

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Боровков Н.Н.

ЦИТОКИН-ИНДУЦИРОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
603950, Нижний Новгород, Россия

Анемический синдром (AS) является частым патологическим состоянием среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Он признан независимым предиктором неблагоприятного прогноза. Особый вклад в течение ХСН вносит патогенетически связанная с ХСН анемия. Механизмы ее возникновения находятся в стадии изучения. Важную роль имеет системное воспаление, участвующее в формировании анемии хронических заболеваний (АХЗ). Однако вклад цитокин-индуцированного воспаления у больных ХСН в генез AS до настоящего времени до конца не изучен. Цель: проанализировать патогенетические особенности цитокин-индуцированного воспаления (по показателям интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО- α) и гепсидина) в генезе анемии у больных ХСН. Материал и методы. На базе кардиологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ» (Нижний Новгород) проспективно проанализировано 873 случая больных ХСН. Основную группу составили пациенты с анемией, патогенетически связанной с ХСН ($n = 96$), контрольную группу (КГ) ($n = 35$) — пациенты с ХСН без анемии. Производилось оценка показателей феррокинетики и сравнение системного воспаления по показателям ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и гепсидина сыворотки крови. Результаты. У пациентов основной группы выявлены признаки функционального дефицита железа (ДЖ) и более высокие значения цитокинов и гепсидина по сравнению с группой контроля. Выявлена взаимосвязь уровня этих показателей со степенью тяжести ХСН, гемоглобином и хронической болезнью почек (ХБП). Заключение. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и гепсидина у пациентов с AS при декомпенсации ХСН взаимосвязано с формированием функционального ДЖ и снижением уровня гемоглобина. Это указывает на роль цитокин-индуцированного воспаления в генезе анемии при ХСН. Особый вклад в эти механизмы вносит функциональное состояние почек, так как по мере нарастания ХБП увеличиваются уровни воспалительных цитокинов и гепсидина у этих пациентов и их взаимосвязь с маркерами (ХБП).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; анемия; провоспалительные цитокины; интерлейкин-1 β ; интерлейкин-6; фактор некроза опухоли α ; гепсидин; хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Боровков Н.Н. Цитокин-индуцированное воспаление при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2020;98(2):122–129.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-122-129>

Для корреспонденции: Ткаченко Екатерина Игоревна — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика; e-mail: etkachenko.doc@gmail.com

Tkachenko E.I., Borovkova N.Y., Buyanova M.V., Borovkov N.N.

CYTOKINE-INDUCED INFLAMMATION IN ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Privolzhsky Research Medical University, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

***Introduction.** Anemic syndrome (AS) is a common pathological condition in patients with chronic heart failure (CHF) and is recognized as an independent predictor of poor prognosis. A particular role is played by pathogenetically associated with CHF anemia. Mechanisms of its occurrence are being studied. An important role belongs to systemic inflammation, which is involved in the pathogenesis of anemia of chronic diseases (ACD). However, the contribution of cytokine-induced inflammation in patients with heart failure has not yet been fully investigated. **Material and methods.** A total of 873 cases of patients with CHF were prospectively analyzed on the basis of the cardiology department of the SBHCI NNR «Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital n.a. N.A. Semashko». The main group consisted of patients with anemia pathogenetically associated with heart failure ($n = 96$), the control group (CG) ($n = 35$) patients with heart failure without anemia. The indicators of ferrokinetics were assessed and the systemic inflammation was compared by indicators of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and serum hepcidin. **Results.** Patients of the main group had signs of functional iron deficiency (ID) and significantly higher values of cytokines and hepcidin compared with the CG. The relationship between the level of cytokines and hepcidin with the severity of CHF, hemoglobin and chronic kidney disease was revealed. **Conclusion.** An increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines and hepcidin in patients with AS with decompensation of CHF is interrelated with functional ID and a decrease in hemoglobin level. This shows the role of cytokine-induced inflammation in the genesis of anemia in heart failure. The functional state of the kidneys makes a special contribution to these mechanisms. As CKD increases, the levels of inflammatory cytokines and hepcidin in these patients and their relationship with markers (CKD) increase.*

Keywords: chronic heart failure; anemia; pro-inflammatory cytokines; interleukin-1 β ; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; hepcidin; chronic kidney disease.

For citation: Tkachenko E.I., Borovkova N.Y., Buyanova M.V., Borovkov N.N. Cytokine-induced inflammation in anemia in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(2):122–129. (in Russian)

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-122-129>

For correspondence: Ekaterina I. Tkachenko — the graduate student of the Department of hospital therapy and General practice of V.G. Vogralki; e-mail: etkachenko.doc@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Tkachenko E.I., <https://orcid.org/0000-0003-4767-4945>

Received 06.01.20

Accepted 15.01.20

Оригинальные исследования

В настоящее время происходит непрерывный рост больных, имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН), в России и в мире. В значительной степени это связано с увеличением продолжительности жизни и выживаемости среди пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих адекватную базисную терапию [1].

