

Гуркина А.А.¹, Стуклов Н.И.^{1,2}, Кислый Н.Д.¹, Гимадиев Р.Р.^{1,3}, Стрельников А.А.⁴

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 117198, Москва, Россия

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 125284, Москва, Россия

³ООО Лаборатория «Евротест», 129110, Москва, Россия

⁴ГБУ Социально-реабилитационный центр ветеранов им. В.Г. Михайлова Департамента труда и социальной защиты населения, 129110, Москва, Россия

Если хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается анемическим синдромом, дефицитом железа (ДЖ), развивается толерантность к лечению, снижается эффективность препаратов, составляющих основу лечения ХСН, и ухудшается прогноз. **Цель.** Оценить возможности использования препаратов железа с гепцидин-независимым механизмом всасывания в зависимости от характеристик обмена железа, эритропоэза и уровня воспаления у пациентов с ХСН и анемией. **Материал и методы.** В исследование включили 68 пациентов с диагнозом ХСН для описания характеристики анемии (общая группа). Далее 56 пациентов, подписавших согласие на исследование, разделены на две группы: 30 больных (группа лечения) со стандартной терапией ХСН и препаратами железа, 26 (группа сравнения) — только со стандартной терапией ХСН. Использовали сукросомальное железо (SI) по 60 мг в день перорально в течение 3 мес., после чего проводили оценку результатов лечения в обеих группах. **Результаты.** Выделили следующие варианты анемии при ХСН: абсолютный ДЖ (АДЖ) — 43%, функциональный ДЖ (ФДЖ) — 19%, анемия без ДЖ — 38%. В группе лечения выявили увеличение гемоглобина (Hb, $p < 0,002$), гематокрита (Ht, $p < 0,001$), среднего объема эритроцита (MCV, $p < 0,002$) и ферритина сыворотки (ФС, $p < 0,05$), в группе сравнения — только Ht, $p < 0,01$, наибольший прирост Hb выявлен у больных с ФС < 30 мкг/л ($p < 0,002$). **Заключение.** Анемия при ХСН соответствует признакам анемии хронической болезни (АХБ) с ДЖ, при этом ДЖ выявлен у 62% больных. Использование SI достоверно повышает эритроцитарные показатели и ФС.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; анемия; железodefицитные синдромы; дефицит железа; ферритин; эритропоэтин; гепцидин; сукросомальное железо.

Для цитирования: Гуркина А.А., Стуклов Н.И., Кислый Н.Д., Гимадиев Р.Р., Стрельников А.А. Новые возможности патогенетической коррекции анемии при хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8): 387–394. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-387-394>

Для корреспонденции: Стуклов Николай Игоревич — e-mail: stuklovn@gmail.com

Gurkina A.A.¹, Stuklov N.I.^{1,2}, Kislyj N.D.¹, Gimadiev R.R.^{1,3}, Strel'nikov A.A.⁴

NEW POSSIBILITIES OF PATHOGENETIC CORRECTION OF ANEMIA IN CHRONIC HEART FAILURE

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), 117198, Moscow, Russia.

²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 125284, Moscow, Russia

³Eurotest LLC, 129110, Moscow, Russia

⁴V.G. Mikhailov Veterans Social Rehabilitation Center of the Department of Labor and Social Protection of the Population, 129110, Moscow, Russia

If chronic heart failure (CHF) is accompanied by anemic syndrome and iron deficiency (ID) tolerance to treatment develops, the effectiveness of drugs that form the basis of CHF treatment decreases, and the prognosis worsens. **Aim.** To evaluate the possibilities of using iron preparations with hepcidin-independent absorption mechanism depending on the characteristics of iron metabolism, erythropoiesis and the level of inflammation in patients with CHF and anemia. **Material and methods.** The study included 68 patients diagnosed with CHF to describe the characteristics of anemia (General group). Further, 56 patients who signed consent to the study were divided into two groups: 30 patients (Treatment Group) with standard CHF therapy and iron preparations, and 26 (Comparison Group) with standard CHF therapy only. Sucrosomal iron (SI) was used 60 mg per day orally for three months. **Results.** Variants of anemia in CHF: absolute ID (AID) — 43%, functional ID (FID) — 19%, anemia without ID — 38%. In the treatment group, an increase in hemoglobin (Hb, $p < 0.002$), hematocrit (Ht, $p < 0.001$), mean corpuscular volume (MCV, $p < 0.002$) and serum ferritin (SF, $p < 0.05$), in the Comparison group only Ht, $p < 0.01$, and the greatest increase in Hb was detected in patients with SF < 30 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.002$). **Conclusion.** Anemia in CHF corresponds to the signs of anemia of chronic disease (ACD) with J, while J was detected in 62% of patients. The use of SI significantly increases erythrocyte counts and SF.

