

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК, ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Смирнова М.П.¹, Чижов П.А.¹, Баранов А.А.¹

¹ФБГОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ярославль, e-mail: msm76-743@yandex.ru

Приведены данные о распространенности анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), возможных механизмах развития анемии у этих пациентов. Проанализирован уровень С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ХСН на фоне анемии и латентного дефицита железа. Проведена оценка эритроцитарных индексов: среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания (MCH) и концентрации (MCHC) гемоглобина в эритроците, распределения эритроцитов по объему (RDW). Изучены показатели обмена железа у пациентов с ХСН в зависимости от уровня СРБ, наличия дефицита железа и анемии: уровень сывороточного железа, ферритин, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина железом. Анемия легкой степени наблюдается у 23% больных с ХСН. У 34% пациентов с ХСН отмечается повышение СРБ. У 70% пациентов с ХСН выявлен дефицит железа. У лиц с повышенным СРБ увеличивается RDW и уменьшается насыщение трансферрина железом. При анемии у пациентов с повышенным СРБ отмечается значительно более низкое содержание ферритина, чем у лиц с нормальным уровнем СРБ, что свидетельствует о более значительном истощении тканевых запасов железа у данных пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, железо, ферритин, трансферрин, С-реактивный белок, эритроцитарные индексы, дефицит железа.

C-REACTIVE PROTEIN, PARAMETERS OF IRON METABOLISM AND ERYTHROCYTE INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Smirnova M.P.¹, Chizhov P.A.¹, Baranov A.A.¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, e-mail: msm76-743@yandex.ru

The article presents data on the prevalence of anemia in patients with chronic heart failure (CHF), possible mechanisms of anemia in these patients. The level of C-reactive protein (CRP) was analyzed in patients with CHF who had anemia and latent iron deficiency. Erythrocyte indices were studied, such as the mean volume of erythrocyte (MCV), mean cell hemoglobin (MCH) and mean cell hemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution width (RDW). Iron parameters were studied in patients with CHF depending on the value of CRP, iron deficiency and anemia. Serum iron levels, ferritin, transferrin, and transferrin saturation were investigated. Mild anemia is observed in 23% of patients with CHF. CRP was elevated in 34% of patients with CHF. Iron deficiency was found in 70% of patients with CHF. In patients with elevated CRP increased RDW and reduced transferrin saturation. In patients with anemia with an increased level of CRP indicates a significant lower levels of ferritin compared with patients with normal CRP levels. These figures confirm a significant depletion of tissue iron stores in these patients.

Keywords: chronic heart failure, anemia, iron, ferritin, transferrin, C-reactive protein, erythrocyte indices, iron deficiency.

Актуальность проблемы: распространенность анемии у пациентов с ХСН, по данным амбулаторных реестров, варьирует от 14% до 56%, у пациентов стационаров - от 14% до 61%, в зависимости от критериев диагностики анемии [1]. Актуальность данной проблемы обусловлена негативным влиянием анемии на прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которое было продемонстрировано в большом числе исследований. Анемия ухудшает качество жизни пациентов с ХСН, увеличивает частоту госпитализации и риск смертности независимо от возраста, пола, наличия сахарного диабета (СД) и ФК СН [2; 3].

Механизмы развития анемии при ХСН различны. Наиболее часто при ХСН встречаются анемия из-за дефицита железа (ДЖ) и анемия хронических заболеваний (АХЗ). ДЖ у пациентов с ХСН может быть связан со снижением потребления пищи (сердечная кахексия) [4], синдромом мальабсорбции [5], микрокровотечением из-за использования аспирина в профилактических целях. Железо участвует в энергетическом метаболизме, образовании активных форм кислорода и АТФ, пролиферации клеток, мышечном сокращении. В экспериментальных исследованиях на животных была показана возможность непосредственного влияния ДЖ на диастолическую функцию, провоцирование сердечной недостаточности, дилатации и фиброза миокарда, уменьшение уровня циркулирующего эритропоэтина и активацию воспаления [6]. Негативное влияние на прогноз при ХСН может оказывать дефицит железа без анемии [7]. В исследовании Е.А. Jankowska [8] при проспективном наблюдении лиц с ХСН в течение 3 лет группа пациентов с ДЖ показала значительно меньшую выживаемость по сравнению с пациентами с нормальным уровнем железа вне зависимости от наличия анемии; при этом ДЖ был выявлен у 32% пациентов без анемии.