Согласно современным представлениям, ХСН имеет целый ряд междисциплинарных аспектов и ее лечение является задачей не только для кардиолога, но и для других специалистов клинической медицины. Значимой патологией, усугубляющей течение ХСН, является анемия. Ее распространенность у таких больных, по разным данным, составляет от 7 до 79% [2, 3]. Анемия негативно влияет на клиническую картину заболевания, ухудшает течение ХСН и считается независимым фактором риска увеличения смертности у таких пациентов [4–7]. При этом замечено, что особый вклад в течение сердечной недостаточности вносит именно патогенетически связанная, возникшая как ее следствие, анемия, которая является анемией хронических заболеваний (АХЗ) [8].

Анемия при ХСН в целом изучалась. Однако интимные патогенетические механизмы ее развития до настоящего времени остаются до конца не ясными. Особое внимание среди причин анемии при ХСН уделяется роли дефицита железа (ДЖ): абсолютному и относительному. Последний рассматривается как функциональный, перераспределительный, характерный для АХЗ [9–14]. Формированию ДЖ у таких больных способствуют синдром мальабсорбции и скрытые желудочно-кишечные кровотечения, вызванные длительным приемом ацетилсалациловой кислоты [15]. Известна роль гемодилюции, нарушения функции почек (кардиоренальный анемический синдром (КРАС) II типа), снижения продукции эритропоэтина (ЭПО), ишемии костного мозга из-за снижения насосной функции сердца, ятрогенных факторов (базисной терапии ХСН: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — иАПФ, бета-адреноблокаторов — БАБ) [16–20].

В последние годы внимание исследователей обращено на роль системного воспаления. Отмечено, что оно активирует синтез большого количества провоспалительных цитокинов, которые участвуют в формировании АХЗ у больных ХСН. Даже сама АХЗ у таких больных рассматривается рядом авторов как воспалительный аутоиммунный процесс. Одним из индукторов такого состояния ими предполагается возникающее выраженное деструктивное атероматозное повреждение эндотелия сосудов [21].

В ряде экспериментальных работ показана роль повышения уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора некроза альфа — ФНО- α и С-реактивного белка — СРБ) в генезе анемического синдрома при ХСН [22]. Замечено, что под воздействием цитокинового каскада происходит нарушение всасывания железа в энteroцитах и утилизация его из депо. При этом формируется функциональный (перераспределительный) ДЖ [7]. Вместе с тем цитокиновая агрессия снижает выработку ЭПО в клетках почек и печени, нарушает чувствительность ЭПО-рецепторов и оказывает прямое угнетающее действие на эритропоэз из-за способности к супрессии ранних эритроидных предшественников [17, 23]. Есть данные, что ИЛ-1 β способствует секвестрации железа в макрофагах в виде ферритина, делая его недоступным для эритропоэза [23]. А концентрация ФНО- α взаимосвязана со степенью тяжести анемии у пациентов с ХСН [24].

Особое значение в патогенезе АХЗ имеет ИЛ-6, так как он индуцирует синтез гепсидина, активируя его мРНК [16]. Стало известно, что гепсидин — острофазовый белок со свойствами отрицательного регулятора обмена железа в организме. Он блокирует транспорт железа из энteroцитов, гепатоцитов и макрофагов посредством ингибирования белка ферропортина на мембранах клеток [25]. Таким образом, биологические эффекты гепсидина обеспечивают уменьшение количества доступного для эритропоэза железа в результате нарушения его всасывания в энteroцитах и секвестрации в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС) [26].

В целом данные, представленные в доступной литературе, о роли провоспалительных цитокинов и гепсидина в генезе анемического синдрома у больных ХСН немногочисленны и противоречивы. С одной стороны, описано увеличение уровня циркулирующего гепсидина при утяжелении ХСН и снижении гемоглобина [27]. При этом корреляции между содержанием ИЛ-6 и гепсидином не замечено [28]. С другой стороны, обсуждается более низкая концентрация гепсидина у больных ХСН при наличии анемии в отсутствии связи концентрации гепсидина и гемоглобина [29, 30].

Можно констатировать, что роль цитокин-индуцированного воспаления у больных ХСН до настоящего времени до конца не изучена.

В настоящей работе предпринята попытка проанализировать патогенетические особенности цитокин-индуцированного воспаления (по показателям ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и гепсидина) в генезе анемии у больных ХСН.

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось на базе кардиологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» в течение 12 мес. (2016–2017 гг.). Для оценки частоты встречаемости анемического синдрома у больных ХСН проспективно было проанализировано 873 случая больных ХСН (409 женщин и 463 мужчины). Научная работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15 от 21.11.2016).

Всем больным было выполнено стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное об-

следование для верификации и оценки тяжести ХСН согласно актуальным рекомендациям [1]. Оценивали наличие анемического синдрома и его причины 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 (WHO, 2011). Также определяли гематокрит, количество эритроцитов, эритропоитарные индексы: MCH, MCV [31].