Key words: chronic heart failure; anemia; iron deficiency syndromes; iron deficiency; ferritin; erythropoietin; hepcidin; sucrosomal iron.

For citation: Gurkina A.A., Stuklov N.I., Kislyj N.D., Gimadiev R.R., Strel'nikov A.A. New possibilities of pathogenetic correction of anemia in chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):387–394.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-387-394>

For correspondence: Nikolay I. Stuklov — e-mail: stuklovn@gmail.com

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

Анемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является серьезной проблемой, по данным различных публикаций, она составляет 7–79% [1, 2]. Распространенность этой патологии увеличивается с повышением функционального класса (ФК) ХСН: от 8–33% при I–II классах, до 19–80% при III–IV классах [3, 4]. В ряде работ дефицит железа (ДЖ) как основная причина анемии определен у 21% пациентов, дефицит других факторов составил 8%, иные причины выявлены у 13% больных, причем лидирующие позиции отданы анемии хронической болезни (АХБ) — 58% [5, 6]. По другим данным, анемия расценивалась как железодефицитная (ЖДА) у 24–40% пациентов, как B_{12} -дефицитная у 4–7%, и у 46–69% она соответствовала критериям АХБ [7]. Из вышеперечисленного можно сделать вывод, что наиболее значение в развитии анемии при ХСН отводится воспалению и фактору ДЖ.

Анемия усугубляет тяжесть течения ХСН, снижает эффективность базисной терапии, ухудшает прогноз, повышает частоту госпитализаций, увеличивает смертность больных [8]. На фоне анемии у пациентов с ХСН отмечается снижение работоспособности миокарда, усугубляется развитие его ишемии [7, 8].

Определяющую роль негативного влияния анемии на течение ХСН многие авторы связывают именно с ДЖ. На фоне ДЖ развивается дисфункция митохондрий и, как следствие, происходит нарушение активности энергетического обмена, нарушается кислород-связывающая функция гемсодержащего белка миоглобина, что в свою очередь приводит к прогрессированию неэффективности работы сердечной мышцы [8, 9]. Существует доказанная связь между анемией, ДЖ и снижением сердечного выброса, гипертрофией и дилатацией левого желудочка, наоборот, нормальный уровень железа ассоциируется с повышением выносливости и аэробной способности [7–9]. По другим данным, неблагоприятный прогноз, связанный с ДЖ, определялся даже вне зависимости от наличия анемии [10]. ДЖ доказанно влияет на увеличение смертности у пациентов с ХСН. Из указанных данных следует, что ДЖ влечет за собой менее благоприятный прогноз, чем анемия [7–11]. На сегодняшний момент известно, что анемия в сочетании с ДЖ — это крайне негативное состояние для пациента с ХСН.

Нарушения кроветворения и развитие ДЖ у больных ХСН обусловлены сочетанием нескольких основных механизмов:

- формированием абсолютного ДЖ (АДЖ), что может быть следствием скрытых кровотечений и мальабсорбции;
- развитием функционального ДЖ (ФДЖ), которое происходит на фоне воспаления и перераспределения железа из крови в депо под воздействием гепцидина;
- нарушением эритропоэза, которое связано с неадекватной продукцией эндогенного эритропоэтина (ЭПО) при воздействии провоспалительных цитокинов, характерное для АХБ [7, 12].

Указанные железодефицитные синдромы (ЖДС) характеризуются гипо-/нормохромной/микро-/нормоцитарной анемией с низкими показателями сывороточного железа (СЖ) и коэффициентом насыщения трансферрина железом (НТЖ) менее 20% [3, 7]. Для АДЖ помимо указанных признаков критериями являются ферритин сыворотки (ФС) менее 100 мкг/л, повышение общей железосвязывающей способности (ОЖСС), уровня растворимых рецепторов к трансферрину (РРТ), трансферрина (ТР), эндогенного эритропоэтина (ЭПО), причем ФС менее 30 мкг/л (соответствующий классической ЖДА) при ХСН классифицируется как тяжелый АДЖ (тАДЖ). ФДЖ определяют при ФС 100–300 мкг/л, низком содержании ТР, повышенном содержании С-реактивного белка (СРБ) и гепцидина, неадекватно низких показателях ЭПО. Такие нарушения характеризуют типичную картину АХБ, причем часто она может протекать как изолированное нарушение эритропоэза без ДЖ [3, 7, 13–16].

В настоящее время коррекция ДЖ является самой распространенной опцией в лечении анемии у больных ХСН, при этом обычно используется парентеральное введение препаратов железа. При адекватном проведении ферротерапии с использованием карбоксимальтозата железа получены результаты, характеризующиеся увеличением пикового потребления кислорода, функциональной адаптации пациентов, уменьшением ФК ХСН [17, 18]. В отечественных клинических рекомендациях по лечению анемии при ХСН парентеральные формы железа должны применяться при лечении анемии, связанной с АДЖ и ФДЖ [18]. Основным требованием к проведению внутривенных инфузий железа является необходимость обязательного исследования ФС и применения только в условиях стационара, что ограничивает его рутинное использование.