АХЗ по распространенности занимает 2-е место среди анемий после ЖДА. Характерной чертой этого типа анемии является сочетание пониженного уровня железа сыворотки с достаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе [9], в связи с чем было предложено еще одно название - «железодефицитная анемия с ретикулоэндотелиальным сидерозом». СРБ, как высокочувствительный маркер воспаления, может использоваться для оценки вялотекущего воспалительного процесса у лиц с АХЗ.

Цель работы: изучить уровень СРБ, показатели обмена железа и эритроцитарные индексы у пациентов с ХСН на фоне гипертонической болезни и ИБС в терапевтическом стационаре.

Материалы и методы: обследовано 209 больных с ХСН разного функционального класса, в возрасте от 46 до 83 лет, средний возраст $71,79 \pm 7,44$ года, 53 мужчины (М) и 156 женщин (Ж). Все пациенты находились на лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 1» г. Ярославля по поводу ухудшения течения ИБС и/или гипертонической болезни и нарастания симптомов ХСН. У всех больных проводили клиническое обследование, тест 6-минутной ходьбы, общий анализ крови на гематологическом анализаторе МЕК 6500 (Япония) с определением количества эритроцитов (RBC) в $10^{12}/л$, уровня гемоглобина (HGB) в г/л, гематокрита в %, эритроцитарных индексов – среднего объема эритроцита (MCV) в фл, среднего содержания (MCH) в пг и концентрации (MCHC) в г/л гемоглобина в эритроците, распределения эритроцитов по объему (RDW) в % и в абсолютных значениях в пг. На гематологическом анализаторе SAPPHIRE-400 (Япония)

определяли уровень мозгового натрийуретического пептида в пг/мл, уровень железа (Fe) в мкмоль/л, ферритина (FER) в мкг/л, трансферрина (TRF) в г/л, СРБ в г/л высокочувствительным методом в сыворотке крови фотометрическим методом по конечной точке. Процент насыщения трансферрина железом (STRF) рассчитывали по формуле:

$$\text{STRF} = (\text{железо сыворотки, мкмоль/л} \times 398) / \text{трансферрин, мг/дл}$$

Забор крови для исследований проводили утром натощак на следующий день после поступления. Анемию диагностировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ (уровень гемоглобина у мужчин менее 130 г/л, у женщин менее 120 г/л). О наличии дефицита железа судили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 [10] на основании снижения уровня ферритина сыворотки крови менее 100 мкг/л или ферритина в диапазоне от 100 до 299 мкг/л и насыщения трансферрина менее 20%. Всем больным регистрировали ЭКГ и проводили ЭХО-КС на аппарате экспертного класса GE WIWID-7.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы Statistica 10.0 с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрических методов, коэффициентов корреляции. За уровень значимости принят $p < 0,05$.