Среди 873 пациентов анемический синдром зарегистрирован у 191 (22%) человека: 102 женщины и 89 мужчин. Из них выделили группу с известными причинами снижения гемоглобина — 95 (49,5%) пациентов. Чуть более половины больных с анемией имели снижение гемоглобина, расцененное нами как состояние, патогенетически связанное с ХСН, — 96 (50,3%) человек из 191. Это составило 11,07% из всех лиц, имеющих ХСН ($n = 873$). При тщательном обследовании у них не было найдено каких-либо состояний и/или заболеваний, приводящих к снижению гемоглобина. Они составили основную группу в исследовании.

В контрольную группу (КГ) были взяты пациенты с ХСН без анемии ($n = 35$), сопоставимые с основной группой по гендерному признаку и насосной функции сердца.

Причинами ХСН среди пациентов основной группы были гипертоническая болезнь (ГБ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) — у 70,8% пациентов, ГБ — у 11,5%, ИБС — у 10,4%, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — у 7,3%. Больные из контрольной группы были сопоставимы по этиологии ХСН: ИБС — у 11,1%, ГБ — у 20,7%, сочетание ИБС и ГБ — у 62,5%, ДКМП — у 5,7%.

Критериями включения в исследование были наличие симптомов ХСН в покое и/или при нагрузке; имеющиеся признаки систолической и/или диастолической дисфункции сердца по результатам доплерэхокардиографии (доплер-ЭхоКГ); получение информированного согласия пациентов на участие в исследовании; возраст от 18 лет и старше. Критерии исключения: лица, откликавшиеся от участия в исследовании; пациенты с установленными причинами анемии; получающие препараты железа на амбулаторном этапе в течение предыдущих 6 мес. до рандомизации; имеющие первичную патологию почек; тяжелую почечную недостаточность, сахарный диабет; беременные женщины; пациенты, страдающие алкогольной зависимостью и психическими заболеваниями; лица с тяжелой степенью ожирения и кахексией.

Всем исследуемым основной и контрольной групп проводилась трансторакальная ЭхоКГ на аппарате PHILIPS iE33 (Нидерланды).

Для лабораторной характеристики ХСН определяли N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [1].

Для оценки функционального состояния почек и стадии ХБП, согласно классификации (K/DOQI, 2011), исследовали креатинин, цистатин С сыворотки крови,

анализы мочи, а также определяли СКФ по формуле CKD-EPI.

С целью уточнения состояния обмена железа определяли показатели метаболитов железа: железа сыворотки крови (ЖС) — согласно методике (для мужчин — 11,6–31,3 мкмоль/л, для женщин — 8,9–30,4 мкмоль/л), сывороточного ферритина (СФ) (для мужчин составили 30–400 нг/мл и 13–150 нг/мл для женщин).

У 74 пациентов (54 из основной группы и 20 из контрольной группы) оценивали уровни воспалительных цитокинов сыворотки крови: ИЛ-1 β (0–11 пг/мл), ИЛ-6 (0–6 пг/мл), ФНО- α (0–10 пг/мл), — с использованием коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА) фирмы «Вектор БЕСТ» (Россия). Для определения гепсидина использовали набор реагентов для ИФА фирмы «Cloud-Clone Corporation», США.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программ Statistica 12.0. При выборе метода описания и сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом визуальной оценки и критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, описывали средним (M) и среднеквадратичным отклонением (SD). Данные описывали в виде $M \pm SD$. Количественные признаки, имеющие ненормальное распределение, описывали медианой (Me) и квартильным размахом. При нормальном распределении анализировали данные при помощи t-критерия Стьюдента. При непараметрическом распределении количественных признаков использовали U-тест Манна–Уитни, при мультигрупповом — критерий Краскела–Уоллиса (H). Взаимосвязь оценивали посредством корреляционного анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различие в группах оценивали при помощи критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, при мультигрупповом анализе — при $p < 0,017$ для трех групп, $p < 0,0085$ для четырех и $p < 0,0051$ для пяти.

Результаты и обсуждение

Пациенты с ХСН и анемией были сопоставимы с контрольной группой по гендерному составу, возрасту и ИМТ. Больные с анемическим синдромом имели более длительный сердечно-сосудистый анамнез ($p = 0,02$). Складывалось впечатление, что у лиц в КГ ХСН была менее тяжелой за счет увеличения доли лиц с ХСН I стадии ($p = 0,02$) и II ФК ($p = 0,04$), несмотря на их изначальную сопоставимость по ФВ ЛЖ. Средняя концентрация NT-proBNP в контрольной группе оказалась достоверно ниже ($p = 0,03$).