При лечении классическими пероральными препаратами железа (ПЖ) также получены данные об увеличении содержания СЖ и концентрации гемоглобина (Hb), увеличении фракции выброса миокарда левого желудочка, росте толерантности к физическим нагрузкам, хотя они неоднозначны [19]. Есть исследования, показывающие, что использование ПЖ приводит к значимому подъему показателей Hb, СЖ, НТЖ и ФС, но не оказывает значимых изменений на течение и прогноз ХСН [20].

В связи с указанными проблемами представляет большой интерес новая пероральная форма сукусомального железа (SI). Она обладает нечувствительностью к уровню воспаления и количеству гепцидина в крови, что связано с особым механизмом абсорбции, подобным всасыванию жирорастворимых витаминов. Связываясь со специфическими М-клетками, препарат проникает в лимфатические протоки на всем протяжении тонкой кишки, что обеспечивает высокую биодоступность, позволяет значимо повышать уровень СЖ даже в случаях поражения двенадцатиперстной кишки. Имея высокую тропность к трансферрину (в составе содержится пиррофосфат трехвалентного железа), молекулы металла полностью связываются с ним, обеспечивая полноцен-

ную доставку железа всем клеткам организма независимо от регулирующих патологических воспалительных процессов. Помимо высокой эффективности, SI является более безопасным, так как не проникает и не накапливается в эритроцитах, используется в небольших дозах (60 мг в день, что является оптимальной дозой по многим опубликованным исследованиям) перорально в течение 3 мес. и поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [7].

Несмотря на наличие клинических рекомендаций и ряда медицинских исследований, до сих пор не решен вопрос об оптимальном подходе к коррекции ДЖ у больных ХСН, возможности использования инновационного метода лечения с применением SI.

Цель

Оценить возможности использования препаратов железа с гепцидин-независимым механизмом всасывания в зависимости от характеристик обмена железа, эритропоэза и уровня воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией.

Материал и методы

В исследование включили 68 пациентов (общая группа) с диагнозом ХСН и анемией, находившихся в стационаре или обратившихся амбулаторно по поводу декомпенсации ХСН. Медиана возраста составила 78,5 (67–83) года, из них 37 (54%) пациентов женского пола и 31 (46%) — мужского пола, большинство представлено больными IIА стадией ХСН (57%) II ФК ХСН (85%).

Исследование проводили на базе городской клинической больницы им. С.С. Юдина г. Москвы во 2-м и 4-м кардиологическом, в 3-м терапевтическом и в 1-м поликлиническом отделении. В ходе исследования проведен ряд анализов в лаборатории ООО «Евротест».

Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ от 2020 г. [18].

1. Стадии ХСН устанавливали по отечественной классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско.

2. ФК ХСН определяли согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

3. Для оценки наличия сердечной недостаточности применяли концевой натрийуретический пептид (NT-proBNP).

Диагноз анемии устанавливали согласно критериям ВОЗ по уровню гемоглобина у мужчин менее 130 г/л, у женщин — менее 120 г/л.

Критерии включения: пациенты, не получающие препараты железа до исследования в течение 3 мес.

Критерии исключения: тяжелая и острая анемия; доказанные причины анемии (заболевания желудочно-кишечного тракта, кровотечения, мальабсорбция и т.д.); системные воспалительные, онкологические, аутоиммунные, инфекционные заболевания; заболевания почек, хроническая болезнь почек III и более стадии; заболевания крови; пациенты с III стадией ХСН, IV ФК ХСН по NYHA.

Оценку параметров анемии проводили в общей группе больных до начала лечения ХСН. Для получения основных характеристик анемии использовали эритроцитарные показатели клинического анализа крови: Hb, количество эритроцитов (RBC), гематокрит (Ht), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средний объем эритроцитов (MCV), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Для оценки нарушения обмена железа изучили биохимические показатели: ФС, СЖ, ТР, РРТ, ОЖСС. Активность эритропоэза оценивали по показателю ЭПО. Степень системного воспаления и его влияние на обмен железа определяли по содержанию СРБ и гепцидина.

С целью выявления отличий в характеристиках анемии разделили общую группу на пациентов с АДЖ (ФС < 100 мкг/л), ФДЖ (ФС 100–300 мкг/л и НТЖ < 20%) и остальных больных (анемия без ДЖ). Отдельно рассмотрели разницу в показателях тАДЖ (ФС < 30 мкг/л) и нетяжелого АДЖ (нТАДЖ, ФС 30–100 мкг/л).