Результаты: согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) у 60 (28,6%) пациентов диагностирован II функциональный класс (ФК) ХСН, у 103 (49,2%) – III ФК, у 46 (22%) - IV ФК. Средние значения эритроцитарных индексов, показателей обмена железа и СРБ при разных классах ХСН представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели обмена железа, СРБ и эритроцитарные индексы у пациентов с ХСН в зависимости от ФК ХСН

	ФК II, N=60	ФК III, N=103	ФК IV, N=46	p		
				II-III	III-IV	II-IV
СРБ, г/л	3,99±3,10	5,35±4,60	5,95±4,74			0,03
Fe, мкмоль/л	17,94± 7,79	15,69± 7,23	12,54±6,83	0,064	0,01	0,0004
FER, мкг/л	89,05±67,66	80,37±64,64	72,07±53,16			
TRF, г/л	1,96± 0,39	1,95± 0,42	2,00±0,51			
STRF, %	36,58±13,79	32,30±14,21	26,07±16,04	0,062	0,01	0,0004
RBC, 10 ¹² /л	4,54±0,55	4,56±0,63	4,43±0,64			
HGB, г/л	134,68±16,49	132,83±18,35	126,30±17,58		0,04	0,014
HCT, %	37,71±5,00	38,01±5,26	37,25±5,67			

MCV, фл	82,97±8,41	83,65±8,71	84,43±7,98			
MCH, п/г	29,77±2,52	29,26±3,05	28,68±3,11			
MCHC, г/л	357,40±21,83	350,71±25,06	340,65±23,90		0,02	0,0004
RDW, %	13,14±1,27	13,59±1,92	14,70±2,47		0,01	0,0006
RDW, фл	61,89±6,80	62,02±10,15	66,92 9,08			

По мере прогрессирования ХСН от II к IV ФК наблюдалось достоверное снижение уровня сывороточного Fe, STRF, HGB, MCHC и RDW в %. Уровень FER в среднем у пациентов с ХСН с любым ФК соответствовал ДЖ.

В таблице 2 представлены значения СРБ, показателей обмена железа, эритроцитарных индексов у мужчин и женщин.

Таблица 2

Показатели обмена железа, СРБ и эритроцитарные индексы у мужчин и женщин с ХСН

	Женщины, N=156	Мужчины, N=53	p
СРБ, г/л	5,14±4,54	4,94±4,60	
Fe, мкмоль/л	15,55±7,19	16,04±8,55	
FER, мкг/л	76,15±57,35	98,04±77,16	0,0348
TRF, г/л	1,96±0,42	1,96±0,45	
STRF, %	31,79±14,13	33,65±17,03	
RBC, 10 ¹² /л	4,51±0,56	4,57±0,76	
HGB, г/л	131,05±16,44	134,7±21,45	
HCT, %	37,36±5,04	38,97±5,78	
MCV, фл	83,04±7,94	85,39±9,70	
MCH, п/г	29,19±2,77	29,56±3,40	
MCHC, г/л	351,72±24,47	346,69±24,53	
RDW, %	13,66±2,03	13,98±1,91	
RDW, фл	62,19±9,12	65,48±9,14	

Уровень FER у женщин был достоверно меньше, чем у мужчин, и соответствовал ДЖ.

В зависимости от уровня СРБ пациенты были разделены на 2 группы. У 73 человек (34%, 55 Ж и 18 М) уровень СРБ был повышен (вСРБ, группа 1) и составил 10,18 ±2,92 г/л, что свидетельствует о наличии воспаления и позволяет предполагать у этих пациентов АХЗ или АХЗ в сочетании с ЖДА. У 137 пациентов (101 Ж и 36 М) уровень СРБ был в пределах нормы (нСРБ, группа 2). Средние значения СРБ, показателей обмена железа и эритроцитарные индексы по этим группам представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели обмена железа, СРБ и эритроцитарные индексы у пациентов
с ХСН в зависимости от уровня СРБ

	Группа 1, N=73	Группа 2, N=137	p
СРБ, г/л	10,18±2,92	1,91±1,28	0,004
Fe, мкмоль/л	14,81±6,89	15,93±7,36	
FER, мкг/л	80,52±65,67	84,00±65,51	
TRF, г/л	2,05±0,40	1,94±0,38	0,057
STRF, %	29,38±13,72	33,64±15,36	0,004
RBC, 10 ¹² /л	4,44±0,65	4,56±0,58	
HGB, г/л	129,64±18,66	133,21±17,31	
HCT, %	36,94±5,06	38,19±5,32	
MCV, фл	83,76±9,35	83,53±7,94	
MCH, пг	29,30±3,18	29,27±2,80	
MCHC, г/л	348,987±25,19	351,29±24,20	
RDW, %	14,34±2,24	13,39±1,76	0,004
RDW, фл	66,90±10,97	60,83±7,27	0,000