В целом для анемии при ХСН была характерна легкая — 63 (65,6%) или умеренная степень тяжести — 33 (34,4%) пациента. В среднем уровень гемоглобина составил $109,91 \pm 10,46$ г/л. Анемия являлась

Оригинальные исследования

нормохромной ($MCH = 27,84 \pm 2,9$ пг) и нормоцитарной ($MCV = 87,71 \pm 6,07$ фл). Случаев тяжелой анемии, связанной с ХСН, среди обследуемых зафиксировано не было.

Функциональное состояние почек в основной группе в целом было хуже, чем в контрольной группе, по показателям маркеров почечного повреждения. Среди них чаще встречалась ХБП ($p = 0,04$). Уровень СКФ среди пациентов основной группы был на 16,6% ниже, чем у пациентов контрольной группы ($p = 0,00$). Концентрация креатинина сыворотки превышала показатели в контрольной группе на 6,5% ($p = 0,03$), а цистатина С — на 21,6% ($p = 0,02$).

В табл. 1 представлены основные клинико-демографические показатели пациентов основной и контрольной групп.

В группе пациентов с ХСН и анемией выраженность анемического синдрома прогрессировала по мере нарастания степени тяжести ХСН по стадии ($p = 0,001$), ФК ХСН ($p = 0,000$). Наблюдалась отрицательная корреляция между концентрацией NT-proBNP и уровнем гемоглобина ($r = -0,76$, $p < 0,001$) и гематокрита ($r = -0,37$, $p < 0,05$).

Наличие и степень выраженности анемического синдрома зависела также от стадии ХБП: гемоглобин снижался по мере снижения почечной функции ($p = 0,00$). Имела место умеренная обратная корреляция между уровнем гемоглобина и креатинина ($r = 0,37$, $p < 0,01$), гемоглобина и цистатина С ($r = 0,50$, $p < 0,001$),

обратная корреляция между гемоглобином и СКФ ($r = 0,58$, $p < 0,01$). В группе контроля подобных взаимосвязей обнаружено не было.

Эти результаты наглядно иллюстрируют прочные взаимопотенцирующие связи между течением и прогрессированием ХСН, анемией и снижением почечной функции, существующие в рамках кардиоренального анемического синдрома.

Для оценки показателей доступного для эритропэза железа и его запасов в РЭС всем пациентам мы оценивали показатели феррокинетики: уровни СЖ и ФС (табл. 2).

Среди пациентов основной группы концентрация СЖ была умеренно снижена у 38,5% или нормальная — у 61,5% и составила в среднем 10,0 [8,0; 15,0] мкмоль/л.

В целом уровень СЖ зависел от степени тяжести ХСН. Определено, что концентрация СЖ коррелировала со значениями ШОКС ($r = -0,37$, $p < 0,001$). Также зафиксирована зависимость уровня СЖ и стадии ХСН ($p = 0,005$). По мере нарастания ДЖ закономерно увеличивалась степень тяжести анемии ($r = 0,39$, $p < 0,001$).

Пациенты контрольной группы, в свою очередь, имели показатели СЖ в среднем нормальные: 14,0 [12,0; 15,0] мкмоль/л. Этот результат оказался на 4,0 мкмоль/л выше, чем у пациентов основной группы, однако разница оказалась недостоверной ($p = 0,07$). Важно отметить, что 5 пациентов, несмотря на наши критерии отбора, имели так называемый латентный дефицит железа (ЛДЖ) — состояние, характеризующееся

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от наличия анемии ($n = 131$)

Параметр	Больные ХСН с анемией ($n = 96$)	Больные ХСН без анемии ($n = 35$)	Тест	p
Гендерный состав, м/ж, n (%)	37/59 (38,5/61,5)	16/19 (46/54)	χ^2	0,45
Возраст, годы	$63,9 \pm 11,4$	$60,52 \pm 13,46$	t	0,06
ИМТ, кг/м ²	30,8 [26; 33]	30,4 [24; 34]	U	0,97
Длительность ХСН, годы	12,0 [8,0; 16,0]	7,0 [5,0; 13,0]	U	0,02
Стадия ХСН			H	0,01
I, n (%)	11 (11,5)	12 (34,3)	χ^2	0,02
IIА, n (%)	60 (62,5)	17 (48,6)	χ^2	0,15
IIБ, n (%)	22 (22,9)	6 (17,1)	χ^2	0,47
III, n (%)	3 (3,1)	0	χ^2	—
ФК ХСН по NYHA			H	0,07
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)	—	—
ШОКС	8,0 [5,0; 9,0]	6,0 [4,0; 8,0]	U	0,04
Гемоглобин, г/л	$109,91 \pm 10,46$	$140 \pm 13,23$	t	0,000
Гематокрит, г/л	$0,36 \pm 0,036$	$0,42 \pm 0,031$	t	0,000
NT-proBNP	1527 [720,5; 5436]	413 [306; 876]	U	0,003
ХБП, n (%)	77 (80)	22 (63)	χ^2	0,04
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$64,12 \pm 16,1$	$76,9 \pm 19,28$	t	0,0002
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

Таблица 2

Концентрации метаболитов железа у пациентов с ХСН в зависимости от наличия анемии ($n = 131$)

Показатель	Пациенты с ХСН и анемией ($n = 96$)	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, нг/мл	163,5 [102,5; 282,1]	97,3 [35,6; 118,9]	0,0001

снижением концентрации метаболитов железа в крови, истощением депо железа при сохранении нормального уровня гемоглобина.