Для оценки результатов лечения анемии с использованием препаратов железа использовали 56 больных, результаты которых удалось отследить через 3 мес. Их разделили на две группы: 30 больных — группа лечения (критерием отбора в группу было наличие добровольного информированного согласия) — часть общей группы, которая получала стандартную терапию ХСН в сочетании с препаратами железа, и 26 пациентов — группа сравнения — часть общей группы, которая получала только стандартную терапию ХСН. Для исследования зависимости прироста эритроцитарных показателей от уровня ФС, группу лечения разделили на пациентов с тАДЖ и нТАДЖ.

В качестве препаратов железа использовали новую пероральную форму SI, обладающую гепцидин-независимым механизмом всасывания с высокой биодоступностью и оптимальной переносимостью. Назначали по 30 мг элементарного железа 2 раза в день в течение 3 мес.

Для терапии ХСН использовали единые стандарты вне зависимости от возраста и пола. Базисная терапия ХСН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы (с дополнительным назначением ивабрадина по показаниям), нитраты, диуретики, дигоксин, а также амиодарон при наличии желудочковых аритмий, пероральные антикоагулянты (при фибрилляции предсердий, внутрисердечном тромбозе), гепарин или низкомолекулярные гепарины (при венозных тромбозах), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (при постинфарктном кардиосклерозе и фракции выброса < 35%) и т.д. [18].

Результаты оценивали с помощью сравнения исследуемых показателей до и через 3 мес. после начала лечения между группой лечения и группой сравнения. Эти группы были не сопоставимы по уровню возраста, RBC, СЖ, НТЖ, СРБ, гепцидину, но равнозначны по Hb, MCH, MCV, СОЭ, ФС, ОЖСС, в дальнейшем, через 3 мес., динамику сравнивали по всем параметрам.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics-20. По-

лученные результаты представлены в виде $Me (Q_1-Q_3)$; $M \pm SD$. Для оценки использованы критерий непараметрический Вилкоксона и Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Шапиро–Уилка, критерий Стьюдента при доказанном параметрическом распределении, критерий Фридмана для установления степени различия между тремя зависимыми выборками. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Эритроцитарные показатели общей группы представлены в табл. 1, из которой следует, что анемия у данной категории больных в общем представляет собой нормохромную, нормоцитарную анемию легкой степени.

Показатели обмена железа, эритропоэза и маркеры воспаления общей группы, указанные в табл. 2, демонстрируют медиану НТЖ менее 20%, что соответствует ДЖ, нормальные показатели СЖ, ФС, РРТ и низкие зна-

Таблица 1

Медиана эритроцитарных показателей общей группы ($n = 68$), данные представлены в виде $Me (Q_1-Q_3)$

Показатели	Референсные значения	Медиана
Hb (г/л)	М: 126–174, Ж: 117–161	110 (102–117)
RBC ($\times 10^{12}/л$)	М: 3,9–5,8, Ж: 3,7–5,2	3,7 (3,5–4)
MCH (пг)	27–31	28 (24–30)
MCV (фл)	81–102	86 (80–110)

Примечание: Hb — гемоглобин; RBC — количество эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцитов.

чения ТР, что нехарактерно для ДЖ. Показатели ЭПО свидетельствуют о неадекватном эритропоэзе при данной анемии, высокие показатели СРБ и гепцидина о наличии системного воспаления и депонировании железа.

Характеристики эритроцитарных показателей, обмена железа, эритропоэза и воспаления в зависимости от варианта ДЖ (АДЖ, ФДЖ и анемия без ДЖ) представлены в табл. 3. Из таблицы следует, что частота вы-

Таблица 2

Медиана показателей обмена железа, эритропоэза и воспаления в общей группе ($n = 68$), данные представлены в виде $Me (Q_1-Q_3)$

Показатели	Референсные значения	Медиана
ФС (нг/мл)	Мужчины, 20–60 лет: 30–400 нг/мл Женщины, 17–60 лет: 13–150 нг/мл	167 (74–351)
СЖ (мкмоль/л)	5,83–34,5	8 (4–10)
ТР (г/л)	2,0–3,6 г/л	1,9 (1,6–2,4)
РРТ (мг/л)	М: 2,2–5,0, Ж: 1,9–4,4	3,8 (2,4–5,2)
НТЖ (%)	20–55%	17 (10–29)
ОЖСС (мкмоль/л)	45–76	41 (33–52)
ЭПО (мМЕ/мл)	4,3–29,0	15 (8–23)
СРБ (мг/л)	< 5	16 (5–45)
Гепцидин (нг/л)	< (60–85)	172 (75–484)

Примечание: НТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; РРТ — растворимые рецепторы трансферрина; СЖ — сывороточное железо; СРБ — С реактивный белок; ТР — трансферрин; ФС — ферритин сыворотки; ЭПО — эритропоэтин.

