOI:10.1007/s10354-016-0505-7
8. Arezes J, Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2015;37:92–8. DOI:10.1111/ijlh.12358
9. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352 (10):1011–23. DOI:10.1056/NEJMr041809
10. Зубрихина Г. Н., Блиндарь В. Н., Матвеева И. И. Дифференциальная диагностика анемического синдрома при истинном железодефицитном состоянии и функциональном дефиците железа у больных с хроническими заболеваниями (злокачественными новообразованиями). *Терапевтический архив*. 2016;88 (4):61–7. [Zubrikhina G. N., Blindar V. N., Matveeva I. I. Differential diagnosis of anemia in true and functional iron deficiency in patients with chronic diseases (malignant tumors). *Therapeutic archive*. 2016;88 (4):61–7.] DOI:10.17116/terarkh201688461–67
11. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management: CAPPELLINI et al. *American Journal of Hematology*. 2017;92 (10):1068–78. DOI:10.1002/ajh.24820
12. Divakaran V, Mehta S, Yao D, Hassan S, Simpson S, Wiegierinck E et al. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *American Journal of Hematology*. 2011;86 (1):107–9. DOI:10.1002/ajh.21902
13. Pozzo J, Fournier P, Delmas C, Vervueren P-L, Roncalli J, Elbaz M et al. Absolute iron deficiency without anaemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2017;110 (2):99–105. DOI:10.1016/j.acvd.2016.06.003
14. Vela D. Balance of cardiac and systemic hepcidin and its role in heart physiology and pathology. *Laboratory Investigation* [Internet]. 2017 [cited 2018]; DOI:10.1038/labinvest.2017.111
15. Шукин Ю. В., Березин И. И., Медведева Е. А., Дьячков В. А., Слатова Л. Н. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозирующего стресса у больных ХСН. *Российский Кардиологический Журнал*. 2013; (2 (100)): 45–9. [Shchukin Y. V., Berezin I. I., Medvedeva E. A., Seleznev E. I., Dyachkov V. A., Slatova L. N. Galectin-3 as a marker and mediator of endogenous inflammation and nitrosylation oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2013; (2):45–49. (In Russ.)] DOI:10.15829/1560-4071-2013-2-45-49
16. Костенко В. А., Ситникова М. Ю., Скородумова Е. А., Скородумова Е. Г., Федоров А. Н. Прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсированной ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (12):26–30. [Kostenko V. A., Sitnikova M. Y., Skorodumova E. A., Skorodumova E. G., Fedorov A. N. Predictive value of erythrocyte anisotropy coefficient in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (12):26–30. (In Russ.)] DOI:10.15829/1560-4071-2017-12-26-30
17. Rajendiran KS, Ananthanarayanan RH, Satheesh S, Rajappa M. Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure. *Br J Biomed Sci*. 2014;71 (1):29–32.
18. Singh DK, Winocour P, Summerhayes B, Viljoen A, Sivakumar G, Farrington K. Are low erythropoietin and 1,25-dihydroxyvitamin D levels indicative of tubulo-interstitial dysfunction in diabetes without persistent microalbuminuria? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009;85 (3):258–64. DOI:10.1016/j.diabres.2009.06.022
19. Хантакова Е. А. Анемический синдром у больных СД 1 типа при диабетической нефропатии. *Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск)*. 2013;119 (4):51–4. [Khantakova E. A. Anemic syndrome in patients with type 1 diabetes in diabetic nephropathy. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2013;119(4):51-4.]

Материал поступил в редакцию 10/01/2018