Уровень сывороточного ферритина (СФ) у пациентов основной группы, несмотря на наличие анемического синдрома в основной группе, был нормальным у 57 (59,4%) пациентов или повышенным у 39 (40,6%). В среднем он составил 163,5 (102,5; 282,1) нг/мл.

Важное значение имеет наличие обратной взаимосвязи уровня СФ с гемоглобином ($r = -0,27, p < 0,01$) у пациентов с анемией. Эти результаты трактуются двояко. С одной стороны, гиперферритинемия может указывать на относительный «перераспределительный, функциональный» дефицит железа, характерный для АХЗ. В этом случае железо находится в виде СФ в РЭС и является недоступным для эритропозза. С другой стороны, являясь белком острой фазы, СФ может быть маркером системной воспалительной реакции наряду с показателями СОЭ, концентрацией С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов [7].

Концентрация СФ увеличивалась при нарастании степени тяжести ХСН по ШОКС ($r = 0,21, p < 0,05$), снижении функционального состояния почек по показателям креатинина, СКФ ($r = 0,28, r = 0,28$ соответственно, $p < 0,01$) и цистатина С ($r = 0,34, p < 0,05$).

У пациентов с КГ СФ в среднем был в пределах референсных значений — 97,3 [35,6; 118,9] нг/мл. Этот показатель был достоверно меньше, чем среди больных основной группы ($p = 0,00$). Гипоферритинемия наблюдалась у 5 пациентов с ДЖ. Превышения верхней нормативной границы не было зафиксировано.

У больных ХСН без анемии, в отличие от пациентов с ХСН и анемией, не было выявлено взаимосвязи концентрации СЖ СФ со степенью тяжести ХСН и уровнем гемоглобина.

Таким образом, нарастание степени тяжести ХСН и формирование почечной дисфункции негативно влияло на феррокинетические процессы у больных с анемией и было ассоциировано с развитием функционального ДЖ, что, в свою очередь, способствовало формированию АХЗ.

По показателям воспалительных цитокинов данные были следующие. Для больных основной группы средние значения ИЛ-1 β составили 7,25 [1,9; 11,2] пг/мл, ИЛ-6 — 7,35 [6,0; 11,2] пг/мл и ФНО- α — 6,2 [4,8; 24,0] пг/мл. Превышение нормативных показателей для ИЛ-1 β наблюдалось в 27,7% случаев, ИЛ-6 — в 35,2% и ФНО- α — в 55,5%. Эти значения оказались достоверно выше, чем концентрации цитокинов в КГ (табл. 3).

Показатели ИЛ-6 и ФНО- α в основной группе достоверно увеличивались пропорционально тяжести ХСН по стадии ($p = 0,00$) и ШОКС ($r = 0,37$ и $r = 0,53$ соответственно, $p < 0,01$). Наблюдалась значительная корреляция концентрации ФНО- α и NT-проБНР ($r = 0,62, p < 0,01$).

Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови достоверно увеличивался по мере снижения насосной функции сердца ($r = -0,41, p < 0,05$).

Интерес представляла также положительная корреляция ИЛ-6 с показателями размеров ЛЖ — КДР и КСР ($r = 0,42$ и $0,32$ соответственно, $p < 0,05$) и ФНО- α с ММЛЖ и ИММЛЖ ($r = 0,4$ и $0,38$ соответственно, $p < 0,05$). Это свидетельствовало о взаимосвязи уровня воспалительных цитокинов сыворотки крови и ремоделирования миокарда при анемическом синдроме и согласуется с иммуновоспалительной концепцией патогенеза ХСН [32].

Немаловажное значение имеет то, что ДЖ среди пациентов основной группы ассоциировался с более высокими показателями ИЛ-6 ($p = 0,013$) и ФНО- α ($p = 0,025$). Концентрация ФНО- α повышалась также пропорционально уровню СФ ($r = 0,32, p < 0,05$).

Это, в свою очередь, логично отражалось на уровне гемоглобина. В нашем исследовании определялась умеренная отрицательная корреляция между концентрацией гемоглобина с ИЛ-6 и ФНО- α ($r = -0,44$ и $r = -0,53$ соответственно, $p < 0,001$). Концентрация ИЛ-1 β хоть и невыраженно, но достоверно увеличивалась при утяжелении анемии ($r = -0,29, p < 0,01$).