Таблица 3

Средние показатели возраста и медиана эритроцитарных показателей, обмена железа, эритропоэза и маркеров воспаления в общей группе больных относительно уровня ФС и НТЖ ($n = 68$), данные представлены в виде $Me (Q_1-Q_3)$; $M \pm SD$

Показатели	АДЖ ($n = 29$)	ФДЖ ($n = 13$)	Анемия без ДЖ ($n = 26$)	p I–III
Возраст (годы)	72 $\pm$ 14	78 $\pm$ 9	74 $\pm$ 15	0,5
NT-proBNP (пг/мл)	174 (88–1968)	807 (790–1607)	531 (283–657)	0,3
Hb (г/л)	111 (100–116)	101 (98–111)	114 (103–116)	0,5
RBC ($\times 10^{12}/л$)	3,7 (3,5–3,9)	3,5 (3,3–4,1)	3,6 (3,3–3,9)	0,7
MCH (пг)	28,4 (28–30,8)	27,8 (25,6–30,5)	28,8 (27,5–31)	0,09
MCV (фл)	86,4 (85–91)	81 (77,4–102)	87 (82–92)	0,9
СЖ (мкмоль/л)	15 (9–20)	12 (7–16)	12,7 (9–20)	0,4
ТР (г/л)	2,7 (2,1–3,1)	2,8 (1,9–3)	2,6 (2,2–2,3)	0,001
РРТ (мг/л)	3,8 (2,7–4,6)	6,6 (5–8,2)	2,4 (2–3,8)	0,007
НТЖ (%)	19 (13–26)	12 (12–14)	22 (22–24)	0,001
ОЖСС (мкмоль/л)	57 (45–65)	64 (37–67)	49 (48–51)	0,003
ЭПО (мМЕ/мл)	19 (10–23)	23 (22–24)	10 (9,9–11,2)	0,008
СРБ (мг/л)	3,7 (0,8–11,3)	11,1 (1,7–83,5)	4,3 (2,1–14,9)	0,01
Гепцидин (нг/л)	172 (139–228)	203 (202–204)	553 (364–641)	0,7

Примечание: в таблицах 3, 4, 5: АДЖ — абсолютный дефицит железа; Hb — гемоглобин; RBC — количество эритроцитов; NT-proBNP — концевой натрийуретический пептид; НТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; РРТ — растворимые рецепторы трансферрина; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцитов; СЖ — сывороточное железо; СРБ — С реактивный белок; ТР — трансферрин; ФДЖ — функциональный дефицит железа; ФС — ферритин сыворотки; ЭПО — эритропоэтин.

явления АДЖ составляет 43%, ФДЖ — 19%, анемии без ДЖ — 38%. Получена достоверная разница по параметрам ТР, РРТ, НТЖ, ОЖСС, ЭПО и СРБ, что отражает существенные различия в метаболизме железа в указанных группах. Причем в группе АДЖ были получены минимальные признаки влияния воспаления (минимальные показатели СРБ и гепцидина), в группе ФДЖ — данные о высокой потребности в железе и активации кроветворения (минимальное значение НТЖ, максимальные показатели ТР, РРТ, ОЖСС, ЭПО). В группе анемии без ДЖ зафиксирован минимум ЭПО и максимум гепцидина, что характеризует эту группу как типичную АХБ.

Как видно из табл. 4, между группами с АДЖ и ФДЖ не получено статистической разницы по всем изученным параметрам. А анемия без ДЖ по всем исследованным показателям статистически значимо отличается от состояний с ДЖ, что позволяет думать о другом патогенезе данного типа анемии.

В табл. 5 приведены сравнительные данные между тАДЖ и нтАДЖ, эритроцитарные показатели и параметры обмена железа, активности кроветворения и маркеры воспаления. По данным табл. 5 тАДЖ характеризует-

ся выраженной гипохромией и микроцитозом эритроцитов, значимым повышением ТР, РРТ, ОЖСС, ЭПО и более низкими показателями НТЖ и СРБ в отличие от группы с нтАДЖ. Полученные данные характеризуют тАДЖ как практически классическую ЖДА, однако клиническая эффективность классических препаратов железа в этой группе в связи с высоким уровнем гепцидина все равно вызывает сомнения.

Учитывая подавляющее количество АДЖ и ФДЖ в общей группе больных (62%), отсутствие вариантов, полностью соответствующих истинной ЖДА, предполагаемую низкую эффективность классических препаратов железа, в качестве следующего этапа провели исследование эффективности новой сукросомальной формы железа.

Изучили динамику эритроцитарных показателей и обмена железа в группе лечения и группе сравнения (табл. 6 и 7). В группе лечения отмечается достоверный прирост Нб, Нт, МСV и ФС, а в группе сравнения — только Нт, причем дельта прироста Нб в группе лечения составила 16,6 г/л (прирост Нб при эффективном лечении анемии должен быть более 10 г/л через месяц после начала лечения ЖДА [9]).