У пациентов с высоким СРБ, по сравнению с лицами с нСРБ, отмечалось достоверное снижение STRF. Кроме этого, в группе с повышенным СРБ был достоверно выше показатель RDW в % и абсолютных значениях.

Как видно, в обеих группах средний уровень FER был <100 мкг/л. В 1-й группе FER <100 мкг/л диагностирован у 48 пациентов (66% от группы, средний уровень FER 44,79±26,85 мкг/л). Во 2-й группе уровень FER <100 мкг/л диагностирован у 93 больных (67%, средний уровень 48,09±28,00 мкг/л).

Число пациентов с ДЖ, определенным по FER <100 мкг/л и/или STRF <20% в первой группе составило 49 (67%), во второй - 98 (71%). Средние значения СРБ, показателей обмена железа и эритроцитарные индексы по группам с ДЖ в зависимости от уровня СРБ представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели обмена железа, СРБ и эритроцитарные индексы у пациентов
с ХСН в зависимости от уровня СРБ и ДЖ

	Группа с вСРБ и ДЖ, N=49	Группа с нСРБ и ДЖ, N=98	P

СРБ, г/л	10,51±2,83	1,73±1,21	0,000
Fe, мкмоль/л	13,60±6,55	14,96±7,17	
FER, мкг/л	2,10±0,44	1,99±0,40	
TRF, г/л	47,34±32,02	52,55±34,38	
STRF, %	26,41±13,19	30,91±15,21	0,078
RBC, 10 ¹² /л	4,40±0,61	4,57±0,53	
HGB, г/л	126,87±18,01	131,87±17,26	
HCT, %	36,42±5,19	37,69±5,17	
MCV, фл	83,34±9,20	82,37±8,25	
MCH, пг	29,00±3,24	28,76±2,92	
MCHC, г/л	348,93±28,58	350,57±25,66	
RDW, %	14,40±2,51	13,34±1,87	0,04
RDW, фл	68,03±11,67	60,36±7,36	0,000

У пациентов с ДЖ с вСРБ отмечалось достоверное увеличение RDW и тенденция (p=0,078) к уменьшению STRF по сравнению с лицами с ДЖ с нСРБ.

Анемия легкой степени, согласно критериям ВОЗ, диагностирована у 49 больных с ХСН (23% от всей группы, 29 женщин и 20 мужчин). У пациентов с ХСН II ФК анемия встречалась у 3 (5%), с ХСН III ФК - у 14 (12,8%), а у лиц с ХСН IV ФК - у 12 (30%), что достоверно чаще (p=0,02) по сравнению с II ФК и III ФК. В группе пациентов с анемией RBC составило $3,92 \pm 0,60 \times 10^{12}/л$, HGB – $107,65 \pm 11,36$ г/л. Достоверных отличий числа эритроцитов в среднем по группам с разными ФК не установлено, уровень гемоглобина при 4 ФК ХСН достоверно ниже, чем при 2 и 3 ФК - $112,63 \pm 17,57$ г/л против $134,68 \pm 16,48$ г/л и $132,83 \pm 18,34$ г/л соответственно.

В группе пациентов с повышенным СРБ анемия выявлена у 22 (30%) обследованных, в группе с нСРБ у 27 (19%). У всех пациентов с выявленной анемией уровень HGB соответствовал легкой степени (>90 г/л). Уровень Fe был ниже нормы (<12,5 мкмоль/л) в группе с высоким СРБ и анемией. В таблице 5 представлены средние значения СРБ, показателей обмена железа и эритроцитарные индексы по группам с анемией в зависимости от уровня СРБ.