Зафиксировано также, что концентрация ФНО- α сыворотки крови у пациентов с анемическим синдромом

Таблица 3

Концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН в зависимости от наличия анемии ($n = 74$)

Показатель	Пациенты с ХСН и анемией ($n = 54$)	Пациенты с ХСН без анемии ($n = 20$)	p
ИЛ-1 β , пг/мл	7,25 [1,9; 11,2]	2,0 [1,4; 3,65]	0,001
ИЛ-6, пг/мл	7,35 [6,0; 11,2]	1,6 [0,4; 4,7]	0,0001
ФНО- α , пг/мл	6,2 [4,8; 24,0]	2,2 [1,3; 4,5]	0,0001
Гепсидин, нг/мл	6,54 [2,7; 10,1]	3,24 [1,35; 6,08]	0,03

Таблица 4

Концентрация воспалительных цитокинов у пациентов с ХСН и анемией в зависимости от наличия признаков ХБП (n = 54)

Показатель	ХБП (n = 43)	Без ХБП (n = 11)	p
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

увеличивалась пропорционально снижению почечной функции: обнаружены прямые корреляции с креатинином и цистатином С ($r = 0,47, p = 0,31$ соответственно, $p < 0,05$) и отрицательная — с СКФ ($r = -0,49, p < 0,05$).

Концентрация провоспалительных цитокинов в основной группе зависела также от наличия признаков ХБП. В целом они были выше в группе пациентов с признаками ХБП (табл. 4).

Кроме того, среди пациентов основной группы с признаками ХБП были определены корреляции концентрации ИЛ-6 с показателями почечной функции: значительные — с креатинином сыворотки крови ($r = 0,57, p < 0,05$), умеренные — с цистатином С ($r = 0,41, p < 0,05$) и СКФ ($r = -0,34, p < 0,05$). У пациентов с анемическим синдромом без ХБП таких взаимосвязей не определялось. Это указывает на роль почек в иммуновоспалительном ответе у данной группы пациентов.

В контрольных группах определялись взаимосвязи уровней ИЛ-6 и ФНО- α только с насосной функцией сердца ($r = -0,52$ и $r = -0,72$ соответственно, $p < 0,05$). Обращало на себя внимание, что их концентрация не зависела от степени тяжести ХСН и ХБП.

Концентрация гепсицина сыворотки для пациентов с ХСН и анемическим синдромом составила 6,06 [3,1; 10,1] нг/мл. Это оказалось достоверно больше, чем у пациентов без анемии 3,24 [1,35; 6,08] ($p = 0,03$).

В настоящем исследовании обнаружено, что среди пациентов с ХСН этот показатель нарастал с увеличением длительности ХСН, тяжести ХСН по ШОКС, а также с увеличением концентрации NT-proBNP ($r = 0,32, r = 0,44, r = 0,53$ соответственно, $p < 0,01$).

Имела место прямая корреляция гепсицина с воспалительными цитокинами: ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α ($r = 0,36, r = 0,7, r = 0,58$ соответственно, $p < 0,01$).

Обращала на себя внимание корреляция гепсицина с показателями феррокинетики: отрицательная — с ЖС ($r = -0,41, p < 0,05$) и положительная — с СФ ($r = 0,28, p < 0,05$), а также значительная обратная взаимосвязь с уровнем гемоглобина ($r = 0,64, p < 0,001$) у пациентов основной группы. То есть гепсицин, имея свойства белка острой фазы воспаления, повышался параллельно нарастанию функционального дефицита железа и анемии при декомпенсации ХСН. Это может свидетельствовать о непосредственной роли гепсицина в секвестрации железа и формировании АХЗ у пациент-

тов с ХСН и анемией и согласуется с данными, полученными в экспериментальных исследованиях на мышьях моделях [33].

Концентрация гепсицина при ХСН и анемии аналогично цитокинам нарастала по мере ухудшения функционального состояния почек и была в целом выше у пациентов с признаками ХБП ($p = 0,04$). Эта закономерность прослеживалась в основной группе по показателям креатинина, цистатина С и СКФ ($r = 0,53, r = 0,3, r = -0,52, p < 0,05$). Однако при анализе группы пациентов с анемическим синдромом при СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² подобных корреляций обнаружено не было. Это говорит от том, что роль почек в формировании АХЗ у пациентов с ХСН прослеживалась, главным образом, у пациентов с ХБП IIIa и ХБП IIIb стадии.

Полученные результаты настоящего исследования не исключают роль иных, не рассмотренных в работе или пока неизвестных факторов.

У пациентов КГ наблюдалась только физиологическая взаимосвязь гепсицина с СЖ ($r = 0,49, p < 0,01$), что отражает роль гепсицина как регулятора гомеостаза железа в условиях без иммунного воспаления и анемии [27].

Заключение

В целом можно констатировать, что наблюдается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и гепсицина у пациентов с анемическим синдромом при декомпенсации ХСН и их взаимосвязь с формированием функционального ДЖ и снижением уровня гемоглобина. Это указывает на роль цитокин-индукционного воспаления в генезе анемии при ХСН. Особый вклад в эти механизмы вносит функциональное состояние почек, так как по мере нарастания ХБП увеличиваются уровни воспалительных цитокинов и гепсицина у этих пациентов и их взаимосвязь с маркерами ХБП.