Таблица 4

Второй этап статистического анализа. Апостериорные сравнения между группами АДЖ, ФДЖ, без ДЖ с использованием критерия Манна–Уитни для множественных межгрупповых сравнений для непараметрических данных с формированием нового критического уровня значимости $p < 0,017$

Показатели	АДЖ–ФДЖ	ФДЖ без ДЖ	АДЖ без ДЖ
ТР (г/л)	0,5	0,02	< 0,001
РРТ (мг/л)	0,04	0,001	0,1
НТЖ (%)	0,09	< 0,001	0,01
ОЖСС (мкмоль/л)	0,9	0,009	0,002
ЭПО (мМЕ/мл)	0,03	0,003	0,1
СРБ (мг/л)	0,07	0,8	0,003

Таблица 5

Средние показатели возраста и медиана эритроцитарных показателей, обмена железа, эритропоэза и маркеров воспаления в общей группе больных с АДЖ относительно уровня ФС ($n = 29$), данные представлены в виде Ме (Q1–Q3); $M \pm SD$

Показатели	тАДЖ ($n = 12$)	нтАДЖ ($n = 17$)	p
Возраст (годы)	80 ± 9	65 ± 16	0,01
NT-proBNP (нг/мл)	1968 (70–2360)	174 (100–1098)	0,5
Нб (г/л)	111 (85–118)	115 (102–116)	0,9
RBC ($\times 10^{12}/л$)	3,7 (3,4–3,9)	3,6 (3,5–4)	0,7
MCH (пг)	27 (25–28)	30,8 (29–31,3)	0,001
MCV (фл)	83 (78–86)	87 (86–92)	0,008
СЖ (мкмоль/л)	20 (12–22)	15 (9–17)	0,4
ТР (г/л)	3 (2,7–3,3)	2,1 (1,9–3)	0,01
РРТ (мг/л)	4,4 (2,8–8,5)	3,5 (2,2–4,1)	0,06
НТЖ (%)	14 (7–34)	20 (16–26)	0,1
ОЖСС (мкмоль/л)	63 (57–67)	45 (41–61)	0,006
ЭПО (мМЕ/мл)	26 (19–112)	11 (8–23)	0,005
СРБ (мг/л)	2 (0,5–4)	5 (2–20)	0,03
Гепцидин (нг/л)	155 (110–224)	219 (142–360)	0,1

Таблица 6

Результаты эритроцитарных показателей в группе лечения ($n = 30$), данные представлены в виде $M \pm SD$, Me (Q1–Q3)

Параметры	До коррекции	Через 3 мес.	p
Hb (г/л)	105,9 $\pm$ 17,9	122,5 $\pm$ 19,9	0,002
Ht (%)	31,9 $\pm$ 4,6	37,6 $\pm$ 5,7	0,001
RBC ($\times 10^{12}/л$)	3,6 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,5	0,06
MCH (пг)	28,4 $\pm$ 2,7	29,7 $\pm$ 2,8	0,4
MCV (фл)	87,1 $\pm$ 7,3	90,8 $\pm$ 8,8	0,002
СОЭ (мм/час)	32,3 $\pm$ 15,1	28,4 $\pm$ 14,6	0,3
СЖ (мкмоль/л)	8 (7–10)	14 (10–18)	0,07
ФС (нг/мл)	106 (40–181)	117 (78–168)	0,05
ОЖСС (мкмоль/л)	49 (41–64)	50 (40–68)	0,5
НТЖ%	18 (11–22)	19 (12–24)	0,09
СРБ (мг/л)	4,7 (2,5–37)	4,6 (1,7–17)	0,06
Гепцидин (нг/л)	219 (149–553)	238 (169–558)	0,1

Примечание: в табл. 6, 7: p — уровень значимости по сравнению с исходным; Ht — гематокрит; Hb — гемоглобин; RBC — количество эритроцитов; НТЖ — насыщение трансферрина железом; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; СЖ — сывороточное железо; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С реактивный белок; ФС — ферритин сыворотки; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцитов.

Таблица 7

Результаты эритроцитарных показателей в группе сравнения ($n = 26$), данные представлены в виде $M \pm SD$, Me (Q1–Q3)

Параметры	До коррекции	Через 3 мес.	p
Hb (г/л)	110 $\pm$ 3	115 $\pm$ 5	0,06
Ht (%)	34 $\pm$ 5	37,1 $\pm$ 2,7	0,01
RBC ($\times 10^{12}/л$)	3,8 $\pm$ 0,3	4,6 $\pm$ 1,4	0,09
MCH (пг)	29 $\pm$ 3,3	29,7 $\pm$ 1	0,5
MCV (фл)	92 $\pm$ 6	93 $\pm$ 7,1	0,9
СОЭ (мм/ч)	33,7 $\pm$ 15	25,3 $\pm$ 13	0,8
СЖ (мкмоль/л)	13 (8–15)	9 (6–11)	0,8
ФС (нг/мл)	74 (27–128)	55 (24–98)	0,2
ОЖСС (мкмоль/л)	61 (45–67)	57 (43–67)	0,3
НТЖ%	25 (13–31)	29 (22–30)	0,06
СРБ (мг/л)	11 (1,7–30)	13 (0,4–33)	0,3
Гепцидин (нг/л)	228 (203–230)	228 (218–311)	0,1