Таблица 5

Показатели обмена железа, СРБ и эритроцитарные индексы у пациентов с ХСН и анемией в зависимости от уровня СРБ

	Группа с вСРБ и	Группа с нСРБ и	P
--	-----------------	-----------------	---

	анемией, N=22	анемией, N=27	
СРБ, г/л	10,78±5,42	2,04±1,49	0,00
Fe, мкмоль/л	11,13±2,84	12,65±6,63	
FER, мкг/л	2,127±0,48	1,96±0,62	
TRF, г/л	52,36±42,33	104,12±95,45	0,04
STRF, %	20,92±10,77	28,06±15,56	0,08
RBC, 10 ¹² /л	3,86±0,62	3,99±0,63	
HGB, г/л	107,36±9,36	111,0±11,90	
HCT, %	31,56±3,74	34,12±3,91	
MCV, фл	83,89±12,85	83,59±10,73	
MCH, п/г	28,44±4,67	29,07±3,95	
MCHC, г/л	339,27±22,15	348,75±35,89	
RDW, %	16,03±2,93	14,01±2,39	0,04
RDW, фл	70,00±14,55	57,26±12,18	

В группе пациентов с анемией с повышенным СРБ, в сравнении с нСРБ, достоверно ниже уровень FER (52,36±42,33 мкмоль/л против 104,12±95,45 мкмоль/л) и выше RDW, сохраняется тенденция к снижению STRF.

Выводы

1. На фоне нарастания ФК ХСН от II к IV отмечается достоверное снижение уровня сывороточного Fe, STRF, HGB, MCHC и RDW в %.
2. Повышение СРБ отмечается у 34% пациентов с ХСН.
3. У 70% больных с ХСН имеет место латентный дефицит Fe.
4. Повышение СРБ у больных с ХСН сопровождается увеличением RDW и уменьшением STRF.
5. Анемия легкой степени наблюдается у 23% больных с ХСН.
6. При анемии у пациентов с повышенным СРБ отмечается значительное более низкое содержание FER, чем у лиц с нормальным уровнем СРБ, что свидетельствует о более значительном истощении тканевых запасов железа у данных пациентов.

Список литературы

1. O'Connor C., Stogh W., Gheorghide M. Managing acute decompensated heart failure. Chapter 18. Anemia in acute and chronic heart failure. Taylor & Francis, 2005. P.273-300.

2. Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью // Рациональная терапия в кардиологии. 2017. № 13(5). С. 651-660.
3. He S.W., Wang L.X. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review // Congress Heart Fail 2009, 15 (3): 123-30
4. Rahman A., Jeejeebhoy K., Pisani B. et al. Malnutrition and cachexia in Heart Failure. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2015. V. XX. Number X. P. 1–12. DOI: 10.1177/0148607114566854.
5. King D., Smith M.L., Chapman T.J., Stockdale H.R., Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. Age and Ageing. 1996. V 25. P. 144-149.
6. Naito Y., Tsujino T., Matsumoto M., Sakoda T., Ohyanagi M., Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009. V. 296. P. 585-593.
7. Meneveau N., Schiele F., Seronde M.F., Descotes-Genon V., Oettinger J., Chopard R., Ecarnot F., Bassand J.P., Réseau de Cardiologie de Franche Comte. Anemia for Risk Assessment of Patients with Acute Coronary Syndromes. Am. J. Cardiol. 2009. Feb 15. V. 103 (4). P. 442–447.
8. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O., Ponikowska B., Borodulin-Nadzieja L., Banasiak W., Polonski L., Filippatos G., McMurray J.J., Anker S.D., Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur. Heart J. 2010. V. 31(15). P. 1872-1880.
9. 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. Jan 21. V. 107 (2). P. 223-25.
10. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. 2017. № 1(181). С. 7-81.