Дальнейший анализ роли иммунного воспаления в развитии анемического синдрома при сердечно-сосудистых заболеваниях будет способствовать детализации патогенеза и пониманию его комплексного воздействия на организм в целом с целью создания новых патогенетически обоснованных и безопасных подходов к лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Рекомендации ESK по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1(141):7–81.
2. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223–5.
3. Tang W.H., Tong W., Jain A., Francis G.S., Harris C.M., Young J.B. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:569–76.
4. Caughey M.C., Avery C.L., Ni H., Solomon S.D., Matsushita K., Wruck L.M. et al. Outcomes of patients with anemia and acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction (from the ARIC study community surveillance). *Am. J. Cardiol.* 2014;114(12):1850–4.
5. Núñez J., Comín-Colet J., Miñana G., Núñez E., Santas E., Mollar A. et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. *Eur. J. Heart Failure*. 2016;18(7):798–802.
6. Pozzo J., Fournier P., Delmas C., Vervueren P-L., Roncalli J., Elbaz M. et al. Absolute iron deficiency without anemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2017;110(2):99–105.
7. Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., Lainscak M., Elsner S., Slizuk V. et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2016;205:6–12.
8. Karla P.R., Collier T., Cowie M.R., Fox K.F., Wood D.A., Poole Wilson P.A. et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet*. 2003;362(9379):211–2.
9. Enjuanes C., Bruguera J., Grau M., Cladellas M., Gonzalez G., Meroño O. et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016;69(3):247–55.
10. Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):651–60.
11. Marazia S., Loderini S., Magliari F., Sarullo F.M., Di Mauro M. *Sucrosomial iron supplementation can be a useful support treatment in patients with heart failure and anemia*. In: Materials of 5th International Multidisciplinary Course on Iron Anemia. Florence, Italy. March 31 — April 1, 2017.
12. Захидова К.Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;58(1):25–31.
13. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Беленков Ю.Н. Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(S8):58–64.
14. Hoes M.F., Grote Beverborg N., Kijlstra J.D., Kuipers J., Swinkels D.W., Giepmans B.N.G. et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *Eur. J. Heart Failure*. 2018;20(5):910–9.
15. Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Учитель И.А. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. *Кардиосоматика*. 2011;3:29–35.
16. Atkinson M.A. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011;7:635–41.
17. Lipsic, E., van der Meer P. Erthropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. *Eur. J. Heart Failure*. 2010;12: 104–5.
18. Элмурадов Ф.Х., Разиков А.А., Рахимова М.Э., Салихова М.Ф., Гадаев А.Г. Риск нарушения почечной функции при хронической сердечной недостаточности. В сб.: *Материалы III Междунар. науч.-практ. конференции*. Улан-Удэ: Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления; 2015:348–351.
19. Androne A.S., Katz S.D., Lund L. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(2): 226–9.
20. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z., Gilbertson D.T., Collins A.J., Yusuf S., Herzog C.A. Angiotensin converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45:391–9.
21. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;34:115–26.
22. Anand I.S. Relationship between proinflammatory cytokines and anemia in heart failure. *Eur. Heart J.* 2006;27(1):485–9.
23. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M., Young J.B., White B.G., Mann D.L. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103:2055–9.
24. Papathanasiou S., Rickelt S., Soriano M.E., Schips T.G., Maier H.J., Davos C.H., Varela A., Kaklamani L., Mann D.L., Capetanaki Y. Tumor necrosis factor- α confers cardioprotection through ectopic expression of keratins K8 and K18. *Nat. Med.*, 2015;21(9):1076–84.
25. Ruchala P., Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol. Sci.* 2014;35(3):155–61.
26. Przybyszewska J., Zekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1 and DNT1 protein in iron absorption in human digestive tract. *Prz. Gastroenterol.* 2014;9(4):208–13.
27. Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Gitel E.P., Belenkov Y.N. Hepcidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. *Kardiologija*. 2018;17(2):4–11.
28. Van der Pu-tten K., Jie K.E., van den Broek D. et al. Hepcidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease chronic heart failure patients. *Am. J. Hematol.* 2011;86(1):107–9.
29. Matsumoto M., Tsujino T., Lee-Kawabata M., Naito Y., Akahori H., Sakoda T. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ. J.* 2010;74(2):301–6.
30. Divakaran V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am. J. Hematol.* 2011;86(1):107–9.
31. WHO. *Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/ MNM/11.2)
32. Замонский С.А., Кастаян А.А. Патогенетическое значение цитокинов при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и влияние кардиоваскулярной терапии на иммунологические показатели. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;6.
33. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002;99(7):4596–601.