Таблица 8

Зависимость прироста Hb от первоначального ФС ($n = 56$)

Показатели		ФС < 30 мкг/л	ФС 30–100 мкг/л	ФС > 100 мкг/л
Группа лечения ($n = 30$)	Количество больных	6	8	16
	Hb до лечения (г/л)	96 $\pm$ 28	113 $\pm$ 8	106 $\pm$ 13
	Hb через 3 мес. (г/л)	139 $\pm$ 21	119 $\pm$ 16	119 $\pm$ 20
	p	0,002	0,1	0,2
Группа сравнения ($n = 26$)	Количество больных	7	7	12
	Hb до лечения (г/л)	108 $\pm$ 20	109 $\pm$ 9	113 $\pm$ 11
	Hb через 3 мес. (г/л)	127 $\pm$ 2	118 $\pm$ 14	119 $\pm$ 16
	p	0,1	0,2	0,1

Примечание: p — уровень значимости по сравнению с исходным; Hb — гемоглобин; ФС — ферритин сыворотки. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Следующим этапом работы было сравнение эффективности ферротерапии в зависимости от уровня ФС (табл. 8). Виден достоверный прирост Hb только там, где имеет место тАДЖ, причем общая дельта прироста при ФС < 30 мкг/л составила 43 г/л, что подтверждает полученные ранее теоретические данные. При ФС более 30 мкг/л у больных в общей группе лечения и у всех пациентов из группы сравнения не получено достоверного прироста Hb.

Обсуждение

При обследовании общей группы больных выявлена анемия легкой степени с эритроцитарными индексами, показателями ФС и ЭПО, находящимися в рамках референсных значений, низкой медианой НТЖ, высокими значениями гепцидина и СРБ, что характеризует анемию при ХСН в целом как АХБ, протекающую с нарушением и обмена железа, и эритропоэза.

Количество больных с ДЖ составило 62%, с анемией без ДЖ — 38%. Причем анемия с АДЖ и ФДЖ характеризуются значимыми нарушениями обмена железа, схожими по степени его нарушения, и требуют одинакового лечения. Анемии без ДЖ представляют собой типичную АХБ. Таким образом, более половины больных анемией и ХСН нуждаются в назначении ПЖ.

Полученные данные позволяют выделить отдельную группу больных с ФС менее 30 мкг/л по признакам, наиболее схожим с ЖДА. Другие же формы ЖДС при ФС более 30 мкг/л соответствуют критериям АХБ с или без ДЖ (крайне высокие показатели не только гепцидина, но и СРБ, сниженное содержание ЭПО).

Стандартное лечение ХСН вне зависимости от назначения препаратов железа приводит к росту Ht. При использовании СИ в качестве патогенетической терапии анемии, связанной с высокими показателями гепцидина, в группе лечения, несмотря на отсутствие признаков классической ЖДА, получен значимый прирост не только эритроцитарных показателей, но и ФС, что позволяет рекомендовать данный метод для использования у больных с анемией и ХСН при АДЖ и ФДЖ. Более выраженный прирост Hb (на 43 г/л) получен у больных с тяжелым АДЖ, то есть в группе, где патогенез анемии максимально связан с ДЖ, что позволяет все-таки считать определение ФС до начала лечения важнейшим показателем, позволяющим прогнозировать будущий ответ на коррекцию анемии.

Выводы

1. Анемия при ХСН по общим параметрам является АХБ с ДЖ.

2. При АДЖ и ФДЖ характеристики анемии по всем исследованным показателям соответствуют друг другу, при анемии без ДЖ речь идет о другом патогенезе этого состояния.

3. ПЖ показаны 62% больных с АДЖ и ФДЖ в этой когорте.

4. Использование новых современных ПЖ, таких как СИ, позволило получить более значимый результат

по коррекции анемии и ДЖ, чем без использования таковых. При тАДЖ дельта увеличения Hb составила 43 г/л даже несмотря на высокие показатели гепцидина в этой категории больных.