РЕФЕНЦЕС

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J. S. et al. 2016 ESK guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2017;1(141):7–81. (in Russian)
2. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223–5.
3. Tang W.H., Tong W., Jain A., Francis G.S., Harris C.M., Young J.B. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:569–76.
4. Caughey M.C., Avery C.L., Ni H., Solomon S.D., Matsushita K., Wruck L.M. et al. Outcomes of patients with anemia and acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction (from the ARIC study community surveillance). *Am. J. Cardiol.* 2014;114(12):1850–4.
5. Núñez J., Comín-Colet J., Miñana G., Núñez E., Santas E., Mollar A. et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. *Eur. J. Heart Failure*. 2016;18 (7):798–802.
6. Pozzo J., Fournier P., Delmas C., Vervueren P-L., Roncalli J., Elbaz M. et al. Absolute iron deficiency without anemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2017;110(2):99–105.

Оригинальные исследования

7. Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., Lainscak M., Elsner S., Slizuk V. et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2016;205:6–12.
8. Karla P.R., Collier T., Cowie M.R., Fox K.F., Wood D.A., PooleWilson P.A. et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet.* 2003;362 (9379):211–12.
9. Enjuanes C., Bruguera J., Grau M., Cladellas M., Gonzalez G., Meroño O. et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016;69(3):247–55.
10. Stuklov N.I. Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii.* 2017;13(5):651–60. (in Russian)
11. Marazia S., Loderini S., Magliari F., Sarullo F.M., Di Mauro M. *Sucrosomial iron supplementation can be a useful support treatment in patients with heart failure and anemia.* In: Materials of 5th International Multidisciplinary Course on Iron Anemia. Florence, Italy. March 31 — April 1, 2017.
12. Zakhidova K.Kh. The choice of optimal therapy for the correction of anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2018;58(1):25–31. (in Russian)
13. Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Belenkov Y.N. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Comparative characteristics of ferrokinetic parameters and their relationship with inflammation in late middle-aged and elderly patients with CHF. *Kardiologiya.* 2018;58(S8):58–64. (in Russian)
14. Hoes M.F., Grote Beverborg N., Kijlstra J.D., Kuipers J., Swinkels D.W., Giepmans B.N.G. et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *Eur. J. Heart Failure.* 2018;20(5):910–9.
15. Sumarokov A.B., Buryachkovskaya L.I., Uchitel' I.A. Bleeding in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy. *Kardiosomatika.* 2015;3:29–35. (in Russian)
16. Atkinson M.A. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011;7:635–41.
17. Lipsic E., van der Meer P. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. *Eur. J. Heart Failure.* 2010;12:104–5.
18. Elmuradov F.Kh., Razikov A.A., Rakimova M.E., Salikhova M.F., Gadaev A.G. The risk of impaired renal function in chronic heart failure. Collection of materials of the third international scientific-practical conference. *Materialy III Mezhdunar. nauch.-prakt. konferentsii]. Ulan-Ude: VostochnoSibirskii gosudarstvennyi universitet tekhnologii i upravleniya;* 2015: 348–51. (in Russian)
19. Androne A.S., Katz S.D., Lund L. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):226–9.
20. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z., Gilbertson D.T., Collins A.J., Yusuf S., Herzog C.A. Angiotensinconverting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45:391–9.
21. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;34:115–26.
22. Anand I.S. Relationship between proinflammatory cytokines and anemia in heart failure. *Eur. Heart J.* 2006;27(1):485–9.
23. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M., Young J.B., White B.G., Mann D.L. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001;103:2055–9.
24. Papathanasiou S., Rickett S., Soriano M.E., Schips T.G., Maier H.J., Davos C.H., Varela A., Kaklamani L., Mann D.L., Capetanaki Y. Tumor necrosis factor- α confers cardioprotection through ectopic expression of keratins K8 and K18. *Nat. Med.*, 2015;21(9):1076–84.
25. Ruchala P., Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol. Sci.* 2014;35(3):155–61.
26. Przybyszewska J., Zekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1 and DNT1 protein in iron absorption in human digestive tract. *Prz. Gastroenterol.* 2014;9(4):208–13.
27. Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Gitel E.P., Belenkov Y.N. Hepcidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. *Kardiologiya.* 2018;17(2):4–11. (in Russian)
28. Van der Pu-tten K., Jie K.E., van den Broek D. et al. Hepcidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic Kidney disease chronic heart failure patients. *Am. J. Hematol.* 2011;86(1):107–9.
29. Matsumoto M., Tsujino T., Lee-Kawabata M., Naito Y., Akahori H., Sakoda T. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ. J.* 2010;74(2):301–6.
30. Divakaran V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am. J. Hematol.* 2011;86(1):107–9.
31. WHO. *Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/ MNM/11.2)
32. Zatonskij S.A., Kastanjan A.A. The pathogenetic significance of cytokines in chronic heart failure of ischemic genesis and the effect of cardiovascular therapy on immunological parameters. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2013;6:107–9. (in Russian)
33. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002;99(7):4596–601.

Поступила 06.01.20

Принята в печать 15.01.20