5. СИ в дозе 1 капсула (30 мг элементарного железа) 2 раза в день в течение 3 мес. способствует эффективному лечению анемии и коррекции ДЖ у больных с ХСН и может быть рекомендовано для использования в широкой клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Захидова К.Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;58(1):25–31. DOI 10.18087/cardio.2018.1.10076. [Zahidova K.K. The choice of optimal therapy for the correction of anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *Cardiology*. 2018;58(1):25–31. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10076
- Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции. *Доктор.Ру*. 2019;2(157):31–36. [Tkachenko E.I., Borovkova N.Y., Buyanova M.V. Anemia in chronic heart failure: a look at the pathogenesis and ways of correction. *Doctor.Ru*. 2019;2(157):31–36. (In Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36
- Anand I.S., Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138.1:80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В., Венжега В.В. Анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиологический журнал*. 2019;59(4S):4–20. [Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanisheva I.V., Venzheha V.V. Anaemia and iron deficiency in chronic heart failure patients. *Kardiologiya*. 2019;59(4S):4–20. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2638
- Silverberg D.S., Wexler D., Schwartz D. Is correction of iron deficiency a new addition to the treatment of the heart failure? *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16.6:14056–14074. DOI: 10.3390/ijms160614056
- Ezekowitz J.A., O'Meara E., McDonald M.A. et al. Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(11):1342–1433. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.022
- Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рацион. *Фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):651–60. [Stuklov N.I. Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure. Ration. *Pharmacotherapy in cardiology*. 2017;13(5):651–60. (In Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660
- Рукавицын О.А. Анемии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016:250. [Rukavitsyn O.A. Anemia. 2nd ed., revised. and additional. M.: GEOTAR-Media. 2016: 250. (In Russian)]. ISBN 978-5-9704-4475-7
- Pozzo J., Fournier P., Delmas C. et al. Absolute iron deficiency without anaemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2017;110(2):99–105. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.06.003
- Wong C.C., Ng A.C., Kritharides L., Sindone A.P. Iron deficiency in heart failure: looking beyond anaemia. *Heart Lung Circ*. 2016;25(3):209–16. DOI:10.1016/j.hlc.2015.06.827
- Ponikowski P., Kirwan B.A., Anker S.D. et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895–1904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
- Lewis G.D., Semigran M.J., Givertz M.M. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure. *Circ. Heart Fail*. 2016;9(5):e000345. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.000345
- Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Полтаранина В.А., Барбараш О.Л., Рафф С.А., Космачева Е.Д., Эрлих А.Д. Комор-

- бидность при инфаркте миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):87–94. [Zykov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S., Poltaranina V.A., Barbarash O.L., Raff S.A., Kosmacheva E.D., Erlix A.D. Comorbidity in myocardial infarction complicated by acute heart failure. *Russian journal of cardiology*. 2020;25(7):87–94. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3427
14. Акимов А.В., Невская А.В., Милащенко А.И. Особенности анемии хронических заболеваний в терапевтическом стационаре. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2018;15(1):5–11. [Akimova A.V., Nevskaya A.V., Milashchenko A.I. Features of anemia of chronic diseases in a therapeutic hospital. *Bulletin of the Ural medical academic science*. 2018;15(1):5–11. (In Russian)]. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-5-11
 15. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология*. 2016;11(1):37–46. [Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases: some aspects of pathogenesis and ways of correction. *Oncohematology*. 2016;11(1):37–46. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46
 16. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Гитель Э.П., Беленков Ю.Н. Гепсидин и его связь с воспалением у пожилых и пожилых пациентов с анемией хронического заболевания, связанного с ХСН. *Кардиология*. 2018;(S2):4–11. [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;(S2):4–11. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2457
 17. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(1):125–133. DOI: 10.1002/ehf.823
 18. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
 19. Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):59–65. [Zykov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S. Association of multimorbidity with the risk of developing cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology Bulletin*. 2018;13(2):59–65. (In Russian)]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin201813259
 20. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Е.В. Шлякто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018:816. [Shlyakhto E.V. Cardiology. National leadership. Short edition. Ed. E. V. Shlyakhto. 2nd ed., revised. and additional. M.: GEOTAR-Media. 2018:816. (In Russian)]. ISBN: 978-5-9704-4387-3

Поступила 07.06.2023

Информированное согласие

Информация и соблюдение этических норм — пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Информация об авторах/Information about the authors

Гуркина Анна Андреевна (Gurkina Anna A.) — ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН, <https://orcid.org/0000-0003-4164-0058>

Стуклов Николай Игоревич (Stuklov Nikolaj I.) — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН, руководитель курса гематологии, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии, <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>
Кислый Николай Дмитриевич (Kislyj Nikolaj D.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН, <https://orcid.org/0000-0003-2988-2054>

Гимадиев Ринат Рашитович (Gimadiev Rinat R.) — заведующий клинико-диагностической лабораторией ООО «Евротест»; ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН, <https://orcid.org/0000-0002-9567-3317>

Стрельников Александр Андреевич (Strel'nikov Aleksandr A.) — врач — терапевт-гериатр медико-социального отделения ГБУ Социально-реабилитационный центр ветеранов им. В.Г. Михайлова ДТСЗН г. Москвы, <https://orcid.org/0009-0004-8647-2320>